

ENTROPÍA



FACULTAD DE QUÍMICA
www.química.uady.mx

Año 4

Número 1

Mayo



Diseño y desarrollo de fármacos

El alma de los metales

Celebrando la Química



Año de la Química

2011



Editorial

Estimado lector:

Comité editorial

Profesores:

Dr. Ramiro Quijano Quiñones
M. en C. Ángel Herrera España
Dr Emanuel Hernández Núñez
M. en C. Durcy V. Ruiz Ciau

Alumnos:

QFB. Lorena Porras Suárez
Br. Jorge Tzec Interián
Br. Romel Manzano Chin
Br. Alma Beltrán Navarro
Br. Ángel Ortíz Tello
Br. Gabriela Vega Cepeda
Br. Marcos Lezama Xool
Br. Tecotl Rojas López
Br. Lorena Ruiz García

Este año se celebra el Año Internacional de la Química, una iniciativa que culminó en diciembre de 2008 con la aprobación de una resolución de las Naciones Unidas que proclamaba 2011 como el Año Internacional de la Química. Como parte de las celebraciones que la Facultad de Química realizará para conmemorar dicho evento, la revista ENTROPÍA cambia de formato a un formato electrónico, que esperamos sea de su agrado. Todo el equipo editorial ha trabajado arduamente para llevar hacia ustedes información veraz, actualizada y de interés.

En esta ocasión abordaremos el tema del Año Internacional de la Química y las perspectivas actuales en el desarrollo de fármacos. El rincón del alquimista nos trae un tema interesante: el alma de los metales, mientras que en el botiquín farmacéutico presentamos a la nitaxozanida, un antiparasitario alternativo al metronidazol pero que no presenta tantos efectos secundarios.

Finalmente, les invitamos a participar activamente en las actividades que la Facultad de Química tiene planeadas para celebrar el Año Internacional de la Química.

Comité editorial

Lo nuevo.....	3
Perspectivas actuales en el desarrollo de fármacos.....	7
El Rincón del Alquimista.....	21
El Botiquín Farmacéutico.....	23
Entretenimiento.....	26

LO NUEVO

Año Internacional de la Química



Después del Año Internacional de la Astronomía (AIA), en 2009, y el Año Internacional de la Biodiversidad (AIB), celebrado en 2010, a partir de enero de 2011 comenzaron las celebraciones del Año Internacional de la Química (AIQ).

Después de que la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) hubiera sugerido la idea de celebrar un Año Internacional de la Química, Etiopía la hizo suya y tomó la iniciativa de someter a la aprobación de las Naciones Unidas un proyecto de proclamación del Año. En 2008, menos de un año después de que esa idea germinara, el Consejo Ejecutivo de la UNESCO le prestó su apoyo. Posteriormente, Etiopía, país donde tiene su sede la Federación de Sociedades Africanas de Química (FASC), presentó a la Asamblea General de las Naciones Unidas, en su 63º periodo de sesiones, una resolución respaldada por 23 naciones con vistas a la proclamación del Año Internacional.

Esa iniciativa culminó en diciembre de 2008, con la aprobación de una resolución de las Naciones Unidas por la que se proclamaba 2011 Año Internacional de la Química.

En 2011 se celebra también el centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a María Sklodowska-Curie por su descubrimiento del radio y el polonio. Por eso, el Año Internacional de la Química ofrece también una oportunidad para rendir homenaje a la labor de la mujer en la investigación científica en general, y en la química en particular.

Uno de los propósitos del Año Internacional es despertar entre las mujeres la vocación por los estudios de química, ya que están insuficientemente representadas en esta disciplina.

“Desde que se otorgó el Premio Nobel de Química a Marie Sklodowska-Curie, hace ya cien años, solamente tres mujeres han recibido esta prestigiosa distinción. El mundo necesita más mujeres galardonadas con premios científicos”, recalca la Directora General de la UNESCO, Irina Bokova.

