



SALUD

NÚCLEO SOCIO-PRODUCTIVO ESTRATÉGICO FITOMEDICINA



DOCUMENTO DE REFERENCIA



ARGENTINA
INNOVADORA 2020

PLAN NACIONAL DE CIENCIA, TECNOLOGÍA
E INNOVACIÓN PRODUCTIVA

FITOMEDICINA

Abril de 2012

Este documento fue elaborado por el Dr. **Cristián Desmarchelier**. Se trata de un material técnico para facilitar el trabajo de la Mesa de Implementación. Las opiniones expresadas en este documento pueden no coincidir con la posición que finalmente asuma el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación.

I. INTRODUCCIÓN

Identificación del tema

Desde tiempos remotos el hombre ha utilizado las plantas con fines medicinales, una práctica que ha superado barreras culturales, temporales, religiosas, y económicas. En la actualidad el uso de plantas medicinales se ha afianzado tanto en los países del norte como en aquellos de menor grado de industrialización y economía en desarrollo, donde el acceso a los medicamentos en ocasiones constituye un bien al alcance de pocos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca del 75% de la población mundial depende casi exclusivamente del uso de las plantas para el cuidado de la salud. En virtud de ello, dicho organismo ha instado a los diferentes gobiernos del mundo a reconocer y validar aquellas prácticas tradicionales en aras de llegar a los sectores más desprotegidos y carenciados, que constituyen los denominados grupos de riesgo sanitario.

Desde el punto de vista de la atención primaria de la salud (APS), sin lugar a dudas el uso de plantas medicinales ha demostrado ser la práctica más popular y reconocida en los países de menor desarrollo de Asia y África. De esta manera, no resulta extraño que en los centros de APS de dichos países su utilización se haya constituido en una política de Estado.

El uso de plantas como medicamentos a través de los siglos también ha derivado en el descubrimiento de un importante número de drogas de origen vegetal que han sido aprobadas como medicamentos, entre los cuales destacan el antimalárico *artemisinina*, los antiinflamatorios *curcumina* y *ácido acetil-salicílico*, la *digoxina*, utilizada en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, la *silimarina*, un importante agente hepatoprotector, la *galantamina*, utilizada en la enfermedad de Alzheimer, y los antitumorales *paclitaxel*, *resveratrol*, *vincristina* y *vinblastina*.

Más importante aún es el número de plantas utilizadas en la formulación de fitoterápicos, o medicamentos elaborados a partir de partes o extractos de plantas, y que por ende poseen varios componentes químicos y una actividad farmacológica bien definida, aunque en muchos casos los principios activos no están identificados.

Ya desde fines del siglo pasado es sabido que el continente americano alberga una parte importante de la diversidad biológica del mundo y en especial si hablamos de especies autóctonas, los bosques tropicales del continente explican la emergencia de cultivos clave como son el maíz y la papa que contribuyen hoy a la seguridad alimentaria mundial. Algunos ecosistemas tan extensos como la Mata Atlántica en el litoral del Brasil, la Cuenca Amazónica, el Pantanal brasileño, o las selvas del Chocó en Colombia y del Darién en Panamá, conforman algunos de los reservorios genéticos más ricos del mundo. En los últimos años, muchos productos provenientes de la región también comenzaron a adquirir notoriedad en los mercados de países industrializados. El açaí (*Euterpe oleracea*), el boldo (*Peumus boldus*), la nuez de Brasil (*Bertholletia excelsa*), el camu-camu (*Myrciaria dubia*), la uña de gato (*Uncaria tomentosa*), el aceite de copaiba (*Copaifera officinalis*), la sangre

de grado (*Croton lechleri*), la graviola (*Annona muricata*), el guaraná (*Paullinia cupana*), la maca (*Lepidium meyenii*), el mate (*Ilex paraguariensis*), la estévia (*Stevia rebaudiana*), el lapacho (*Tabebuia impetiginosa*), y el yacón (*Smallanthus sonchifolius*) son algunos ejemplos. El interés por dichas plantas radica en su importancia en la elaboración de fitoterápicos, nutraceuticos (sustancias naturales bioactivas presentes en los alimentos y que concentradas y presentadas en una matriz no alimenticia como comprimidos, cápsulas, o polvo, tienen un efecto favorable sobre la salud), o de alimentos funcionales (aparte de constituir una fuente de nutrientes y energía son capaces de proporcionar un beneficio adicional para la salud).

En las últimas décadas el conocimiento empírico del uso de las plantas medicinales -en la mayoría de los casos gracias a su uso por los pueblos originarios- comenzó a encontrar un sustento científico a través de algunas disciplinas como la química, la farmacología, la investigación clínica y la toxicología. Hoy en día el esfuerzo conjunto de botánicos, farmacólogos, químicos, farmacobotánicos, bioquímicos, farmacéuticos y profesionales de la salud con el fin común de descubrir nuevas moléculas de interés para el hombre se conoce como *bioprospección*. Estos esfuerzos mancomunados han demostrado que la complejidad estructural de las moléculas naturales es en la mayoría de los casos superior a la obtenida a través de las más sofisticadas tecnologías de química combinatoria desarrolladas dentro de un laboratorio.

