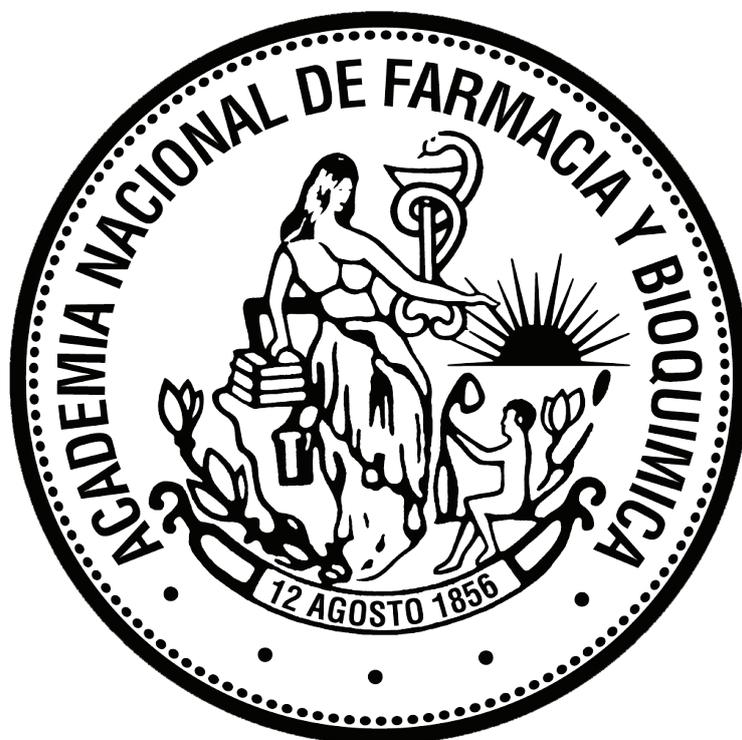


**ANALES
DE LA
ACADEMIA NACIONAL
DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**



2010

Año 2009 ISSN 1851-0612
Buenos Aires - Argentina

Las ideas que se exponen en los **ANALES** son de exclusiva responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente la opinión de la **Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.**

ANALES 2009



Fundada 1858

COMITE DE PUBLICACION

EDITORIAL BOARD

Editor:

Nacucchio, Marcelo C.

Miembros:

D'Aquino, Miguel

Baratti, Carlos M.

Caffini, Néstor O.

Díaz, Luis E.

Ióvine, Enrique

Mandrile, Eloy L.

Meda, Ronaldo

Roses, Otmaro E.

Rossi, Juan Pablo F.C.

Rubio, Modesto C.

Editada por la

**Academia Nacional
de Farmacia y Bioquímica**

Junín 956 - P.P.

Tel./fax: (011) 4964-8213

Buenos Aires

E-mail: acad@ffyb.uba.ar

Dirección Postal:

Junín 956 P.P.

1113 Buenos Aires - Argentina

<http://www.flyb.uba.ar/academia/infex.htm>

Diseño y composición laser:

MaiaPortnoy- tel.: 156-670-9768

La presente edición de
se terminó de imprimir en
Noviembre de 2010 en
MP, Malabia 2106 5ºD
Palermo
Ciudad de Buenos Aires

**ANALES DE LA ACADEMIA NACIONAL
DE FARMACIA Y BIOQUIMICA
AÑO 2010**

Editada por la
Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
Personería Jurídica Resol. Nº 1762-30/8/1968

CONSEJO DIRECTIVO 2010-2011

Presidente

Acad. Carlos M. Baratti

Vice-Presidente

Acad. Miguel Ángel Caso

Secretario General

Acad. Gabriel Mato

Prosecretario

Acad. Miguel D'Aquino

Tesorero

Acad. Ronaldo Meda

Protesorero

Acad. Eloy L. Mandrile

Vocales Titulares

Acad. Juan Pablo F.C. Rossi

Acad. Luis E. Díaz

Vocales Suplentes

Acad. Otmaro E. Roses

Acad. Modesto C. Rubio

Revisores de Cuentas

Acad. Alfredo A. Hager

Acad. José A. Santomé

Acad. Francisco Stéfano

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ACADEMICOS TITULARES

Acad. Sem M. Albonico	Acad. Miguel D`Aquino	Acad. Gabriel Mato
Acad. María Cristina Añón	Acad. Tomás de Paoli	Acad. Marcelo C. Nacucchio
Acad. Carlos M. Baratti	Acad. Luis E. Díaz	Acad. Edgardo Poskus
Acad. Mirta J. Biscoglio	Acad. Carlos H. Gaozza	Acad. Rubén V. D. Rondina
Acad. Alberto A. Boveris	Acad. Héctor I. Giuliani	Acad. Otmaro E. Roses
Acad. Carlos Bregni	Acad. Carlos Gotelli	Acad. Juan Pablo F. C. Rossi
Acad. Rodolfo Brenner	Acad. Gabriel O. Gutkind	Acad. Modesto C. Rubio
Acad. Néstor O. Caffini	Acad. Alfredo A. Hager	Acad. Salseduc, Marta
Acad. Clyde N. Carducci	Acad. Silvia Hajos	Acad. José Alberto Santome
Acad. Ricardo A. Caro	Acad. Mario A. Los	Acad. Daniel O. Sordelli
Acad. Miguel A. Caso	Acad. Eloy L. Mandrile	Acad. Francisco J. E. Stéfano
Acad. Osvaldo D. Castrelos †		Acad. Regina L. W. de Wikinski

ACADEMICOS EMERITOS

Acad. Bandoni, Arnaldo L.	Acad. Gilberto N. Dalesio †	Acad. Paladini, Alejandro C.
Acad. Chechile, Héctor M.	Acad. Gomez, Juan Carlos †	Acad. Rodríguez, Horacio B.
Acad. Chekherdemian, Mateo	Acad. Iribarren, Néstor †	Acad. Sanahuja, Juan Claudio
Acad. Coussio, Jorge D.	Acad. Ióvine, Enrique	Acad. Somaini, Antonio

ACADEMICOS CORRESPONDIENTES

ARGENTINA

Acad. Amat, Aníbal
Acad. Cabada, Marcelo O.
Acad. del V. Perdigón, Gabriela
Acad. Fay, Oscar H.
Acad. Fazio, Raúl C.
Acad. Limeres, Manuel
Acad. Lossa, Guillermo
Acad. Manzo, Rubén H.
Acad. Montecchia, Modesto P
Acad. Mottino, Aldo
Acad. Nadalin, Elsa María

Acad. Nicolini, Jorge O.
Acad. Orsingher, Otto
Acad. Pita Martín de Portela,
María Luz
Acad. Pechen, Ana María
Acad. Pérez, Hugo G.
Acad. Pesce de Ruiz Holgado, Aida
Acad. Riera, María Clelia
Acad. Salibian, Alfredo
Acad. Steinberg, Pablo
Acad. Squassini, Marcelo

BRASIL

Acad. Pimenta, Aluisio
Acad. Cavalcanti, Caio Romero
CHILE
Acad. Arancibia Orrego, Aquiles
Acad. Montes Guyot, Marco A
Acad. Morán Gana, Rosa I.
Acad. Quilhot Palma, Wanda.

COLOMBIA

Acad. Fleming Martínez Rodríguez

CUBA

Acad. Galvis, Ricardo
Acad. Zayas Bazan y Perdomo, Héctor

ECUADOR

Acad. Araoz, Julio F.
Acad. Goetchel, Eduardo

ESPAÑA

Acad. Francés Causapé,
María del Carmen
Acad. Adzet Porredón, Tomás
Acad. Zaragoza García,
Francisco
Acad. Mariño Hernández,
Eduardo
Acad. Ylla Catalá Genis, Miguel
Acad. Monge Vega, Antonio

ESTADOS UNIDOS

Acad. Barrio, Jorge R.
Acad. Brioni, Jorge D.
Acad. Grifenhagen, George B.

Acad. Miller, Lloyd
Acad. Nimni, Marcel E.

FRANCIA

Acad. Aiache, Jean Marc
Acad. Fleury, Paul
Acad. Soto, Carlos

ITALIA

Acad. Govoni, Stefano

MEXICO

Acad. Joseph-Nathan, Pedro

PANAMA

Acad. Sanchez, Ceferino

PARAGUAY

Acad. Berganza, Luis H.

PERU

Acad. Pareja, Bertha P.
Acad. Pérez, José Amiel

Acad. Quevedo Ganoza, Fernando

VENEZUELA

Acad. Andrade, José Luis

URUGUAY

Acad. Ares Pons, Jorge
Acad. Cano Marotta, Cayetano
Acad. de los Santos Carvallido, Cosme
Acad. Delbene Garate, Uberfil
Acad. Fagiolino, Pietro
Acad. Lombardo de Bertolaza, Raquel
Acad. Menes, Justo Emilio
Acad. Moyna, Patrick
Acad. Olmos Ferreira, Aníbal Alberto
Acad. Polla Bermúdez, Oscar
Acad. Royer Meicoso, Joaquín E.
Acad. Sahakian Erganian, Hayg

ACADEMICOS HONORARIOS**BRASIL**

Acad. de Oliveira, Evaldo

ESPAÑA

Acad. del Castillo Garcia, Benito
Acad. Mayor Zaragoza, Federico †
Acad. Portugal, María Teresa Miras
Acad. Reol Tejada, Juan M. †

ITALIA

Acad. Paoletti, Rodolfo

SUMARIO



ANALES 2010



Conferencias

La respuesta inmune: Un viaje a través del tiempo

Por Acad. Silvia E. Hajos 8

De la Inmunología Molecular a la Bioquímica Clínica.

Transitando el Cuadrante de Pasteur

Por Acad. Edgardo Poskus 11

Desde las enzimas de biotransformación hasta el transporte transmembrana.

Por Acad. Aldo D. Mottino..... 15

Farmacia y Sociedad

Por Acad. Marcelo L. D. Squassini 21

Farmacia como un todo

Por Acad. Manuel R. Limeres 23

On The Naproxen Hydrophobicity: A Thermodynamic Approach

Por Acad. Fleming Martínez 25



Premios Otorgados

Premio 2009: "FELIPE MANJÓN" Area Farmacotécnica

Encapsulación del Fármaco Antirretroviral Efavirenz en Nanotransportadores Poliméricos para la Optimización de la Farmacoterapia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Pacientes Pediátricos 28

Premio 2010: PREMIO “FRANCISCO CIGNOLI” Area Historia de la Farmacia y la Bioquímica

Rafael Cadórniga:

“La huella de un Gran Maestro de la Farmacia” 30

Premio 2010: PREMIO “JULIO ROSSIGNOLI” Area Físicoquímica

“Nuevo mecanismo de regulación descrito para la bomba de calcio de membrana plasmática por el citoesqueleto de actina” 41



154º Jornada Científica

“En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo” 43



Actividades Auspiciadas por la Académia

SAFE 47



Actividades Académicas 52



In Memoriam

Acad. Osvaldo D. Castrelos 68

Acad. Gilberto Dalesio 66



Conferencia de Incorporación

CONICET



La respuesta inmune: Un viaje a través del tiempo

Por Prof. Dra. Silvia E. Hajos
Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica



Antes de comenzar con mi exposición quisiera expresar algunas palabras en homenaje a los Académicos Titulares que ocuparon los sitios del área temática de Inmunología, Profesores Ricardo A. Margni y Osvaldo D. Castrelos, uno de los cuales voy a ocupar desde hoy.

Conocí al Prof. Margni en el año 1964 en que cursé la materia Inmunología de la carrera de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Desde 1965 en adelante, coincidiendo con mi ingreso a la cátedra, el Dr. Margni asumió como 1er Profesor Regular de Inmunología no solo de esta facultad sino del país, y contribuyó con su esfuerzo al crecimiento de dicha cátedra así como de otras cátedras de inmunología de diversas facultades y universidades del país que se fueron creando.

Entre sus múltiples actividades, fue el autor y editor del 1er libro de Inmunología escrito en español en el país, tarea que realizó por su gran vocación docente y para que los alumnos de bioquímica de esta facultad que cursaban la materia contaran con bibliografía adecuada en español para poder estudiar.

El Dr. Margni amaba esta facultad y la cátedra de Inmunología en particular, a la que dedicó todo su tiempo, repartido entre su excelente capacidad como docente e investigador. Después de mucho esfuerzo logró crear el Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU) en 1983, al que le consagró su vida y donde estuvo trabajando hasta el día previo a su muerte. Dicho Instituto hoy lleva su nombre y es una Unidad Ejecutora UBA-CONICET.

Así como conocí al Dr. Margni como alumna de esta facultad también conocí al Dr. Castrelos, que en ese entonces era el Jefe de Trabajos Prácticos de la nueva materia y posteriormente Profesor Adjunto, estando siempre junto al Dr. Margni apoyándolo y colaborando con sus funciones, especialmente a cargo de la organización de la docencia práctica. Si bien siempre tuvo su laboratorio de análisis clínicos, todos los días concurría a la facultad para resolver los numerosos problemas que se planteaban.

Mi respeto, agradecimiento y cálido recuerdo para ambos.

No es mi intención desarrollar una clase de Respuesta Inmune sino destacar el progreso del conocimiento en esta disciplina desde hace 200 años, ya que estamos festejando el bicentenario, y resaltar especialmente los avances ocurridos durante los últimos 50 años.

El Sistema Inmune constituye un mecanismo de defensa del organismo que ha evolucionado en forma tal para proteger al individuo de los diferentes patógenos que puedan agredirlo. Está formado por una serie de órganos, tejidos, células y moléculas que actúan en forma coordinada para cumplir esta función.

Una de las primeras referencias sobre la inmunidad se debe a Tucídides, el gran historiador de la Guerra del Peloponeso, quien en el año 430 a. C. y con motivo de describir una plaga en Atenas, describió que solo los que pudieran sobrevivir a la plaga no contraerían la enfermedad por segunda vez y podrían cuidar a los enfermos. Tuvieron que pasar alrededor de 2000 años para que el tema se retomara y convirtiera en algo aplicable a la medicina.

Los chinos y los turcos en el siglo XV tomaban las costras dejadas por las pústulas de enfermos con viruela, las que hacían inhalar o eran insertadas bajo la piel con una técnica llamada "variolation". En 1718 Lady Mary Montagu, la esposa del embajador británico en Constantinopla, aplicó este procedimiento a sus hijos. Dicha técnica fue perfeccionada posteriormente por E. Jenner en 1798.

Un poco de suerte y mucha observación llevaron a L. Pasteur a descubrir la primera vacuna contra el cólera. Pasteur logró cultivar la bacteria del cólera y demostró que pollos inyectados con esa bacteria desarrollaron cólera. Se fue de vacaciones y cuando regresó inoculó otro grupo de pollos con la bacteria que quedó en cultivo. Los pollos se enfermaron, pero para su sorpresa no se murieron sino que se curaron. Volvió a cultivar más bacterias para repetir el experimento pero como no tenía más pollos inoculó los que se habían curado descubriendo que no solo los pollos sobrevivieron sino que no se enfermaron. De esta forma se dio cuenta de que las bacterias atenuadas conferían protección y denominó a estas cepas atenuadas "vacunas" (del latín vacca) en honor a

Jenner que había trabajado inoculando el virus de la viruela bovina.

Estos experimentos, realizados alrededor de 1880, marcaron el comienzo de la Inmunología. En 1885 Pasteur vacunó al 1er individuo contra la rabia; si bien probó que la vacunación servía, recién en 1890 von Behring y Shibasaburo comenzaron a dilucidar los mecanismos de la inmunidad. Von Behring ganó el Premio Nobel de medicina en 1901, cuando él y Kitasato demostraron que el suero de animales previamente inoculados con difteria podía transferir inmunidad a animales no vacunados. Más adelante P. Ehrlich postuló que el componente activo del suero podía neutralizar toxinas así como lisar y aglutinar bacterias. En 1930 Kabat demostró que una sustancia denominada gamma globulina era la responsable de dicha actividad. Y como los anticuerpos circulaban en los humores de la denominó **inmunidad humoral**.

Previo a todo esto, el concepto de que había células involucradas en la respuesta inmune fue sugerido por Metchnikoff en 1883. Este sugirió que ciertos glóbulos blancos, que denominó fagocitos, podían englobar y eliminar microorganismos. En 1901 publicó su libro donde postuló la participación de los fagocitos como efectores de la respuesta inmune. Surgió así la controversia entre los que apoyaban el concepto de Metchnikoff de la **inmunidad celular** y los que apoyaban la inmunidad humoral. Recién a partir de 1940 se comenzó a prestar más atención al tema y en 1950 los **linfocitos** fueron identificados como las células responsables de conferir inmunidad humoral y celular. Poco tiempo después de descubrió que había dos clases de linfocitos, los linfocitos **T** derivados del timo, que mediaban la inmunidad celular y los linfocitos **B** (Bursa de Fabricius en las aves, posteriormente médula ósea en el humano) que mediaban la inmunidad humoral.

Entre 1900 y 1950 se trató de explicar la especificidad de los anticuerpos contra los antígenos con varias teorías, habiendo principalmente dos grupos, los que apoyaban las teorías instructivas y los que avalaban las selectivas. Finalmente se demostró que dentro de las selectivas, la teoría de la selección clonal, postulada por Burnet era la correcta, hecho que fue confirmado y avalado con posterioridad. Según esta teoría, un linfocito expresa receptores de membrana específicos para un antígeno preciso, y esta especificidad se determina previa al contacto con el antígeno.

Durante el siglo XX se han otorgado 20 Premios Nobel en temas relacionados con la Inmunología, entre ellos el conferido al Dr. César Milstein por el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales.

‡1901 E. A. Von Behring (*Alemania*) por sus trabajos sobre antitoxinas.

‡1905 R. Koch (*Alemania*) por su trabajos en tuberculosis.

‡1908 E. Metchnikoff (*Rusia*) y P. Ehrlich (*Alemania*) por sus trabajos sobre la inmunidad (fagocitosis/celular y humoral, respectivamente).

‡1913 C.R. Richet (*Francia*) por su trabajo sobre anafilaxia.

‡1919 J. Bordet (*Bélgica*) por sus descubrimientos sobre el sistema complemento.

‡1930 K. Landsteiner (*Austria/USA*) por el descubrimiento de los grupos sanguíneos humanos.

‡1951 M. Theiler (*Sud Africa*) por sus trabajos sobre fiebre amarilla.

‡1957 D. Bovet (*Italia/Suiza*) por sus descubrimientos sobre histamina y antihistamínicos.

‡1960 Sir F. McFarlane Burnet (*Australia*) y Sir P. Medawar (*Gran Bretaña*) por sus investigaciones sobre la tolerancia inmunológica.

‡1972 G. Edelman (*USA*) y R. Porter (*Gran Bretaña*) por su descubrimiento sobre la estructura de los anticuerpos.

‡1977 R. Yalow (*USA*) por el desarrollo del radioinmunoensayo para hormonas peptídicas.

‡1980 B. Benacerraf (*USA*), J. Dausset (*Francia*) y G.D. Snell (*USA*) por sus descubrimientos sobre los antígenos del CMH que regulan el reconocimiento antigénico.

‡1982 S. K. Bergstrom (*Suiza*), B. Samuelsson (*Suiza*) y J. R. Vane (*UK*) por sus descubrimientos sobre prostaglandinas.

‡1984 N.K. Jerne (*Dinamarca/Suiza*) por sus trabajos sobre la clonalidad de los linfocitos y control del sistema inmune (red idiotipo-anti idiotipo).

‡1984 G.J.F. Köhler (*Alemania/Suiza*) y C. Milstein (*Argentina/Gran Bretaña*) por el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales.

‡1987 S. Tonegawa (*Japón/USA*) por su descubrimiento sobre la recombinación genética de las inmunoglobulinas y la generación de la diversidad de los anticuerpos.

‡1990 J. Murray y E. Thomas (*USA*) por sus descubrimientos sobre el trasplante de órganos y su utilización en patologías humanas.

‡1996 P. Doherty (*Australia/USA*) y R. Zinkernagel (*Suiza*)

por sus descubrimientos sobre el reconocimiento dual y la restricción por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

‡1997 S.B. Prusiner (*USA*) por el descubrimiento de los priones como un nuevo causante de infección.

‡1999 G. Blobel (*USA*) por sus descubrimientos relacionados con la transducción de señales.

Quiero destacar la 1ª edición del Libro de Inmunología e Inmunología escrita por el Prof. R. Margni y publicado en 1972, de donde se transcribe textualmente “se procuró escribir en español un texto que pudiera ser útil y accesible no sólo a nuestros alumnos de la Carrera de Bioquímica que deben cursar Inmunología e Inmunología sino también a aquellos que deseen iniciarse en estas disciplinas y no dominen el idioma extranjero”.

Dicho libro fue dividido en 3 partes:

En la primera parte se describen los conceptos básicos teóricos de la Inmunología de aquellos tiempos. Se realiza un estudio de los antígenos, anticuerpos, complemento y sus mecanismos de interacción *in vivo* e *in vitro*. Además se incluye un capítulo sobre Alergia, otro sobre enfermedades autoinmunes y un tercero sobre bases inmunológicas del rechazo de injerto. Los fundamentos teóricos sobre el concepto de afinidad de los anticuerpos y los métodos para medir su **K_o** (constante de asociación intrínseca promedio), **n** (valencia) y **a** (factor de homogeneidad) fueron desarrollados en detalle.

En la segunda parte se hace una descripción detallada de los métodos serológicos e inmunológicos más importantes para la cuantificación de antígenos y anticuerpos.

Finalmente, en la tercera parte se describen las técnicas de uso frecuente en Inmunología en 1972.

Actualmente sabemos que la inmunidad posee dos grandes tipos de respuesta: la respuesta inmune innata que proporciona la primera línea de defensa contra la infección y la respuesta inmune adaptativa que no actúa hasta que no exista un reto específico dado por la entrada del agente agresor o antígeno. Casi todos los componentes de la inmunidad innata se encuentran listos para actuar antes del inicio de la infección y constituyen mecanismos de defensa que no son específicos para un patógeno en particular sino que incluyen componentes celulares y moleculares que reconocen estructuras de la superficie de los patógenos (patrones moleculares) compartidos por varios de éstos. Este reconocimiento se realiza a través de receptores para estos patrones que son compartidos por las diferentes células que participan de la respuesta innata.

La inmunidad adaptativa no actúa hasta que no penetra un antígeno en el organismo y responde al desafío con gran

especificidad y fundamentalmente con memoria (que constituye la base de la vacunación).

La Inmunología ha evolucionado enormemente durante el siglo pasado y la ciencia ha pasado de realizar experimentos simples con animales monitoreando la respuesta en anticuerpos y las reacciones inflamatorias a la identificación *in vitro*, enumeración y manipulación de los diferentes tipos celulares (1960-70), identificación de moléculas responsables del reconocimiento, comportamiento y función de las células (1980), hasta la manipulación genética *in vitro* e *in vivo* (1990). En función de ello, actualmente tenemos un conocimiento bastante claro de lo que ocurre cuando penetra un antígeno.

No existen dudas de que la respuesta inmune participa de numerosos procesos relacionados con la salud y también con la enfermedad, entre ellos:

- ‡Las Vacunas
- ‡Los procesos de Hipersensibilidad (Alergias)
- ‡Los Trasplantes
- ‡Las Patologías tumorales
- ‡Las Patologías autoinmunes
- ‡Las Inmunodeficiencias (entre ellas el SIDA)
- ‡Los Anticuerpos monoclonales, utilizados fundamentalmente en los Kits de diagnóstico

Sin embargo, y a pesar de los avances, todavía faltan algunas respuestas sobre la forma en que la expresión de ciertas moléculas puede modular los cambios en las células así como la forma en que se organiza, orquesta y regula la respuesta inmune sistémica en el organismo vivo.



Conferencia de Incorporación

De la Inmunología Molecular a la Bioquímica Clínica. Transitando el Cuadrante de Pasteur

Por Acad. Dr. Edgardo Poskus
Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

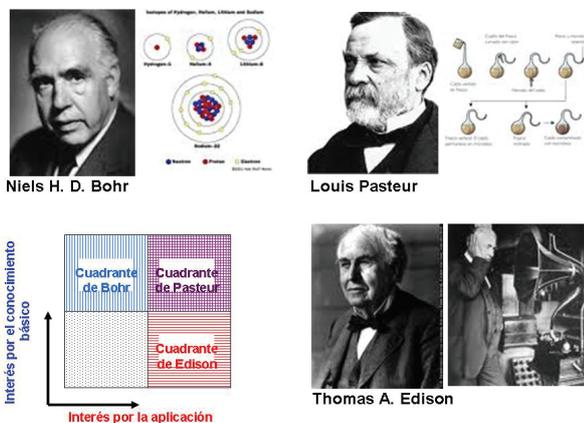
El título hace referencia a una serie de trabajos básicos, desarrollados a lo largo de muchos años, en el campo de la Inmunología Molecular y sus aplicaciones prácticas en el apoyo bioquímico de la Diabetología asistencial. Antes de adentrarnos en este tema, vemos que el copete del título hace referencia al “Cuadrante de Pasteur”, por lo cual nos referiremos brevemente a definirlo.

En un artículo de E. N Dvorkin, profesor Titular de la Facultad de Ingeniería de la UBA, editado en la revista de la Universidad de Buenos Aires, Encrucijadas #47 (agosto 2009), se cita al autor Donald E. Stokes quien propuso un esquema sobre el espacio de interrelación ciencia-tecnología (Figura 1). En un gráfico de coordenadas representaba en el eje de ordenadas el *Interés por el Conocimiento Básico* y en el eje de ordenadas el *Interés por la Aplicación*.

constituirían un híbrido soportado en las contribuciones básicas, con proyecciones aplicadas e innovativas de alto nivel (Cuadrante de Pasteur). El perfil reconocido de esas tres figuras históricas, cada una destacada en su especialidad, ilustra sobradamente lo que Stokes quiso describir.

Pues bien, la pretensión de nuestros desarrollos, un tanto inadvertidamente a lo largo de su curso, se inscribió en el Cuadrante de Pasteur, ya que relataremos una trayectoria mixta entre contribuciones de Biología Molecular básica, recostada sobre la Inmunología, y contribuciones prácticas con cierto impacto en la analítica de apoyo a la Diabetología asistencial, como una especialidad de la Bioquímica Clínica. En particular se trabajó con los antígenos involucrados y los anticuerpos inducidos en la enfermedad, denominados *marcadores* de la Diabetes Mellitus Autoinmune.

Fig. 1 Interrelación Ciencia-Tecnología

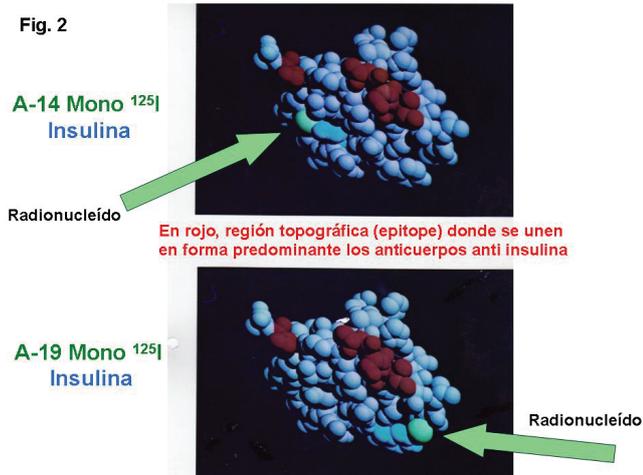


de las abscisas el *Interés por la Aplicación*. Quedaban así determinados 4 cuadrantes: 1) El más cercano al origen sería el de las aplicaciones estándar del área científico-técnica en cuestión (en nuestro caso sería la Bioquímica básica y sus aplicaciones actuales en Analítica Clínica); 2) El cuadrante inferior derecho es donde se ubicarían los desarrollos técnicos avanzados (Cuadrante de Edison); 3) El cuadrante superior izquierdo es donde se ubicarían los avances de la Ciencia básica o pura (Cuadrante de Bohr); El cuadrante superior derecho, en diagonal respecto del origen, es donde se produciría la articulación científico-tecnológica y ambas partes

El primer marcador, IAA

La historia comenzó en 1982 en el Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA) dependiente de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), ubicado en la Facultad de Ciencias Médicas.

Con la Dirección del Dr. Juan José Gagliardino en el CENEXA se implementó, por primera vez en nuestro país, la marcación radiactiva sitio-específica de la insulina con el radionucleído ¹²⁵I, lográndose la obtención de los denominados “Trazadores homogéneos Mono- ¹²⁵I-Insulina”. El trazador más conocido desde esos años se denomina “A14”, se dispone de él en la actualidad de fuentes comerciales y está indicado para la determinación sensible y precisa de los anticuerpos anti insulina (Figura 2). Por entonces y de manera un tanto artesanal, se dispuso en nuestro medio de un reactivo apto para medir la respuesta indeseada del Sistema Inmune (generación de anticuerpos anti insulina, IA) que con cierta frecuencia se desarrolla hacia la insulina inyectada con fines terapéuticos en los pacientes diabéticos (Figura 3).



Al año siguiente, 1983, apareció en la revista *Science* un artículo crucial (Palmer *JP et al*), referido a la existencia de autoanticuerpos anti insulina (IAA) en la circulación de los pacientes debutantes con diabetes tipo 1, antes que les fuese administrada la insulina esencial para su sobrevivencia. La disponibilidad del mismo trazador A14 recomendado, nos permitió implementar inmediatamente la técnica descrita por Palmer para determinar el marcador IAA dentro de estudios inmunológicos sobre la Diabetes de origen autoinmune.