Los objetivos del Año Internacional

El Año Internacional de la Química se sitúa en el marco del Decenio de las Naciones Unidas de la Educación para el Desarrollo Sostenible (2005-2014), uno de cuyos objetivos es contribuir a la preservación de los recursos naturales del planeta. De conformidad con las recomendaciones formuladas por la IUPAC y la UNESCO, las Naciones Unidas han definido los objetivos del Año Internacional ajustándose a las metas del Decenio:

- Sensibilizar al público en general a la importancia del papel desempeñado por la química y, en particular, a su capacidad para responder a los desafíos planteados por el desarrollo sostenible.
- Fomentar el interés de los jóvenes por la ciencia.
- Suscitar el entusiasmo por el futuro creativo de la química.
- Celebrar la contribución de la mujer al desarrollo de la ciencia, con motivo del centenario de la atribución del Premio Nobel de Química a Marie Sklodowska-Curie.

El Año Internacional de la Química 2011 tiene también por objeto poner de relieve la contribución de la química al bienestar humano. Bajo el lema “La química: nuestra vida, nuestro futuro”, se trata de impulsar y coordinar a nivel internacional, nacional, regional y local, toda una serie de iniciativas lúdicas y educativas destinadas a un vasto público, a fin de dar a conocer la química.

Desafíos de la química en el siglo XXI

Medio ambiente y clima

Las necesidades del hombre en bienes y energía han aumentado considerablemente desde la Revolución Industrial. Esta explosión de la demanda ha alterado profundamente el ecosistema planetario. Hoy en día, el acceso de un número cada vez mayor de personas a bienes de consumo contaminantes entre los que figura, en primer plano, el automóvil ha agravado los problemas ambientales y climáticos.

La responsabilidad de la humanidad en el deterioro del medio ambiente del planeta está claramente demostrada hoy. La química ha permitido a los hombres desarrollar su capacidad de producción e incrementar su consumo de energía. Acusada a menudo de deteriorar el medio ambiente, la química está actualmente en condiciones de aportar toda una serie de soluciones al deterioro ambiental. A este respecto, Irina Bokova, Directora General de la UNESCO, considera que “debemos aprender de nuevo a utilizar de manera responsable las enormes posibilidades que nos ofrece la química, a fin de conservar y transformar la vida en beneficio del común de la humanidad”.

Avances en la limitación de emisiones y vertidos nocivos

La química aporta soluciones a los problemas ambientales en todos los sectores de producción. Se han hecho enormes progresos en la fabricación de productos químicos para controlar las emisiones nocivas hacia la atmósfera y los vertidos de desechos en el agua y el suelo. Se han registrado avances considerables en los ámbitos de los combustibles y los materiales. Para preservar la capa de ozono, el plomo de la gasolina se ha reemplazado por un nuevo producto frigorígeno, el metil ter-butyl éter (MTBE). También se han elaborado aditivos para el diésel, a fin de reducir la contaminación provocada por este combustible. Otra aportación de la química la constituyen los nuevos componentes de los materiales usados en la construcción y el transporte, que los hacen menos pesados, más aislantes y menos devoradores de energía.

Dos ejes de investigación para una química compatible con el medio ambiente

Las investigaciones químicas se ajustan hoy a la perspectiva de un desarrollo sostenible. Sus ejes principales son la elaboración de nuevos productos químicos no contaminantes y la mejora del reciclaje.

El primer objetivo es crear nuevos procedimientos y productos que puedan sustituir a los elementos más contaminantes. En este ámbito, los químicos se orientan cada vez más hacia una química “curativa”. El análisis del ciclo de vida de los compuestos químicos es un elemento importante de los trabajos de investigación y las innovaciones.

El segundo objetivo de la investigación química en el plano ambiental es perfeccionar el reciclaje en tres direcciones: mejorando el de los plásticos y metales después de su consumo, desarrollando el de los disolventes y otros residuos líquidos de la industria, y transformando el CO₂.

Nutrición y agua

Alimentar y abastecer de agua a los 7.000 millones de habitantes de la Tierra representa uno de los mayores desafíos para la humanidad en el siglo XXI. En efecto, según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), el 70% de los recursos hídricos del planeta se utilizan para el regadío agrícola. La química puede aportar soluciones a este importante problema, mejorando los rendimientos y la calidad de los cultivos y facilitando un uso más eficaz y menos dispendioso del agua.