Mercados y Estadísticas

El mercado puede dividirse en dos grandes segmentos: a) fitoterápicos y b) principios activos farmacéuticos. Debido a que existen diversos canales de comercialización para estos productos es que se torna difícil obtener estadísticas. Sin embargo, podemos presentar algunos datos interesantes que pueden dar una idea de la importancia de los mismos tanto en los mercados como en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos:

- Según un estudio de mercado realizado en 2006 por FIDA / UNOPS¹, el comercio mundial de hierbas aromáticas y medicinales alcanzó un volumen de US\$ 1.328 millones, con la Unión Europea liderando tanto en importaciones (37%) como en exportaciones (26%). En el mismo período el comercio de extractos alcanzó un valor de US\$ 1,329 millones, con la Unión Europea liderando tanto en importaciones (33%) como en exportaciones (48%), mientras que el comercio de aceites esenciales no cítricos alcanzó los US\$ 971 millones, también liderado por la Unión Europea en cuanto a importaciones (42%) como exportaciones (35%);
- En los EE.UU. a finales de la década del 90 se produjo un marcado crecimiento anual de las ventas que alcanzó una meseta de alrededor de US\$ 4.500 millones anuales en el 2009². También se observó que las 10 plantas medicinales más vendidas

¹ Estudio del Mercado Regional e Internacional de Plantas Medicinales e Insumos para Fitoterápicos FIDA / UNOPS. Equipos Mori Consultores Asociados. Junio de 2006:

http://www.cappama.org.ar/descargas/fidaproductos_fitoterapicos_inf_final.doc

² Cavaliere C, Rea P, Lynch M, Blumenthal M. 2009. Herbal supplement sales experience slight increase in 2008. *Herbal-Gram* 82: 58–61.

constituyeron el 80% del total de ventas en ese país, dejando a todas las demás en el 20% restante;

- En 2006 Argentina tenía un número restringido de grandes rubros exportadores relacionados con las plantas aromáticas y medicinales: flores de manzanilla (producido principalmente en la zona centro este del país, se exportaron más de 1,5 millones de US\$ en 2005), yerba mate (del Nordeste argentino), algas y sus derivados (de la costa atlántica en la Patagonia), aceite de jojoba (unas 4.000 ha cultivadas en la provincia de La Rioja, se exportaron unos US\$ 10 millones en 2005) y aceite esencial del limón (del noroeste, principalmente de la provincia de Tucumán, con una exportación superior a los US\$ 20 millones en 2005) ³.
- Si se descartan los casos emblemáticos, la gravitación de la oferta argentina de otros productos en el mercado mundial es muy escasa, surgiendo esporádicamente y con una significancia acotada y coyuntural como oferente de aceites esenciales de tagetes (*Tagetes minuta*), de mentas piperita y spearmint y de otros cítricos distintos del limón, y otros productos como pimienta para pimentón, lúpulo, coriandro, aloe, hipérico, valeriana, alcachofa o cardo mariano. El resto de la producción sólo se justifica en la demanda interna, y aún varios productos, como el orégano, romero o mentas, requieren de continuas importaciones para cubrir la demanda local ³.
- Con respecto a la importancia de los principios activos de origen vegetal en la industria farmacéutica, si bien no existen estadísticas de mercado, es importante destacar que entre 1981 y 2002, 48 de las 65 drogas para el cáncer que fueron aprobadas en el mundo fueron de origen natural o sus derivados⁴. Otro estudio indica que en el año 2007 el 47% de todos los compuestos estudiados en el área oncológica fueron productos naturales, y que ese porcentaje es similar para otras áreas epidemiológicas como la hipertensión y la migraña⁵. En forma similar, se estima que del total de medicamentos que se aprueban en los países industrializados año a año, el porcentaje de sustancias derivadas de plantas u otras fuentes naturales se mantuvo constante y en un nivel de 35% durante las últimas cinco décadas⁶.

³ Estudio del Mercado Regional e Internacional de Plantas Medicinales e Insumos para Fitoterápicos FIDA / UNOPS. Equipos Mori Consultores Asociados. Junio de 2006: http://www.cappama.org.ar/descargas/fidaproductos_fitoterapicos_inf_final.doc

⁴ Newman D, Cragg G, Snader K. 2003. Natural products as sources of new drugs over the period 1981–2002. *J Nat Prod* **66**: 1022–1037

⁵ Newman D, Cragg G. 2007. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod* **70**: 461–477.

⁶ Kursar T, Caballero George C, Capson T, Cubilla Ríos L, Gerwick W, Heller M, Ibañez A, Lington R, McPhail K, Ortega Barría E, Romero L, Coley P. 2007. Linking bioprospecting with sustainable development and conservation: The Panama case. *Biodiversity Conservation* **16**: 2789–2800.