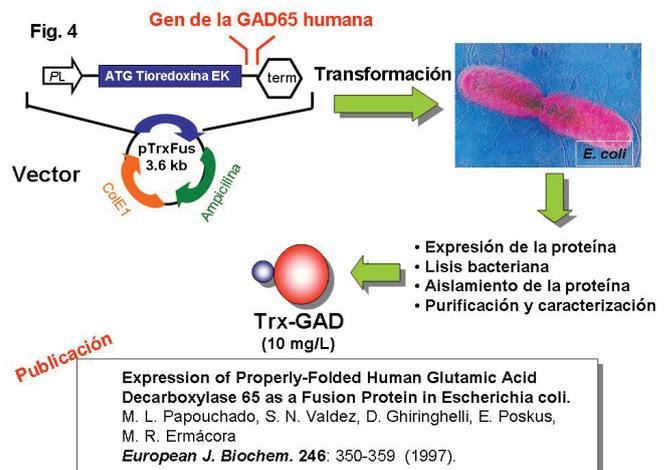
El segundo marcador, GADA

En el año 1985 nos trasladamos de la Plata a Buenos Aires, aceptando el ofrecimiento del Dr. Ricardo A. Margni para ocupar una posición docente en la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, y a la vez constituir un grupo nuevo de investigación en el Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), con dependencia compartida CONICET-UBA. En ese lugar se estableció desde entonces el Laboratorio de Inmunoendocrinología (LIE) que se ocupaba de líneas de trabajo sobre autoinmunidad en el modelo de las células somatotropas hipofisarias y su producto, la hormona de creci-

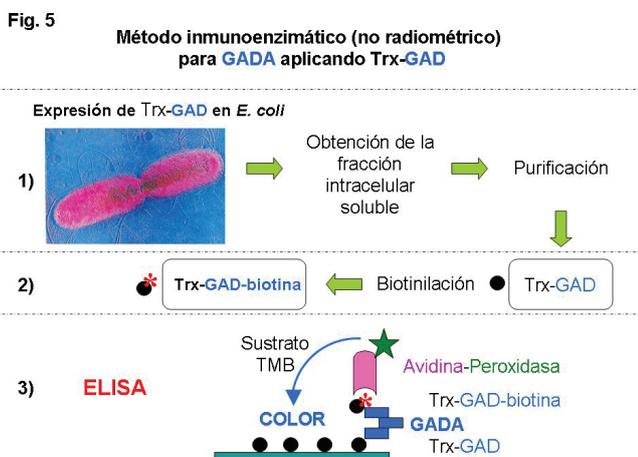
miento. Además, se expandieron los objetivos sobre las nuevas líneas de autoinmunidad en el modelo de Diabetes tipo 1 y en el de los pacientes diabéticos diagnosticados en edad adulta y clasificables como tipo "LADA" (*Diabetes Autoinmune Latente en el Adulto*).

A mediados de 1990 el grupo de trabajo había crecido bastante y además contaba con la asociación de otros investigadores, como el Dr. Mario Ermácora, director del Laboratorio de Expresión y Plegamiento de Proteínas (LEPP) de la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). También se habían generado relaciones fecundas con profesionales médicos especialistas en Diabetología, como el Dr. Norberto Cédola (CENEXA, La Plata) y el Dr. Gustavo Frechtel (Jefe de la División Genética del Hospital de Clínicas J. de S. Martín, UBA y posteriormente Presidente de la Sociedad Argentina de Diabetes, SAD).

Con el grupo del LEPP en particular se completaron trabajos básicos iniciados en el LIE sobre una molécula crucial que actuaba como autoantígeno dominante. Esta molécula era la enzima *Ácido Glutámico Decarboxilasa* (GAD65), existente dentro de las células beta del páncreas endócrino y participante de la regulación de la secreción de la insulina. Los desarrollos sobre un sucedáneo artificial de la GAD65 humana mediante Ingeniería Genética, consistente en una proteína de fusión con otra proteína de *E. coli* denominada Tiorredoxina (Trx), llevaron a la creación de un inmunobiológico recombinante original (Figura 4). En efecto, la quimera Trx-GAD, formada por la Trx bacteriana y por la GAD65 humana constituyó un avance biotecnológico importante. Mediante esa vía se logró la biosíntesis abundante *in vitro* de un reactivo crítico para la detección precoz de la Diabetes Autoinmune. El principio metodológico desarrollado a continuación consistía en recrear en el laboratorio la interacción que ocurre *in vivo* entre la GAD65 localizada en las células beta agredidas por la Diabetes Autoinmune y los autoanticuerpos específicos generados por el Sistema Inmune (Anticuerpos anti GAD, o GADA). Esa técnica, basada en un formato inmu-



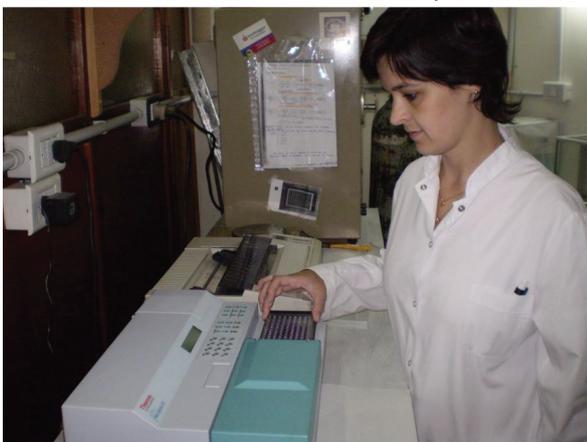
noenzimático (ELISA), prescindente por lo tanto de la aplicación de radioisótopos (Figura 5), dio lugar al diseño original de un método de baja complejidad y costos reducidos para determinar el marcador GADA en el suero de los pacientes con Diabetes Autoinmune (Figura 6). Esos desarrollos condujeron primeramente al patentamiento en La Argentina y en EEUU del antígeno quimérico recombinante y al propio método analítico que lo aplicaba, así como a la posterior publicación de trabajos en revistas indexadas internacionales. Finalmente, el método original y sus variantes para medir GADA se sometieron al control de calidad dentro de programas internacionales y se incorporaron como servicios oficiales prestados desde la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA y desde el CONICET como Servicios Tecnológicos de Alto Nivel (STAN)



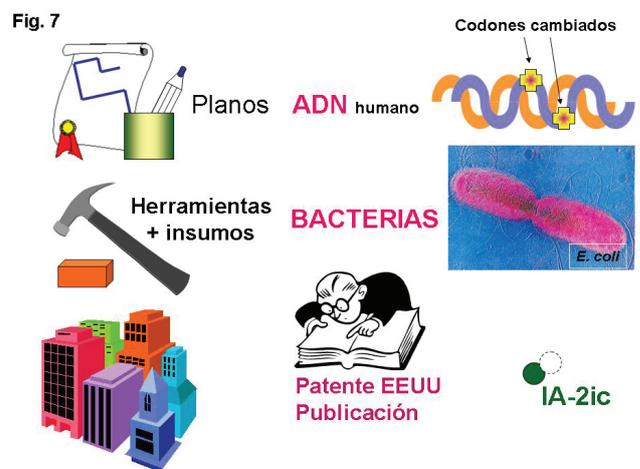
El tercer marcador, IA-2A

En el año 2003 encaramos la obtención de otro autoantígeno recombinante: el dominio intracelular de la *Tirosina Fosfatasa Asociada a Insulinoma*, IA-2, denominado IA-2ic. Esa molécula presente en la membrana de los gránulos secretorios de insulina y en la propia membrana de las células beta, había sido incluida en el grupo de los autoantígenos dominantes y los anticuerpos que generaba en los pacientes

Fig. 6 Determinación del marcador GADA por ELISA

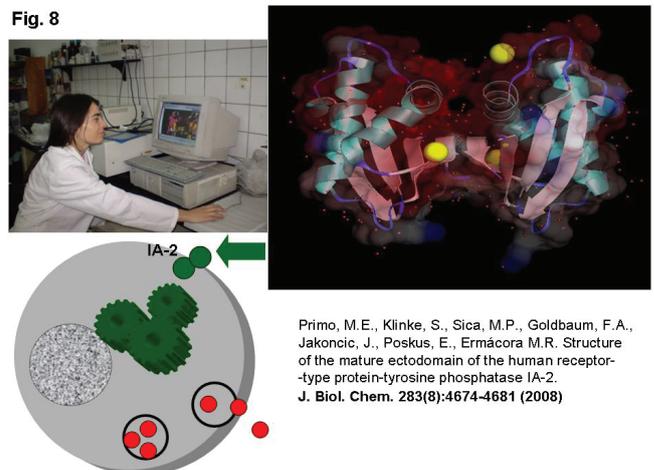


diabéticos se denominaban IA-2A. La biosíntesis recombinante *in vitro* de IA-2ic se resolvió en el sistema de expresión procariota de *E. coli* luego de intervenir el ADN codificante en un par de codones, de modo que las bacterias empleadas pudiesen sintetizarlo con razonable eficiencia. La estrategia de Ingeniería Genética aplicada puede asimilarse a la generación de planos en un proyecto de arquitectura, donde además de generar los cambios pertinentes a cada proyecto, deben adecuarse los procedimientos de construcción y finalmente plasmar todos los detalles de la obra acabada y funcional. Esos procedimientos originales se transformaron en las reivindicaciones de una patente registrada en los Estados Unidos de Norteamérica y posteriormente en una publicación internacional (Figura 7).



Unos años más tarde nuestro grupo y sus asociados encaraba el estudio de la estructura 3D del dominio extracelular de la misma molécula IA-2, por medio de cristalografía y difracción de rayos X. Ese fragmento extracelular está implicado en los mecanismos de secreción hormonal y en la unión a ligandos extracelulares. Esa contribución original fue publicada en la revista *Journal of Biological Chemistry*, resultando otro ejemplo de los aportes científicos al conocimiento básico de la células beta normales y en la Diabetes (Figura 8).

Fig. 8



La inserción en el Hospital de Clínicas J. de San Martín, UBA

En particular los últimos desarrollos descriptos habían sido llevados a cabo en buena medida en instalaciones de la División Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, centro con el cual el IDEHU y en particular el LIE, habían establecido un Acuerdo de Cooperación. Una de las cláusulas de tal Acuerdo, suscripto de manera oficial, establecía la realización de desarrollos con aplicación práctica para la Medicina Asistencial. Fue así que se concibió un plan de logística y administración *ad hoc* para realizar los análisis especializados de marcadores como apoyo diagnóstico y seguimiento de pacientes con Diabetes, que fuesen atendidos o derivados a ese Hospital. En las Figuras 9 y 10 se muestran dos órdenes de análisis transcritas de ejemplares reales a los cuales se les omitieron los nombres verdaderos de los pacientes. En el primer caso junto a los análisis rutinarios de Bioquímica Clínica se había solicitado la determinación del marcador GADA. El resultado positivo obtenido sirvió al médico actuante para reconsiderar la clasificación presuntiva del paciente en cuestión no como "diabético tipo 2" sino como tipo LADA, lo cual a su vez sirvió para reorientar la terapia desde un antidiabético oral hacia la insulinoterapia.

Fig. 9

Paciente adulto, presuntivamente diabético no-insulino requiriente

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"JOSÉ DE SAN MARTÍN"

CORFOBA 2351
1120 Buenos Aires
República Argentina Comprobante: 5950-8000

Juan XX 1 03 10
APELLIDO Y NOMBRE DIA MES AÑO

OBRA SOCIAL O ENTIDAD NUMERO DE CARNET O AFILIADO

Glucemia
Hemoglobina A1C
Trigliceridemia
Colosterolemia
Peptido C
GADA

SELLO Y MATRICULA F.111 FIRMA DEL MEDICO

El segundo caso la tríada de marcadores (GADA, IA-2A e IAA) solicitados para una joven, hermana de un paciente diabético tipo 1, insulino dependiente, apuntaba a conocer si existía o no un proceso autoinmune prodrómico que pudiese desencadenar en algún momento la expresión clínica de la misma enfermedad en ella. Afortunadamente los resultados negativos para los tres marcadores, resueltos también en el LIE, descartaron por el momento tal hipótesis basada en la pertenencia de la joven a un grupo familiar bajo riesgo.

Las determinaciones de esos 3 marcadores tiene alto valor predictivo y se encuentran entre los tests bioquímicos de avanzada para el apoyo diagnóstico de la Diabetes Autoinmune.

Fig. 10

Adolescente sana, con hermano diabético insulino dependiente ¿Riesgo de diabetes?

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"JOSÉ DE SAN MARTÍN"

CORFOBA 2351
1120 Buenos Aires
República Argentina Comprobante: 5950-8000

Maria YY 2 03 10
APELLIDO Y NOMBRE DIA MES AÑO

OBRA SOCIAL O ENTIDAD NUMERO DE CARNET O AFILIADO

GADA
IA-2A
IAA

SELLO Y MATRICULA F.111 FIRMA DEL MEDICO

Estos ejemplos, seleccionados entre centenares de servicios analíticos prestados a la comunidad de pacientes y médicos de todo el país desde 1994, reflejan el impacto real en Salud que puede derivarse de los desarrollos científicos y tecnológicos básicos en nuestro medio, tal como se produce en el mundo desarrollado.

En definitiva, en este breve relato hemos transitado un sendero inspirado en la diagonal que conduce al Cuadrante de Pasteur y al cual hacíamos referencia en el comienzo. La trastienda de ese camino está colmada de los esfuerzos profesionales de múltiples colaboradores y del soporte institucional y financiero de los organismos nacionales Universitarios y de Ciencia y Técnica (Figura 11). A todos ellos, el reconocimiento de todos los apoyos brindados, los cuales incluyeron el sostenimiento económico de las líneas con más de 1 millón de dólares en subsidios y casi 30 años de historia de un grupo humano altamente involucrado.

Fig. 11

AGRADECIMIENTOS

A las Instituciones

- MINCYT / ANPCYT (PMT, PICTs)
- CONICET (PIP)
- UBA (UBACYT)
- FFyB (Patentamientos; Transferencia; Vinculación con el Depto. De Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas; Operatoria administrativa)

A los colegas coautores

Mario Ermácora
Javier Santos
Erica Antón

A los testistas

Natalio Vita
Alicia Cardoso
Andrea Llera
Rita Stumpo
Mariana Papouchado
Viviana Labovski
Silvina Valdez
Mauricio Sica
Anabel Villalba
María E. Primo

A los técnicos

Rubén Iacono
Alejandro Cardoso L.

A los administrativos

Al equipo actual

Rubén Iacono
Silvina Valdez
María E. Primo
Alejandro Cardoso
Aldana Trabucchi
Laura Sosa
Alberto Penas S.
Natalia Faccinetti
Luciano Guerra



Desde las enzimas de biotransformación hasta el transporte transmembrana.

Por Acad. Aldo D Mottino
Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

Introducción

Como el título de la presentación lo anticipa, mi actividad en el campo de la investigación, iniciada en 1979 y aún en curso, se alineó en dos grandes ejes: las enzimas de biotransformación, con énfasis en fase 2 y el transporte transmembrana, con énfasis en bombas del tipo ATP-binding cassette (ABC), en ese mismo orden cronológico. Si bien los primeros estudios apuntaron a sustratos endógenos de ambos sistemas, tal el ejemplo de la bilirrubina, conforme el tiempo transcurría comencé a considerar sustratos exógenos, incluyendo contaminantes tóxicos y drogas de uso terapéutico. La rata ha sido el modelo prevaeciente, tanto en la situación normal, como en condiciones de patología experimental. Los epitelios de mayor interés han sido el hígado y la mucosa intestinal. Los estudios realizados abarcaron así dos áreas de interés, la fisiopatología y la farmacología, a su vez en los mencionados órganos de reconocida capacidad secretora y metabolizadora. Más recientemente se ha incorporado a los estudios del laboratorio el modelo de cultivo celular de líneas de origen humano, especialmente HepG2 y Caco2, representativas del hepatocito y el enterocito.

Lo que describo a continuación es un relato de los eventos más importantes que pude extraer de mi formación como investigador, respetando cierta cronología, pero sobre todo destacando la participación de personas, con sus nombres y proyectos, que han tenido un significado muy especial para mí.

Transporte hepático máximo (T_m) y su dependencia de la capacidad de biotransformación. Un concepto controvertido.

En 1979 cuando comencé a desarrollar mis actividades como becario de CONICET bajo la dirección del Dr. Emilio Rodríguez Garay estudié la relación entre la capacidad máxima de glucuronización de la bilirrubina en hígado de rata y el transporte máximo desde plasma a bilis (T_m) por parte de ese órgano. Para conseguir distintos niveles de glucuronización decidimos inducir la enzima responsable, UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), con inductores como el fenobarbital y la espironolactona. Se comprobó que aquellos animales que presentaban mayor capacidad de conjugación del pigmento presentaban paralelamente una mayor capaci-

dad de transporte hepático en condiciones de saturación del pigmento en plasma. Este estudio constituyó mi primera publicación (1) y junto a otros hallazgos de autores, mayormente de la Universidad de Lovaina en Bélgica (2), sugerían fuertemente que el transporte de un anión orgánico en hígado era dependiente primariamente de su capacidad de metabolización. Esto apuntaba a la biotransformación de la bilirrubina como la velocidad limitante del proceso global de transporte que incluye a grandes rasgos: captación basolateral, conjugación microsomal y secreción canalicular. Con este concepto en mente desarrollé mi Tesis doctoral titulada "Efecto de inductores enzimáticos sobre la metabolización de aniones orgánicos" bajo la dirección de la Dra Lida Morisoli y del Dr Rodríguez Garay y contando con la colaboración del Dr Edgardo Guibert para el desarrollo de los experimentos. La Tesis finalizada en 1985, demostraba que la enzima implicada en la glucuronización de la bilirrubina no se hallaba restringida al hígado, sino que se mostraba activa también en intestino, constituyéndose en un órgano alternativo en hepatopatías primarias. Esta función era a su vez exacerbada en el tratamiento con inductores enzimáticos, proponiéndose su aplicabilidad en patologías con deficiente glucuronización hepática del pigmento. Durante la década de los 90 y a medida que la existencia de transportadores de membrana apical se fue develando, la tendencia a pensar en la biotransformación de aniones orgánicos como limitante del transporte hepático global se desvaneció en favor del proceso activo de secreción canalicular mediado por transportadores ABC. En el caso particular de sustratos como la bilirrubina, su glucuronización resulta un requisito ineludible para ser reconocida como sustrato de la proteína transportadora de aniones orgánicos Mrp2 (Multidrug resistance-associated protein 2), tercer miembro descrito de la familia ABC. Esto explica que la biotransformación pudiera interpretarse erróneamente como proceso limitante del transporte global al evaluarse a través de la infusión del pigmento no conjugado en la rata. Estudios posteriores mostraron que el T_m podía alcanzar valores más altos si se infundían los animales con un anión ya metabolizado o que no requiriese metabolización para su transporte transhepático (3). Durante los primeros años de mi formación en la investigación, mi trabajo se desarrolló bajo la aceptación del concepto sobre biotransformación asociada a T_m hepático.

La reversión de ese concepto representó una experiencia reflexiva para entender lo efímero que puede ser la validez de algunos conceptos, al menos en el área de las ciencias duras. Creo que este concepto cobra más validez en nuestros días.

La primera experiencia en la dirección de recursos humanos. Importancia de la fortuna.

En años posteriores a la finalización de mi Tesis doctoral y en compañía de mis primeros tres tesisistas, recorrimos el camino de profundizar sobre las enzimas de fase II en hígado e intestino. Fue en ese contexto que se graduaron los Dres Enrique Sánchez Pozzi, (1995) Viviana Catania (1995) y Marcelo Luquita (1998). La experiencia de trabajar junto a ellos como director o co-director fue gratificante y enriquecedora y seguramente yo he sido quien más aprendió. Cada uno aportó sus cualidades al grupo, las que siendo complementarias, aseguraron la consolidación del mismo. Como resultado pudimos demostrar que diferencias sustanciales en la composición lipídica de membrana microsomal en intestino vs. hígado podían explicar en parte la marcada diferencia de actividad constitutiva entre ambos tejidos (4), que la expresión y actividad de la enzima de glucuronización era dependiente del sexo, tanto en condiciones constitutivas como ante una inducción (5) y finalmente, que durante la lactancia las ratas madres que amamantan a sus crías presentaban mayor actividad que los animales controles (6). Como suele suceder, algunos de los hallazgos fueron producto de la fortuna. Por citar un ejemplo, en el caso del estudio en ratas hembras en lactancia, el hallazgo se originó en el uso de ratas madres pos-destete consideradas de descarte y asignadas a la realización de trabajos prácticos, las que sugerentemente presentaban valores de actividad enzimática diferentes a las ratas hembras normales. La fortuna de este hallazgo puntual no terminó allí, sino que más tarde sería el eje de una colaboración muy prolífica con la Dra Mary Vore, de la Universidad de Kentucky, quien estudiaba en esa misma época la función secretora biliar en ratas madres en lactancia. Sobre esto volveré más adelante.

El primer western-blot. Punto de partida de la colaboración con investigadores extranjeros.

Fue a principio de los 90, siempre trabajando junto a mis tres tesisistas, que concretamos la primera interacción con un investigador extranjero, el Dr Andrew Dannenberg de la Universidad de Cornell, NY, quien nos facilitó un anticuerpo desarrollado contra la enzima glucuronizante de xenobióticos fenólicos. La utilización del anticuerpo en la técnica de westernblotting fue para nosotros un suceso que nos permitió diferenciar claramente entre la expresión de la enzima y su actividad. Lo que parece obvio en realidad no lo es, ya que esta enzima, fuertemente condicionada a la membrana del retículo endoplasmático, presenta frecuentemente disociaciones entre

su actividad y expresión. Este estudio representó el inicio de la etapa de evaluación de la expresión de enzimas de fase II, a la que no sin padecimientos agregamos la técnica de northern blot con la intención de profundizar en la mecánica de la regulación de la expresión proteica. Conservo el recuerdo de esta técnica como un proceso artesanal, cuya factibilidad de realización y éxito del resultado dependía muchas veces de la orientación de los astros, por mencionar sólo una variable. Afortunadamente, con el advenimiento de técnicas más sistematizadas y cuantitativas como la PCR en tiempo real, el escollo ha sido superado.

En años subsiguientes, se desarrollaron nuevas metodologías para la preparación de anticuerpos dirigidos selectivamente contra isoformas de las enzimas de nuestro interés. A partir de la inoculación de péptidos específicos de las distintas isoformas de UGT en conejos, el Dr Shin-ichi Ikushiro de la University de Toyama en Japón, había generado varios anticuerpos policlonales aplicables a la detección de las proteínas respectivas en la rata. Fue así que iniciamos una colaboración con su grupo, que nos permitió discriminar en los fenómenos regulatorios por hormonas sexuales y prolactina, las que resultaron afectar diferencialmente las isoformas más relevantes de UGT (7,8). Si bien esta colaboración se extendió hasta muy recientemente, en su época de inicio eran muy pocos los anticuerpos disponibles comercialmente dirigidos contra nuestras enzimas de interés, así como eran muy pocos los recursos disponibles para adquirirlos. Es por ello que asigno una importancia particular a estas primeras colaboraciones y un reconocimiento a quienes, sin conocernos personalmente, confiaron en un aprovechamiento eficiente de sus atesorados microlitros de anticuerpos, los que además, pudieron sortear exitosamente nuestra inexpugnable aduana local.

Conociendo a Mary. Una inflexión significativa en la temática de estudio.

En 1995 y en oportunidad de asistir a un congreso internacional sobre colestasis del embarazo en Santiago de Chile tuve la posibilidad de conocer personalmente a la Dra Mary Vore, experta en esa temática, con quien habíamos estado en contacto por correspondencia. Como anticipé más arriba, nos interesaba el tema común de la regulación del metabolismo hepático y secreción biliar en ratas madres durante la lactancia. Cuatro años más tarde de ese encuentro realicé mi primer pasantía en el extranjero, precisamente en su laboratorio, en el Centro de Graduados en Toxicología de la Universidad de Kentucky. Fueron escasos meses pero de una intensidad de trabajo tal que nunca olvidaré, por no mencionar las dificultades que tuve las primeras semanas para adaptarme al laboratorio y a la comunicación en inglés. De seguro mi experiencia no ha sido original en este aspecto.

La propuesta de trabajo estaba relacionada con la proteína apical del enterocito encargada de la recuperación intestinal de sales biliares durante la lactancia, el transportador ileal de sales biliares dependiente de sodio (ISBT). Fue en esas circunstancias que tendiendo a mano un anticuerpo desarrollado contra Mrp2, cedido por un investigador Suizo y utilizado en estudios de hígado, decidí comprobar la posible existencia del transportador en intestino. Contaba además con la experiencia previa de nuestros trabajos en intestino y la caracterización de la distribución de enzimas de fase II, que se mostraban más activas en la zona proximal del intestino delgado. Considerando que Mrp2 tiene preferencia por aniones orgánicos conjugados con ácido glucurónico, glutatión y sulfato, era razonable especular que Mrp2 presentaría el mismo gradiente de distribución que las enzimas conjugantes de aniones orgánicos. Los estudios arrojaron precisamente ese resultado, y además pude observar una distribución preferencial en la punta de la vellosidad intestinal, disminuyendo hacia la cripta (9). Este estudio, publicado en JPET y realizado en los tiempos libres dejados por la temática objeto de la visita, terminó siendo a la fecha mi trabajo más citado. En Julio de 1999, y ya terminando esa pasantía, Mary me invitó a participar de la Gordon Research Conference sobre Drug Metabolism en New Hampshire, EEUU, donde pude presentar en forma bastante improvisada los datos sobre expresión de Mrp2 que acababa de obtener. Allí conocí al Dr Leslie Benet, de la Universidad de California en San Francisco, quien defendía con evidencia propia la teoría que las enzimas de biotransformación y los transportadores ABC actúan coordinadamente en intestino para metabolizar y eliminar sustratos comunes. En efecto, el Dr Benet tenía evidencia experimental sobre la cooperación entre la isoforma de CYP450, CYP3A4, y el transportador MDR1, primer miembro descrito de la familia ABC y mejor conocido como P-glycoprotein (P-gp), utilizando como droga modelo la ciclosporina A. El impacto final de esta acción conjunta entre los dos sistemas resultaba en un impedimento para el sustrato de ser absorbido a nivel intestinal, y en consecuencia, reducir notoriamente la biodisponibilidad del mismo (10). Si bien esto era beneficioso a la hora de mantener fuera del organismo contaminantes tóxicos, era perjudicial al disminuir el aprovechamiento de drogas de uso terapéutico. El Dr Benet fue el más entusiasta respecto de los datos que yo presentaba y me animó a seguir trabajando en la demostración de que la cooperación entre ambas vías podría ser válida no sólo para enzimas de fase I y P-gp sino también para enzimas de fase II y Mrp2. Fue así que desde ese momento nuestro grupo comenzó a estudiar los transportadores ABC, con una visión más universal al relacionarlos permanentemente con las reacciones de fase II. Este cambio, representó una clara inflexión en la temática de estudio, y un gran esfuerzo inicial ya que de transporte no sabíamos nada. El cambio fue definitivamente beneficioso para todos, y hoy nuestro grupo se dedica casi exclusivamente al estudio de estos transportadores.

Las visitas al laboratorio de la Dra Vore se sucedieron durante 11 años consecutivos en esa misma forma de períodos cortos, aunque sumados resultaron en casi tres años totales. Progresivamente, otros miembros del grupo se incorporaron a las pasantías de trabajo en dicho laboratorio, quedando las mías relegadas a visitas protocolares.

Efecto anticomplementario de la bilirrubina. El pigmento no es tan malo como parece.

Aunque la bilirrubina había sido parte importante de mis inicios en la investigación y casi olvidada por algunos años, el peculiar tinte amarillo con que coloreaba mis manos había desarrollado una impronta que afloraría a fines de los 90. Existían entonces estudios que demostraban que el pigmento podía ejercer efectos beneficiosos al comportarse como antioxidante, sobre todo a bajas concentraciones (11). La medicina tradicional china contempla la administración de bilis de buey como tratamiento de enfermedades que cursan con hipersensibilidad, como el asma. Fue entonces que se nos ocurrió evaluar los posibles efectos del pigmento como inhibidor del sistema del complemento. Esta experiencia particular me conectó con un grupo de la Cátedra cercana de Bioquímica Clínica, fundamentalmente con las Dras Adriana Almará y Sandra Arriaga y dio lugar a la realización del trabajo de Tesis de la Dra Arriaga, finalizado en 2003. El estudio mostraba que el pigmento no conjugado, y en menor medida su monoglucuronido, eran capaces de inhibir la activación del complemento por la vía clásica, esencialmente al interferir la unión de las inmunoglobulinas al componente C1 (12). El rango de concentración al que veíamos el efecto era ligeramente superior al fisiológico. Visto así, la bilirrubina podría tener un efecto beneficioso en situaciones de activación exagerada o no deseada del complemento y paradójicamente, podría interferir negativamente su tarea natural de defensa. Esta línea de colaboración se extendió hasta nuestros días y dio lugar a la concreción de otro trabajo de Tesis, en este caso de la Dra Cecilia Basiglio, recientemente finalizada, quien profundizó sobre el mecanismo de acción a nivel del hepatocito, proveyendo además un modelo molecular que explicaría la interacción entre el pigmento y el fragmento C1q del complemento (13).

Estudios de toxicidad hepática por fármacos. El paracetamol nos enseña sobre resistencia a hepatotoxicidad.