La química al servicio de la seguridad alimentaria

Gracias a la química, se han logrado grandes adelantos en la mejora de la productividad agrícola y en la lucha contra el hambre en el mundo.

La elaboración de productos fitofarmacéuticos y veterinarios garantiza la protección de los alimentos de origen vegetal y animal. Las plantas comestibles son susceptibles de ser atacadas por diferentes organismos que pueden dañar las cosechas: bacterias, virus, insectos y otras plantas. Los productos fitofarmacéuticos bien utilizados permiten mejorar la cantidad y calidad de las cosechas sin que peligren la salud humana y el medio ambiente.

Los estudios de la FAO muestran que, sin el uso de esos productos, los rendimientos de los cultivos disminuirían entre un 30% y un 50%, según su índole. Evidentemente, algunos productos fitofarmacéuticos no son totalmente inocuos, pero se han hecho progresos decisivos para lograr que sean más eficaces y selectivos, a condición de atenerse a las normas especificadas para su uso.

Los productos fitofarmacéuticos contribuyen también a la seguridad sanitaria de los alimentos, ya que permiten eliminar algunos hongos causantes de intoxicaciones agudas, e incluso mortales, de los animales de cría.

Ahorro de agua

El acceso al agua potable constituye un serio problema en muchos países en desarrollo. En este ámbito, el propósito de la química es elaborar procedimientos y productos para tratar este preciado líquido adaptándose a las condiciones locales cuando éstas sean problemáticas o deficientes.

Las investigaciones químicas tienen también por objeto elaborar nuevos productos para reducir y optimizar el consumo de los recursos hídricos. Los trabajos de los químicos apuntan a limitar las necesidades en agua dulce de la agricultura, que es el sector que más consume. Se han encontrado, por ejemplo, reguladores del crecimiento de las plantas que pueden aumentar la longitud de sus raíces y disminuir su tamaño para rebajar la cantidad de agua consumida. Se están experimentando también, en este mismo ámbito, nuevos tratamientos para conseguir que el agua se mantenga en los suelos y no se pierda.

Salud

El 90% de los medicamentos existentes se elaboran con procedimientos químicos. La función desempeñada en la medicina por la química es anterior al nacimiento de esta última. Nuestros antepasados elaboraron productos sin saber que tenían propiedades medicinales y que resultaban de reacciones químicas. Un artículo publicado en la revista científica *Analytical Chemistry* muestra que el delineador de ojos de Cleopatra era un cosmético y un medicamento a la vez. En efecto, el maquillaje de los

antiguos egipcios contenía sales de plomo. El líquido lacrimal, al entrar en contacto con ese metal presente en dosis muy pequeñas en los cosméticos antiguos, creaba un medio ofensivo contra los microorganismos. Hoy en día, nuestro conocimiento de la química, y más concretamente el de las moléculas, nos permiten comprender esas reacciones y elaborar nuevos medicamentos.

Las moléculas

La química molecular

La investigación farmacéutica está totalmente vinculada a la química molecular. La intervención de los químicos es indispensable para crear “bases moleculares” y modificar las moléculas naturales con vistas a conseguir que sean más eficaces y a disminuir sus efectos secundarios. El descubrimiento de algunas moléculas hizo posibles enormes avances en la elaboración de medicamentos. El descubrimiento de los antihistamínicos H₂ para tratar las úlceras gástricas en el decenio de 1970 hizo que la medicina entrara en una nueva era. Gracias a este descubrimiento se pudieron preparar posteriormente los medicamentos antirretrovirales utilizados para tratar a las personas infectadas por el VIH.

La química nanomolecular

La investigación molecular prosigue en nuestros días con la nanoquímica. Por ejemplo, la profesora sudafricana Tebello Nyokong investiga un nuevo tratamiento contra el cáncer que recurre al uso de nanopartículas. La sustancia investigada es una tintura, similar a la utilizada para teñir los textiles, que se activa mediante la luz. Las moléculas contienen nanopartículas, denominadas puntos cuánticos, que penetran con suma facilidad en cualquier parte del cuerpo y llevan el medicamento allí donde hace falta, esto es, a las células cancerosas. Además emiten luz y esto facilita la localización de esas células. La investigación nanoquímica está abriendo paso a nuevos descubrimientos farmacéuticos.