Problemáticas asociadas al tema en nuestra región

A pesar de que una importante proporción (aproximadamente 30%) de la biodiversidad vegetal del planeta se encuentra en el continente americano, son muy pocos los productos farmacéuticos desarrollados a partir de ella y de importancia para los mercados del mundo industrializado. Ello podría explicarse a partir de la existencia de determinados factores que se describen a continuación:

Aspectos histórico-culturales: A diferencia de Europa, Asia y África, el continente americano fue “descubierto” por occidente hace sólo cinco siglos. Por ello, es comprensible que diversos aspectos culturales del Nuevo Mundo, entre los cuales se incluye el uso de plantas medicinales, aún no hayan sido incorporados en occidente. Ello contrasta con las culturas de Asia y África cuyo contacto con Europa data de miles de años. Así, muchos agentes terapéuticos utilizados en la medicina ayurvédica y china como el ginseng, la soya, el ginkgo, y el jengibre han atravesado un largo proceso de incorporación a la cultura de los países industrializados, un proceso que recién comienza para la mayoría de los productos provenientes de nuestras culturas latinoamericanas.

Aspectos científicos: Uno de los principales problemas en el desarrollo de productos farmacéuticos a partir de la flora en América Latina en general (y en Argentina en particular) es la falta de información científica. Por ejemplo, ya desde la década de los 90 se considera que por lo menos 1% de las especies del planeta han sido sujetas a estudios químicos y farmacológicos exhaustivos⁷, y si bien desde entonces las investigaciones han continuado, el porcentaje relativo no se ha incrementado en forma considerable. Sin embargo, en el caso de las especies neotropicales es posible que ello no ocurra con más de unas 50 especies, lo cual constituye -a lo sumo- un magro 0.1% de la flora nativa de la región⁸. Esto se traduce en un impedimento para el desarrollo y registro de productos tanto en nuestro país como en el exterior. Ese no es el caso para muchas especies asiáticas y europeas, que ya poseen evidencia científica en cuanto a la seguridad y eficacia en el tratamiento de determinadas enfermedades.

Para incrementar el conocimiento de la flora de la región, además de los esfuerzos de las universidades regionales, vale la pena destacar algunos proyectos de bioprospección a mayor escala como por ejemplo el trabajo realizado por parte de los *International Cooperative Biodiversity Groups* (ICBG) del National Institutes of Health (NIH) de los EE.UU. para el descubrimiento de nuevas moléculas de interés farmacéutico en la flora de Panamá, del *Institute de Recherche pour le Développement* (IRD) y su trabajo en Bolivia, Paraguay, Guyana Francesa y Perú, y del *Instituto Nacional de Biodiversidad* (INBIO) de Costa Rica, el que en los años 90 suscribió un convenio de cooperación con la farmacéutica *Merck* para el estudio de la flora de ese país.

Sin embargo, no siempre existe trabajo en coordinación u objetivos comunes entre los grupos de investigación dentro de un país o región, y las colaboraciones entre el sector público y privado (empresas), si bien en los últimos años se vienen dando con mayor

⁷ Balick M, Cox P (1996) *Plants, People, and Culture: The Science of Ethnobotany*. New York: Scientific American Library.

⁸ Las estimaciones indican que existen entre 50.000 y 100.000 plantas autóctonas en América Latina

frecuencia, aún son escasas. Por ejemplo, y en lo que respecta a bioprospección en particular, muchos de los esfuerzos en el sector académico nacional centran la atención en la búsqueda de principios activos con actividad antibacteriana y antiinflamatoria, dos áreas epidemiológicas que ya se encuentran ampliamente cubiertas por los productos existentes (sintéticos y naturales). Sin embargo, ello no obedece a una necesidad específica del mercado, sino más bien a las capacidades tecnológicas de cada uno de los grupos de investigación y/o laboratorios a los que pertenecen.

Aspectos económicos: La principal limitación en este sentido es la falta de inversión en el ámbito productivo dedicado a la producción de materias primas y productos terminados. La mayoría de las empresas que trabajan en el sector se concentran en la exportación de materias primas, por lo general en forma de material vegetal seco y molido, destinado a la elaboración de productos terminados en los países industrializados. Sin embargo, dicha materia prima constituye un 3% del precio de venta de los productos finales.

Oportunidades en nuestro país

Las oportunidades en la Argentina surgen de las características únicas que posee nuestro país desde el punto de vista geográfico, cultural, económico y tecnológico, las cuales se describen a continuación:

Biodiversidad: Desde el punto de vista de la flora, si bien es cierto que los ecosistemas más diversos se encuentran en las latitudes tropicales de América, también es cierto que la Argentina, gracias a su amplia extensión geográfica en el sentido norte-sur, alberga un amplio número de especies, estimado en unas 9.000, muchas de ellas exclusivas de nuestro país. Allí se encuentran algunas regiones de gran interés florístico, como los bosques secos de la Región Chaqueña, compartidos con Bolivia y Paraguay, las formaciones vegetales Andino-Patagónicas, cuya presencia también se extiende al vecino país de Chile, el bosque subtropical lluvioso de Misiones, que constituye una continuación natural de la Mata Atlántica, y las Yungas del Noroeste.