Los estudios considerando la acción conjunta de enzimas metabolizadoras y transportadores de membrana tuvieron su máxima expresión en los proyectos que desarrollaron los Dres Luis Veggi y Carolina Ghanem, quienes se graduaron en 2003 y 2007, respectivamente. En el primer caso profundizamos en los efectos adversos de la dapsona, un fármaco utilizado en el tratamiento de la lepra y otras afecciones inflamatorias o infecciosas, llegando a caracterizar la

inducción de estrés oxidativo en hígado y asociando este fenómeno, así como su eventual reversión, con CYP450 y transportadores ABC (14). Por su parte, la Dra Ghanem, docente de UBA e investigadora de CONICET en BsAs, caracterizó el mecanismo por el cual la rata puede generar resistencia al efecto tóxico del paracetamol cuando éste se administra en forma reiterada. Interesantemente, la inducción de Mrp3, un transportador ABC basolateral que reconoce al glucurónido de paracetamol como sustrato, permitió re-direccionar la droga desde el hepatocito hacia la sangre, y desde allí a la orina, disminuyendo su permanencia en el circuito enterohepático y reduciendo así su toxicidad (15). Este mecanismo de acción del paracetamol resultó muy novedoso e interesante, ya que se basaba en la activación de una vía de eliminación de la droga constitutivamente reprimida y de un beneficio nunca antes imaginado. Sobre esta base, es tentador proponer la inducción selectiva de vías de eliminación basolaterales con tratamientos inocuos como una estrategia novel para atenuar fenómenos de hepatotoxicidad por drogas en forma inmediata posterior a su establecimiento. La demostración de esta hipótesis será motivo de futuros estudios.

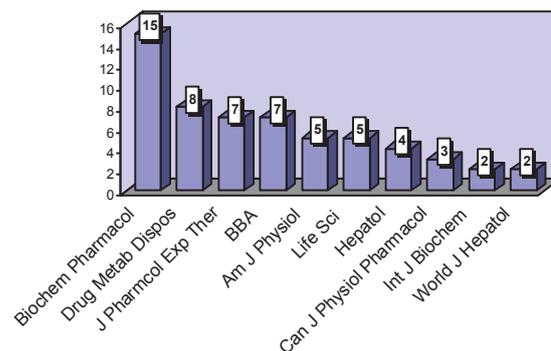
Con la mente puesta en los transportadores ABC.

Ya abocados definitivamente al estudio de aspectos regulatorios de los transportadores ABC, se concluyeron recientemente dos nuevos trabajos de Tesis. Ellos correspondieron a las Dras Silvina Villanueva (2007) y María Laura Ruiz (2008). La Dra Villanueva se enfocó en el papel de los transportadores intestinales como una alternativa de los hepáticos en situaciones de afectación primaria de estos últimos. Se utilizaron como modelos de hepatopatías experimentales la colestasis por ligadura de colédoco y la hepatectomía parcial, confirmándose un papel para el intestino, aunque de limitada importancia (16,17). La Dra Ruiz, por su parte describió la inducción de Mrp3 en la colestasis por estrógenos (18) y demostró que la administración conjunta de un inductor enzimático lleva a una protección de la función secretoria biliar, esencialmente al mejorar la expresión de Mrp2 (19). Finalmente, y actualmente en curso, se encuentra en desarrollo el trabajo de Tesis de la Licenciada en Biotecnología Agustina Arias, quien estudia la regulación por estrógenos de los transportadores ABC en intestino, observándose, en una primera etapa, una afectación de Mrp2 en la rata (20). Por su parte, el Licenciado en Biotecnología Juan P. Rigalli, recientemente incorporado al grupo, estudia la regulación de los transportadores ABC por fármacos con énfasis en la mediación por receptores nucleares.

Algunos números y estadísticas a manera de simplificación.

He publicado a la fecha un total de 73 trabajos, incluyendo 6 revisiones. Se detallan las revistas con la correspondiente frecuencia de publicación en cada una de ellas (figura 1),

Figura 1. Nómica de revistas científicas donde he publicado al menos dos trabajos de un total de 73.



la incidencia de participación como coautores de investigadores de otros países o de otras instituciones de nuestro país (figura 2), y mi posición de autor (figura 3). Como se desprende de la figura 1, hasta la fecha la orientación temática prevaleciente de las publicaciones ha sido la farmacología, quedando en un segundo plano la bioquímica y fisiopatología. No menos importante de destacar es la participación de autores de otros grupos argentinos en nuestros trabajos, así como de autores extranjeros. La colaboración de todos ellos ha sido definitivamente enriquecedora.

Figura 2. Participación de coautores extranjeros y otros grupos de Argentina en las publicaciones.

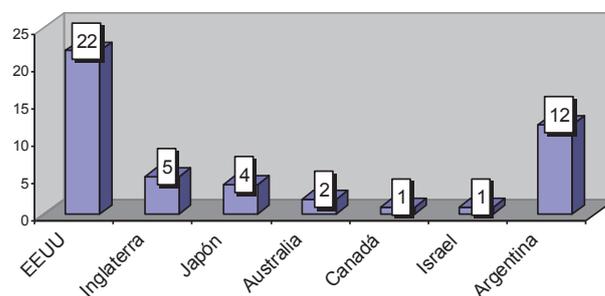
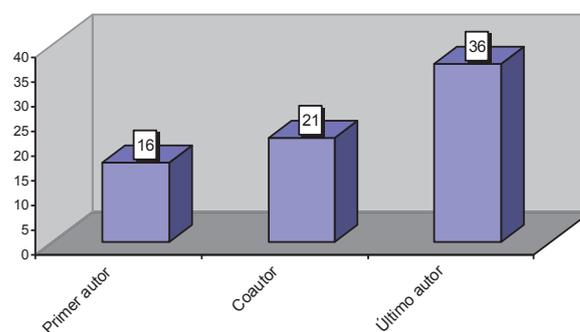


Figura 3. Posición autorial.



Epílogo. Del microscopio al telescopio, ida y vuelta.

El microscopio ha sido un fiel aliado en mi actividad científica, así como en el período en que desarrollé actividad

privada. Además, desde muy chico cuando tuve oportunidad de comprar un telescopio de juguete a medias con mi gran amigo de la infancia y adolescencia, Ricardo Bianchi, hoy Psicólogo, comprendí sus alcances y potencial. El ocular constituido por una única lente que podía desenroscarse fácilmente, nos sirvió para armar el primer telescopio refractor, usando como objetivo una lupa. Nunca abandoné la astronomía, a pesar de mi elección de la Bioquímica como carrera y futura actividad profesional.

Una de las satisfacciones mayores en el uso del microscopio en el campo científico surgió mientras realizaba una de mis pasantías en EEUU en 2001, donde tuve el primer contacto con un microscopio de fluorescencia confocal. Yo desarrollaba una parte específica de un trabajo en colaboración con los Dres Marcelo Roma, Fernando Crocenzi y Mary Vore. Fue gracias al microscopio de la Universidad de Kentucky que pudimos comprobar la internalización de Mrp2 desde su natural dominio canalicular a vesículas intracelulares en el modelo de colestasis por estrógenos (20), lo que luego fue confirmado como un fenómeno común en diferentes situaciones de colestasis, tanto experimentales como en humanos (21). La deslocalización es un fenómeno agudo que ocurre en minutos y explicaría, al menos en parte, la pérdida de actividad secretoria de Mrp2 y otros transportadores esenciales en la producción de bilis en colestasis. En los años sucesivos el microscopio confocal se convertiría en una herramienta de rutina en mis pasantías.

Finalmente, la astronomía, una vez descartada como actividad profesional, se ha convertido en mi hobby preferido, que me ha acompañado desde mi infancia y que más recientemente he orientado a la fotografía de espacio profundo, es decir de objetos poco luminosos como nebulosas, cúmulos estelares y galaxias. Esta es una actividad nada sencilla que requiere de cierta complejidad de equipo, mucha paciencia, mucho procesado con software específico y especialmente, gran resistencia al frío. En mi experiencia, la coincidencia con la microscopía confocal es asombrosa, sobre todo si consideramos que las salas de microscopía que he podido frecuentar siempre han estado a temperaturas inesperada e hirientemente bajas.

Agradecimientos.

Deseo expresar mi agradecimiento a quienes, mencionados a lo largo de este reporte, han hecho posible la realización de las investigaciones descriptas, contribuyendo muy especialmente a mi formación integral como investigador. Deseo expresar mi agradecimiento además al Dr Modesto Rubio, por su generosa valoración de mis antecedentes, y en su nombre a los miembros del Consejo Directivo de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica por considerarme digno de incorporación como un nuevo integrante de la Institución.

3. Auansakul AC, and Vore M. (1982) The effect of pregnancy and estradiol-17 beta treatment on the biliary transport maximum of dibromosulfophthalein, and the glucuronide conjugates of 5-phenyl-5-p-hydroxyphenyl[14C]hydantoin and [14C]morphine in the isolated perfused rat liver. *Drug Metab Dispos.* 10: 344-349.

4. Sánchez Pozzi, E.J., Catania, V.A., Rodríguez Garay, E.A, and Mottino, A.D. (1995) Enhancement of intestinal; bilirubin UDP-glucuronosyltransferase activity by modification of microsomal lipid composition. *Biochim. Biophys. Acta* 1245: 293-298.

5. Catania V.A., Luquita M.G., Sánchez Pozzi E.J., Ferri A.M., and Mottino A.D. (1992) Absence of hepatic p-nitrophenol UDP-glucuronosyltransferase induction by spironolactone in male rats. Possible involvement of testosterone. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 70: 1502-1507.

6. Luquita M.G., Sánchez Pozzi E.J., Catania V.A., and A.D. Mottino. (1994) Analysis of p-nitrophenol glucuronidation in hepatic microsomes from lactating rats. *Biochem. Pharmacol.* 47: 1179-1185.

7. Catania, V.A., Dannenberg A.J., Luquita M.G., Sánchez Pozzi E.J., Tucker J.K., Yang E.K., and Mottino A.D. (1995) Gender-related differences in the amount and functional state of rat liver UDP-glucuronosyltransferase. *Biochem. Pharmacol.* 50: 509-514.

8. Luquita M.G., Catania V.A., Sánchez Pozzi E.J., Mottino A.D.. (1996) Ovine prolactin increases hepatic UDP-glucuronosyltransferase activity in ovariectomized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278: 921-925.

9. Mottino A.D., Hoffman T., Jennes L., and Vore M. (2000). Expression and localization of the multidrug resistance protein MRP2 in rat small intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293: 717-723.

10. Benet LZ, Izumi T, Zhang Y, Silverman JA, and Wachter VJ.J. (1999) Intestinal MDR transport proteins and P-450 enzymes as barriers to oral drug delivery. *Control Release.* 62: 25-31.

11. Stocker R., Yamamoto Y., McDonagh AF, Glazer AN, and Ames B.N. (1987) Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 235: 1043-1046.

12. Arriaga S.M., Mottino A.D., and Almará A.M.. (1999) Inhibitory effect of bilirubin on complement-mediated hemolysis *Biochim. Biophys. Acta*, 1473: 329-336.

13. Basiglio C, Arriaga S, Pelusa F, Almará A, Kapitulnik J, and Mottino A. (2010) Complement activation and disease: protective effects of hyperbilirubinemia. *Clin Sci.* 118: 99-113.

14. Veggi LM, Crocenzi FA, Roma MG, Dawson PA, Pellegrino JM, Sánchez Pozzi EJ, and Mottino AD. (2002) Dapsone-induced cholestasis and impairment of bile salt output in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 63: 1553-1563.

15. Ghanem CI, Ruiz ML, Villanueva SSM, Luquita MG, Catania VA, Jones B, Bengochea LA, Vore M, and Mottino AD. (2005) Shift from biliary to urinary elimination of acetaminophen glucuro-

nide in acetaminophen pretreated rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 315: 987-995.

16. Villanueva SSM, Ruiz ML, Luquita MG, Sánchez Pozzi EJ, Catania VA, and Mottino AD. (2005) Involvement of Mrp2 in hepatic and intestinal disposition of dinitrophenyl-s-glutathione in partially hepatectomized rats. *Tox. Sci.* 84: 4-11.

17. Villanueva SSM, Ruiz ML, Soroka CJ, Cai S-Y, Luquita MG, Torres AM, Sánchez Pozzi EJ, Pellegrino JM, Boyer JL, Catania VA, and AD Mottino. (2006) Hepatic and extrahepatic synthesis and disposition of dinitrophenyl-S-glutathione in bile duct-ligated rats. *Drug Metab. Dispos.* 34: 1301-1309.

18. Ruiz M.L., Villanueva S.S.M., Luquita M.G., Vore M., Mottino A.D., and Catania V.A. (2006) Ethynylestradiol increases expression and activity of rat liver Mrp3. (2006) *Drug Metab. Dispos.* 34: 1030-1034.

19. Ruiz ML, Villanueva SS, Luquita MG, Ikushiro SI, Mottino AD, and Catania VA. (2007) Beneficial effect of spironolactone administration on ethynylestradiol-induced cholestasis in the rat.

involvement of up-regulation of Mrp2. *Drug Metab Dispos* 35: 2060-2066.

20. Mottino, AD, Cao, J, Veggi, LM, Crocenzi, F, Roma, MG, and Vore, M. (2002) Altered localization and activity of canalicular MRP2 in estradiol-17 β -D-glucuronide-induced cholestasis. *Hepatology* 35: 1409-1419.

21. Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Kitamura K, Kanno H, Nakai Y, and Fukui H.J. (2008) Disturbed colocalization of multidrug resistance protein 2 and radixin in human cholestatic liver diseases. *Gastroenterol Hepatol* 23: 20-28.

*Dr Aldo D. Mottino,
Profesor Asociado, Área Fisiología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y
Farmacéuticas, UNR.
Investigador Principal, Instituto de Fisiología Experimental (IFISE),
CONICET.
TE: 0341-4305799.
E-mail: amottino@unr.edu.ar.*



Conferencia de Incorporación

Farmacia y Sociedad

Por Acad. Marcelo L. D. Squassini

Esta es una excelente oportunidad que tengo como farmacéutico de oficina de compartir con ustedes la realidad de nuestra posición en el ejercicio profesional. Los colegas dedicados al desarrollo tecnológico o a la investigación o quienes se encuentran absorbidos al perfeccionamiento fármacotécnico difícilmente nos detallan su arte sino que el objeto de su explicación definiría las bondades del producto obtenido o la nueva metodología de obtención.

Mucho se dice de la atención farmacéutica, del nuevo papel del farmacéutico, del enfoque de la farmacia, de la farmacia como centro de atención primaria; y, creo que todo ello responde a los profundos cambios en los que los farmacéuticos oficiales nos encontramos sumergidos los últimos 50 años.

De tener en nuestras manos y, especialmente en nuestro conocimiento, la “magia” del objeto de la sanación del ser humano, la creciente industrialización y sus técnicas comerciales nos llevaron a “ser vistos” como un “pasamanos” de ese producto milagroso del estante al paciente. ¡Cuanta distancia recorrida en tan corto tiempo!

A esta altura querría recordarles cuál es el significado de la dispensación según lo definiera en el año 2002 la Organización Mundial de la Salud: Es el acto farmacéutico de distribuir uno o más medicamentos a un paciente, generalmente como respuesta a la presentación de una prescripción elaborada por un profesional autorizado. En este acto, el farmacéutico informa y orienta al paciente sobre el uso adecuado del medicamento. Son elementos importantes de esta orientación, entre otros, el énfasis en el cumplimiento del régimen de dosificación, la influencia de los alimentos, la interacción con otros medicamentos, el reconocimiento de reacciones adversas potenciales y las condiciones de conservación del producto.

“La dispensación es uno de los elementos vitales del uso racional de medicamentos”.

Etapas de la dispensación:

- Acogida.

- Verificación de la integralidad de la prescripción.

- Separación y preparación de los medicamentos y procedimientos administrativos.

- Orientación (promoción del uso adecuado de la adhesión y de la salud, seguimiento de las reacciones).

Esto nos llevó, especialmente a las entidades colegiadas, a buscar una posición perfectamente definida de “estos nuevos profesionales” en el ámbito de la salud. En este proceso de transformación pasó de la trastienda (haciendo los pedidos y liquidando las recetas de obra social) al estrellato de la Atención Farmacéutica y la Farmacia como centro de atención primaria de salud.

Hoy ya nadie puede objetar la necesidad de un farmacéutico como profesional responsable al frente de una farmacia ni las responsabilidades que ésta asume a través de su conocimiento y desempeño. Por ese motivo el nuevo desafío de las entidades farmacéuticas es mejorar la inserción de los establecimientos farmacéuticos en el marco de la salud como eje integrador.

Más allá de los distintos modelos de farmacias (el de EEUU o el europeo) nuestras entidades farmacéuticas deberán, contando con la realidad y las costumbres de nuestra sociedad, encontrar aquél que mejor encaje hacia el bien común de la salud del otro nuevo concepto hoy instalado en todo el mundo: el paciente como consumidor.

En este sentido, los farmacéuticos son profesionales que desempeñan una labor trascendente en la cadena de valor de la salud, desarrollando importantes funciones tanto en la dispensación de los medicamentos, como en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad; así como impulsando campañas sanitarias dirigidas a mejorar la educación de la población en distintas áreas. También el ejercicio de la atención farmacéutica mediante la dispensación activa, la indicación farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico así como una profunda participación de los sistemas de fárma-

covigilancia suponen una importante colaboración de la profesión farmacéutica con la sociedad, ya que se trata de una práctica profesional que minimiza los riesgos asociados con el uso de medicamentos. Asimismo en sus relaciones con la sociedad el farmacéutico:

- Asumirá responsabilidades que promuevan el mejor estado de salud de la población.
- Procurará una distribución equitativa de los recursos sanitarios en particular cuando éstos sean limitados.
- Procurará que en el caso de producirse discriminación, la distribución de los recursos sanitarios se haga con criterios objetivos y públicos.
- Respetará las disposiciones legales y regulaciones normativas y cooperará a su modificación cuando, según su opinión técnica, se contribuya a un mayor beneficio de los pacientes.

- La responsabilidad y libertad personal del farmacéutico lo faculta para ejercer su derecho a la objeción de conciencia. En todo caso, deberá asegurar que ningún paciente quede privado de asistencia farmacéutica a causa de convicciones religiosas.

Quiero compartir con ustedes el consejo sugerido por la reunión del año 2004 del Desarrollo del Cuidado Farmacéutico Europeo que nos dice: "Los farmacéuticos deben salir de detrás del mostrador y comenzar a servir al público proporcionando cuidado en lugar de píldoras. No hay futuro para el solo acto de dispensar. Esta actividad puede ser sumida por la Internet, por máquinas o por técnicos entrenados. El hecho de que el farmacéutico tiene un entrenamiento académico y actúa como un profesional al cuidado de la salud, coloca una mayor carga en ellos para que sirvan mejor a la comunidad.



Conferencia de Incorporación

Farmacia como un todo

Por Acad. Manuel R. Limeres

Qué implica ser académico?

Qué implica llegar a ser académico desde donde llego y contar algunos detalles de mi trayectoria, de mi camino por la profesión, por la Confederación Farmacéutica y que prácticamente haya nacido en una farmacia?

Es ése el sentido de, hoy, haber titulado la charla “Farmacia como un todo” que responde a una concepción holística de lo que quiere decir Farmacia, de casi todas las cosas, en casi todos los sentidos de la vida.

Para ello voy a presentar una serie de diapositivas conteniendo imágenes, fotos, hasta algún fragmento de cine, bocetos:

Al tiempo de terminar su mandato presidencial Nicolás Avellaneda fue designado Rector de la Universidad de Buenos Aires y dijo este comentario: “Me han ascendido a Rector”. Ésta es la sensación que yo tengo hoy: después de haber recorrido este camino, mi trayectoria, que recién comentara el Dr. Albónico por la profesión, por la función pública, en la política, en algunos cargos de relevancia institucional; sin lugar a dudas siento que me han ascendido a Académico y es lo que sintetiza la imagen de Avellaneda en esta charla.

De todos los conceptos que me enseñaron en esta casa de estudios me propuse elegir uno, uno que tenga que ver conmigo, uno que me represente y, de esos conocimientos elegí este esquema de los vasos comunicantes.

En mi concepto lo que demuestran los vasos comunicantes es que, desde que el mundo es mundo la gente se comunica, se mezcla, se junta por más que haya intentos para no cercenar o acotar esa libertad, eso no es verdad. En estos días se acaba de publicar el libro de Ingrid Betancourt “No hay silencio que no termine” cuyo enunciado me hace pensar que no hay ninguna posibilidad de evitar la comunicación hoy, que en la Argentina se debate tanto el tema de la comunicación y la libertad de expresión y que yo soy un individuo todo comunicación.

Después Spinoza. Siguiendo con la línea de los filósofos y pensadores elegí a Spinoza que nos habló de la libertad y que planteó que una de las actividades más importantes que podría hacer el ser humano es aprender porque aprender nos lleva a entender y entender nos hace libres.

Es bueno dar a conocer que este momento de la vida, este momento de comienzo de la vida académica (como académico) me encuentra en pleno desarrollo de una tarea comunicacional e informativa a través de la edición de una página de noticias llamada Infopuntofarma que consiste en una publicación semanal que llega a más de 12000 farmacéuticos de oficina y hospitalarios de nuestro país con noticias e información científicas y técnicas relativas al mundo del medicamento con novedades de las agencias regulatorias más importantes junto con las de Anmat y que de un modo ágil permite consultar la fuente original de la nota.

Sistema de Salud. Están presentes los expertos. Allí me formé.

Qué problemas tienen los Sistemas de Salud en general y con nuestra actividad? Sistemas de Salud, los hay de distintos tipos, en su financiamiento pueden ser financiados desde el Estado, desde lo privado, con formas de Seguro con formas de sistemas, de Servicios Nacionales, pero todos presentan un mismo objetivo que haya equidad, que ese financiamiento se distribuya equitativamente entre aquellas personas que necesitan.

Por ello nuestra actividad, la del medicamento cobra suma importancia. El desarrollo tecnológico de los últimos 50 años hace que el sistema de salud se vea obligado a controlar y revisar sus costos y discutir precios.

Trabajé muchos años con el que fuera Ministro de Salud y su equipo, quien hoy está aquí presente; Ginés González García, en el tema de acceso al medicamento y esa experiencia me hace concluir quede nada serviría que nosotros produjéramos y tuviéramos los mejores medicamentos si nuestra población no accede a los mismos.

Entonces para que esté claro el concepto de lo holístico de farmacia, que es “farmacia” y no “la farmacia” ya que cuando uno habla de la farmacia piensa en la farmacia de oficina y acota la palabra farmacia allí, me cuidé que el título no tuviera el artículo “la” sino que fuera “Farmacia como un todo”.

Esta imagen es la primera farmacia, no la que conocí pero es la farmacia de mi padre, él está allí al frente de su farmacia y esto es Farmacia.

Esta imagen es una mitocondria, donde se producen estos procesos químicos que llevan al ciclo de Krebs. Es Farmacia. Esto es atención farmacéutica, se ve en la imagen a una farmacéutica atendiendo al paciente, dando el consejo, es muy moderno en el ejercicio profesional. Esto es Farmacia.

Esto es un laboratorio de una vieja farmacia de hospital. Esto es Farmacia.

Esto es farmacia, una imagen con muy linda combinación de colores que es la molécula de la insulina y es Farmacia. Esta es una planta industrial de producción de medicamentos. Esto también es Farmacia. Es más compleja que la de atención a pacientes, es una farmacia multidisciplinaria, con otros profesionales, ingenieros, médicos administradores, investigadores, marketineros... pero es Farmacia.

Esto también es farmacia. En esta foto la farmacia tiene otro diseño, otro lay out. Es Farmacia.

Y esto que es la obtención de anticuerpos monoclonales, es lo último, lo más moderno que se utiliza como terapia medicamentosa, es lo que más preocupa al sistema de salud y a las obres sociales porque cuestan mucho dinero. Esto es Farmacia.

Un sistema de nanotecnología que se utiliza para la gradual liberación de sustancia en el organismo. Es Farmacia. Imagen de Laboratorio de I+D. La investigación y desarrollo es Farmacia.

La Farmacopea. La Farmacopea hoy es Farmacia. y yo quiero hacer un pequeño comentario. Las farmacopeas en el mundo, cuando comenzaron hace ya más de 100 años eran un tratado que expresaban un acuerdo entre médicos y farmacéuticos con los Estados sobre estándares de drogas que eran muy estables en el tiempo y que se habían usado y seguirían usándose durante muchísimo tiempo y sobre sus propiedades terapéuticas. En la época actual estos tratados reflejan acuerdos entre los Estados y la industria farmacéutica, de modo que esto también es Farmacia. Esto es la distribución. Un robot en una droguería. Allí hay un Director Técnico farmacéutico que cumple Buenas Prácticas de almacenamiento y transporte. Esto también es Farmacia.

Ésta, tipo drugstore, no muy aceptada en nuestro país. Es Farmacia.

La cosmética también es Farmacia.

Y la esterilización también es Farmacia.

Y ahora, luego de este pasaje que hicimos de imágenes, fotos y diapositivas, ¿qué es farmacia?

A mi entender existe un conflicto centenario y para mostrarlo recurro a diversas formas del arte.

En primer lugar veremos las escenas de esta película, “Doña Flor y sus dos maridos” en la que el personaje del Dr. Teodoro, farmacéutico brasileño de la ciudad de Bahía pronuncia una presentación en la Sociedad Bahiana de Farmacia en la que para defender su condición de profesional y que lo reconozcan como tal se manifiesta en contra de sus intereses comerciales! Nunca deja de sorprenderme esta hipótesis.

A este conflicto que para mí es centenario y al que le he dedicado gran parte de mi vida profesional y política hay que resolverlo.

Para terminar quiero traer un parlamento del personaje de Simón Caballero de Indias, obra de teatro del periodista Germán Rozenmacher que sintetiza mi pensamiento ecuménico:

“Hay un solo Dios en el mundo y está dentro de cada uno de nosotros, en cada gesto de justicia, de amor y de libertad”.

Muchas gracias.



On The Naproxen Hydrophobicity: A Thermodynamic Approach

Por Acad. Fleming Martínez

Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias,

Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia.

E-mail: fmartinezr@unal.edu.co

Introduction

Naproxen (NAP, Fig. 1) is a non-steroidal anti-inflammatory drug derived of propionic acid. This drug is used as analgesic and antipyretic although it also is used for relief of symptoms of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in addition to treatment of dysmenorrheal, among other indications [1]. Although NAP is widely used nowadays in therapeutics, the physicochemical information about their aqueous solutions is not complete at present.

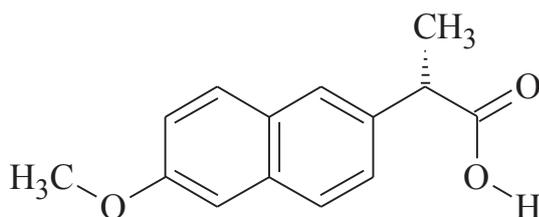


Figure 1. Molecular structure of naproxen

It is well known that hydrophobicity of drug molecules plays a crucial role on the different stages associate to the performance of pharmaceutical products. In particular, this property affects dissolution, absorption, distribution, biotransformation, and elimination of drugs [2].

In order to approaching to the hydrophobic behavior of NAP this mini-review compiles some conclusions derived upon several thermodynamic properties determined theoretically and experimentally by the “Physicochemical Pharmaceutical Research Group” of the National University of Colombia and that were reported in the literature, as follows:

i) Estimation of the Hildebrand solubility parameter:

Hildebrand solubility parameter (δ) is a polarity descriptor widely used in physical pharmacy and is defined as the square root of cohesive energy $(\Delta U/V)^{1/2}$, where ΔU is the internal energy and V is the molar volume. In the case of solids this property is sometimes obtained by methods based on groups' contribution [3]. Table 1 shows the calculation of

NAP molar volume according to Fedors [4] and the NAP total and partial solubility parameters calculated according to van Krevelen method described by Barton [5]. NAP exhibit semipolar behavior although the most relevant contribution is due to London dispersion forces because the δ_d parameter is the biggest one. Thereby, NAP has effect on water-structure around their non-polar groups as will be indicated later.

Table 1. Application of Fedors and van Krevelen methods to estimating the molar volume and total and partial solubility parameters for naproxen.