La química supramolecular

La química supramolecular no estudia lo que ocurre dentro las moléculas, sino cómo estas se conducen entre sí. Su objetivo es comprender y controlar su modo de interacción y la manera en que se transforman y unen ignorando a otras moléculas, esto es, el fenómeno del “reconocimiento molecular.”

Los químicos están construyendo ahora estructuras supramoleculares con la idea de lograr algún día una “programación molecular” que podría revolucionar el conocimiento del genoma humano. Jean-Marie Lehn, Premio Nobel de Química (1987), no vacila en imaginar la posible elaboración de moléculas capaces de transportar al núcleo de un blanco escogido un fragmento de ADN destinado a la terapia génica.

Energía

El impacto que tienen la producción y el consumo de energía en el medio ambiente es uno de los mayores motivos de preocupación de la humanidad. La química ocupa un lugar importante en esta problemática. En efecto, no hay transformación química sin consumo o liberación de energía en forma de calor, luz, deflagración, electricidad, etc., como tampoco hay producción o consumo de energía sin transformación química. La química puede aportar soluciones a los problemas energéticos. Por una parte, permite la creación de fuentes de energía renovables no contaminantes y, por otra, puede contribuir a la disminución de las necesidades en energía.

La química y las energías del futuro

El consumo mundial de energía sigue basado en la explotación de las energías fósiles que, además de no ser renovables, tienen un impacto negativo en el medio ambiente, sobre todo a causa de las emisiones de gases hacia la atmósfera. Las energías renovables solar, eólica, marina, hidráulica, geotérmica, biocombustibles, etc., aportan algunas soluciones, ya que no aumentan mucho el riesgo de cambio climático y constituyen una oferta sostenible para satisfacer las necesidades de la población mundial, que supera los 7.000 millones de habitantes. La posibilidad de utilizar esas energías descansa en gran medida en los conocimientos teóricos y prácticos de los especialistas en química.

Ahorro de energía

Además de la búsqueda de energías renovables no contaminantes, las investigaciones de la química están encaminadas a lograr un consumo de energía menos dispendioso. A este respecto, hay varios proyectos en curso que tratan de crear moléculas con menor contenido energético. En un plano más concreto, algunos trabajos de investigación han

permitido realizar proyectos de construcción de fábricas menos devoradoras de energía.

Economizar energía supone también mejorar las condiciones de su almacenamiento. La química ha conseguido adelantos en este ámbito. Los progresos de la investigación sobre las nanopartículas abren perspectivas especialmente alentadoras en lo que respecta a la limitación de la pérdida de energía durante su almacenamiento. La mejora de las condiciones de almacenamiento de la energía producida debe ir acompañada de una mejor conservación de la energía utilizada. La química ha contribuido a la elaboración de materiales de cambio de fase para el almacenamiento y producción de energía térmica que optimizan la producción de ésta y reducen su consumo global.

Materiales

La química, en su calidad de ciencia de la materia, está presente en todos los procedimientos de creación de materiales. Esto plantea el problema de los recursos necesarios para fabricarlos y de las repercusiones de su utilización en el medio ambiente. Para afrontar este desafío, las investigaciones se orientan hacia la síntesis de nuevos polímeros y el ensamblaje de materiales ya existentes.

Mejora del rendimiento y duración de los materiales

Las repercusiones ambientales de los materiales constituyen una prioridad para los trabajos de investigación de la química. En la creación de nuevos materiales se tiene ahora en cuenta su ciclo de vida. Se miden tanto el periodo durante el cual los materiales van a ser sólidos y utilizables, como el periodo en el que se van a deteriorar y causar eventualmente daños al medio ambiente. En este ámbito se están llevando a cabo trabajos para mejorar la duración de los materiales a base de polímeros y limitar su desgaste. También se están buscando soluciones alternativas para que determinados materiales sustituyan a los metales ya que estos últimos, por ser pesados, consumen una gran cantidad de energía durante su transporte, su sustitución por materiales más ligeros facilitará una disminución del consumo de energía.