Pueblos originarios: En nuestro país existen etnias que ocupan la región desde un período anterior a la llegada de la colonización, y que han desarrollado un profundo conocimiento del ecosistema en el que habitan, que les han proporcionando alimentos y medicinas. Es así que han desarrollado a través de los siglos una tradición en la cual los conocimientos han sido transmitidos a través de las generaciones. Dicha farmacopea vegetal constituye una base importante en la búsqueda de nuevos medicamentos para el hombre.

Sector productivo: en la Argentina existe una industria farmacéutica bien establecida, dentro de la cual se encuentra una serie de empresas que se dedican al desarrollo, producción y comercialización de materias primas, extractos vegetales y productos terminados. También es importante destacar la capacidad de algunos laboratorios públicos provinciales como los de Formosa, Santa Fe, Misiones y San Luis, algunos de los cuales ya poseen experiencia y habilitación para la producción de productos fitoterápicos. La mayoría de las empresas que producen este tipo de productos son PYMES, aunque también existen laboratorios farmacéuticos productores de especialidades medicinales

tradicionales (de origen sintético y o biotecnológico) pero que también poseen líneas de producción de uno o más productos de origen natural. Es así que las industrias implicadas incluyen fundamentalmente la industria agropecuaria (productora de materias primas) y la industria farmacéutica (productora de productos intermedios y finales).

Capacidades CyT: En cuanto a las capacidades de las instituciones de CyT (universidades nacionales y provinciales, institutos del CONICET, etc.) con trayectoria en investigación de química y farmacología de productos naturales, destacan la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad de Rosario, la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de La Plata, y las universidades de Córdoba, San Luis, Tucumán y Misiones entre otras. Ello garantiza una base razonable para la generación de conocimiento en este sentido, aunque es importante destacar que la distribución geográfica de dichas capacidades no es equitativa ya que existe un alto grado de concentración de las mismas en determinadas zonas como Buenos Aires, Rosario y Córdoba.

En cuanto a producción agronómica, el Instituto Nacional de Tecnología Agraria (INTA), a través de sus delegaciones en todo el país, posee amplia experiencia en la investigación y desarrollo del cultivo de plantas aromáticas y medicinales.

Existen además otros organismos independientes con una importante trayectoria en las áreas de capacitación y divulgación del uso de plantas medicinales en nuestro país, entre los cuales destacan la Sociedad Latinoamericana de Fitomedicina (capacitación de profesionales de la salud en el uso de plantas medicinales) y Herbotecnia (producción agronómica de plantas medicinales y aromáticas).

Además del aporte en I+D que ofrecen las instituciones de CyT mencionadas, es importante destacar su papel en la formación de RR.HH. Así por ejemplo, en el sector productivo el perfil de RR.HH. participante incluye ingenieros agrónomos, farmacobotánicos (producción agronómica y colecta de material silvestre) y biólogos, ingenieros químicos, farmacólogos, farmacéuticos y bioquímicos (industria farmacéutica). También es necesario destacar la importancia de la participación de profesionales con formación en negocios (economía y administración de empresas), y del personal de salud, ya que son los médicos quienes en última instancia abrirán el camino de los productos hacia el mercado a través de los distintos centros de salud.

Antecedentes en la región

A pesar de que la región posee una fuerte tradición ancestral en el uso de plantas medicinales, podemos decir que son escasas las políticas estatales que hasta la fecha han intentado promocionar iniciativas privadas o públicas de investigación y producción de plantas medicinales y fitomedicamentos, o del empleo de plantas medicinales en APS.

Los esfuerzos realizados por el grupo de investigadores de la Red/Programa TRAMIL en el área del Caribe o las iniciativas gubernamentales que desde hace más de una década viene desarrollando Brasil son algunas excepciones. En este último caso, en el 2006 y por

decreto presidencial 5813/06 el presidente Lula da Silva implementó una Política Nacional de Plantas Medicinales y Fitoterápicos (PNPMF), a través de la cual recomendó la adopción del uso de las plantas medicinales por parte de las Secretarías de Salud de los estados y municipios, así como la implantación e implementación de acciones y servicios relativos a garantizar a la población el acceso seguro y uso racional de plantas medicinales y fitoterápicos, promoviendo el uso sustentable de la biodiversidad, el desarrollo de la cadena productiva y de la industria nacional. En el año 2009, y como una medida de refuerzo, el gobierno publicó una lista prioritaria de 71 especies medicinales de interés para el desarrollo de fitoterápicos y uso en APS.

Otros países de la región que han logrado avances en el desarrollo en materia de legislación y regulación de la medicina tradicional incluyen Bolivia, Chile, Ecuador, Guatemala, México y Perú, este último destacándose por la creación del Instituto de Medicina Tradicional (INMETRA), organismo oficial que trabaja en la regulación de la medicina tradicional de ese país.