Group or atom	Quantity	Fedors ^a		Van Krevelen ^b	
		$V / \text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$	$F_d / \text{J}^{1/2} \text{cm}^{3/2} \text{mol}^{-1/2} \text{e}$	$F_d^2 / \text{J cm}^3 \text{mol}^{-2} \text{d}$	$U_h / \text{J mol}^{-1} \text{e}$
-O-	1	1×3.8	1×100	$1 \times (400)^2$	1×3000
-COOH	1	1×28.5	1×530	$1 \times (420)^2$	1×10000
-CH ₃	2	2×33.5	2×420	$2 \times (0)^2$	2×0
>CH-	1	1×-1.0	1×80	$1 \times (0)^2$	1×0
-CH=	3	3×13.5	3×200	$3 \times (0)^2$	3×0
>C=	1	1×-5.5	1×70	$1 \times (0)^2$	1×0
Tri-substituted phenyl	1	1×33.4	1×1110^f	$1 \times (110)^2$	1×0
		166.7	3330	348500	13000
			$\delta_d = (3330/166.7) = 20.0 \text{ MPa}^{1/2}$	$\delta_p = ((348500)^{1/2}/166.7) = 3.5 \text{ MPa}^{1/2}$	$\delta_h = ((13000/166.7)^{1/2}) = 8.8 \text{ MPa}^{1/2}$
			$\delta_t = (20.0^2 + 3.5^2 + 8.8^2)^{1/2} = 22.1 \text{ MPa}^{1/2}$		

^a Calculated according to values reported by Fedors [4]. ^b Calculated according to values and procedures reported and described by Barton [5]. ^c Partial parameter by dispersion forces. ^d Partial parameter by dipolar forces. ^e Partial parameter by hydrogen bonding. ^f Calculated by subtracting to the di-substituted ring the same difference existing between di-substituted to mono-substituted rings. ^g Total solubility parameter

ii) Partitioning in liquid/liquid and liposome systems:

NAP partitioning thermodynamics was studied in different solvent/buffer systems such as cyclohexane (CH/W), octanol (ROH/W), isopropyl myristate (IPM/W), and chloroform (CLF/W); as well as in dimyristoyl phosphatidylcholine (DMPC) and dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) liposome systems. In all cases, the mole fraction partition coefficients ($K_{o/w}^X$) were greater than unity; therefore, the standard Gibbs energies of transfer were negative indicating a high affinity of NAP for all the organic media [6]. $K_{o/w}^X$ values were approximately one thousand-fold higher in the ROH/W system with respect to the CH/W system, thus indicating a high degree of hydrogen bonding contribution to partitioning (Fig. 2). While in the case of the IPM/W and CLF/W systems, the $K_{o/w}^X$ values were approximately only two-fold or five-fold lower than those observed in the ROH/W system (Fig. 2). On the other hand, $K_{o/w}^X$ values were approximately fifty five-fold or thirty nine-fold higher in the

liposomes compared to the ROH/W system, for DMPC and DPPC, respectively (Fig. 3); thus, indicating a high degree of bilayers immobilization and/or an electrostatic contribution to partitioning.

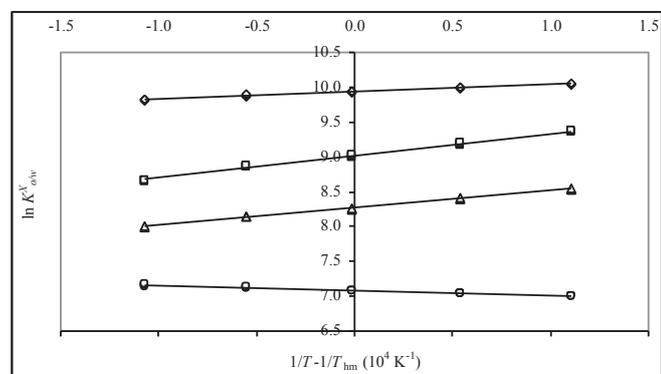


Figure 2. Van't Hoff plot for the NAP partitioning in the organic solvent/buffer systems. (◇): ROH/W; (□): IPM/W; (△): CLF/W; (○): CH/W (expressed as $\ln K_{o/w}^X + 4$).

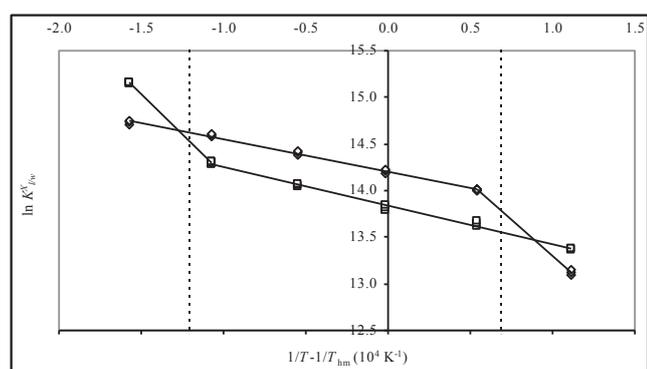


Figure 3. Van't Hoff plot for the NAP partitioning in the DMPC (◇) and DPPC (□) liposome systems. Vertical discontinued lines are the phase transition temperatures for liposomes: 296.8 K and 314.5 K, for DMPC and DPPC, respectively.

By using the van't Hoff and Gibbs equations the thermodynamic quantities of transfer were calculated. In almost all cases, standard enthalpies of transfer of NAP from water to organic solvents were negative (except for CH), whereas, the standard entropies of transfer were positive (except for IPM). For liposomes, the standard enthalpies and entropies of transfer were positive. These results could indicate some degree of participation of the NAP hydrophobic hydration on the partitioning processes of this drug [6].

iii) Solubility in ethanol + water mixtures as molecular form:

By using the van't Hoff and Gibbs equations the thermodynamic functions Gibbs energy, enthalpy, and entropy of solution, mixing and solvation of NAP as non-dissociate compound in ethanol (EtOH) + water (W) cosolvent mixtu-

res, were evaluated from solubility data determined at temperatures from 293.15 to 313.15 K [7]. The NAP solubility was greater in pure EtOH and lower in W at all temperatures studied. The solvation of this drug increases as the EtOH proportion is also increased in the mixtures. By means of enthalpy-entropy compensation analysis obtained at 303 K (Fig. 4), non-linear ΔG_{soln}^0 vs. ΔH_{soln}^0 compensation with negative compensation with negative slope from pure water up to 0.30 in mass fraction of EtOH and positive slope from the fraction 0.30 of EtOH up to the fraction 0.70 of EtOH was obtained. Over the fraction 0.70 of EtOH the behavior was more complex. Accordingly to these results it follows that the dominant mechanism for dissolution of NAP in water-rich mixtures is the entropy, due probably to water-structure effects around the non-polar groups of the drug; whereas, over the fraction 0.30 of EtOH the dominant mechanism is the enthalpy probably due to the NAP solvation increase by the EtOH molecules [7].

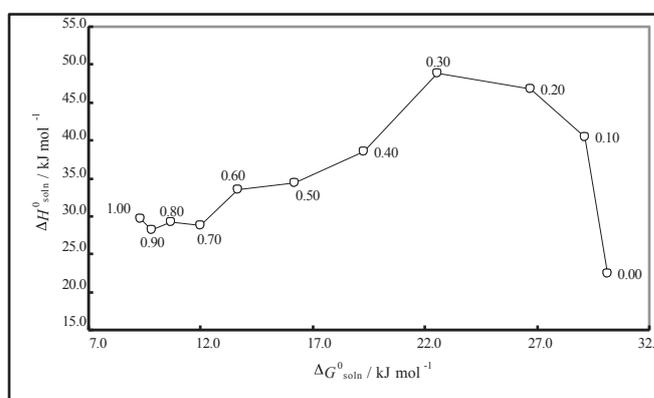


Figure 4: ΔH_{soln}^0 vs. ΔG_{soln}^0 compensation plot for the NAP solubility in EtOH + W cosolvent mixtures at 303 K.

iv) Solubility in ethanol + water mixtures as sodium salt:

In similar way to non-dissociate NAP, by using the van't Hoff and Gibbs equations the apparent thermodynamic functions Gibbs energy, enthalpy, and entropy of solution for sodium naproxen (Na-NAP) in EtOH + W cosolvent mixtures, were also evaluated from solubility data determined at temperatures from 278.15 to 308.15 K [8]. The electrolyte drug solubility was greater in neat W compared with neat EtOH but the greatest solubilities were obtained in some cosolvent mixtures instead of neat water. By means of non-linear enthalpy-entropy compensation analysis obtained at 292.8 K (Fig. 5), it follows that the dissolution process of this drug in water-rich mixtures is entropy-driven indicating some participation degree of the structural effects of water upon the drug dissolution in these mixtures [8].

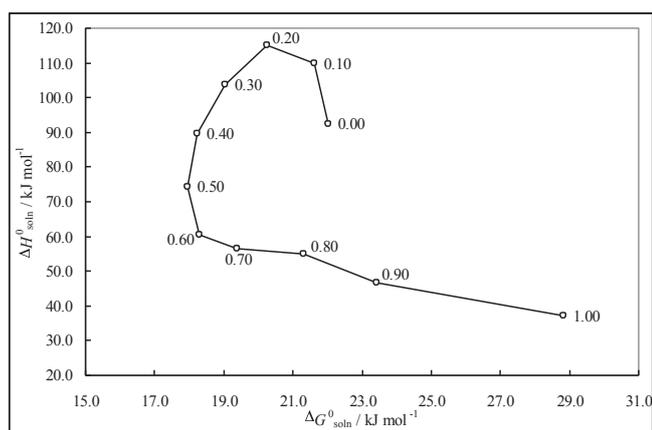


Figure 5. ΔH_{soln}^0 vs. ΔG_{soln}^0 compensation plot for the Na-NAP solubility in EtOH + W cosolvent mixtures at 292.8 K.

v) Apparent molar volumes in water:

Finally, densities of aqueous solutions of Na-NAP have been measured as a function of concentration from 0.0250 to 0.5000 mol kg⁻¹ and as a function of temperature from 278.15 to 313.15 K. From these values, the apparent molar volumes, partial molar volumes at infinite dilution and partial molar expansibility were thus calculated and the dependence of these properties with temperature was also shown [9]. The results were interpreted in terms of solute-solvent interactions founding that Na-NAP has behavior of water-structure promoter drug because their apparent molar volumes decrease as the drug concentration increases. On the other hand, the partial molar expansibility at infinite dilution of this drug, E_{ϕ}^0 , exhibit non dependence with temperature because of the linear behavior obtained (Fig. 6) [9].

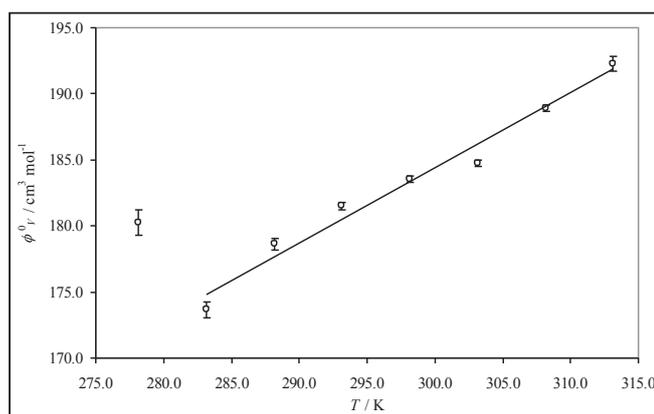


Figure 6. Variation of the partial molar volume at infinite dilution of the naproxen ion with temperature.

Conclusion

As a general conclusion it follows that NAP exhibit some hydrophobic character according to the thermodynamic behavior displayed on aqueous media, although this drug is more properly described as a semipolar compound.

Acknowledgements

I thank all the graduate and post-graduate students of the “Physicochemical and Pharmaceutical Research Group” of the National University of Colombia who participated in the experiments mentioned in this work for their great dedication to pharmacoenergetics.

References

- [1] L.J. Roberts II, J.D. Morrow, Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, in “Goodman & Gilman’s. The Pharmacological Basis of Therapeutics”, 10th edition (J.G. Hardman, L.E. Limbird & A.G. Gilman, editors), McGraw-Hill, New York, 2001, p. 703–705.
- [2] M.R. Franklin, D.N. Franz, Drug absorption, action, and disposition, in “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, 21st edition (P. Beringer, A. DerMarderosian, L. Felton et al., editors), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2005, p. 1142–1170.
- [3] D.M. Aragón, D.P. Pacheco. M.A. Ruidiaz. A.D. Sosnik, F. Martínez, Método extendido de Hildebrand en la predicción de la solubilidad de naproxeno en mezclas cosolventes etanol + agua, *Vitae, Rev. Fac. Quím. Farm.*, 15(1), 113-122 (2008).
- [4] R.F. Fedors, A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids, *Polym. Eng. Sci.*, 14(2), 147-154 (1974).
- [5] A. Barton, “Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters”, 2nd edition, CRC Press, New York, 1991, p.157-193.
- [6] C.P. Mora, F. Martínez, Thermodynamic study of partitioning and solvation of (+)-naproxen in some organic solvent/buffer and liposome systems, *J. Chem. Eng. Data*, 52(5), 1933-1940 (2007).
- [7] D.P. Pacheco, F. Martínez, Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures, *Phys. Chem. Liquids*, 45(5), 581-595 (2007).
- [8] D.R. Delgado, M.A. Ruidiaz, S.M. Gómez, M. Gantiva, F. Martínez, Thermodynamic study of the solubility of sodium naproxen in some ethanol + water mixtures, *Quím. Nova*, 33(9), 1923-1927 (2010).
- [9] A.R. Holguín, D.R. Delgado, M.A. Ruidiaz, E.F. Vargas, F. Martínez, Apparent molar volumes of sodium naproxen in water at several concentrations and temperatures, *Lat. Am. J. Pharm.*, 30(3), 619-623 (2011).



Premio 2009: "FELIPE MANJÓN" Area Farmacotécnica

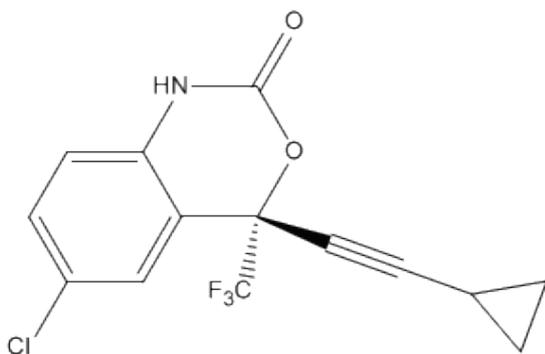
Encapsulación del Fármaco Antirretroviral Efavirenz en Nanotransportadores Poliméricos para la Optimización de la Farmacoterapia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Pacientes Pediátricos

Por Diego A. Chiappetta^{1‡}, Christian Höcht², Carlos Taira^{2‡}, Alejandro Sosnik^{1‡}

1The Group of Biomaterials and Nanotechnology for Improved Medicines (BIONIMED) - Departamento de Tecnología Farmacéutica y 2Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, ‡Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad de Buenos Aires, 956 Junín, Buenos Aires CP1113, Argentina.

Resumen

La infección pediátrica por VIH es baja en los países desarrollados y el 90% de los pacientes pediátricos con VIH viven en países en desarrollo. Por otra parte, los niños representan el 15% de estas nuevas infecciones en los países pobres. Aproximadamente el 90% de los niños VIH-positivos no tienen acceso a los fármacos antirretrovirales (ARVs). Sin tratamiento, el 50% de los pacientes muere antes de los 2 años de edad. Efavirenz (EFV, solubilidad acuosa ~4 µg/ml, 40-45% de biodisponibilidad), un inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleosídicos (NNRTI), es un ARV de primera elección en el tratamiento pediátrico (Esquema 1).



Esquema 1. Estructura química de efavirenz.

Para asegurar concentraciones plasmáticas terapéuticas, la baja biodisponibilidad oral de EFV demanda la administración de dosis relativamente altas. EFV en solución acuosa irrita la mucosa oral, produciendo un síndrome de quemazón en la boca (BMS). La formulación líquida de EFV (30mg/ml) a base de triglicéridos no está disponible comercialmente en el mundo, haciendo dificultoso el ajuste de la dosis adecuada y la posterior ingesta. Más importante aún, los

ensayos clínicos indican que la biodisponibilidad oral de EFV desde esta solución aceitosa es inferior a la de la formulación sólida. Además, se ha encontrado una alta variabilidad inter-individual.

El presente trabajo describe el desarrollo y una completa caracterización de una formulación acuosa de EFV concentrada (20mg/ml, 2%) para un manejo más adecuado de la terapia pediátrica contra el VIH. Las formulaciones presentaron una alta estabilidad fisicoquímica en el tiempo en condiciones de almacenamiento normales. Los ensayos de liberación *in vitro* de EFV mostraron un efecto de liberación inmediata (2 h) y luego una cinética de orden cero (entre 2 y 24 h), compatible con la vía de administración oral. Por último, las pruebas de sabor realizadas en voluntarios sanos adultos indican que la combinación de sabores y edulcorantes empleados (i) reducen la intensidad del BMS y (ii) acortan su duración de manera significativa (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayos de sabor de una formulación a base de F127 y su contraparte sin el agregado de esencias y edulcorantes en voluntarios adultos sanos (n = 5).

	Muestra (20 mg/ml)	Aparición de BMS (min)	Intensidad de BMS*	Duración de BMS (min)
Blanco	Water	-	0	-
Muestras originales	Micelas**	0.65	3.6	58.0
	Formulación	2.20	2.60	36.2
Jalea de uva (5 ml)	Micelas**	0.73	3.75	23.0
	Formulación	2.49	2.20	16.8
Leche chocolatada (50 ml)	Micelas**	0.57	2.80	34.4
	Formulación	6.00	1.00	19.0*
Dilución 1/5	Micelas**	0.79	2.75	32.8
	Formulación	2.30	1.60	23.2
Dilución 1/10	Micelas**	0.67	2.20	32.8
	Formulación	5.05	1.00	24.0

Escala de BMS: 0, no detectable; 1, detectable; 2, leve; 3, moderado; 4, fuerte.

*Nota: Dos voluntarios reportaron la ausencia de BMS después de la ingesta de la formulación seguida de leche chocolatada (el score de intensidad fue 0).

**Micelas cargadas con efavirenz sin esencias ni edulcorantes.

Los ensayos farmacocinéticos realizados en ratas evidenciaron un aumento significativo de la biodisponibilidad oral y una caída importante de la variabilidad inter-individual (Figura 1 y Tabla 2).

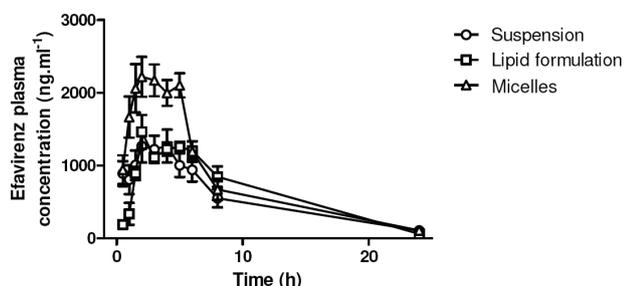


Figura 1. Perfiles plasmáticos de efavirenz luego de la administración oral de una formulación micelar de F127 al 10%, una suspensión extemporánea y una solución en triglicérido de cadena media. Dosis = 40 mg/kg dosis (n = 10).

Parámetro	Formulación		Suspensión			Solución en triglicérido		
	Promedio	CV %	Promedio	CV %	Valor P	Promedio	CV%	Valor P
C_{máx} (ng/ml)	2863*	28,3	1526*	42,2	0,002	1789*	61,4	0,04
T_{máx} (minutos)	2,85	40,5	2,38	50,0	-	2,42	53,0	-
AUC (mg/ml/h)	23,5**	37,1	15,1**	55,2	0,050	12,6**	49,0	0,018

*C_{máx} de formulación micelar es significativamente mayor que la suspensión y la solución oleosa.
 **AUC de formulación micelar es significativamente mayor que la suspensión y la solución oleosa.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos luego de administración oral de la formulación a base de Pluronic F127 y de una suspensión y una solución oleosa.

Estos resultados indican que la estrategia nanotecnológica propuesta (rentable y escalable) podría permitir una administración más conveniente y ser ajustada a dosis más bajas de EFV. Debido a un mejor perfil farmacocinético, esto daría lugar a niveles plasmáticos similares a aquellos obtenidos con dosis más altas desde formas sólidas o desde la solución aceitosa. En este contexto, podemos pensar en una reducción del costo del tratamiento. Esto podría mejorar el acceso de los pacientes pediátricos con menos recursos a los medicamentos en los países pobres.

Palabras clave: Enmascaramiento de sabor; Estabilidad fisicoquímica; Formulación líquida de efavirenz; Liberación de EFV *in vitro*; VIH Pediátrico.



Rafael Cadórniga:
"La huella de un Gran Maestro de la Farmacia"

Por Prof. Dr. Roberto Jorge García

Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia
Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956 Buenos Aires CP1113 - Argentina.

Rafael Cadórniga Carro nació en Lugo el 1 de julio de 1927, pero antes de cumplir su primer año se traslada con su familia a la ciudad de León, donde en 1938 inicia sus estudios de Bachillerato.

Dos años más tarde pierde a su padre, guía y orientador en aquellos primeros años. Este hecho doloroso motiva el desplazamiento familiar a Valladolid, donde al poco tiempo fallece su madre. Con sus tres hermanos, también varones, regresa a Lugo, consciente a su temprana edad de sus propias responsabilidades en el futuro.

Termina el Bachillerato en Lugo en junio de 1945 en el Instituto Masculino de Enseñanza Media, supera el Examen de Estado en la Universidad de Santiago de Compostela y en octubre de ese mismo año inicia los estudios de Farmacia en dicha universidad. Tras los seis cursos académicos del entonces vigente Plan de Estudios se licencia en 1951 con la calificación de Premio Extraordinario.

En el comienzo del curso académico 1946-47, el Palacio de Fonseca de Santiago de Compostela, marco de sobria belleza en los aledaños de la incomparable Plaza del Obradoiro, se disponía a recibir una nueva promoción de estudiantes de la Facultad de Farmacia, que por entonces, allí, en tan históricos muros se albergaba. En dicho recinto, un pasillo perpendicular a uno de los laterales del claustro alto conducía a lo que era el incipiente laboratorio de Técnica Física y Físico-Química. A él se encaminó un joven serio y espigado que, con sus suaves formalismos, expresó al catedrático Enrique Otero Aenlle sus deseos de incorporarse a su

grupo de trabajo. **Este joven era Rafael Cadórniga Carro.**

Experimentador meticuloso, paciente y perseverante,

contribuyó durante el último curso de su licenciatura a la construcción y montaje de una balanza de suspensión pendular para la medida de presiones superficiales de monocapas sobre superficies líquidas.

Bajo la dirección del Profesor Enrique Otero Aenlle, catedrático de la asignatura, adquiere una sólida formación básica que le permite afianzarse en su posterior especialización. Es con Otero con quien se inicia en la investigación, realiza su Tesis Doctoral y de quien recibe consejos y directrices de trabajo. Siempre lo consideró su maestro y durante toda su vida le agradeció sus consejos, lo respetó y honró. El tema de su Tesis Doctoral fue: "Estudio de las isotermas de compresión de ácidos grasos y biliares", la defendió en Madrid en junio de 1953 y obtuvo la calificación de sobresaliente *cum laude* y después el Premio Extraordinario de Doctorado. En 1954 gana por oposición la Plaza de Profesor Adjunto de Físico-Química. (Santos Ruiz, 1999).

Estuvo como alumno-ayudante y profesor en la Cátedra de Técnica Física y Físico-Química, en la que permaneció hasta 1956.

Vacante la cátedra de Farmacia Galénica aceptó la propuesta de encargarse de la misma al inicio del curso 1955-56. En noviembre de 1958, tras ganar las oposiciones con el número uno, pasa a ser Titular de la Cátedra. La situación del Laboratorio de Galénica era precaria, hacía falta mucho valor, entusiasmo y vocación para no echarse atrás. En su formación galénica, como en muchas otras cosas, Cadórniga fue autodidacta.

Los trabajos iniciales de investigación se orientaron a fenómenos de superficie: actividad superficial, concentración micelar crítica, isotermas de adsorción y de extensión. Por eso

no sorprende que su entrada en farmacia preparativa se inicie con el estudio de emulsiones y de los complejos de asociación entre tensioactivos aniónicos y de fármacos de carácter catiónico. Sus primeros trabajos de investigación de estos años ya reflejan una claridad de ideas y un correcto planteamiento, características ambas que mantuvo a lo largo de su vida y que supo transmitir a sus colaboradores.

Desde 1955 a 1972 fue Farmacéutico Jefe en la Farmacia del Hospital Clínico de Santiago de Compostela. Esta doble vertiente: **docente y asistencial**, acompañaría la actividad profesional de Cadórniga hasta su jubilación en 1992, en la que era Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico de San Carlos en Madrid.

Quizá la búsqueda de una posible relación entre las características físicas y químicas de los medicamentos, motivo del trabajo académico con sus colaboradores en la Universidad, junto con la preparación de fórmulas y sus efectos en los enfermos, consecuencia del trabajo en el Hospital, fueron las razones que despertaron su interés por una ciencia que en 1960 estaba apareciendo y desarrollándose con fuerza en EE.UU. y en Europa, **“LA BIOFARMACIA”**.

En los primeros años de la década de los 60, Cadórniga ya incluye en su programa de enseñanza las entonces incipientes Biofarmacia y Farmacocinética, siendo el primer docente de España que da cabida a estas materias como parte fundamental de la Farmacia Galénica. De esta forma la Cátedra de Farmacia Galénica de Santiago de Compostela se convierte en referencia obligada en el estudio de la Biofarmacia y la Farmacocinética.

El estudio de la biodisponibilidad y los factores susceptibles de modificarla, constituyen el núcleo fundamental de los trabajos de Cadórniga convirtiéndose así en el autor de vanguardia en este tipo de estudios en España.

Otros temas en los que profundizó de forma paralela, fueron entre otros: disoluciones sólidas, polimorfismo, quiralidad, microemulsiones y formas sólidas de liberación modificada.

Cadórniga siempre mantuvo una actitud abierta a cualquier novedad científica y una de las características más notable de su actividad fue su facilidad para aceptar lo nuevo y adaptarse a las cambiantes circunstancias que el rápido avance científico impuso desde mediados del siglo XX. Por lo tanto, no es de extrañar que aceptara y liderara en España un cambio del enfoque tradicional de la Galénica, hasta entonces contemplado únicamente desde un punto de vista básicamente físico, a una orientación más moderna en la que predominaban las **características biofarmacéuticas** como indicadoras de la calidad final del medicamento.

Cadórniga fue capaz de hacer la difícil transición que para un Profesor Emérito supone pasar de escribir con pluma a ordenador. Esta amplitud de mentalidad, constante interés por aprender y facilidad para aceptar lo nuevo, sin renunciar a los aspectos fundamentales del conocimiento clásico, fue una de las virtudes que conviene resaltar.

Fue un joven Catedrático en Santiago de Compostela, y por su inquietud, dinamismo y ganas de seguir aprendiendo, a pesar de lo mucho que ya sabía, era un “joven” profesor emérito cuando falleció.

Otro aspecto notable era su amplia cultura general, y especialmente su interés por el uso correcto de nuestro idioma. Gracias a él y algunos de sus colaboradores, cuando se introdujeron en España nuevos conceptos técnicos, e incluso ciencias totalmente nuevas como la **Biofarmacia y la Farmacocinética**, se hizo adaptándolas a nuestra lengua, evitando usar los términos técnicos sajones. Siempre preocupado por el empleo correcto del Castellano, costumbre que se iniciara en su juvenil paso de estudiante de Bachillerato por las ciudades de León y Valladolid, firmes bastiones del buen decir castellano. La gran cultura de Cadórniga está proyectada reiteradamente en sus escritos, bien en el léxico, bien en estructuras discursivas o bien directamente en insertos.

Fue un gran defensor de la pureza y correcto uso de nuestra lengua, sin lugar a dudas, partidario de una defensa activa, frente a las agresiones que los afanes innovadores de ilustrados en los últimos conocimientos hacen al idioma español. En su despacho los diccionarios siempre ocuparon un lugar preferente, sin escatimar ocasión para su consulta.

Como profesor nunca regateó tiempo para atender las consultas que se planteaban. Acostumbraba a repasar minuciosamente sus clases y conferencias, y a pesar del mucho tiempo dedicado a ello, siempre intentaba mejorar y hacer nuevas versiones de sus exposiciones. En sus trabajos era perfeccionista y enemigo de la improvisación.

Poco dado a la tendencia actual de dar las clases en forma de dictado, sus exposiciones orales eran conferencias, en las que acostumbraba a exponer al auditorio todos aquellos datos que él consideraba necesarios sobre el tema. Puede que para muchos de los que le oían aquella avalancha de información resultara excesiva, pero Cadórniga no estaba dispuesto a disminuir el nivel y sacrificar calidad. Desde sus comienzos como profesor en Santiago de Compostela, formó numerosos licenciados y doctores.

Como galénico creó escuela y muchos de sus discípulos, contagiados por su ilusión y amor a la enseñanza, también se dedicaron a la docencia universitaria. Algunos no

sólo repetían sus enseñanzas sino que llegaron a imitarle en detalles característicos, como aquel, tan personal, de comenzar la clase desabrochándose el reloj de pulsera para colocarlo a continuación encima de la mesa, donde permanecía en lugar visible hasta el final de la clase. Marcaba perfectamente el tiempo y procuraba no desaprovecharlo.

Dotado de una memoria excepcional, que cultivaba con su trabajo, era raro que olvidara detalles. Sus enseñanzas se repitieron no solo en las universidades de Santiago y Madrid, dónde ejerció como profesor, sino en muchas otras: Alcalá de Henares, Salamanca, Tenerife, Valencia, La Laguna, Barcelona y otras.

Formó innumerables profesores y fue impulsor de la creación de la Asociación Española de Docentes de Farmacia Galénica, socio fundador y primer presidente de la misma.

Partidario de las relaciones con profesores e investigadores de otros países, realizó estancias e impartió conferencias en muchas universidades europeas (Eslovaquia, Francia, Inglaterra, Italia, República Checa), y americanas (Argentina, Chile, Canadá, Estados Unidos, Méjico, Perú, Uruguay) formando parte de numerosas instituciones internacionales. Animó, e incluso empujó a sus colaboradores para que se formaran en los países más avanzados y se acostumbraran a participar en Congresos.

Su trabajo no se limitó sólo a la universidad, sino que tomando ésta como punto de partida, se extendió a toda la sociedad por numerosas vertientes. Tuvo una actividad profesional muy completa, que abarcó aspectos asistenciales, como Jefe de los Servicios de Farmacia de los Hospitales Universitarios de Santiago de Compostela y San Carlos de Madrid. El trabajo en el Hospital conlleva un trato con otros profesionales de la Salud, a los que Cadórniga siempre ofreció su colaboración. El prestigio y respeto entre éstos quedó patente cuando sus compañeros de la Real Academia Nacional de Medicina le dedicaron una emotiva sesión de homenaje póstuma a su persona.