En la Argentina destaca el proyecto “Cultivando la Salud” de incorporación del uso de plantas medicinales y fitoterápicos en los sistemas de APS municipales y provinciales. Liderado por la Asociación Argentina de Fitomedicina (ONG) hacia mediados de la década pasada, y con el apoyo del Ministerio de Relaciones Exteriores de Italia y del gobierno lombardo, el proyecto consistió en producir medicamentos fitoterápicos para dolencias específicas de APS y distribuirlos gratuitamente en los centros de APS. En forma paralela, se buscó generar polos productivos municipales, con la participación de las universidades (en el control de calidad y diagnóstico botánico), de los laboratorios provinciales (elaboración de los medicamentos y posterior registro en ANMAT), las autoridades sanitarias de las provincias o municipios, e integrantes de los ministerios del agro, ecología y medio ambiente. El proyecto también tuvo un componente educativo, ya que se implementaron talleres y cursos dirigidos a la población, productores y profesionales de la salud. “Cultivando la Salud” constituyó la primera y única experiencia de elaboración y distribución de fitoterápicos dentro del sistema público de nuestro país.

II. AMBITOS DE INTERVENCIÓN DENTRO DE FITOMEDICINA

El presente documento constituye la base para fijar una agenda a partir de la cual la Mesa de Implementación (MI) delinearé una política para el “aprovechamiento de la flora argentina en el desarrollo de fitomedicamentos y principios activos de interés farmacéutico”. En este sentido, se define el núcleo socio-productivo estratégico (NSPE) Fitomedicina como aquel que está comprendido por los sectores productivos y académicos involucrados en la investigación, la identificación y el uso de metabolitos secundarios provenientes de la flora argentina (tanto autóctona como introducida) en el desarrollo de productos de interés farmacéutico, lo cual incluye fitomedicamentos y principios activos (API's) de origen vegetal.

La regionalización como ventana de oportunidad

La asociación natural que existe entre las plantas y los ecosistemas en los que habitan hace suponer que una intervención territorial desde el punto de vista de las regiones eco-geográficas sería la más adecuada. Esta estrategia se fortalece cuando incluimos en la fórmula a la presencia de los pueblos originarios que ocupan dichas regiones, las cuales aportan conocimientos invaluable del uso de las plantas medicinales locales.

También es cierto que la eventual domesticación y producción de las plantas (materia prima) presenta mayores probabilidades de éxito si se lleva a cabo en las zonas eco-geográficas que les dieron origen, y que si en esta actividad intervienen las comunidades nativas locales, las cuales se beneficiarán desde el punto de vista económico y de inclusión social. En este sentido, se define a priori los siguientes territorios de interés para eventuales intervenciones: Nordeste (NEA); Noroeste (NOA); Central y Cuyo; Región Andino-Patagónica; y Región Pampeana.

III. OBJETIVOS DE LA MESA DE IMPLEMENTACIÓN

A partir de la MI se busca impulsar la aplicación de conocimientos científicos y tecnológicos para el descubrimiento de nuevas moléculas de interés farmacéutico por un lado, y de innovar en el diseño, producción y comercialización de productos fitoterápicos, suplementos dietarios, nutracéuticos y principios activos de interés farmacéutico por otro. Para ello se determinará de qué manera se realizarán las intervenciones necesarias que incluyan un anclaje territorial definido, procurando obtener mejoras en la competitividad productiva del sector y en la calidad de vida de la población, a través de la aplicación de tecnologías emergentes, desarrollos tecnológicos e innovación.

IV. OPORTUNIDADES DE INTERVENCIÓN Y POSIBLES LÍNEAS DE TRABAJO

La bioprospección, y el desarrollo de productos son los dos ejes en los cuales pueden centrarse las líneas de trabajo para las el diseño de las intervenciones en el ámbito de incumbencia de la MI.

Bioprospección

Se define como la búsqueda sistemática de nuevos compuestos químicos de potencial valor comercial en la biodiversidad. Si bien este concepto incluye moléculas de un amplio espectro de intereses (farmacéutico, alimenticio, agroquímico, etc.) provenientes de plantas, insectos, organismos marinos o microorganismos, en este caso nos referiremos exclusivamente a la búsqueda de entidades químicas de interés farmacéutico en plantas. Este esfuerzo conjunto de las áreas de botánica, farmacología, química y medicina se lleva a cabo fundamentalmente a través de actividades de investigación básica, y partiendo de

especies vegetales seleccionadas teniendo en cuenta criterios ecológicos y etnobotánicos en combinación.

Ya hemos explicado que a nivel nacional existen ejemplos de esfuerzos aislados del sector académico en el descubrimiento y validación de nuevas moléculas bioactivas, pero que los mismos no siempre obedecen a las necesidades del mercado, y por ende a los intereses de las empresas farmacéuticas. Como base para la implementación de un programa de bioprospección una posibilidad a tener en cuenta es la construcción de “bancos de extractos regionales” y/o “bibliotecas de compuestos”. Estas colecciones estarían disponibles para los centros de investigación que sean capaces de actuar en forma transversal mediante el estudio de las actividades biológicas de los mismos. Dichas instituciones se encargarían de identificar propiedades farmacológicas y de aislar e identificar los principios activos utilizando plataformas de *screening* o tamizaje previamente acordadas con la industria, de manera tal de asegurar que cualquier actividad biológica o molécula de interés tenga una mayor probabilidad de ingresar en un programa de desarrollo de productos (o *pipeline*) de un laboratorio farmacéutico.

Desarrollo de productos

Se define como el conjunto de actividades de innovación tecnológica que llevan al diseño, producción e incorporación de nuevos productos en el mercado farmacéutico. Por lo general el desarrollo de productos medicinales a partir de plantas (principios activos o fitoterápicos) se basa en información científica ya existente (producto de actividades previas de bioprospección) o de la validación científica de la información etnobotánica.

Para lograr dichos objetivos es necesario potenciar las capacidades productivas de la industria y de las cadenas de valor ya existentes, así como de incrementar la interacción entre la industria y los principales actores en el ámbito académico que trabajan en investigación. **En este sentido**, si bien en términos relativos la cantidad de especies medicinales estudiadas en la región es baja, hasta el momento los resultados obtenidos son alentadores. Existen varias plantas medicinales argentinas (nativas o naturalizadas) cuyos usos tradicionales han sido validados en alguna medida por la ciencia, y por ende resultan de interés para la industria en el desarrollo de fitomedicamentos.

Algunas de ellas incluso ya forman parte de productos afianzados en el mercado. Sin embargo, en muy raras ocasiones las cadenas de valor se encuentran desarrolladas en nuestro país, y muchas veces es necesario importar materias primas o completar algunos de los procesos productivos en el exterior. Otras especies, en cambio, aún no se han traducido en productos, pero gracias a las actividades de investigación que se vienen llevando a cabo en los últimos años vienen perfilándose como alternativas interesantes.

Algunos ejemplos representativos en este sentido son las especies que se presentan en la Tabla I. Allí se describen doce plantas medicinales comúnmente utilizadas en la producción de fitoterápicos o principios activos farmacéuticos, incluyendo nombre común, especie, aplicación, principio activo, materia prima utilizada como base para la formulación de medicamentos, y forma de administración. Sobre la base de dicha

información, en la Tabla II se propone una matriz de trabajo en la cual, una vez identificado un producto potencial, es necesario definir el grado de desarrollo de los distintos eslabones productivos que conforman la cadena de valor, y en base a ello determinar cuál será la intervención.

Los casos son a modo de ejemplo y con el sólo objeto de visualizar la modalidad de trabajo propuesto dentro de una típica cadena productiva, y no son por lo tanto excluyentes de otros productos o plantas.

Tabla I: Ejemplos de interés para el desarrollo de productos

NOMBRE	ESPECIE	APLICACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	MATERIA PRIMA	FORMULACIÓN
Ambaí	<i>Cecropia pachystachya</i>	Antitusivo	NI	Extracto estandarizado	Medicamento (jarabe)
Artemisia	<i>Artemisia annua</i>	Antimalárico	Artemisinina	Principio activo	API, ACT
Caléndula	<i>Calendula officinalis</i>	Dermatitis	NI	Extracto estandarizado	Crema tópica
Chia	<i>Salvia hispanica</i>	Alimento	Aceites omega-3	Extracto, semillas, etc	Suplemento dietario
Congorosa	<i>Maytenus ilicifolia</i>	Gastritis	NI	Extracto estandarizado	Medicamento (comprimidos)
Estevia	<i>Stevia rebaudiana</i>	Edulcorante, diabetes	Esteviósidos, Rebaudiosidos	Extracto estandarizado Principio activo	Suplemento
Hipérico	<i>Hypericum perforatum</i>	Depresión leve	NI	Extracto estandarizado	Medicamento (comprimidos)
Maqui	<i>Aristotelia chilensis</i>	Alimento, AOX	Polifenoles	Fruto	Alimento
Palo Amargo	<i>Picrasma crenata</i>	Pediculosis	NI	Extracto estandarizado	Loción
Valeriana	<i>Valeriana officinalis</i>	Sedante	NI	Extracto estandarizado	Medicamento (comprimidos)
Yacón	<i>Smallanthus sonchifolius</i>	Probiótico, diabetes	FOS, inulina	Extracto estandarizado Harina	Suplemento
Yerba mate	<i>Ilex paraguariensis</i>	Estimulante,	Cafeína, otros	Extracto estandarizado	Suplemento

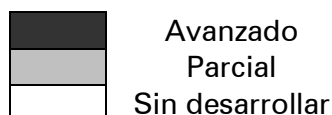
		obesidad			
--	--	----------	--	--	--

NI: No identificado hasta el momento

Tabla II: Matriz de trabajo propuesta para el desarrollo de productos

PRODUCTO	AMBAL	ARTEMISIA	CALENDULA	CHIA	CONGOROSA	ESTEVIA	HIPÉRICO	MAQUI	PALO AMARGO	VALERIANA	YACÓN	YERBA MATE
CADENA DE VALOR												
Etnofarmacología												
Cultivo / Colecta (BP)												
Actividad in vitro												
Actividad in vivo												
Ensayos clínicos												
Toxicidad												
Markers / P activos												
Extracción (piloto)												
Registros												

Grado de desarrollo del eslabón productivo:



Desafíos científico-tecnológicos

Como se expone en los puntos anteriores, y al igual que en el caso de la producción de alimentos, nuestro país se caracteriza por la producción y exportación de productos sin transformación (materias primas en la forma de material vegetal), y que la producción de la mayoría de estas se centra en especies medicinales exóticas. Es por lo tanto necesario incorporar valor agregado a estas materias primas mediante actividades de innovación, investigación y desarrollo.