También colaboró con la Industria Farmacéutica, a la que asesoró en numerosas ocasiones y con la que tuvo numerosos proyectos conjuntos. Fue director de la Real Academia Nacional de Farmacia, fundador y presidente de la Fundación José Casares Gil de amigos de la Real Academia Nacional de Farmacia, miembro de número de la Real Academia Nacional de Medicina y de la Real Academia de Doctores de España, miembro fundador del Comité Científico Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética. Medalla especial del Comité de Biofarmacia y Farmacocinética en 1984, miembro de varias instituciones universitarias y académicas de varios países europeos y americanos. A destacar que fue impulsor y presidente de la Comisión que elaboró la Real Farmacopea Espa-

ñola de 1997, asesor y colaborador asiduo de numerosas comisiones tanto del Ministerio de Educación y Ciencia como el de Sanidad.

Poseedor de numerosas distinciones, premios y galardones entre los que se destacan: Premio Casares Gil de la Facultad de Farmacia y de la Fundación Fernández Carril de la Universidad de Santiago de Compostela; Premio de la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España; Medalla de Oro y Premio de Investigación del Colegio Oficial de Farmacéuticos de León; Medalla del Ayuntamiento Clermont-Ferrand; Medalla Especial del Comité Científico Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética; Golden Medal "Propter Merito" de la Slovak Medical Society; Profesor Honorario de la Universidad de Concepción de Chile y la más sobresaliente concedida por Real Decreto del 25 de junio de 1999, la Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio y cuya entrega por su lamentable ausencia hubo de hacerse a título póstumo, entregando la condecoración a su esposa Irene Valiño, también destacada farmacéutica, en la Sesión Solemne de Apertura de Curso del 20 de enero de 2000.

El 27 de setiembre de 1999 también fue distinguido con el título de miembro correspondiente de la German Pharmaceutical Society, siendo su última distinción académica internacional. Es probable que trámites legales, interrumpidos en el período vacacional, hicieran que esta noticia no pudiera recibirla en vida.

Acogido, desde su creación, a la situación de régimen de dedicación exclusiva, su realizar docente diario estuvo siempre acompañado de monografías, discursos, conferencias y comunicaciones múltiples en sesiones, plenarias o no, de Congresos y Simposios y con contribuciones en obras de autores prestigiosos. Así, a modo de ejemplo, el capítulo de Farmacocinética en la conocida Farmacología de Benigno Lorenzo Velázquez, y otros en Rectal Therapy, "Lucha por la Salud", "Simposium sobre Infecciones Hospitalarias" y un largo etcétera. Por supuesto, todo ello ligado a traducciones de libros, cuales son: Farmacocinética Clínica de I.G. Wagner en 1983 e Introducción a la Farmacocinética de B. Clark y D. A. Smith en 1988. En 1999 publicó su obra "Interacciones Medicamentosas y otros factores modificadores de la respuesta", editado por la Fundación Smith Kline Beecham. (Rodríguez Rovira, 2000).

Bastantes de sus conferencias fueron pronunciadas en España y, asimismo, en diferentes países como Argentina, Canadá, Checoslovaquia, Chile, Francia, Italia, Méjico, Perú y Uruguay. Cuantitativamente cabe reseñar unas doscientas conferencias y casi un centenar de comunicaciones a reuniones científicas.

Gran trabajador, acostumbraba acudir a su despacho

en la Universidad en sábados y domingos. Consecuencia elocuente de su excelente hacer docente y científico es la somera estadística que a continuación se indica: fue director de cuarenta y una Tesis Doctorales, ciento veintitrés Tesinas de Licenciatura; catorce Profesores Titulares y cuatro Catedráticos de Farmacia Galénica formados a su lado en las aulas y laboratorios de Santiago de Compostela y Madrid. Su acervo investigador se cifra en más de doscientas publicaciones en revistas nacionales y extranjeras.

Falleció repentinamente el 25 de agosto de 1999 en La Coruña, a la edad de 72 años.

Después de tanto trabajo en, por y para la Universidad, quedan sus enseñanzas y su ejemplo.

Aspectos más sobresalientes de su actividad profesional

Actividad Docente y de Investigación

Rafael Cadórniga Carro, en 1954, obtuvo por oposición la plaza de Profesor Adjunto de Físico-Química en la Facultad de Farmacia de la Universidad Compostelana, y en 1956, se hizo cargo de la Cátedra de Farmacia Galénica, vacante por el traslado de su titular. En diciembre de 1958, ganó por oposición con el número uno la titularidad de dicha cátedra. Así, casi catorce años después de entrar en la Facultad como alumno, retornó como profesor de una de sus asignaturas fundamentales.

Cadórniga llegó a catedrático en el momento en que nuevas ideas y planteamientos aconsejaban un cambio de rumbo en el quehacer farmacéutico. Empezaba a preocupar a las mentes más inquietas la relación, que por fuerza había de existir, entre las propiedades físicas y físico-químicas del fármaco, forma farmacéutica y las características fisiológicas o fisiopatológicas del organismo receptor. Ello encerraba lo que Gerard Levy designó en 1960 con el nombre de "biopharmaceutical", término para el que se acepta la traducción española de "biofarmacia". Pero, análogamente, importaba sobremanera el cambio que experimenta en el transcurso del tiempo la concentración del fármaco o sus metabolitos activos en los fluidos corpóreos. De ello se ocuparía la Farmacocinética, término acuñado en 1953 por Friedrich Hartmut Dost, quien la definió como "la ciencia del análisis cuantitativo que relaciona organismo y medicamento". Gracias al extraordinario perfeccionamiento de la metodología analítica en la segunda mitad del siglo XX, tanto en cuanto a sensibilidad como la selectividad y a la generalización del uso de ordenadores, la farmacocinética se ha robustecido hasta transformarse en una rama fundamental de la investigación y utilización de los medicamentos.

Consecuencia de todo lo anterior sería que, en los primeros años de la década de los 60, Cadórniga incluyese en su programa la enseñanza de las entonces embrionarias "Biofarmacia y Farmacocinética", transformándose así en el primer docente de España que da cabida a estas materias como parte fundamental de la Farmacia Galénica. Pocos años después, se introdujeron en la currícula de diversas Facultades y actualmente constituyen una asignatura troncal en los planes de estudio de Farmacia. En 1974, en colaboración con José María Plá Delfina, a la sazón en Barcelona, se celebraron reuniones periódicas de Biofarmacia y Farmacocinética en España. El número de adeptos crecía y a la tercera reunión española se invitó a un grupo francés. Se realiza así la primera Reunión Hispano-Francesa y de estos intercambios surge la conveniencia de aglutinar a los investigadores europeos y celebrar periódicamente reuniones internacionales, y Cadórniga fue quien representó a España.

La Biofarmacia y la Farmacocinética han proporcionado a la Tecnología Farmacéutica los criterios que presiden el Desarrollo Galénico de la forma farmacéutica que se pretende obtener. La introducción del concepto de biodisponibilidad se erige en la referencia obligada en formas farmacéuticas destinadas a la administración por vía de absorción. El conocimiento de la biodisponibilidad, y de los factores susceptibles de modificarla, constituyen el núcleo fundamental de los trabajos de Cadórniga desde el principio de los años 70. Se convierte así en uno de los autores de vanguardia en este tipo de estudios en España.

Problemas relacionados con disoluciones sólidas, polimorfismo y quiralidad, microemulsiones y más recientemente formas sólidas de liberación modificada, atrajeron su atención durante los últimos años. Las primeras investigaciones se orientaron claramente al estudio de los fenómenos de superficie: actividad superficial, concentración micelar crítica, isotermas de adsorción y de extensión. Por ello no es de extrañar que su entrada en el campo de la farmacia preparativa comenzase con el estudio de las emulsiones y de los complejos de asociación entre tensioactivos aniónicos y fármacos de carácter catiónico. Dentro del tema de las emulsiones, le preocuparon los problemas relacionados con la estabilidad física del sistema y la cinética de desemulsificación. Confirmó que el proceso de desemulsificación obedece a una cinética de orden uno, y que la constante de velocidad es función compleja de la temperatura. Su formación físico-química le permitió desenvolverse con soltura en el campo de la cinética, lo que le indujo a abordar y relacionar problemas de estabilidad física de sistemas con estabilidad química de componente activo.

El conocimiento de la cinética de disolución y liberación en formas sólidas de administración oral y de las correlaciones "in vitro-in vivo" de los parámetros que definen los

procesos de disolución y absorción, le llevaron, de forma casi insensible, al estudio de la biodisponibilidad y de sus factores condicionantes. Puesto que la biodisponibilidad se reduce a la evaluación del área nivel hemático-tiempo, tanto en curvas truncadas como el cálculo a tiempo infinito, se hizo preciso definir los parámetros farmacocinéticos del fármaco en la especie animal, que en medicina es el hombre. Se encontró así de nuevo inmerso en el campo de la cinética: de desemulsificación, de disolución, química, y farmacocinética. En cualquier caso, en el conocimiento en el tiempo de determinados valores de referencia.

En 1965, faltando casi 20 años para la explosión de la información en la literatura científica internacional, Cadorniga leía con avidez los primeros números del *“Drug Intelligence & Clinical Pharmacy”*, una publicación entonces insólita en una Facultad de Farmacia como la de Santiago de Compostela, todavía inmersa en el estudio de las Ciencias de la Naturaleza. (Domínguez-Gil Hurlé, 2000).

Las nuevas ideas de Cadorniga eran consideradas por sus alumnos como un “soplo de aire fresco” en el viejo caserón de Fonseca, asiento entonces de la Facultad de Farmacia.

Hoy día, sí sabemos que el principal objetivo de una Facultad de Farmacia es formar expertos dentro del campo de la terapéutica farmacológica, desde el área industrial hasta el que se deriva de su utilización clínica. Cadorniga nos mostraba la verdadera identidad de lo que debería ser el ejercicio de la actividad farmacéutica en un futuro que ya es presente. En este sentido, es importante destacar su valiosa contribución en la modificación de los planes de estudio de Farmacia.

Este cambio en la forma de entender la Farmacia lo ilusionó y supo desde un principio las enormes posibilidades que se abrían para el mundo universitario y para el ejercicio profesional. Ello fue posible gracias a una excelente formación en disciplinas básicas como la Biofísica y la Físico-Química apoyadas en el rigor metodológico y en la evidencia experimental.

Diez años antes su maestro, Otero Aenlle, entonces catedrático de Físico-Química en Santiago, lo había iniciado en el estudio de los fenómenos de superficie y en la físico-química de las monocapas lipídicas. Ello aportaba una valiosa información cuando Gerard Levy en EE.UU. acuñaba el término *Biopharmaceutics*, uno de cuyos principales objetivos era conocer la absorción gastrointestinal de los fármacos y los factores que la regulaban.

En 1965 Cadorniga hablaba de conceptos tales como disponibilidad fisiológica e inequivalencia terapéutica,

se trataba de la primera aproximación que se produce en las Facultades de Farmacia en España a los problemas que se derivan de la utilización clínica de los medicamentos. Su formación en cinética química le había introducido primero en el campo de la estabilidad de medicamentos y posteriormente en la farmacocinética, a partir de los estudios de Torzen Teorell, biofísico sueco, verdadero iniciador de esta disciplina en Europa. La Farmacocinética le permitió profundizar tanto desde el punto de vista conceptual como metodológico en el desarrollo de la Biofarmacia. (Domínguez-Gil Hurlé, 2000).

Esto sólo era el inicio, pero aún había de recorrer un largo camino lleno de dificultades. En 1968 se vio obligado a intervenir en la Junta de Facultad para explicar “aquellas cosas” que transmitía a sus alumnos de Farmacia Galénica y que muchos compañeros de claustro consideraban que se apartaban de la línea tradicional de las enseñanzas que impartía la Facultad. Algunos manifestaron que “aquello” debía ser de competencia exclusiva de los médicos y podría llegar a causar “problemas”. Se postuló incluso que la actividad profesional del farmacéutico finalizaba con la preparación y control de los medicamentos. **¿Qué pensarían ahora cuando después de 50 años nuestros alumnos estudian Fisiopatología, Biofarmacia y Farmacocinética, Farmacología y Terapéutica, Farmacia Clínica y Farmacocinética Clínica? ¿Cómo interpretarían las nuevas actividades de los farmacéuticos en la atención primaria, los hospitales o incluso en la propia oficina de farmacia? ¿Entenderían la corriente desatada por la Atención Farmacéutica entre los jóvenes profesionales?**

En 1959, el entonces joven doctor iniciaba sus estudios sobre el efecto de los agentes tensioactivos en el rendimiento de la extracción de alcaloides de drogas vegetales. Sus conocimientos en ciencias básicas le estaban preparando de nuevo para desarrollar un trabajo apasionante surgido de una dificultad técnica inesperada en el desarrollo de las primeras experiencias: la formación de micelas coloidales.

Cadorniga cambió su objetivo inicial al vislumbrar las posibilidades que se abrían en torno a la concentración micelar crítica, que por entonces era lo primero que aprendían los estudiantes que iniciaban su trabajo en el Departamento de Farmacia Galénica de la Universidad Compostelana.

En 1961 Rafael Cadorniga obtiene el premio de la Real Academia Nacional de Farmacia por su trabajo “Formación de complejos entre agentes tensioactivos y alcaloides”. Estos estudios cristalizaron con el diseño de formulaciones de liberación modificada formadas por asociación entre tensioactivos aniónicos y medicamentos catiónicos. Cadorniga incorpora conceptos físico-químicos a la tecnología farmacéutica para modular la respuesta terapéutica mediante cambios en el perfil biofarmacéutico. Representaba el cambio, como decía él,

del “**hágase según arte**” de las viejas recetas al “**hágase según ciencia**”. Eran las primeras experiencias en el diseño de “*Drug Delivery Systems*” o formulaciones de liberación modificada. Son los avances de la formulación farmacéutica moderna que constituyen un área fundamental, por ejemplo, para la administración de péptidos y proteínas en la utilización de vacunas, hormonas e inmunomoduladores obtenidos por Biotecnología. (Domínguez–Gil Hurlé, 2000).

En una de sus publicaciones, a finales de la década del 60, Cadórniga discute, por primera vez en la bibliografía española, el significado del término “*availability*”, al que diversos autores estadounidenses daban la máxima importancia por ser responsable, en definitiva, de modular la respuesta de los principios activos. Él introduce por primera vez el término disponibilidad, transformado posteriormente en disponibilidad fisiológica y finalmente en biodisponibilidad, cuyo significado llega a todos los rincones del mundo sanitario en nuestros días con la introducción de los **medicamentos genéricos**, una decisión de la Administración Sanitaria apoyada en un concepto básico de la calidad farmacéutica: la **BIOEQUIVALENCIA**.

Rafael Cadórniga hace un análisis crítico del concepto de biodisponibilidad desde su relación con los estudios de velocidad de disolución hasta su aplicación en la predicción de la respuesta terapéutica.

En este sentido, llega a plantear una relación entre parámetros farmacocinéticos y respuesta cuando apenas se habían esbozado las relaciones farmacocinética-farmacodinamia que constituyen hoy día un objetivo prioritario en el desarrollo de nuevos medicamentos. Esta relación se apunta como de gran utilidad en la planificación de la dosificación individualizada de medicamentos que ampliaría sus expectativas, poco después, con la introducción de la **monitorización de fármacos**.

En 1972 inicia con el profesor José Peña Guitián, entonces Catedrático de Pediatría en la Universidad de Santiago, un programa dirigido al estudio de la farmacocinética de Fenobarbital en niños. Según comentaba el ilustre pediatra, este tipo de estudios se estaban realizando en el Children’s Hospital de Boston que había visitado recientemente y era notable su contribución en la mejora de resultados en el tratamiento de niños epilépticos. Cadórniga planificó las pautas de dosificación de fármacos antiepilépticos, en base a criterios farmacocinéticos mucho antes de que se convirtiese en una práctica habitual en el control de los tratamientos realizados en los centros especializados.

Rafael Cadórniga señala también entonces la importancia de la **variabilidad interindividual** de los parámetros

farmacocinéticos y concretamente de la biodisponibilidad. Esta variabilidad, cuya repercusión clínica fue reconocida recientemente, ha permitido explicar los fracasos terapéuticos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas con agentes antimicrobianos, el rechazo en pacientes trasplantados tratados con inmunosupresores o la pérdida de control de la presión arterial en el tratamiento con fármacos antihipertensivos. Sus aportes en este campo se producen con anterioridad a los enunciados de Sheiner en la Universidad de San Francisco que permitirían posteriormente el desarrollo de la **Farmacocinética de Poblaciones**.

Actividad Hospitalaria

Fue en 1955 cuando Rafael Cadórniga se hizo cargo de la Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Comenzó así una actividad asistencial que se prolongaría durante casi ocho lustros, aunque con diferente adscripción y distrito universitario.

En 1956 realizó una estancia de tres meses en la *Pharmacie Centrale des Hopitaux*, en París, que le puso en contacto con una visión distinta de la Farmacia Hospitalaria. La Farmacia Central tenía más el carácter de un laboratorio destinado a la preparación e investigación de medicamentos que a su dispensación. De hecho, de allí salían todos los medicamentos destinados a centros benéficos municipales: hospitales y hospicios de París. Esto influyó ulteriormente, en la atención que prestó a las secciones de **Farmacotecnia** en los primeros años de su actividad asistencial en el medio hospitalario.

El magisterio de Cadórniga sobrepasó las aulas y laboratorios de la Universidad. Sus conocimientos sirvieron de impulso a una especialidad farmacéutica que progresaba a pasos agigantados: **La Farmacia Hospitalaria**. Su prestigio profesional le llevó a ocupar en 1966 la Presidencia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

En 1972, al establecerse en la Universidad de Santiago el Concierto del Hospital Clínico con la Seguridad Social, y ya como Catedrático de Farmacia Galénica, fue nombrado Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital General de Galicia, actividad que desempeñó hasta su traslado a la Universidad de Madrid, y donde, desde 1975 hasta su jubilación en 1992, ocupó la Jefatura de Servicio en el Hospital Clínico Universitario San Carlos.

Con el devenir de los días, las instituciones sanitarias de la Seguridad Social experimentaron una profunda reestructuración, y los servicios farmacéuticos no permanecieron ajenos a este movimiento. Se hizo necesario reglamentar el acceso a la Farmacia Hospitalaria y definir sus funciones. Se

consolidó la, todavía precaria, Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales y se iniciaron reuniones de muy dispar naturaleza, con variados interlocutores, que se abocarían a la situación del momento, entre ellos representantes de la Seguridad Social y de los Colegios Profesionales. Paulatinamente se plantearon y discutieron los futuros rasgos de la acción del farmacéutico de hospital.

En 1969 se celebró en Valencia la XIV Asamblea de Farmacéuticos de Hospitales Civiles, en la que Cadórniga presentó una ponencia sobre “La Sección de Farmacia y Terapéutica”, y en 1970, en el curso de la I Mesa Redonda sobre Farmacia Hospitalaria en Madrid defendió otra acerca de la “Estructuración y Funcionamiento de los Servicios Farmacéuticos de los Hospitales”. Vivió pues, desde dentro, la transformación de la Farmacia Hospitalaria. Cadórniga impulsó la vertiente tecnológica, alentó y potenció secciones de **Farmacotecnia** y creó unidades de **Nutrición Parenteral**. Racionalizó la preparación de soluciones antisépticas en colaboración con los Servicios de Medicina Preventiva e intervino, a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, en la selección de medicamentos en el ámbito hospitalario. (Santos Ruiz, 1999).

La conjunción de sus actividades **hospitalaria y docente** despertó en Cadórniga la inquietud por el problema de las causas de variabilidad en la respuesta a los medicamentos. Desglosado en sus tres tipos fundamentales: Farmacéutica, Farmacocinética y Farmacodinámica, se sintió familiarizado con la primera y la influencia de forma farmacéutica, entidad química, polimorfismo o granulometría, han supuesto alrededor de un tercio de su producción científica. Es de resaltar que la vertiente segunda, la farmacocinética, tiene análoga significación cuantitativa. La tercera, la farmacodinámica, presenta mayor complejidad y, por ende, más atractivo.

Cada vez atrajeron más la atención de Cadórniga en su actividad hospitalaria, las interacciones medicamentosas. En 1972, en la inauguración del Curso Académico de la Universidad de Santiago, eligió para su discurso “Aspectos generales de las interacciones medicamentosas” y concluyó luego un libro sobre este mismo tema, publicado en Madrid en 1999 por la Fundación Smith Kline Beecham. Fue también el análisis de la variabilidad en la respuesta el motivo de su intervención en el acto académico que se celebró en noviembre de 1998 en la *Division of Pharmaceutical Science de la Universidad de Cincinnati* (Ohio), en el que estuvo especialmente invitado.

Proyección de su Actividad

El profesor Cadórniga fue pionero en el desarrollo de la Biofarmacia y Farmacocinética en España y este aporte ha sido reconocido en todo el ámbito sanitario, como recordaba con especial sensibilidad, en un acto celebrado en el Ministe-

rio de Sanidad y Consumo, el ilustre farmacólogo y destacado miembro de la Real Academia Nacional de Farmacia, Juan Tamargo Menéndez.

Nombrado representante de España en el Comité Científico que promueve los Congresos Europeos de Biofarmacia y Farmacocinética, mantuvo un intercambio personal con los directores de los principales Centros de Investigación Farmacéutica europeos, entre los que podemos destacar a Beckett de Inglaterra, Breimer de Holanda, Corrigan de Irlanda, Froming de Alemania, Jaminet de Bélgica, Rowland de Gran Bretaña, Speiser de Suiza, Zathurecky de Checoslovaquia y Aiache y Hirtz de Francia.

Ejemplos de sus contactos internacionales son su asistencia a las *Journées Galeniques* de St. Remy y la conferencia magistral sobre “Caducidad Biofarmacéutica” del *Symposium sobre Tecnología Farmacéutica* en Bratislava (Checoslovaquia) en 1980. Así como las que se refieren a “Criterios Farmacocinéticos en la formulación de preparados orales de efecto retardado”, dictada en el *I Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética de Clermont-Ferrand* (Francia 1981); “La Biofarmacia en el marco de las ciencias farmacéuticas” en el Symposium sobre *Lo sviluppo farmaceutico de Salsomaggiore Terme* (Italia, 1981); “Pharmacokinetic Study of the repositate of vincamine”, del Symposium “*Energy transduction and neurotransmission*” (Roma 1982); y “*Las vitaminas en la nutrición parental*”, correspondiente al I Symposium sobre este tema.

Es lógico pensar que todo lo anteriormente referido tenía que llevar a Cadórniga a un protagonismo nacional y foráneo en asociaciones y entidades diversas. Para ello basta repasar algunos de sus cargos y nombramientos: Honorary Member de la Checoslovak Pharmaceutical Society; Miembro de la American Association of Pharmaceutical Scientist y de la Interamerican Medical and Health Association; Miembro del Comité Científico Internacional de la Asociación Checoslovaca de Biofarmacia y Farmacocinética; Representante de España en el Comité Científico Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética, Presidente de la Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales y Presidente del Segundo Congreso Español de Biofarmacia y Farmacocinética.

En 1984 el profesor Cadórniga recibía la medalla de honor del *Scientific Committee of European Congress of Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, en reconocimientos a sus importantes aportes que forman ya parte en la historia de estas disciplinas.

En 1970 Cadórniga inicia una serie de publicaciones con el sugestivo título: “*La formulación factor condicionante de la eficacia terapéutica*”, donde escribía: “*Hasta hace pocos años, la formulación de un medicamento, en determinada forma de dosifi-*

cación, se supeditaba exclusivamente a sus propiedades extrínsecas evaluadas por ensayos "in vitro" sin tener en consideración su capacidad de absorción, la distribución y la eliminación que son factores fundamentales en la eficacia terapéutica". Por ello Cadórniga define a la forma **farmacéutica** como "el producto resultante del proceso tecnológico que confiere al medicamento las condiciones adecuadas para su administración, correcta dosificación y eficacia terapéutica".

Poco antes, en 1963 Campagna y colaboradores citaban en el *Journal of Pharmaceutical Sciences* el caso de una enferma que evolucionaba favorablemente a un tratamiento con prednisona. En el curso del tratamiento sustituye los comprimidos que estaba tomando por otros también de prednisona, elaborados por distinta firma comercial con igual contenido en principio activo y siguiendo el mismo régimen de dosificación, produciéndose una interrupción en la evolución favorable del proceso, el cual se renueva cuando se vuelve a recurrir a la formulación inicial. Ambos tipos de comprimidos, los terapéuticamente eficaces y los ineficaces, satisfacían las exigencias de la USP XVI, a la sazón vigente en Estados Unidos. El título del artículo en el que comunican los resultados obtenidos es expresivo y en cierto grado paradójico: "Comprimidos inactivos de prednisona, USP XVI". La Farmacopea de aquel país, una de las más estrictas, respaldaba la ineficacia terapéutica de una formulación. En aquella época, y estamos hablando de hace tan solo casi 50 años, no se exigían, ni estaban normalizados, los ensayos de disolución de comprimidos. ¿En qué radicaba el problema? Sencillamente en una disminución de la biodisponibilidad imputable a una velocidad de disolución excesivamente lenta. No se trataba de un problema de pureza o potencia, era simplemente un problema de liberación-disolución. (Campagna, 1963).

Era una clara expresión de los problemas que se derivaban de la inequivalencia terapéutica. Al referirse al papel de los excipientes Cadórniga señalaba "no se trata de simples soportes materiales que facilitan la administración de los principios activos, es necesario que no afecten a la actividad terapéutica (compatibilidad y estabilidad) ni a la biodisponibilidad". Ello le lleva a estudiar el envejecimiento de las formas de dosificación de medicamentos, así como sus consecuencias llegando a acuñar el término "**caducidad biofarmacéutica**" asociada a un descenso de la biodisponibilidad sin que la integridad química de los principios activos se viera afectada. Al analizar los factores tecnológicos, fisiológicos y patológicos que pueden modificar la biodisponibilidad, Rafael Cadórniga sentencia aplicando la conocida expresión de Ortega y Gasset: "**el medicamento no es solo él, es él y sus circunstancias**".

Rafael Cadórniga fue, sobre todo, un profesor universitario. Creyó en una idea, tenía capacidad para desarrollarla, ilusionó a un grupo de investigadores, impulsó un objetivo común y creó una escuela. Su trabajo justificó su vida

universitaria y forjó su capacidad de lucha por todo aquello en lo que creía y que transmitía a los que estaban a su lado.

Cadórniga volcó su generosidad especialmente hacia sus discípulos, muchos de los cuales ejercieron o todavía ejercen hoy cargos de responsabilidad en diferentes áreas del mundo sanitario. No es posible citarlos a todos, pero algunos de ellos tienen especial protagonismo, tanto por ser los iniciadores de su escuela como por su propio prestigio profesional. **Siempre decía D. Rafael que su prestigio era el de sus discípulos.** Entre ellos figuran el Profesor Vila Jato, Catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela, la Profesora Berta Cuña, Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Juan Canalejo de La Coruña y Directora General de Farmacia de la Xunta de Galicia, el Dr. Isaac Arias, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Xeral de Vigo, el Profesor Matías Llabrés, Catedrático de la Universidad de La Laguna, el Profesor Jiménez Torres, Catedrático de la Universidad de Valencia y el Dr. José Luís Lastres, Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid. Sus enseñanzas se transmiten hoy en siete facultades de Farmacia en España (Complutense, Santiago de Compostela, Salamanca, Barcelona, La Laguna, País Vasco y Valencia) en las que se ha incorporado una segunda generación de discípulos como profesores universitarios. Muchos son ya destacados especialistas de reconocida valía en el campo de la Tecnología Farmacéutica, la Biofarmacia y la Farmacocinética, como el profesor Juan José Torrado Durán de la Universidad Complutense de Madrid. Son aquellos farmacéuticos en quien D. Rafael pensaba en los años sesenta, los que dan prestigio a la profesión y son orgullo para sus maestros. (Domínguez-Gil Hurlé, 2000).

Como fruto óptimo respecto a una acción creadora, Cadórniga logró ideas claras que con rigurosidad se recogen en los párrafos que siguen: "*La solidez de un trabajo se sustenta en el rigor de la experimentación, el conocimiento de los fundamentos teóricos en que se asienta y el correcto discernimiento entre lo fundamental y lo superfluo. Adiestrarse en este ejercicio mental, penetrar en el interior del problema, analizar con juicio crítico el abanico de posibilidades que se ofrecen, e interpretar los resultados obtenidos, es probablemente la parte más apasionante de un trabajo de investigación. El autodidacta genial puede llegar por sus propios medios al grado de madurez necesario para desarrollar por sí mismo estas cualidades. El no genial necesita la ayuda de una persona, con mayores conocimientos y experiencia, que le vaya desvelando en forma gradual y paulatina los secretos del pensamiento científico. Y cuando, en este hacer camino al andar, se va adueñando de los mecanismos que nos llevan a entrever una hipótesis que requiere su confirmación o rechazo por simple abstracción mental, o mediante la experimentación, nos encontramos con que muchos de estos supuestos secretos han dejado de serlos. Inspiración, trabajo y estudio, acompañado de reflexión, son las armas que se necesitan para participar en la incruenta batalla por la conquista de la verdad científica*". (Santos Ruiz, 1999)

Actividad Docente en Hispanoamérica

La actividad docente de Rafael Cadórniga en Hispanoamérica se incrementó notablemente durante los últimos años de su vida, especialmente en las universidades de **Argentina y Chile**.

En el transcurso del "II Simposio Internacional de Biodisponibilidad de Medicamentos" celebrado en Santiago de Chile (19 al 22 de noviembre de 1991), fue invitado a participar en una Sesión de la Academia Chilena de Ciencias Farmacéuticas, donde disertó magistralmente sobre el tema "El Universo del Medicamento", cuyas ideas y esquemas fueron publicados en los Anales de La Real Academia de Farmacia de España en 1993. En este trabajo volcó muchos de sus conocimientos y teorías sobre Biofarmacia y Farmacocinética, consiguiendo resaltar el carácter multidisciplinar e interdisciplinar de las Ciencias Farmacéuticas aplicadas a la génesis, preparación y desarrollo de un nuevo fármaco y constituyó un trabajo magistral **que sirvió de base en la modificación de los planes de estudio de la materia Farmacotecnia I en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires**.

En nuestro país participó en sus reiteradas visitas a tal Facultad, de la formación de importantes recursos humanos y a posibilitar la actualización de la Farmacotecnia.

En el mes de noviembre de 1993, en un curso de postgrado de "Avances en Tecnología Farmacéutica" realizado en el Departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, dictó seis extensas clases.

Participó también en calidad de conferencista tanto en el Curso de Graduados del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires (Filial Lomas de Zamora) como en las primeras Jornadas de Farmacia Clínica, celebradas los días 1 y 2 de diciembre.

En la Cátedra de Farmacotecnia I las importantes modificaciones en su programa de estudio introducidas en 1994 se deben en gran parte a sus sabias intervenciones.

Su extraordinaria figura académica y su calidad humana son un ejemplo para las futuras generaciones de profesionales farmacéuticos argentinos. En vista de su destacada personalidad, se lo nombró Profesor Visitante de la Universidad de Buenos Aires.

Rafael Cadórniga fue designado miembro honorario de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile

en 1988, de la **Academia Argentina de Farmacia y Bioquímica en 1994 y de la Academia Iberoamericana de Ciencias Farmacéuticas en 1995**. (Portolés Alonso, 2000).

Para el Prof. Aquiles Arancibia, entonces Director del Departamento de Ciencia y Tecnología Farmacéutica en la Universidad de Santiago de Chile, Cadórniga ha sido un científico ilustre y un compañero entrañable que **contribuyó decisivamente al desarrollo de la Biofarmacia y Farmacocinética en Chile**.

Actividad Académica en España

En cuanto atañe a las Academias en España, Cadórniga perteneció no sólo a la Real Academia Nacional de Farmacia, sino también a la Real Academia Nacional de Medicina y a la Real Academia de Doctores de España. En la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España ingresó en 1983 y su discurso versó sobre "Vigencia de la Educación Farmacéutica: Posible proyección hacia el futuro". El mismo fue contestado por el Prof. Otero Aenlle, el entonces Vicedirector de la misma y considerado por el recipiendario como su maestro y guía desde sus tiempos de universitario en la Cátedra de Físico-Química en la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela y con el que, más tarde, mantendría una eficaz colaboración científica que habría de terminar en entrañable amistad.

El discurso constituyó una verdadera lección magistral sobre actividades medicamentosas en relación con los problemas de equivalencia o inequivalencia, biológica y terapéutica, y con otros muy diversos factores entre los que se destacan la solubilidad, absorción y caducidad, que el farmacólogo debe ponderar y utilizar o excluir con el fin de que el medicamento alcance con óptima actividad su objetivo en el organismo y a los que el autor consideraba incluidos dentro del término de "bioequivalencia". También se ocupaba en este trabajo de lo que entonces constituía la frontera de la investigación farmacogalénica, como era el diseño y empleo de portadores medicamentosos de acción selectiva, ya fuera en forma de nanopartículas, de liposomas en estado paracrystalino, de membranas de eritrocitos o de otros elementos celulares capaces de producir en el organismo una correcta respuesta biológica. En todo el estudio pudo apreciarse, además, su preocupación porque el farmacéutico recibiera una formación humana, científica y profesional adecuada, con posibilidad de conseguir una preparación actualizada de conocimientos que mantuvieran viva y dinámica su actividad profesional. Terminó su disertación reclamando a los docentes, a los compañeros, a las autoridades sanitarias y a la sociedad en general un examen de conciencia que hiciera posible este comportamiento.

Su ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina del Instituto de España lo hizo en 1988 con el tema "Interacciones Medicamentosas: su interpretación farmacocinética", comentado por el Dr. Félix Sanz Sánchez; en la Real Academia

de Doctores de España en 1994 disertó acerca de dos académicos gallegos: José Rodríguez Carracido y José Casares Gil. En lo que concierne a su concreta colaboración con la Real Academia Nacional de Medicina, son de recordar, aparte de su discurso de ingreso, las comunicaciones que se incluyen a continuación: “Cronofarmacocinética. Implicaciones Terapéuticas” (1990); “Factores de variabilidad en Farmacoterapia” (1995); “Perfil en escorzo de la vida y obra de José Celestino Mutis” (1996); “Problemática de los genéricos” (1997); “En torno a la variabilidad de la respuesta en Farmacoterapia” (1999).

En cuanto a su nombramiento como Director de la Real Academia Nacional de Farmacia, queda explícitamente indicado en la Memoria Académica correspondiente, que en Diciembre de 1991, “al cumplirse el plazo para la renovación reglamentaria de cargos, el Excmo. Sr. D. Rafael Cadórniga Carro resultó elegido Director de esta Academia para ocupar la vacante dejada por el Excmo. Sr. D. Ángel Santos Ruiz”; cargo en el que fue reelegido tres años más tarde, para continuar en este puesto hasta el mes de Febrero de 1998 en que al efectuarse otra preceptiva renovación fue sustituido por el Excmo. Sr. D. Julio Rodríguez Villanueva.

El Prof. Cadórniga, en su condición de Director, también será recordado siempre por todo el personal que trabajaba en la Academia, como una persona de amable trato, con una incansable laboriosidad y manteniendo la firme autoridad de su cargo sin que se hiciera notar.

Rafael Cadórniga sostenía que *“es necesario desterrar una infundada idea que considera a las Reales Academias como encerradas en sí mismas y desconectadas de la realidad, lo que transmite una imagen de cierto aislamiento respecto al tejido social. Las Reales Academias, como la de Farmacia, no deben limitarse a ser un arca donde se guardan los tesoros de la ciencia y la cultura, sino que por su especial tarea histórica deben estar en permanente contacto con las instituciones que tienen por fin, precisamente, el estudio y análisis de los acontecimientos que les atañen. Pero además, las Reales Academias, con talante vital y vanguardista, son un foco que ilumina la actualidad, manteniendo una capacidad de análisis y discriminación al margen de sectarismos y modas”*.

Sus contactos en la industria farmacéutica española e internacional fueron constantes. Era particularmente apreciado por su amplia visión del complejo mundo de los medicamentos y por su profundo conocimiento en Tecnología Farmacéutica y en Terapéutica, adquirido éste a través de una larga experiencia hospitalaria. Son importantes, también, sus servicios a la Administración Sanitaria durante más de cuarenta años, hasta que en 1995 fue elegido por unanimidad Presidente de la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española. Culminaba así, una prolongada carrera dedicada a la enseñanza universitaria, a la investigación científica y a la

asistencia sanitaria.

El Ministro de Educación y Cultura le otorgaba el 25 de junio de 1999 por el Real Decreto 1141/1999 su última distinción, la **Gran Cruz de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio**, con el reconocimiento de la sociedad a quien tan magistralmente sirvió.

La Orden de Alfonso X el Sabio, cuyos orígenes se remontan a comienzos del siglo XX, distingue con la Gran Cruz “únicamente a las personas que hayan contribuido en grado extraordinario al desarrollo de la educación, la ciencia, la cultura, la docencia o la investigación, siempre que sea patente el nivel excepcional de sus méritos”.

Su fallecimiento inesperado, ha frenado la presentación en las Reales Academias Nacionales de Farmacia y de Medicina de su última y magnífica obra impresa en 1999, titulada **“INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTROS FACTORES MODIFICADORES DE LA RESPUESTA”**, editada por la Fundación Smith Kline Beecham. Se trata de un amplio y espléndido tratado expuesto en 10 capítulos y 360 páginas, en donde Cadórniga nos ha dejado revelados sus profundos conocimientos en investigación científica de esta materia **Farmacocinética**.

Conclusiones

Era un gran científico, un gran Maestro. Sabía mucho y conocía lo que sabía, lo que le permitía transmitir su conocimiento, su saber. En sus explicaciones nunca se quedaba en lo superficial. Llegaba siempre al fondo del tema y lo hacía con magistral sencillez, sin alardear de su saber, **con la humildad de un docente dedicado a enseñar, a transmitir conocimientos y crear interés**.

Ha sido reconocido como un excelente **Maestro de la Galénica**. Como prueba de ello, cabe señalar, entre otros muchos hechos, el homenaje que, cuando se jubiló, le rindieron los Catedráticos y Profesores de Galénica de las diferentes facultades españolas de Farmacia.

Fueron características de la hombría de bien de Rafael Cadórniga su amplia humanidad rebosante de cordialidad, su ocurrente inteligencia y que siempre **mantenía una actitud consecuente entre lo que pensaba, lo que decía y lo que hacía**; nunca regateaba su saber ni su afán por despertar curiosidades y cumplió a la perfección con la parábola de los talentos: lo que recibió, lo aplicó y multiplicó en bien de los demás.

Rafael Cadórniga había sido respetuoso con la trilogía de funciones atribuidas a la **Universidad** que definen con precisión su esencia: **crear ciencia, transmitir ciencia y aplicar ciencia**.

“Es la huella del Maestro”



Dr. Rafael Cadórniga Carro (1927-1999)

Por lo tanto, vemos que la Historia siempre contribuye al presente, cualquiera sea el ámbito en el que se la considere y recordando al Dr. Francisco Cignoli, quien fuera el gran historiador de la Farmacia Argentina y brillante profesor de Historia, Ética y Legislación Farmacéutica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, quien solía decir que:

“El que no conoce la historia de su propia ciencia, no sabe ubicarla en el tiempo, no puede apercibirse de las etapas de su progreso y es injusto con los hombres que le dieron vida y prestigio”.



Bibliografía

- Cadórniga Carro R. (1972) “Aspectos generales de las interacciones medicamentosas”. Santiago de Compostela. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Santiago.
- Cadórniga Carro R. (1977) “Polimorfismo y disponibilidad de medicamentos”. II Congreso Nacional de Biofarmacia y Farmacocinética. Madrid, 16-18 de mayo.
- Cadórniga Carro R. (1979) “Lugar y función de la Biofarmacia en el marco de las Ciencias Farmacéuticas”. III Congreso Nacional y I Hispano-Francés de Biofarmacia y Farmacocinética. Barcelona, 2-6 de abril.
- Cadórniga Carro R. (1981) “L’application des criteres pharmacocinetiques a la selection des medicaments incorpores dans les formes pharmaceutiques orales a liberation prolongee”. I Congreso Europeo de Biofarmacia y Farmacocinética. Clermont-Ferrand, Francia.
- Cadórniga Carro R. (1983) “Vigencia de la Educación Farmacéutica. Posible proyección hacia el futuro”. Discurso de ingreso en la Real Academia de Farmacia.
- Cadórniga Carro R. (1986) “La obtención de un nuevo medicamento: Azar y perseverancia en la investigación farmacéutica”. Discurso inaugural del curso académico 1986-87. Universidad Complutense. Madrid.
- Cadórniga Carro R. (1988) “Interacciones medicamentosas: su interpretación farmacocinética”. Discurso para la recepción pública del académico electo Sr. D. Rafael Cadórniga Carro a la Real Academia Nacional de Medicina. Editorial Harofarma, Madrid.
- Cadórniga Carro R. (1990) “Cronofarmacocinética. Implicancias terapéuticas”. Anal. R. Acad. Nac. De Medicina. CVII, 185-214.
- Cadórniga Carro R. (1991) Conferencia “El Universo del Medicamento” pronunciada en la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, Santiago.
- Cadórniga Carro R. (1993) “El Universo del Medicamento”. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia del Instituto de España; 59 (1): 5-71.
- Cadórniga Carro R. (1998) Monografía V. “Los residuos y sus riesgos para la salud”. Real Academia Nacional de Farmacia, Ed. Realigraf SA, pp. 9-11. ISBN: 84-920968-5-3.
- Cadórniga Carro R. (1999) “Interacciones Medicamentosas y otros factores modificadores de la respuesta”. Madrid. Fundación S.K.B.
- Cadórniga Carro R, Vardulaki Operman (1997) Real Farmacopea Española, Prólogo XVI.
- Campagna F A, Concurrenton G, Mirigian R, Nelson E. (1963) “Inactive prednisone tablets USP XVI”, Journal of Pharmaceutical Sciences, 52: 605- 606.
- Casares López R. (1978) “La Farmacopea Europea”, Discurso leído en la solemne sesión inaugural de la Real Academia de Medicina, Madrid, Impr. J.L. Cosano.
- Domínguez - Gil Hurlé, A. (2000) “Rafael Cadórniga: La huella del maestro” Anales Real Academia de Farmacia, 66 (3): 454 - 462.
- Esteva de Sagrera J., Suñé Arbúsa J.Mª. (1993) “Situación Jurídica de la Actual Farmacopea Española”, Offarm 2 (11): 541- 549.
- Francés Causapé M. C. (1995) “El Devenir de la Historia de la Farmacia en España”. Instituto de España. Real Academia de Farmacia, Ed. Realigraf SA, Madrid. ISBN: 84-600-9254-2.
- Francés Causapé M. C. (1997) “Pasado y Presente de la Farmacopea Española”, Revista Farmacéutica 139 (1-3): 28-33.
- González Lanuza M. M. (1981) “Historia de la Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas”. Buenos Aires. Centro Editor Argentino.
- Ley 25/1990, del 20 de diciembre, del Medicamento. B.O.E. 22 - 12 - 1990. pp. 38228 y s.s.
- Portolés Alonso A. (2000) “Cadórniga Carro R: Académico y Director”. Anales de la Real Academia de Farmacia; 66 (3): 463-469.
- Real Farmacopea Española (1997) Primera edición. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- I Reunión Científica de la Asociación de Docentes de Farmacia Galénica: “Homenaje al Profesor Cadórniga” (1992) Madrid: Editorial Complutense.
- Rodríguez Rovira E. (2000) “Cadórniga Carro y la Fundación José Casares Gil de Amigos de la Real Academia de Farmacia”. Anales de la Real Academia de Farmacia; 66 (3): 450-453.
- Santos Ruiz A. (1999) “Discurso de Precepto en Sesión Necrológica en Memoria del Excmo. Sr. D. Rafael Cadórniga Carro”. Anales de la Real Academia de Medicina del Instituto de España, 116 (4): 685 - 708.



Premio 2010: PREMIO "JULIO ROSSIGNOLI" Area Físicoquímica

"Nuevo mecanismo de regulación descrito para la bomba de calcio de membrana plasmática por el citoesqueleto de actina"

Por Bioq. Farm. María Candelaria de la Fuente

Farm. Maria Gisela Dalghi

Lic. Mariela Soledad Ferreira Gomes

Dra. Laura Vanagas.

Las bombas de calcio de membrana plasmática (PMCA) han ganado creciente atención desde su descubrimiento en 1966 por Hans Schatzmann (Schatzmann, 1966), como un mecanismo para la expulsión de calcio de alta afinidad a través de la membrana celular.

En el estado basal, las PMCA muestran una sensibilidad al Ca^{2+} de 4-20 μM , mayor de lo que se hubiera esperado para un mecanismo responsable de la mantención del Ca^{2+} intracelular en un rango de concentración entre 20-100 nM. Los moduladores que regulan a las PMCA a corto plazo, pueden subdividirse entre aquellos que actúan por mecanismos rápidamente reversibles y los que actúan con mayor duración – ya sea por fosforilación o proteólisis hasta una forma constitutivamente más activa de la bomba. Los moduladores afectan la sensibilidad al Ca^{2+} , el recambio (velocidad máxima) o ambos. De esta forma, las PMCA se vuelven sensibles a la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ en el rango de 0,2 a 2 μM , dependiendo del modulador, con un recambio de hasta 20 mmoles de Ca^{2+} /litro de células/ hora en el caso de los eritrocitos humanos (Roufogalis y Wang, 1993).

Los múltiples niveles de control permiten una regulación dinámica de la función de la PMCA en escalas de tiempo que varían desde segundos hasta días, y permiten a las PMCA participar en diversas situaciones, desde la señalización rápida por Ca^{2+} en neuronas hasta el manejo lento del Ca^{2+} en el flujo transepitelial (Strehler y col, 2007).

El citoesqueleto de todas las células eucariotas consta de microfilamentos, microtúbulos y filamentos intermedios. El citoesqueleto es una estructura dinámica con capacidad para adaptarse rápidamente a las necesidades celulares.

La actina, que forma los microfilamentos, está presente sólo en células eucariotas, donde puede llegar al 20% de la proteína celular total (Korn, 1987). Además de ser una de las

proteínas más abundantes en la naturaleza, la actina es también una de las más altamente conservadas en la escala evolutiva (Hightower y Meagher, 1986). Es una proteína globular compuesta por una sola cadena polipeptídica de 42 kDa que se mantiene como monómero (actina-G) en condiciones no fisiológicas de baja fuerza iónica (Korn y col, 1987). En presencia de Mg^{2+} o de fuerza iónica equivalente a la fisiológica, la actina se polimeriza a través de asociaciones no covalentes para formar filamentos helicoidales dobles con sentido dextrógiro (actina-F), constituidos por miles de monómeros (Korn y col, 1987). Este proceso es favorecido por la presencia de ATP, pH neutro o ligeramente ácido y la temperatura. Los filamentos de actina se encuentran en un equilibrio dinámico con los monómeros, por lo cual aún en el estado estacionario existe una pequeña pero finita concentración del monómero libre. Este proceso además de estar fuertemente influenciado por las condiciones físico-químicas del entorno, es altamente regulado por otras proteínas y toxinas. Esto es de fundamental importancia ya que el remodelado del citoesqueleto de actina representa un elemento clave en la respuesta de muchas células a factores de crecimiento y otros estímulos extracelulares.

Las interacciones entre los dominios citoplasmáticos de proteínas integrales de membrana y las proteínas del citoesqueleto tienen un rol fundamental en diversas actividades biológicas, como el establecimiento y mantenimiento de la polaridad celular, adhesión celular, transducción de señales, tráfico intracelular de proteínas, entre otros (Zhang y col, 1998). No sólo la colocalización de proteínas transportadoras de iones, como la $\text{Na}^+, \text{K}^+-\text{ATPasa}$, con estructuras del citoesqueleto ha sido indicativo de una interacción que provee el marco estructural para la localización espacial específica de proteínas dentro de la membrana plasmática (Cantiello, 1995) sino que en otros tipos celulares, se ha visto que componentes del citoesqueleto como la tubulina

acetilada inhibe la actividad catalítica de la Na^+, K^+ -ATPasa (Casale y col, 2001) y de la PMCA (Monesterolo y col, 2008).

A lo largo del presente trabajo se demuestra que la actina en su estado monomérico, e incluso pequeños oligómeros, produce/n una activación sobre la PMCA, como consecuencia de una unión específica entre ambas proteínas. Por el contrario, la actina filamentosa, que conserva la capacidad de unirse a la bomba, desencadena una respuesta diferente sobre la actividad de la bomba, modulándola negativamente.

Podría postularse, a partir de nuestros resultados, que el mecanismo por el cual la actina, en distinto estado de polimerización, modula la actividad de la PMCA involucraría el sitio de unión a ATP y/o el sitio de fosforilación de la ATPasa, pero no el sitio de unión al Ca^{2+} . Asimismo, se postula que el sitio de unión entre la actina y la PMCA se encontraría cercano al sitio de unión de ácido fosfatídico, un modulador ampliamente estudiado para la PMCA. Dado que este sitio podría encontrarse próximo al sitio de unión de ATP y al sitio de fosforilación, dentro de la estructura tridimensional de la PMCA, la mayor o menor unión del nucleótido o la mayor o menor probabilidad de fosforilación de la enzima guardarían

una relación directa con la modulación observada. Cuando la actina se encuentra como G u oligómeros se favorecería la unión del ATP o la fosforilación de la bomba; por el contrario, cuando la actina se halla como filamentosa interferiría con la fosforilación o la unión del nucleótido.

Es probable que se generen dentro del citoesqueleto, pequeños sectores donde la actina se despolimerice según los requerimientos de la célula, activando a la PMCA. Se podría postular que esta interacción provee el marco estructural para el desplazamiento de unidades de PMCA hacia otros sectores de la membrana donde se necesite activada. Es factible que en condiciones normales la PMCA se encuentre unida a los filamentos de actina que la mantienen inhibida hasta que se generen sectores de despolimerización locales. No obstante estas suposiciones se encuentran más allá de los alcances del presente trabajo y serán puestas a prueba con experimentos posteriores.

Los resultados descriptos sientan un precedente sobre un nuevo mecanismo de modulación mediado por la actina del citoesqueleto que no sólo involucra a la PMCA, sino que se extiende a las ATPasas en general.



ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
Jornadas de la Sección Bioquímica de la Academia
“En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo”

26 de agosto de 2010
Buenos Aires – Argentina

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Presidente:	Académico Carlos M. Baratti
Vice-Presidente:	Académico Miguel Ángel Caso
Secretario General:	Académico Gabriel Mato
Pro-Secretario:	Académico Miguel D'Aquino
Tesorero:	Académico Ronaldo Meda
Pro-Tesorero:	Académico Eloy L. Mandrile
Vocales Titulares:	Académico Juan Pablo F. C. Rossi Académico Luís Díaz
Vocales Suplentes:	Académico Otmaro Roses Académico Modesto C. Rubio
Revisores de Cuenta:	Académico Alfredo Hager Académico José Santomé Académico Francisco Stéfano

Sección Ciencias Básicas

Coordinador:	1.- Académico Luís Díaz 2.- Académico Carlos Gotelli
---------------------	---

Sección Ciencias Bioquímicas

Coordinador:	1.- Académica Regina Wikinski 2.- Académico Juan Pablo F. C. Rossi
---------------------	---

Sección Ciencias Farmacéuticas

Coordinador:	1.- Académico Modesto C. Rubio 2.- Académica Marta Salseduc
---------------------	--

154º JORNADA CIENTÍFICA

En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo.

Coordinador: Académico Carlos M. Baratti
Secretario: Académico Gabriel Mato

ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Sala de Conferencias: “Pbro. Antonio Sáenz”

154º JORNADA CIENTÍFICA

En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo.

26 de Agosto de 2010

Las tres Secciones que conforman la **ACADEMIA NACIONAL de FARMACIA y BIOQUÍMICA** -Ciencias Básicas, Ciencias Bioquímicas y Ciencias Farmacéuticas- se reúnen de forma conjunta en homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo de 1810 y para celebrar el 154º Aniversario de la creación de nuestra Academia. Durante la Jornada y con una perspectiva histórica, se desarrollarán los temas que se detallan a continuación

Sección Ciencias Básicas

Disertante: Académico Carlos GOTELLI

Tema: “Evolución de las Tecnologías Analíticas y su Impacto en las Ciencias de la Salud”

Sección Ciencias Bioquímicas

Disertante: Académico Dr. Miguel de ASÚA

Academia Nacional de Ciencias

Tema: “Una Gloria Silenciosa. La Construcción de la Tradición Científica Argentina”

Sección Ciencias Farmacéuticas

Disertante: Académico Dr. Francisco STÉFANO

Tema: “Farmacocinética de Biofármacos. De la Farmacotecnia a la Bioquímica”

PROGRAMA

- 14.00-14.15** Inauguración de la 154º Jornada Científica
En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo
Académico Carlos M. Baratti
- 14.15-15.00** *Evolución de las Tecnologías Analíticas y su Impacto en las Ciencias de la Salud*
Académico Carlos Gotelli
- 15.00-15.15** Break
- 15.15-16.00** *Una Gloria Silenciosa. La Construcción de la Tradición Científica Argentina*
Académico Miguel de Asúa
Miembro de la Academia Nacional de Ciencias
- 16.15-17.00** *Farmacocinética de Biofármacos. De la Farmacotecnia a la Bioquímica*
Académico Francisco Stéfano
- 17.00-17.45** **Cierre y entrega de Premios de la 153º Jornada Científica** –año 2009- de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.
Entrega de Diploma de Académico Titular al Dr. Carlos Gotelli.
Entrega de Medalla y Diplomas a los Académicos Eméritos Osvaldo D. Castrelos, Enrique Ióvine y Juan Claudio Sanahuja.
- 18.00** Brindis
-

COMISIÓN de CIENCIAS BÁSICAS

Disertante: Académico Carlos GOTELLI

Tema: ***“Evolución de las Tecnologías Analíticas y su Impacto en las Ciencias de la Salud”***

RESUMEN:

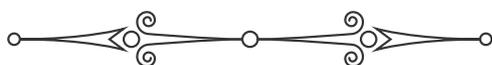
Desde el siglo XXXV a.C. existen referencias sobre hechos de observación descriptos en relación a fenómenos producidos por el fuego, el agua, etc. Toda esta información se transmitió de generación en generación y es en el Siglo II a.C. que se tienen los primeros documentos sobre el nacimiento de la Alquimia.

Es a partir del Siglo XII y hasta el Siglo XVIII que se desarrolla la Alquimia Occidental, pero fue A. Lavoisier (1743-1794) el fundador de la Química Moderna y de allí en adelante la aplicación del método científico para interpretar los fenómenos químicos.

Ya en el Siglo XVI Paracelso asocia la Química con la Medicina. Niega la transmutación de los metales y funda una escuela para estudiar la aplicación de metales para el tratamiento de enfermedades. Mercurio y opio para el tratamiento de la sífilis y el bocio.

El Siglo XVI se cierra con la obra de Libavius titulada “Alchemia”, que resume en forma clara y precisa los logros de la alquimia medieval. Sin embargo es durante el Siglo XX que se produce la etapa de máximo desarrollo de la química analítica cuali-cuantitativa y su aplicación para el estudio de las funciones vitales, la respiración celular, el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos, etc. La dilucidación de las estructuras de proteínas en general, del RNA y el DNA, etc. El desarrollo de la Analítica Instrumental permitió contar con sofisticados instrumentos capaces de cuantificar sustancias en concentraciones de nano y pico gramos. La microscopía electrónica, las técnicas cromatográficas (GC-MS, HPLC-MS, Maldí, etc.), la espectrofotometría (UV, IR, AA, etc.), la activación neutrónica, las sondas moleculares, los anticuerpos monoclonales, etc. Son algunas de las herramientas que permitieron dilucidar mecanismos normales y patológicos que hacen al conocimiento de la vida, en su concepción más amplia.

Finalmente, proyectándonos hacia el futuro, podemos afirmar que la Química Ambiental, los Alimentos y la Salud son los campos de trabajo que más concentrarán la atención de la tecnología analítica en la investigación científica en el siglo XXI.



COMISIÓN de CIENCIAS BÁSICAS

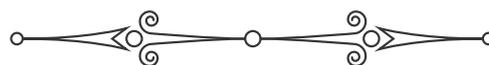
Disertante: Académico Miguel de ASÚA

Miembro de la Academia Nacional de Ciencias
Tema: ***“Una Gloria Silenciosa. La Construcción de la Tradición Científica Argentina”***

RESUMEN:

Partimos de la base de que la Argentina posee (hasta ahora) la tradición científica más sólida del mundo de habla hispana. ¿Cuál es la historia detrás de este fenómeno? En esta charla vamos a establecer cuáles fueron, históricamente, las áreas más desarrolladas de la ciencia en la Argentina.

De este modo a través de un enfoque de “mirada larga” de tres siglos, exploraremos de qué modo estas áreas se establecieron y como fueron creciendo. A la vez, caracterizaremos los tres grandes períodos de ciencia: el siglo XVIII, el XIX y el XX (hasta la década de 1960), con un enfoque que presta atención tanto a los logros concretos como al contexto más amplio de cada momento histórico.



COMISIÓN de CIENCIAS FARMACÉUTICAS

Disertante: Académico Francisco STEFANO

Profesor Emérito de Farmacología,
Universidad de Buenos Aires,

Director Científico Amarin Technologies, SA
stefanoeth@fibertel.com.ar

Tema: ***“Farmacocinética de Biofármacos. De la Farmacotecnia a la Bioquímica”***

RESUMEN

La purificación de la hormona Insulina y la demostración de su eficacia clínica por parte del grupo de investigadores del Departamento de Fisiología de la Universidad de Toronto, Canadá es uno de los hechos científicos más celebrados del siglo pasado. La insulina no sólo ha otorgado calidad de vida a los pacientes diabéticos sino que por sus propiedades moleculares ha servido como base y modelo molecular a importantes avances en el campo de la biomedicina. Prueba de ello es que al menos seis Premios Nobel han sido otorgados a temas relacionados con la Insulina o el metabolismo de los hidratos de carbono. Ellos fueron: 1923, FG Banting y JJR

Macleod "for the discovery of insulin", 1947 divided, one half jointly to CF Cori and GT Cori, née Radnitz "for their discovery of the course of the catalytic conversion of glycogen" and the other half to BA Houssay "for his discovery of the part played by the hormone of the anterior pituitary lobe in the metabolism of sugar" , 1958, F Sanger "for his work on the structure of proteins, especially that of insulin", 1964 D Crowfoot Hodgkin: "for her determinations by X-ray techniques of the structures of important biochemical substances", 1970 L. Leloir "for his discovery of sugar nucleotides and their role in the biosynthesis of carbohydrates", 1977 divided, one half jointly to R. Guillemin and AV. Schally "for their discoveries concerning the peptide hormone production of the brain" and the other half to R. Yalow "for the development of radioimmunoassays of peptide hormones".