Para el caso particular de la **bioprospección** se destaca la necesidad de contemplar la incorporación de plataformas de evaluación de propiedades farmacológicas *in vivo* e *in vitro* (técnicas de *screening* más económicas y efectivas), y de identificación de principios activos (purificación de principios activos, identificación mediante técnicas de RMN, etc.). Asimismo, es importante tener en cuenta otros aspectos como el mapeo de distribución de especies dentro de los ecosistemas, construcción de bancos de extractos y compuestos, y una correcta gestión transversal de las plataformas de evaluación farmacológica, con el objeto de que las mismas estén a disposición de todos los actores involucrados en dicho proceso en el país, maximizando de este modo la utilidad de las mismas.

En el caso del **desarrollo de productos**, el desafío consiste en incorporar tecnologías de colecta y cultivo, de extracción y purificación de principios activos, y de derivatización química por un lado, y de métodos analíticos que permitan llevar a cabo un control de calidad a lo largo de toda la cadena productiva por el otro. Es interesante mencionar a modo de ejemplo el caso de la producción de artemisinina a partir de la planta china *Artemisia annua*. La cadena de valor de este producto antimalárico, considerado en la actualidad el principal API obtenido a partir de una fuente vegetal, ha incorporado en los últimos años una serie de innovaciones tecnológicas que se presentan en la Tabla III, y que tienden a reducir el costo de producción y por ende el valor del producto en el mercado mundial.

Tabla III: Principales innovaciones incorporadas en la cadena de valor de producción de artemisinina a partir de *A. annua*

ETAPA PRODUCTIVA	INNOVACIONES INCORPORADAS EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS
Cultivo / Colecta	Mejoramiento genético para la obtención de variedades altamente productoras de ART; Desarrollo de técnicas de siembra directa; Desarrollo y comprensión del proceso de post-cosecha.
Actividad <i>in vitro</i>	Nuevas indicaciones en el campo de la Enfermedad de Chagas, Leishmaniasis y Cáncer

Actividad in vivo	Biodisponibilidad, interacciones medicamentosas y mecanismos de acción
Ensayos clínicos	Resistencia; Ensayos con infusiones en África; Ensayos con nuevos ACTs ("artemisinin-based combination therapy")
Toxicidad	Interacciones medicamentosas
Marcadores / Principios activos	Métodos de análisis y seguimiento del principio activo desde el cultivo hasta el ACT; Kits de ELISA para determinación de ART en cultivos, extractos; Desarrollo de estándares para impurezas; etc.
Extracción / purificación	Desarrollo de técnicas de extracción más limpias y eficientes que utilizan hidrofluorocarbono HFC-134a, "ionic liquids", scCO ₂ supercrítico y etanol
Derivatización	Síntesis de derivados de ART (artesanato, artemether, etc) a través de métodos continuos; Síntesis de ART a partir de ácido artemisinínico.
Registros	Nuevas ACTs en Italia, Brasil, etc.

En este sentido, también es importante definir cómo se llevarán a cabo las intervenciones para cada caso, las cuales pueden ser a) Regionales: por ejemplo en las áreas de etnobotánica, banco de extractos, implementación de buenas prácticas de colecta, domesticación de cultivos, producción agrícola, etc., y b) Transversales: por ejemplo en el uso de plataformas de I+D específicas que pueden atender a las necesidades de todas las regiones implicadas (plataformas de screening farmacológico, aislamiento de principios activos, ensayos clínicos, etc.). En este último caso se busca reducir la superposición de esfuerzos (ejemplo: un solo instituto del CONICET puede implementar un modelo in vivo de evaluación de actividad antihipertensiva que esté disponible para todas las regiones).

V. MARCO REGULATORIO

El marco regulatorio dentro del cual se lleva a cabo el registro de productos fitoterápicos, suplementos dietarios y nutraceuticos tiene como principal objetivo asegurar la seguridad y eficacia de los mismos para su ingreso en el mercado. A lo largo del desarrollo de productos, es por lo general recomendable tener en claro cuál es el tipo de registro que se pretende obtener para la comercialización del mismo. Al igual que en el caso de Europa y los EE.UU., para el registro de fitoterápicos o suplementos dietarios en la Argentina existe una demanda creciente en lo que respecta a documentación concerniente a la seguridad, eficacia, y estabilidad de las drogas elaboradas en base a compuestos de origen natural, sean estos compuestos puros o complejos multi-activos (extractos). También existe una tendencia hacia la validación de acciones sinérgicas entre los distintos compuestos que conforman los extractos y de acciones farmacológicas múltiples para un mismo principio activo.