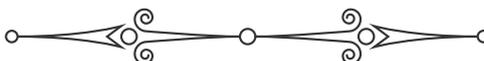
Insulina ha sido el primer producto biofarmacéutico, aprobado en 1982.

El análisis de las etapas cumplidas durante el desarrollo de los medicamentos conteniendo Insulina nos permite estar preparados para el posible futuro de la farmacotécnica en su papel de diseño de productos con farmacocinética ajustada a las necesidades de la clínica. Dos fueron las metas iniciales en el desarrollo de Insulina: purificación del extracto y formulación en busca del perfil farmacocinético que mejor cumpliera con los requerimientos terapéuticos. A mediados de 1970 el progreso parecía haber llegado a una meseta, la purificación cromatográfica había disminuido al máximo la contaminación de la Insulina obtenida de extractos de páncreas

animales aunque las diversas formulaciones farmacéuticas disponibles producían niveles plasmáticos de la hormona que no cubrían completamente las necesidades de los pacientes. La irrupción de la tecnología del ADN recombinante lleva a la producción industrial de insulina humana. Este paso expandió el horizonte y abrió los caminos para explorar las posibilidades de modificar la estructura primaria de la molécula de insulina y obtener análogos con propiedades cristalinas diferentes que diferencian así las velocidades de absorción del medicamento. Es así que la substitución de aminoácidos en las cadenas peptídicas de la Insulina puede modificar la tendencia de asociación de las moléculas individuales en solución. Si se intercambia, por ejemplo, la posición de lisina con prolina (lisina B29 a B28 y Prolina de B28 a B29) da lugar a una molécula que favorece la forma monomérica en solución concentrada y por lo tanto presenta una muy alta velocidad de absorción desde el sitio de aplicación. Por el contrario, el agregado de dos moléculas de arginina al C terminal de la cadena B y el reemplazo del ácido aspártico por glicina en A21 cambia el punto isoeléctrico de pH 5.4 a 6.7 favoreciendo la dimerización de las moléculas, retardando la absorción y dando lugar a niveles estables y prolongados de Insulina.

La adición de cadenas de polietilenglicol a las cadenas peptídicas de otros biofármacos logran también modificar favorablemente la farmacocinética.

Se discutirá la proyección de esta nueva aproximación a la modificación de la farmacocinética de los biofármacos.





Actividades Auspiciadas por la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica

SAFE

Simposio de Optimización Terapéutica Aplicada a
Fármacos Inmunosupresores, Oncológicos y Antibióticos.

“La individualización farmacoterapéutica como parte del éxito de la terapia farmacológica del presente y del futuro”

En nombre del Comité Organizador le hacemos llegar nuestro más profundo agradecimiento por participar de este evento y le damos la más calurosa bienvenida.

Estamos a su disposición, por lo que por favor no deje de consultarnos sobre cualquier duda con el fin de que se lleve de aquí la mejor experiencia académica posible.

Simposio de Optimización Terapéutica aplicada a Fármacos

El objetivo del presente Simposio es ofrecer herramientas para el aprendizaje, desarrollo y actualización de estrategias de diseño y optimización terapéutica basada en el análisis de datos utilizando modelos farmacocinéticos - farmacodinámicos.

Quienes organizamos el presente evento académico trabajamos en diversos ámbitos de la actividad clínica y de investigación en Argentina.

Entre ellos podemos nombrar, entre otros, al Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental, la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica y la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital.

Las actividades se desarrollarán bajo una modalidad intensiva de exposición teórico - práctica por parte de los oradores, durante los días 18 y 19 de agosto de 2010, de 9:00 a 12:00 y de 14:00 a 17:30 hs., aproximadamente.

El Simposio se ha diseñado para profesionales del área de la salud humana y animal que desarrollen su actividad profesional en relación al diseño de la terapéutica farmacológica y su optimización. Se incluyen profesionales farmacéuticos, médicos, bioquímicos, veterinarios, matemáticos, ingenieros con orientación biomédica y otras carreras afines que cuenten con conocimientos básicos sobre farmacocinética-

farmacodinamia.

Cada disertante realizará una presentación teórica sobre el problema y las necesidades del diseño del esquema y dosis de tratamiento del área de conocimiento de su especialidad. Luego, presentará casos clínicos a modo de ejemplo, explicando el objetivo del diseño, la metodología empleada (aproximaciones e hipótesis, programa de cómputos empleado) y los fundamentos de las decisiones finales para cada caso.

Se proveerá a los participantes de una copia de la presentación del expositor y los ejemplos discutidos. Al finalizar las exposiciones, y en particular durante la mesa redonda de discusión del día 19 por la tarde se dispondrá de tiempo suficiente para que los participantes y los oradores internacionales y nacionales puedan intercambiar opiniones, experiencias clínicas, preclínicas y experimentales, estrategias de crecimiento y de diseño, tanto como de optimización terapéutica.

Se recomienda a los participantes disponer de una computadora portátil para el desarrollo de los talleres.

Detalles y Características del Simposio

Directora: Paula Schaiquevich.

Co- Directores: Carlos Lanusse, Paulo A. Cáceres Guido y Guillermo Bramuglia.

Comité Científico: Modesto C. Rubio, Gabriel Mato.

Secretarios: María Pilar Hermida, Rosario Alonso y Marta Vázquez.

Dirigido a: profesionales del área biomédica humana y animal.

Fecha: miércoles 18 y jueves 19 de agosto de 2010, de 09:00 a 17:00 y 18:30 hs. respectivamente.

Total de seminarios: 5 (cinco): conformadas por 4 (cuatro) presentaciones individuales y una mesa redonda de discusión.

Horarios y Duración de las clases: aproximadamente 3 horas por presentación. Las mismas podrán tener

intervalos pequeños, de 15 minutos a mitad de la mañana y a media tarde. También habrá otro intervalo más largo al mediodía, libre, para almorzar. Las preguntas se harán al finalizar cada presentación o durante la misma, dependiendo de la preferencia del disertante.

Certificado de Asistencia: Se necesitará estar presente en al menos 3 de las 5 presentaciones. Deberá certificar su asistencia al simposio comunicándose a la secretaría ubicada en la entrada del salón. Los mismos se entregarán en la mesa de esta secretaría al finalizar el segundo día de actividades.

Encuesta: optativa y, si lo desea, anónima. También puede optar por completarla con sus datos personales. Buscar al final de este cuadernillo.

Carga horaria total: se certificará un total de 20 (veinte) horas.

Sede: aula de conferencias de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Junín 956, planta baja. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Turismo 1: Oficial de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires: www.bue.gov.ar

Turismo 2: Happy Tour: +54-11-4952 4501 marianohappytour@fibertel.com.ar

Secretaría: ante cualquier consulta no dude en comunicarse con nosotros, dirigiéndose a María Susana Gatti: + 54-11-4961-5949/4961-6784

E-mail: safe@canopus.com.ar

Sitio web: www.safe-digital.org

Encuesta: el 19 de agosto por la tarde, en secretaría, dispondrá de una urna en la que podrá depositar sus opiniones, en forma anónima si así lo desea.

Programa de Actividades

Miércoles 18 de agosto de 2010

09:00 a 12:00 hs y de 14:00 a 17:00 hs

Estrategias de optimización del uso de antibióticos y antirretrovirales.

Disertantes: Dr. Roger Jelliffe y Dr. Michael Neely.

Moderadores: Dra. Marta Vázquez y Dr. Paulo Cáceres Guido

- Habrá un intervalo alrededor de las 10:00 hasta las 10:15 hs.

- También un intervalo algo más largo, con tiempo disponible para almuerzo: 12:00 a 14:00 hs.

Jueves 19 de agosto de 2010

09 a 12 hs

Estudios farmacocinéticos y optimización terapéutica de inmunosupresores.

Disertante: Dr. Pierre Marquet. – Moderador: Dr. Guillermo Bramuglia.

- Habrá un intervalo alrededor de las 10:00 hasta las 10:15 hs.
- También un intervalo algo más largo, con tiempo disponible para almuerzo: 12:00 a 14:00 hs.

14 a 17 hs

Estudios farmacocinéticos y optimización terapéutica de drogas oncológicas.

Disertante: Dr. Clinton Stewart. – Moderador: Dra. Paula Shaiquevich.

- Habrá un intervalo alrededor de las 15:00 hasta las 15:15 hs.

17:30 a 18:30 hs

Mesa redonda: situación y perspectiva local sobre farmacocinética clínica y preclínica. Análisis regional integral.

Disertantes: Dres. P. Cáceres Guido, M. Vázquez, G. Bramuglia y P. Shaiquevich.

19 hs

Cocktail de despedida y entrega de certificados de asistencia.

Disertantes

Dr. Roger Jelliffe

Médico (Universidad de Columbia, EEUU) y profesor de medicina. Especialista en farmacología clínica, geriatría y medicina interna. Miembro de la Sociedad Americana de Farmacología y Terapéutica Clínica, (*Chairman* de la Sección Farmacometría, 1995-8). *Fellow* del Colegio Americano de Médicos. *Fellow* del Colegio Americano de Farmacología Clínica. Actualmente se desempeña como Jefe del Laboratorio de Farmacocinética Aplicada de la Universidad del Sur de California y de la Unidad de Investigación en Farmacología Pediátrica, *Cincinnati Children's Hospital* (EEUU). Ha publicado más de 100 trabajos en revistas internacionales y como capítulos de libros de farmacocinética. Ha dictado numerosos simposios / workshops sobre optimización terapéutica en todo el mundo.

Dr. Michael Neely

Médico (Universidad de California, EEUU – 1996). Profesor Asistente de Clínica Pediátrica de la Universidad del Sur de California (*Keck School*), Medicina (Los Ángeles, EEUU). Ex residente del *Rainbow Babies and Childrens Hospital* (Hospital de la Universidad de Cleveland, EEUU). Instructor de alumnos de pregrado y profesionales sanitarios en temas de infectología, clínica pediátrica y farmacología clínica. Miembro de diversas sociedades científicas (*American Academy of Pediatrics*, *Infectious Diseases Society of America* y la *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, entre otras). Autor de numerosos trabajos publicados en revistas internacionales, presentaciones en reuniones científicas y capítulos de libros especialmente en el

íarea de los antimicrobianos.

Dr. Pierre Marquet

Doctor en Medicina. Máster en Estadística y Epidemiología y especialista en Fisiología. Fue toxicólogo del Hospital de la Universidad de Limoges. Fue profesor asociado de Farmacología (1998 a 2001), llegando a ser titular de esa cátedra de la Facultad de Medicina de la Universidad de Limoges, Francia. Actualmente, es Jefe de la Unidad de Farmacocinética y Monitoreo Terapéutico de Drogas y de la Unidad de Investigación Clínica y Toxicología de la Universidad del Hospital de Limoges. Es Director de INSERM U850 (“Pharmacology of immunosuppressive drugs in transplantation” – INSERM; French Institute of Medical and Health Research). Ha publicado más de 120 trabajos en revistas internacionales.

Dr. Clinton F. Stewart

Farmacéutico (PharmD - *University of Tennessee*, Memphis, EEUU). Profesor de la Universidad de Tennessee. Miembro del Departamento de Ciencias Farmacéuticas, *St Jude Children’s Research Hospital*, Memphis, EEUU. Especialista en farmacocinética clínica, farmacodinámica y farmacogenética de drogas antineoplásicas en pediatría. Autor de numerosos trabajos científicos en revistas internacionales. Ha publicado más de 170 trabajos en revistas internacionales, mayormente relacionados a estudios clínicos - preclínicos y cinéticos de antineoplásicos.

Resúmenes de las Presentaciones

Issues in Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Dr. Roger Jelliffe and Dr. Michael Neely

In the practical aspects of TDM and therapy with potentially toxic drugs, there are several basic issues which need to be faced. One is that of describing past experience of a drug’s behavior and its variability in a selected group of people. The next is that of using this information optimally to take care of patients by developing the initial dosage regimen to hit a selected clinical target goal, a serum concentration, for example, with maximal precision. This is the task of a pharmaceutical company that develops and brings a drug to the market. This usually ends their relationship to the therapy of a patient.

However, the actual therapeutic relationship with a patient has only begun. The next issue is that of recognizing that the diversity in patient behavior in a population is great, and therefore that we need to understand more precisely just how the drug is behaving in each individual patient. We do this in two important ways. The first is that of measuring serum drug concentrations, or other responses for example, in

each patient, preferably by an optimal design approach. The second is that of analyzing that data to model the behavior of the drug in that individual patient.

The next issue is that of evaluating the patient’s clinical response and comparing it with the information shown in the visual plots of the model of the behavior of the drug. This is where clinical judgment comes in. One asks if the correct initial target goal was chosen, selecting a new one if needed, thus evaluating the patient’s clinical sensitivity to the drug, and then of designing and implementing the new adjusted regimen to most precisely hit the target. One then repeats this process until one becomes satisfied with the therapeutic process.

Because of the above, there are several associated issues. One is that of best describing the variability of a drug in a group or population of patients. This is done with nonparametric (NP) population modeling of drug behavior. The next is that of minimizing that variability by using Multiple Model (MM) dosage design. This comes from the aerospace community for flight control, missile guidance, and fire control systems, where it is widely used.

The next task is that of describing, minimizing, and controlling intra-individual variation in model parameters, especially in acutely ill and unstable patients, and in infants as they mature to adulthood. This is done by an interacting MM (IMM) approach in which model parameter distributions can change during the process of data analysis. This also comes from the aerospace community, where it is used to hit targets taking evasive action.

Another issue is that of estimating renal function not just from a single serum creatinine sample in a stable state, but rather that of following it as it changes rapidly from day to day or from dose to dose in acutely ill patients.

A final and most important issue is that of improving and optimizing the reporting of laboratory assay results, not by using the conventional CV%, but rather by using the reciprocal of the assay variance of each measurement. This is easily done, and not only provides a reliable measure of credibility for fitting data, but it also, and very importantly, obviates the need to censor low data. There is no need to have any lower limit of quantification or detection. Because of this, the laboratory can be much more useful to the people who order the tests. There are quite a number of tests such as HIV PCR, HCV, Philadelphia chromosome, etc., that one wants to drive to true zero and document it.

We will address these issues in our talk and discuss ways to optimize therapy with potentially toxic drugs..

Treatment personalization of immunosuppressants in allograft transplant recipients

Dr. Pierre Marquet

Treatment personalisation is all about giving the right patient the right immunosuppressants (IS) at the right doses. In other terms, how to do better with existing drugs in order to optimize the benefit/risk ratio of immunosuppressive regimens and improve short and long term patient and graft outcomes.

The steps towards treatment personalization are to: identify immunosuppressants' response and tolerance factors (or markers); set-up treatment individualization tools; validate them clinically; and measure the impact of routine treatment individualization on graft survival, patients' quality of life and healthcare expenses.

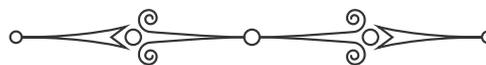
The pharmacogenetics of the IS drug metabolizing enzymes, transporters and, to a lesser extent, target proteins have been extensively studied, but their clinical applications are still rare and of limited usefulness. More recently, non-invasive, early biomarkers of IS efficacy or toxicity have been screened, with little success so far. More fundamental work is even being conducted to understand the mechanisms of calcineurin inhibitors nephrotoxicity.

The most efficient approach so far has been through IS dose adjustment based on systemic exposure, using either "simple", empirical therapeutic drug monitoring or more sophisticated approaches based on either individual or population pharmacokinetic (PK) modelling. Based on PK models developed for cyclosporine, tacrolimus, sirolimus or mycophenolate mofetil (MMF), Bayesian estimators allowing the estimation of inter-dose area under the curve (AUC) with a limited number of drug levels have been developed, some of which take in account demographic or pharmacogenetic covariates. Indeed, for most of the IS drugs, AUC has been described as the exposure index best correlated with the clinical outcome.

IS dose-adjustment based on the AUC was tested against classical dosing strategies in a few clinical trials, with controversial results, apparently due to methodological differences. However, the APOMYGRE trial for instance clearly showed that the AUC-driven dose-adjustment of MMF resulted in significantly fewer renal graft acute rejection episodes, at neutral cost.

AUC Bayesian estimation of cyclosporine, tacrolimus and MMF AUC in different settings (types of transplantation, age groups, analytical method used, etc.) has been accessible through the ISBA website (<https://pharmaco.chu->

[limoges.fr/abis.htm](https://pharmaco.chu-limoges.fr/abis.htm)) since 2005. Many transplantation centres over the world use this facility and the retrospective study of the dose given, AUC achieved and result of dose adjustment in thousands of patients gives another hint of the usefulness of such a strategy.



Pharmacokinetically-Guided Dosing in Pediatric Cancer Patients

Dr. Clinton Stewart

Since the advent of chemotherapy for the treatment of childhood leukemia by Farber and colleagues over 60 years ago, the prognosis for children with cancer has steadily increased. Although much progress has been made in the treatment of children with cancer, investigators are constantly searching for new drugs or better ways of using currently available drugs. Variability in response to anti-cancer drugs (i.e., toxicity or antitumor effect) among children is well documented, and reasons for this variability are multi-factorial. However, once an active drug is identified it is crucial to identify a dose that will optimize the therapeutic index (i.e., minimize toxicity and maximize antitumor effect).

Initial dosing of anti-cancer drugs in children is often empirically based on arbitrary age cut-offs or some measure of body size (e.g., body surface area (BSA) or body weight). However, developmental processes such as renal maturation and enzyme expression levels often fail to correlate with body size, making body size a relatively poor predictor of drug disposition. Moreover, these changes occur at variable times among patients making it virtually impossible to select anti-cancer drug dosages based solely on age. Many physiological changes take place during the development of infants and young children that affect drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. Thus, use of dosing approaches that account for these sources of variability will move closer to the goal of optimizing the therapeutic index.

Pharmacokinetically-guided dosing of anti-cancer drugs in children is an approach that has been proposed to maximize the use of either new or currently available drugs by accounting for interpatient variability in drug disposition. Drugs that are good candidates for pharmacokinetically-guided dosing typically demonstrate a relation between systemic exposure to drug and pharmacologic effect, have a greater inter- than intra-patient variability, and have a reliable bioanalytical method available. Methodological aspects have limited the application of this approach to anticancer drugs in the past; however, this approach is now used more often because of improved drug assay procedures, availability of pharmacokinetic software, and increased awareness of the role

of pharmacokinetics in drug dosing.

To better understand how one might apply pharmacokinetically-guided dosing of an anti-cancer drug in pediatric oncology, the aspects of pharmacokinetically-guided topotecan dosing will be discussed including criteria for drug selection, considerations for study design, and perceived limitations. As this approach is used more widely, it will be important to define the cost-benefit ratios and to determine what drugs and specific patient populations are most likely to benefit.

Agradecimientos

••••• A la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE).

••••• Al Hospital de Pediatría SAMIC “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, en particular a la Unidad de Farmacocinética Clínica.

••••• A la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital, en particular a la Subcomisión de Farmacocinética Clínica: www.aafhospitalaria.org.ar

••••• A la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica (Argentina).

••••• A los disertantes, que brindaron un nivel poco común de excelencia al presente Simposio. Por compartir nuestro espíritu pedagógico, de desarrollo y de divulgación.

••••• A los asistentes por confiar en nuestra intención de generar un mensaje que tiene como objetivos principales a la concientización, reflexión y formación en temas relacionados a la farmacocinética clínica y preclínica.

••••• A nuestras familias y seres queridos.

Las siguientes empresas apoyan este evento:

••••• Laboratorios Gador 

••••• Química Montpellier S.A. 

••••• Novartis Argentina 

••••• Siemens Healthcare Diagnostics 

••••• Glaxo SmithKline 

••••• Abbott Diagnostics 

••••• Fada Pharma 



Actividades Académicas 2010

Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.

Consejo Directivo

El 23 de abril tuvo lugar la Asamblea Ordinaria convocada para proceder a la elección de los miembros que cesan su mandato, siendo elegidos por un período de dos años: Vicepresidente, Prosecretario, Protesorero, un Vocal Titular y un Vocal Suplente y por un año: tres Revisores de Cuentas.

El Consejo Directivo quedó constituido de la siguiente manera:

Presidente:	Acad. Modesto Carlos Rubio
Vicepresidente:	Acad. Miguel Ángel Caso
Secretario General:	Acad. Marcelo C. Nacucchio
Prosecretario:	Acad. Miguel D'Aquino
Tesorero:	Acad. Francisco J.F. Stéfano
Protesorero:	Acad. Eloy L. Mandrile
Vocales Titulares:	Acad. Carlos M. Baratti Acad. Luis E. Díaz
Vocales Suplentes:	Acad. Otmaro E. Roses Acad. Juan Pablo F.C. Rossi
Revisores de Cuentas:	Acad. Alfredo A. Hager Acad. Héctor Giuliani Acad. José A. Santomé

El Consejo Directivo realizó durante este período diez (10) reuniones y el Claustro Académico se reunió en ocho (8) oportunidades, habiendo suspendido dos sesiones por la realización de la Jornada Científica (26 de agosto) y por Duelo Nacional debido al fallecimiento del ex – presidente de la Nación Dr. Néstor Carlos Kirchner (28 de octubre).

La nómina de las Comisiones y la composición de las Secciones figuran como anexos I y II.

Asunción de Nuevas Autoridades

El 6 de mayo se realizó el acto de toma de posesión de las nuevas autoridades dando cumplimiento a lo establecido por el Art. 70 del Estatuto de esta Academia Nacional. El mismo fue realizado en el Museo de Farmacobotánica luego de la Reunión Ordinaria del Consejo Directivo.

Nuevos Académicos Titulares

Fue electo en carácter de Académico Titular Carlos Gotelli con fecha 24 de junio.

Correspondientes

Fueron electos en carácter de Académico Correspondiente los doctores Manuel Limeres – Argentina- y Fleming Martínez Rodríguez – Colombia- con fecha 22 de julio.

Eméritos

Fueron electos como Académicos Eméritos los doctores Juan Claudio Sanahuja y Enrique Ióvine el 27 de mayo.

Actos de incorporación de académicos

Se llevaron a cabo los actos de incorporación de los Académicos Titulares Silvia Hajos y Edgardo Poskus. Asimismo, se incorporaron como Académicos Correspondientes Aldo Mottino, Marcelo Squassini, Manuel Limeres y Fleming Martínez Rodríguez.

Excepto Fleming Martínez Rodríguez, motivado por duelo Nacional producido por el fallecimiento del ex presidente Dr. Néstor Carlos kirchner, los Académicos ingresantes dictaron una Conferencia de incorporación, según lo especificado en el Estatuto, y se les hizo entrega de la medalla y diploma correspondientes, según el detalle que figura en los anexos III a VI.

Entrega de diplomas a académicos

El jueves 26 de agosto durante la 154° Jornada Científica se realizó la entrega del diploma de Académico Titular al Acad. Carlos Gotelli. Asimismo, los Académicos Eméritos Enrique Ióvine y Juan Claudio Sanahuja recibieron su respectiva medalla y diploma.

“In memoriam”

El día 20 de marzo tuvimos que lamentar el fallecimiento del Académico Emérito Gilberto Dalesio. Asimismo, el día 21 de diciembre falleció el Acad. Emérito Osvaldo Castrelos.

PREMIOS

• Premio anual

En la 154° JORNADA CIENTÍFICA “*En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo*”, realizada el 26 de agosto, se hizo entrega del PREMIO ANUAL 153° JORNADA CIENTIFICA a:

“153° JORNADA CIENTIFICA” correspondiente al año 2009:

Lic. en Biotecnología Noelia I. Burgardt
Lic. en Biotecnología Federico J. Pérez De Berti
Dr. en Bioquímica Raúl G. Ferreyra
Dra. en Bioquímica Betina Córscico
Dr. en Bioquímica Mario R. Ermácora
Dr. en Física Marcelo R. Ceolín

Por su trabajo titulado: *“Structure-function relationship of sterol carrier from the yeast Yarrowia lipolytica (YLSCP2)”*

ACCESIT - PREMIO ANUAL “153° JORNADA CIENTIFICA”

Dada la calidad de otros trabajos presentados se concedió mención especial a:

•••••Bioquímica María Camila Martínez Cerón
Técnica Química Marta Taulés
Bioquímica Mariela Marani
Bioquímica Marina Etcheverrigaray
Químico Fernando Albericio
Bioquímico Osvaldo Cascone
Bioquímica Silvia A Camperi

Por su trabajo titulado: *“Biosensor de resonancia plasmática de superficie para evaluar la afinidad de rhEPO por péptidos de bibliotecas combinatorias”*.

•••••Bioquímica Mariana R. Mundo
Bioquímica Gabriela E. Gómez
Bioquímico José María Delfino

Por su trabajo titulado: *“Una aproximación fotoquímica al análisis de la conformación e interfaces proteicas”*

•••••Bioquímica Débora Rinaldi
Bioquímico Hugo Adamo

Por su trabajo titulado: *“The role of the Ca²⁺ binding ligand Asn879 in the function of the plasma membrane Ca²⁺ pump”*.

•••••Bioquímica Marina Ibáñez
Lic. en Biotecnología María Florencia Rey
Lic. en Biotecnología Luis Jorge Pórfido
Lic. en Biotecnología María Valeria Silva
Bioquímica Betina Córscico

Por su trabajo titulado: *“Structural and biophysical analysis of novel lipid binding proteins from parasitic helminths”*.

• Premios

Los jurados designados por esta Academia dieron a conocer los dictámenes correspondientes a los siguientes premios 2009. Los mismos se entregarán el año próximo con fecha a confirmar.

PREMIO “Felipe Manjón” - Área Farmacotécnica-

•••••Dr. Diego Chiappetta, Dr. Christian Höcht, Dr. Carlos Taira, PhD en Química Aplicada. Alejandro Sosnik
Por su trabajo titulado: *“Encapsulación del Fármaco Antirretroviral Efavirenz en Nanotransportadores Poliméricos para la Optimización de la farmacoterapia del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Pacientes Pediátricos.”*

PREMIO “Francisco Cignoli” - Área Historia de la Farmacia y la Bioquímica-

∞∞∞Dr. Roberto García

Por su trabajo titulado: *“Rafael Cadomiga: “La huella de un Gran Maestro de la Farmacia”*

PREMIO “Julio Rossignoli” - Área Físicoquímica-

∞∞∞Bioq. Farm. María Candelaria de la Fuente, Farm. María Gisela Dalghi, Lic. Mariela Soledad Ferreira Gomes, Dra. Laura Vanagas.

Por su trabajo titulado: *“Nuevo mecanismo de regulación descrito para la bomba de calcio de membrana plasmática por el citoesqueleto de actina”*

PREMIO ACCESIT “Julio Rossignoli” - Área Físicoquímica-

∞∞∞BDr. Diego Ignacio Catón, Dr. Francisco Luis González Fecha.

Por su trabajo titulado: *“Físicoquímica de la estabilidad de las proteínas de membrana. Estudio de la estabilidad térmica de una arpasa transportadora de cu +hipertermófila”*.

PREMIO “María Amelia Enero” - Área Farmacología-

∞∞∞Lic. María Mercedes Odeon, Estudiante de Ciencias Biológicas Adrián Emanuel Salatino, Lic. María Luz Orta, Dra. Gabriela Beatriz Acosta

Por su trabajo titulado: *“Participación de los transportadores de Glutamato en estrés postnatal”*.

Los jurados dictaminaron que este trabajo no alcanzó el nivel necesario para ser acreedor del premio al que aspiraban.

CONFERENCIAS

• De incorporación como Académicos Titulares

El 27 de mayo en el Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, se incorporaron los Académicos **Edgardo Poskus y Silvia Hajos**.

El Académico Edgardo Poskus brindó su conferencia titulada: *“De la Inmunología Molecular a la Bioquímica Clínica.”*, fue presentado por el señor Académico José A. Santomé. Por su parte, la Acad. Silvia Hajos disertó sobre: *“La respuesta inmune. Un viaje a través del tiempo.”*, fue presentada por la señora Académica Regina L. W. Wikinski.

• De incorporación como Académicos Correspondientes

El 24 de junio en el Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, se incorporaron los Académicos **Aldo Mottino y Marcelo Squassini**.

El Acad. Aldo Mottino brindó su disertación titulada: *“Desde las enzimas de biotransformación hasta el transporte transmembrana.”*, fue presentado por el Acad. Modesto C. Rubio. Asimismo, el Acad. Marcelo Squassini disertó sobre el tema: *“Farmacéuticos y Sociedad.”* Fue presentado ante esta Academia por el Acad. Miguel D’Aquino.

El 23 de septiembre se desarrolló la ceremonia de incorporación del Acad. **Manuel R. Limeres** en Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”. En la misma el Académico disertó sobre el tema la: *“Farmacia como un todo.”* Fue presentado por el Acad. Sem Albónico.

El Consejo Directivo realizó durante este período diez (10) reuniones y el Claustro Académico se reunió en ocho (8) oportunidades, habiendo suspendido dos sesiones por la realización de la Jornada Científica (26 de agosto) y por Duelo Nacional debido al fallecimiento del ex – presidente de la Nación Dr. Néstor Carlos Kirchner (28 de octubre).

La nómina de las Comisiones y la composición de las Secciones figuran como anexos I y II.