En la Argentina, y según la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), los “fitomedicamentos” se definen como los medicamentos contemplados en el Artículo 1º, inciso a) del Decreto 150/92, pero que no reúnen los requisitos establecidos para las especialidades medicinales o farmacéuticas definidas en el inciso d) del Artículo 1º de dicha norma, y que contengan como principio activo drogas vegetales puras y/o mezclas definidas de estas y/o preparados de drogas vegetales, tradicionalmente usadas con fines medicinales, y que no contengan sustancias activas químicamente definidas o sus mezclas aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas, salvo los casos que así se justifiquen. En este sentido, se define el término “drogas vegetales” a las plantas enteras o sus partes, molidas o pulverizadas (flores, frutos, semillas, tubérculos, cortezas, etc.) frescas o secas, así como los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos y otros componentes similares, que se emplean puros o mezclados en la elaboración de medicamentos fitoterápicos.

En 1998 se publica la Resolución 144/98 en donde se establecen las normas reglamentarias que contemplan la importación, elaboración, fraccionamiento, depósito, comercialización y publicidad de drogas vegetales, medicamentos fitoterápicos y las personas físicas y jurídicas que intervengan en dichas actividades. La Disposición 2671/99 del ANMAT por su parte establece las normas para la habilitación de establecimientos elaboradores, envasadores/fraccionadores e importadores de medicamentos fitoterápicos. La Disposición 2672/99 especifica las Prácticas para Fabricación y Control de Calidad de Medicamentos Fitoterápicos, mientras que la Disposición 2673/99 establece la Normativa para Registro de Medicamentos Fitoterápicos.

En 2001 se publica la Disposición 1637/2001 sobre Suplementos Dietarios del ANMAT, donde se indica un listado positivo de hierbas y otros materiales vegetales que podrán utilizarse como ingredientes en la composición de suplementos dietarios (se listan 35 especies casi en su totalidad exóticas) y un listado de hierbas cuyo uso se encuentra prohibido en la composición de los mencionados productos (en total 118 especies). En dicha Disposición también se explica que estas deben estar acompañados en sus formulaciones por vitaminas, minerales, aminoácidos, fibras, péptidos, proteínas,

lípidos, glúcidos o carbohidratos. Para la incorporación de hierbas no listadas se debe presentar información científica internacional que avale el uso como alimento del material propuesto. Finalmente, en el Boletín del ANMAT (números 18 y 19 unificados del 2003) se definen los conceptos de alimento funcional y nutracéutico.

Finalmente es importante destacar la labor de la Comisión de Fitoterápicos, creada en 1990 a partir de la decisión de la Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA) de elaborar conjuntamente con la Autoridad Sanitaria las normativas relacionadas a los medicamentos fitoterápicos. Dicha comisión actúa como un referente ante la Autoridad, desarrollando actividades en el ámbito de las relaciones institucionales, farmacopea, y difusión de congresos y conferencias.

VI. IMPACTOS ESPERADOS

Impactos económicos: Las acciones propuestas apuntan a la incorporación de valor a las plantas medicinales de nuestro país, a partir del descubrimiento de nuevos principios activos de potencial interés farmacéutico por un lado, y de las innovaciones que puedan realizarse en la cadena de valor que lleva al desarrollo y producción de materias primas y productos finales (extractos estandarizados, principios activos o fitomedicamentos) por el otro. Con respecto al último punto, se espera que la producción y comercialización a través de vías legales y reguladas permita a los productores obtener mejores dividendos, certificaciones de calidad, denominación de origen, y establecer marcas colectivas y/o individuales.

Impactos sociales: El desarrollo de cadenas de valor permitirá garantizar la sustentabilidad del trabajo de productores de plantas, recolectores, acopiadores, extractores y de laboratorios farmacéuticos especializados en la producción de medicamentos de origen natural. Asimismo, la certificación y validación científica de los usos ancestrales de muchas plantas medicinales utilizadas tradicionalmente permitirá la paulatina incorporación de las mismas a los sistemas de APS municipales, provinciales, y nacionales, reduciendo el costo de acceso a la salud a los sectores más carenciados.

Impactos en el Sistema de CTI: El incremento del conocimiento disponible y su difusión junto con la formación de recursos humanos constituye el primer impacto esperable para el Sistema Nacional de CTI.

Impactos ambientales: La incorporación de valor económico a nuevos recursos naturales (en este caso especies vegetales) permitirá la conservación de los mismos por un lado, y la incorporación de nuevos cultivos a los sistemas agro-productivos actuales, caracterizados por la monocultura ("commodities" como la soja, maíz, trigo, etc), diversificando de esta manera la producción y disminuyendo el riesgo ecológico y económico.

Impactos político-institucionales: En lo institucional, la propuesta promueve la creación y fortalecimiento de organizaciones con vínculos entre lo público y lo privado, en las

cuales los principales actores constituirán redes robustas de innovación, producción y comercialización.

VII. BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

Alonso J, Desmarchelier C (2005) Plantas medicinales autóctonas de la Argentina: Bases Científicas para su Aplicación en Atención Primaria de la Salud. Ediciones Fitociencia, Buenos Aires, Argentina. Primera Edición, Pp. 663.

ANMAT – Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
www.anmat.gov.ar

Desmarchelier C (2010) Neotropics and Natural Ingredients for Pharmaceuticals: Why isn't South American Biodiversity on the Crest of the Wave? *Phytotherapy Research* 24: 791-799.