Asunción de Nuevas Autoridades

El 6 de mayo se realizó el acto de toma de posesión de las nuevas autoridades dando cumplimiento a lo establecido por el Art. 70 del Estatuto de esta Academia Nacional. El mismo fue realizado en el Museo de Farmacobotánica luego de la Reunión Ordinaria del Consejo Directivo.

Nuevos Académicos

Titulares

Fue electo en carácter de Académico Titular Carlos Gotelli con fecha 24 de junio.

Correspondientes

Fueron electos en carácter de Académico Correspondiente los doctores Manuel Limeres – Argentina- y Fleming Martínez Rodríguez – Colombia- con fecha 22 de julio.

Eméritos

Fueron electos como Académicos Eméritos los doctores Juan Claudio Sanahuja y Enrique Ióvine el 27 de mayo.

Actos de incorporación de académicos

Se llevaron a cabo los actos de incorporación de los Académicos Titulares Silvia Hajos y Edgardo Poskus. Asimismo, se incorporaron como Académicos Correspondientes Aldo Mottino, Marcelo Squassini, Manuel Limeres y Fleming Martínez Rodríguez.

Excepto Fleming Martínez Rodríguez, motivado por duelo Nacional producido por el fallecimiento del ex presidente Dr. Néstor Carlos kirchner, los Académicos ingresantes dictaron una Conferencia de incorporación, según lo especificado en el Estatuto, y se les hizo entrega de la medalla y diploma correspondientes, según el detalle que figura en los anexos III a VI.

Entrega de diplomas a académicos

El jueves 26 de agosto durante la 154ª Jornada Científica se realizó la entrega del diploma de Académico Titular al Acad. Carlos Gotelli. Asimismo, los Académicos Eméritos Enrique Ióvine y Juan Claudio Sanahuja recibieron su respectiva medalla y diploma.

“In memorian”

El día 20 de marzo tuvimos que lamentar el fallecimiento del Académico Emérito Gilberto Dalesio. Asimismo, el día 21 de diciembre falleció el Acad. Emérito Osvaldo Castrelos.

• Relaciones con otras academias nacionales

Se mantiene una relación directa con las Academias Nacionales, asistiendo a incorporaciones y actos programados, a los que fue invitada nuestra Academia.

En forma especial merece destacarse:

El vicepresidente de esta Academia Acad. Miguel A. Caso asistió al Acto Público celebrado por la Academia Nacional de la Historia el 29 de abril con motivo de la presentación del libro *"Vida del General Juan Gregorio de Las Heras. 1780-1866"*, de Sergio Martínez Baeza.

El Acad. Miguel A. Caso asistió a la sesión pública realizada el día 5 de mayo por la Academia Nacional de Geografía en la cual disertó el Embajador Sebastián Brugo sobre el tema "La cuestión Malvinas en el año 2010".

El Acad. Miguel A. Caso asistió el 20 de mayo a la Casa de las Academias al acto en Homenaje a los Próceres de Mayo celebrado en conjunto por las Academias Nacionales de Agronomía y Veterinaria, de Ciencias de Buenos Aires, de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, de Ciencias Morales y Políticas y de Derecho y Ciencias Sociales de Buenos Aires en el cual disertó el Dr. Víctor Tau Anzoátegui.

El Acad. Miguel A. Caso asistió el 15 de junio al 3º Acto del Ciclo Científico Cultural 2010 organizado por la Academia Nacional de Medicina donde el Dr. Florentino Sanguinetti disertó sobre *"Medicina y Arte"*.

El Acad. Miguel A. Caso asistió el 17 de junio a la Jornada sobre el Imaginario del tiempo en el pensamiento antiguo organizado por la Academia Nacional de Ciencias de Buenos donde disertaron la Lic. Senda Sferco y el Dr. Pablo Ubierna.

El Acad. Miguel A. Caso asistió a la sesión pública realizada el 10 de agosto por la Academia Nacional de Geografía en la cual disertó el Dr. Holm Tiessen, director Ejecutivo del Instituto Interamericano para la Investigación del Cambio Global (IAC).

El Acad. Miguel A. Caso asistió el 13 de septiembre al Acto en homenaje a Juan Bautista Alberdi organizado por las Academias Nacionales de la Historia, de Ciencias Económicas y de Ciencias Morales y Políticas.

El Acad. Miguel A. Caso asistió el 5 de octubre en la Academia Nacional de Ciencias Morales y Políticas a la reunión para organizar detalles de la presentación del Libro en homenaje el Bicentenario Patrio.

Los Académicos Ronaldo Meda y Miguel A. Caso asistieron el 7 de octubre a la Sesión Pública Organizada por la Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria por motivo de la incorporación como Académico del Dr. Luciano Miguens quien disertó sobre: "El Bicentenario: una historia compartida".

El Acad. Miguel A. Caso asistió el 17 de junio a la jornada organizada por la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires, sobre el "Imaginario del tiempo en el pensamiento antiguo", donde disertó la Lic. Senda Sferco.

Los Académicos Gabriel Mato y Miguel A. Caso asistieron el 25 de octubre al acto de presentación del Libro "Nuevas Universidades para un nuevo país y la educación superior 1968-2010" del Académico Dr. Alberto C. Taquini organizado por la Academia Nacional de Educación. El acto fue celebrado en el Salón Auditorio de la Honorable Cámara de Diputados de la Nación.

El Presidente Carlos M. Baratti y los Académicos Carlos M. Rubio, Miguel A. Caso, asistieron a la presentación del libro "En torno a 1810", realizado en homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo. La publicación fue llevada a cabo con la participación de la siguientes Academias Nacionales: de Agronomía y Veterinaria, de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Derecho y Ciencias Sociales de Buenos Aires, de Geografía, Medicina, Ciencias de Buenos Aires, Ciencia de la Empresa, Educación, Historia, Notariado, Ciencias Económicas, Ciencias Morales y Políticas, Farmacia y Bioquímica, Ingeniería y Periodismo.

Esta Academia participó elaborando un artículo titulado: *"La farmacia durante el periodo colonial y en los primeros años de*

vida independiente”, realizada por el Dr. Roberto J. García, los Acad. Miguel A. Caso y Enrique Ióvine, y el Dr. Rafael Mora.

• Relaciones con otras instituciones y participaciones en congresos

El entonces Presidente Acad. Modesto C. Rubio asistió el 9 de abril a la celebración del 85° Aniversario de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME), realizado en el Alvear Palace Hotel.

El Presidente Carlos M. Baratti y los Académicos Miguel A. Caso, Miguel D' Aquino y Gabriel Mato asistieron el 7 y 8 de mayo a las Jornadas Nacionales de Ética Farmacéutica. Evento realizado por el Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la capital Federal.

El Presidente Carlos M. Baratti, el Secretario General Gabriel Mato, el Acad. Miguel D' Aquino y el vicepresidente Miguel A. Caso, asistieron el 17 de junio a la celebración del Día del Bioquímico que se realizó en el Salón Auditorio Prof. Dr. Nicolás Jamardo. Este evento fue organizado por la Cámara Argentina de Laboratorios de Análisis Bioquímicos (CALAB), Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC), Asociación Bioquímica Argentina (ABA) y Colegio de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal (COFYBCF).

El Presidente Carlos M. Baratti asistió y participó como conferencista en el acto organizado por la Academia de Farmacia y Bioquímica, Museo de la Farmacia “Dra. Rosa D' Alesio de Carnevale Bonino” y el Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal en el marco de los festejos del Bicentenario y del 53° Aniversario de creación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. El tema de su Conferencia fue *“La Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Pasado, presente y futuro.”*

El Presidente Carlos M. Baratti asistió a la reunión convocada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) el día 6 de diciembre, con la intención de conformar un Consejo Asesor de Académicos de Medicina, Farmacia y Bioquímica y Odontología. El objetivo de dicho cuerpo sería emitir opinión sobre situaciones especiales o complejas vinculadas a las competencias de la ANMAT.

El Consejo Asesor quedó conformado, a través de la Resolución n° 8025 del 16 de diciembre de 2010. Representaran a nuestra Academia los Sres. Académicos Titulares Gabriel Mato (Titular) y Modesto C. Rubio (suplente).

• Publicaciones

- Revista Farmacéutica 152 n° 1-2 (2010).
- Anales de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica (Año 2009) versión electrónica.

• Entidades Cooperadoras de la Academia

En la Revista Farmacéutica se mencionan las Entidades Cooperadoras que apoyan económicamente a la Academia, permitiendo así su normal funcionamiento. (Se mencionan en el anexo XII).

• Acto de Fin de Año

El 9 de diciembre tuvo lugar en la sede de nuestra Academia el brindis de Fin de Año.

ANEXO I

COMISIONES 2009

(Por orden alfabético)

Administración y Finanzas

Miguel A. Caso, Marcelo C. Nacucchio, Rubén V. D. Rondina.

Educación Farmacéutica y Bioquímica

María Cristina Añón, Alberto A. Boveris, Tomás de Paoli Luis Díaz, Carlos A. Gaozza, Gabriel Gutkind, Regina L. W. de Wikinski.

Ejercicio Profesional

Sem Albónico, Carlos Bregni, Ricardo Caro, Ronaldo Meda.

Estatuto y Reglamentos

Miguel A. Caso, Miguel D'Aquino, Marcelo C. Nacucchio, Rubén V. D. Rondina.

Publicaciones

Miguel D'Aquino (Coordinador), Luis E. Díaz, Miguel A. Caso, Mario A. Los Ronaldo Meda, Marcelo C. Nacucchio, María Luz Pita Martín, Marta M. Salseduc, Modesto C. Rubio, Gabriel O. Gutkind

Reuniones Científicas, Cursos y Conferencias

Carlos Bregni, Rodolfo Brenner, Clyde N. Carducci, Miguel D' Aquino, Enrique Ióvine, Otmaro E. Roses, Modesto C. Rubio, José A. Santomé, Regina L.W. de Wikinski.

Vinculaciones y Relaciones Públicas

Clyde N. Carducci, Miguel A. Caso, Regina L.W. de Wikinski.

Premios y Distinciones

Miguel A. Caso, Miguel D'Aquino, Enrique Ióvine, Marcelo C. Nacucchio, Modesto C. Rubio, Otmaro E. Roses.

Comisión de Ex Presidentes

Eloy L. Mandrile, Juan C. Sanahuja, Modesto C. Rubio.

ANEXO II

MIEMBROS TITULARES Y SECCIONES

A) SECCION CIENCIAS BIOQUIMICAS (17 miembros)

B) SECCION CIENCIAS BASICAS (9 miembros)

C) SECCION CIENCIAS FARMACEUTICAS (15 miembros)

• SECCION A: CIENCIAS BIOQUIMICAS

Acad. Maria Cristina Añón

Acad. Mirta J. Biscoglio

Acad. Rodolfo Brenner

Acad. Néstor O. Caffini

Acad. Héctor I. Giuliani
Acad. Silvia Hajos
Acad. Eloy L. Mandrile
Acad. Ronaldo Meda
Acad. Edgardo Poskus
Acad. Ana Maria Pechen D'Angelo
Acad. María Luz Pita Martín de Portela
Acad. Otmaro E. Roses
Acad. Juan Pablo F.C. Rossi (Coordinador alterno)
Acad. Alfredo Salibian
Acad. José A. Santomé
Acad. Daniel O. Sordelli
Acad. Regina L. W. de Wikinski (Coordinador)

• **SECCION B: CIENCIAS BASICAS**

Acad. Alberto A. Boveris
Acad. Clyde N. Carducci
Acad. Ricardo A. Caro
Acad. Luis E. Díaz (Coordinador)
Acad. Carlos H. Gaozza
Acad. Carlos A. Gotelli (Coordinador alterno)
Acad. Tomas de Paoli
Acad. Alfredo A. Hager
Acad. Jorge O. Nicolini

• **SECCION C: CIENCIAS FARMACEUTICAS**

Acad. Sem M. Albónico
Acad. Carlos M. Baratti
Acad. Carlos Bregni
Acad. Miguel A. Caso
Acad. Miguel D' Aquino
Acad. Gabriel O. Gutkind
Acad. Mario A. Los
Acad. Manuel R. Limeres
Acad. Horacio J. G. Mato
Acad. Marcelo C. Nacucchio
Acad. Marcelo Squassini
Acad. Rubén V. D. Rondina
Acad. Modesto C. Rubio (Coordinador)
Acad. Marta M. Salseduc (Coordinador alterno)
Acad. Francisco J. E. Stéfano

MIEMBROS EMERITOS

Acad. Arnaldo L. Bandoni
Acad. Osvaldo D. Castrelos
Acad. Jorge D. Coussio
Acad. Héctor M. Chechile
Acad. Mateo Chekherdemian
Acad. Gilberto N. Dalesio +
Acad. Juan Carlos Gómez +
Acad. Néstor Iribarren +
Acad. Enrique Ióvine
Acad. Horacio B. Rodríguez
Acad. Alejandro C. Paladini
Acad. Juan C. Sanahuja
Acad. Antonio F. Somaini

MIEMBROS CORRESPONDIENTES NACIONALES

Acad. Aníbal G. Amat
Acad. Marcelo Oscar Cabada
Acad. Ana María Pechen D'Angelo
Acad. Oscar H. Fay
Acad. Raúl C. Fazio
Acad. Aída Pesce de Ruiz Holgado
Acad. Manuel R. Limeres
Acad. Guillermo R. Lossa
Acad. Rubén H. Manzo
Acad. Modesto P. Montecchia
Acad. Aldo Mottino
Acad. Elsa M. Nadalin
Acad. Jorge O. Nicolini
Acad. Otto A. Orsingher
Acad. Gabriela del Valle Perdigón
Acad. Hugo G. Pérez
Acad. Maria Luz Pita Martín de Portela
Acad. Clelia M. Riera
Acad. Alfredo Salibian
Acad. Marcelo Squassini

ANEXO III

Buenos Aires, mayo de 2010.

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted y familia a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de *incorporar como Académicos Titulares al Dr. Edgardo Poskus y a la Dra. Silvia Hajos*, celebrará el jueves 27 de mayo, a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias "Pbro. Antonio Sáenz", Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario

Acad. Carlos M. Baratti
Presidente

PROGRAMA

- Palabras de apertura del acto y entrega de medalla y diploma a los recipiendarios, por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

Presentación de la Dra. Silvia Hajos por la señora Académica Regina L. W. Wikinski.

- Discurso de incorporación de la señora Académica Silvia Hajos quien disertará sobre el tema: "*La respuesta inmune. Un viaje a través del tiempo.*"

Presentación del Dr. Edgardo Poskus por el señor Académico José A. Santomé.

- Discurso de incorporación del señor Académico Edgardo Poskus quien disertará sobre el tema: "*De la Inmunología Molecular a la Bioquímica Clínica.*"

ANEXO IV

Buenos Aires, junio de 2010.

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted y familia a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de incorporar como Académicos correspondientes a los Dres. Aldo Mottino y Marcelo Squassini, celebrará el jueves 24 de junio, a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias "Pbro. Antonio Sáenz", Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario

Acad. Carlos M. Baratti
Preside

PROGRAMA

• Palabras de apertura del acto y entrega de medalla y diploma a los recipiendarios, por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

Presentación del Dr. Aldo Mottino por el señor Académico Modesto C. Rubio.

• Discurso de incorporación del Señor Académico Aldo Mottino quien disertará sobre el tema:
“Desde las enzimas de biotransformación hasta el transporte transmembrana.”

Presentación del Dr. Marcelo Squassini por el señor Académico Miguel D’Aquino.

• Discurso de incorporación del señor Académico Marcelo Squassini quien disertará sobre el tema:
“Farmacéuticos y Sociedad.”

ANEXO V

Buenos Aires, septiembre de 2010.

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted y familia a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de incorporar como Académico correspondiente al Dr. Manuel Rodolfo Limeres, celebrará el jueves 23 de septiembre, a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias “Pbro. Antonio Sáenz”, Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario General

Acad. Carlos M. Baratti
Presidente

PROGRAMA

• Palabras de apertura del acto y entrega de medalla y diploma a los recipiendarios, por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

Presentación del Dr. Manuel Rodolfo Limeres por el señor Académico Sem M. Albónico.

• Discurso de incorporación del Señor Académico Manuel Rodolfo Limeres quien disertará sobre el tema:
“Farmacia como un todo.”

ANEXO VI

Buenos Aires, octubre de 2010.

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted y familia a la SESION PÚBLICA EXTRAORDINARIA que, con motivo de incorporar como Académico correspondiente al Dr. Fleming Martínez Rodríguez, celebrará el jueves 28 de octubre, a las 18.00 horas, en su sede Facultad de Farmacia y Bioquímica, Salón de Conferencias "Pbro. Antonio Sáenz", Junín 956, Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario General

Acad. Carlos M. Baratti
Presidente

PROGRAMA

Palabras de apertura del acto y entrega de medalla y diploma al beneficiario, por el señor Presidente de la Academia Acad. Carlos M. Baratti.

• **Presentación del Dr. Fleming Martínez Rodríguez por el señor Académico Carlos Bregni.**

Discurso de incorporación del Señor Académico Fleming Martínez Rodríguez quien disertará sobre el tema:
"Sobre la hidrofobicidad del naproxeno: Una aproximación termodinámica"

ANEXO VII

Buenos Aires, agosto de 2010.

La ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA tiene el agrado de invitar a usted a la 154ª JORNADA CIENTIFICA "En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo", que se realizará el jueves 26 de agosto del corriente, de 14.00 a 18.00 horas, en la Sala de Conferencias "Pbro. Antonio Sáenz" de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, sede de nuestra Institución, Junín 956, Planta Principal, Ciudad de Buenos Aires.

Saludamos a usted con nuestra más distinguida consideración.

Acad. Gabriel Mato
Secretario General

Acad. Carlos M. Baratti
Presidente

PROGRAMA

154ª JORNADA CIENTIFICA

"En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo"

- 14.00-14.15** Inauguración de la 154ª Jornada Científica “*En homenaje al Bicentenario de la Revolución de Mayo*”.
Académico Carlos M. Baratti
- 14.15-15.00** *Evolución de las Tecnologías Analíticas y su Impacto en las Ciencias de la Salud.*
Académico Carlos Gotelli
- 15.00-15.15** Break
- 15.15-16.00** *Una Gloria Silenciosa. La Construcción de la Tradición Científica Argentina.*
Académico Miguel de Asúa
Miembro de la Academia Nacional de Ciencias
- 16.15-17.00** *Farmacocinética de Biofármacos. De la Farmacotécnica a la Bioquímica*
Académico Francisco Stéfano
- 17.00-17.45** Cierre y entrega de Premios de la 153ª Jornada Científica año 2009 de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. Entrega de Diploma de Académico Titular al Dr. Carlos Gotelli. Entrega de Medalla y Diplomas a los Académicos Eméritos Osvaldo D. Castrelos, Enrique Ióvine y Juan Claudio Sanahuja.
- 18.00** Brindis

ANEXO VIII

ENTIDADES COOPERADORAS DE LA ACADEMIA

FUNDACION FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

Laboratorios **CASASCO SAIC.**

Laboratorios **ROEMMERS S.A.**

GADOR SA

Laboratorios **SIDUS**

CAMARA INDUSTRIAL de LABORATORIOS FARMACEÚTICOS ARGENTINOS (CILFA)

Laboratorios **BALIARDA SA**

Laboratorios **CRAVERI SAIC**

Laboratorios **BERNABO SA**

Laboratorios **BETA SA**

HLB PHARMA GROUP

Laboratorios **BAGO SA**

Laboratorios **ROUX-OCEFA**

Laboratorios **GRAMON**

Laboratorios **GLAXO-SMITHKLINE**

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA INDUSTRIAL (SaFyBI)

CAMARA EMPRESARIA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS (COOPERALA)

PHOENIX SA

COLEGIO OFICIAL DE FARMACEUTICOSY BIOQUIMICOS DE CAPITAL FEDERAL

Laboratorios **BRITANIA SA**

PRODUCTOS ROCHE SAQe I.

Laboratorios **SCHERING ARGENTINA**

Laboratorios **TEMIS-LOSTALO S.A.**

VALEANT PHARMACEUTICALS INT.

SANOFI AVENTIS

CAMARA ARGENTINA DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (CAEME)



In Memoriam



Académico Osvaldo D. Castrelos. 1920-2010

Señores Académicos, Colegas y Amigos:

Es mi intención recordar al Académico Osvaldo D. Castrelos, quien fuera Académico Titular y Emérito de la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica durante el período 1990-2010. Trataré de resumir en un breve relato su extensa y meritoria vida. El Prof. Dr. Osvaldo D. Castrelos nació en la Capital Federal el 14 de Agosto de 1920 y falleció en Buenos Aires el 22 de Diciembre de 2010. Cursó sus estudios universitarios en la Facultad de Ciencias Médicas-Escuela de Farmacia, Universidad de Buenos Aires, donde se graduó como Farmacéutico en 1948, Bioquímico en 1953, obteniendo su Doctorado en 1956. Comenzó su carrera docente como Ayudante Ad Honorem en la Sección Vacunas del Instituto Nacional de Microbiología Dr. Carlos A. Malbrán, y posteriormente en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, ocupando todas las posiciones en la Cátedra de Microbiología e Inmunología en la entonces Escuela de Farmacia-Facultad de Ciencias Médicas (posteriormente Facultad de Farmacia y Bioquímica), alcanzando el cargo de Profesor Adjunto de la materia Inmunología en 1970, cargo en el que se desempeñó hasta su jubilación.

Llevó a cabo una vasta tarea docente, específicamente a cargo de la organización de la docencia práctica en la Cátedra de Inmunología que fuera creada en el año 1963. Si bien siempre trabajó en su laboratorio de análisis clínicos, todos los días concurría a la facultad para resolver los numerosos problemas que se planteaban.

Su investigación la llevó a cabo fundamentalmente como Investigador del Instituto Antártico Argentino realizando numerosos aportes sobre las especies microbiológicas de la Antártida Argentina. Entre sus trabajos científicos se encuentran 22 Publicaciones en las áreas de Microbiología e Inmunología y numerosas comunicaciones en Congresos de la especialidad.

Se desempeñó como Jurado de numerosas Tesis y Premios y actuó como Moderador y Coordinador de Simposios y Coloquios a nivel nacional. Dedicó mucho de su tiempo a la Asociación Bioquímica Argentina llegando a ser Presidente de la Comisión de Actividades Científicas.

En el año cuando? fue nombrado Académico Emérito de nuestra Institución, ocupando dicho cargo hasta su deceso.

En lo personal, conocí al Dr. Castrelos como alumna de esta facultad en 1964, quien en ese entonces era el Jefe de TP de la nueva materia Inmunología. Inspiraba mucho respeto entre los alumnos por su seriedad, que encubría una personalidad amable y cordial y un gran sentido del humor.

Cuando ingresé como docente a la Cátedra de Inmunología comencé mi formación junto a él hasta que aprendí a mover mis manos y dominar las técnicas utilizadas en serología. Posteriormente, aún trabajando junto al Dr. Margni, conservé su amistad incondicional ya que siempre tuvo una actitud cordial y una comunicación directa que hacía fácil mantener la relación.

El Dr. Castrelos fue un hombre íntegro cuya aptitud y legado profesional quedarán como recuerdo permanente en sus colegas y compañeros de trabajo.

Autora: Silvia E. Hajos



In Memoriam

Académico Gilberto Dalesio 1916-2010

Estimados Sres. Académicos, Colegas y Amigos:

En esta oportunidad es mi intención recordar al Acad. Gilberto Dalesio quien fuera Acad. Titular y Emérito, así como Presidente de nuestra Academia en el período 1993-1995.

Intentaré, aunque con dificultad, resumir en un breve relato su extensa y prolífica vida plena de realizaciones. El Prof. Dr. Gilberto Nicolás Dalesio, nació en Paraná, Provincia de Entre Ríos el 18 de Marzo de 1916 y falleció en Buenos Aires el 19 de Marzo de 2010.

Se graduó de Farmacéutico en 1940, de Doctor en bioquímica y farmacia en 1944 y obtuvo el título de doctor en bioquímica industrial. Realizó su extensa carrera docente en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, ocupando todas las posiciones desde la entonces Escuela de Farmacia de la Facultad de Ciencias Médicas alcanzando el cargo de Profesor Titular de Farmacotecnia I de esta facultad en 1961. Fue también Director de Departamento de Tecnología Farmacéutica culminando su brillante carrera docente como profesor emérito de la Universidad de Buenos Aires.

Tuvo una intensa y extensa participación en la Industria Farmacéutica de nuestro país, ocupando posiciones de privilegio en varios laboratorios en la industria privada por más de 50 años como Director Técnico de los laboratorios Pierre Bardin y posteriormente como Director Científico de los laboratorios Millet. Esta experiencia le permitió aún ya retirado ocupar hasta los últimos tiempos la posición de Consultor y referente del área técnica de la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales.

En el área académica fue becario de la Ames Company para realizar estudios en la Ames Research Laboratory, en Elkhart Indiana, USA, y realizó estudios en los laboratorios Bruneau, Delagrangé, Anphar Rolland, Debat y Andre Guebet Francia, OM Suiza, Christiansens Bélgica, Janssens de Bélgica y el Instituto Bioquímico de Italia.

Dirigió múltiples becarios y tesis, y fue autor y/o coautor de más de 40 trabajos de su especialidad y Miembro de la comisión redactora de la Farmacopea Nacional Argentina

Fue nombrado Académico Correspondiente de la Academia Nacional de Farmacia de Brasil y miembro honorario del Colegio Químico del Perú. Fue uno de los pioneros de la farmacia hospitalaria en la Argentina con un personal impacto también en los países limítrofes.

Todos estos antecedentes le permitieron acceder a la posición de Miembro Titular de esta Academia Nacional en 1970, tras la presentación avalada por otros pioneros de nuestra Academia como los Acad. Manjón, Amorín, Starita, Lamdam, Jamarado, Paternosto, Rosignoli, Chekherdemian y Copello.

En el año 2009 fue designado Académico Emérito de nuestra institución por sus valiosos aportes y contribuciones a la misma.

Se puede decir sin temor a equivocarse que Don Gilberto Dalesio fue uno de los pilares del desarrollo del conocimiento y de la tecnología en la fabricación de medicamentos en nuestro País y que contribuyó directamente a colocar a la Argentina como uno de los centros de desarrollo y de producción farmacéutica más importantes en Latinoamérica y en el mundo entero.

El 12 de julio de 1947 se casó con Doña Beatriz Delpini y tuvo cuatro hijos, Otilia, Adelina, Gilberto –quién es también graduado de farmacéutico en esta casa de estudios- y Claudia, doce nietos y siete bisnietos.

Sus múltiples amistades nos muestran un hombre que supo cultivar el valor de la amistad. Quién de nosotros no se ha cruzado con algún colega en el exterior y no nos ha brindado palabras de afecto y de reconocimiento al Dr. Dalesio? También tuvo enemigos como corresponde a quien avanza con un objetivo claro y logrando sus cometidos.

En lo personal puedo comentar que tuve el privilegio de conocerlo allá por el año 1980 cuando se convirtió en mi primer contacto con la Tecnología Farmacéutica cuando fui su alumno, y que sin duda alguna ha marcado mi interés por dicha especialidad.

Todavía recuerdo vividamente sus famosos exámenes orales de aquella época!

Luego pude conocerlo un poco más de cerca trabajando en algunas comisiones del Ministerio de Salud y en jurados de premios lo que me permitió descubrir al ser humano tras el gran profesional.

Siempre tenía una actitud cordial y estimulante, sumado a un estilo de comunicación directo y campechano que hacía muy agradable mantener una conversación con él.

Sus vastos antecedentes y los logros alcanzados demuestran también su perfil de luchador, y su extensa familia da fe de su generosidad y su ejemplo permanente.

En pocas palabras, Don Gilberto Dalesio fué un hombre integro con la entereza y la visión de un pionero. Tuvo una vida plena y a nosotros nos quedan sus múltiples recuerdos y sus enseñanzas. Que mejor legado puede alguien dejar?

Muchas gracias por su atención.

Autor: Marcelo Nacucchio

Entidades Cooperadoras de la Academia

FUNDACIÓN FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Laboratorios **CASASCO S.A.I.C.**

Laboratorios **ROEMMERS S.A.**

Laboratorios **GADOR S.A.**

Laboratorios **SIDUS**

CÁMARA INDUSTRIAL de LABORATORIOS FARMACÉUTICOS

ARGENTINOS (CILFA)

Laboratorios **BALIARDA S.A.**

Laboratorios **CRAVERI S.A.I.C.**

Laboratorios **BERNABO S.A.**

Laboratorios **BETA S.A.**

HLB PHARMA GROUP

Laboratorios **BAGO S.A.**

Laboratorios **ROUX-OCEFA**

Laboratorios **GRAMON**

Laboratorios **GLAXO- SMITHKLINE**

SAFYBI

CÁMARA EMPRESARIA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICO (COOPERALA)

PHOENIX S.A.

COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS Y BIOQUÍMICO DE CAPITAL

FEDERAL

Laboratorios **BRITANIA S.A.**

PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I.

Laboratorios **SHERING ARGENTINA**

Laboratorios **TEMIS-LOSTALO S.A.**

VALEANT PHARMACEUTICALS INT.

SANOFI AVENTIS

CÁMARA ARGENTINA DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (C.A.E.M.E.)

La Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica
expresa su agradecimiento a las Entidades Cooperadoras que permiten el cumplimiento
de sus objetivos,
“la promoción y el progreso de las Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas”,
y la publicación de la
“REVISTA FARMACÉUTICA” Y
“ANALES DE LA ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA”