Referencia: www.unesco.org

PERSPECTIVAS ACTUALES EN EL DESARROLLO FARMACÉUTICO

David Cáceres Castillo, Amarú del Carmen Aguilar Cetina, Alma Beatriz Beltrán Navarro, Violeta Casanova Herrera, Helena Beatriz Erosa Rivero, Romel Humberto Manzano Chin, Ángel de Jesús Ortiz Tello, Natalie Michelle Ramos Sosa, Jorge Antonio Tzec Interián y Gabriela Alejandra Vega Cepeda.

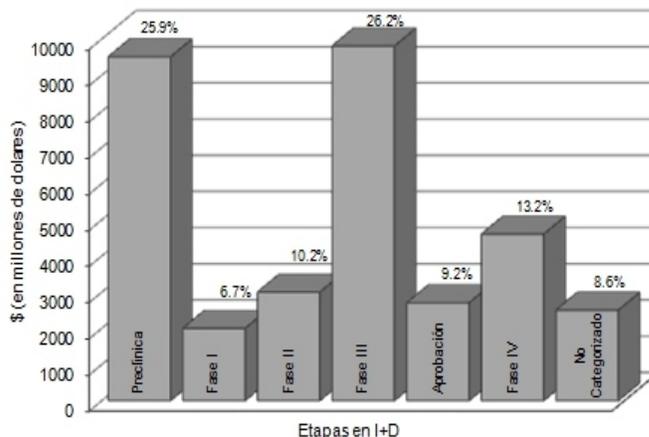
Introducción

Aunque la civilización ha consumido fármacos por muchos siglos, hasta antes del siglo XX, los medicamentos consistían principalmente en hierbas y pociones. No fue sino hasta el siglo XIX que se realizaron los primeros esfuerzos para aislar y purificar los principios activos de estos remedios. A partir de este período, se han obtenido y caracterizado una gran variedad de compuestos. El análisis de estos remedios, ha desencadenado un mayor esfuerzo para generar análogos con la idea de mejorar lo que la naturaleza nos ha proporcionado. Mucho de este trabajo se ha llevado a cabo con el método de ensayo y error, sin embargo los resultados obtenidos han revelado ciertos principios generales detrás del diseño de fármacos. Aunque el diseño y desarrollo de fármacos ha evolucionado desde aquel entonces, aún hoy el proceso depende en cierta medida del ensayo y error. Los mecanismos por los cuales un fármaco trabaja a nivel molecular son difícilmente comprendidos y la investigación recae en lo que se denomina un compuesto líder.

En años recientes la química farmacéutica ha experimentado cambios revolucionarios. Los avances en las ciencias biológicas y químicas han resultado en un mucho mejor entendimiento de cómo funciona el cuerpo a nivel celular y molecular.¹ Sin embargo estas dos áreas no son las únicas involucradas, el descubrimiento de fármacos tal como se lleva a cabo en la actualidad representa una coevolución de un gran número de disciplinas algunas científicas y otras no.²

Un equipo de científicos, clínicos y estadísticos además de mercadólogos, médicos incluso economistas y asistentes legales se encuentran involucrados en el desarrollo farmacéutico. Durante algún tiempo el personal científico principal asociado

a las etapas de descubrimiento fueron los químicos sintéticos. Actualmente biólogos moleculares, bioquímicos, microbiólogos e incluso químicos computacionales desempeñan roles igualmente importantes durante gran parte del proceso.³



Gráfica 1. Costos desglosados en investigación y desarrollo de fármacos.³

Para que un fármaco transcurra desde la investigación básica hasta la etapa de comercialización se ha estimado un promedio de entre 10 y 12 años. Pero ¿Cuánto cuesta traer un nuevo fármaco al mercado? Sorpresivamente ésta es una de las preguntas más controversiales en la industria. El costo del proceso se estima en más de 500 millones de dólares (Gráfica 1).² El descubrimiento, desarrollo y registro de un fármaco es una operación inmensamente costosa, por lo que representa un reto único. Por cada 5000 compuestos aislados o sintetizados como terapéuticos potenciales, cinco llegan a las pruebas clínicas y solamente uno en promedio alcanza salir al mercado.⁴

Elección de la enfermedad y blanco terapéutico

¿Cómo decide una compañía farmacéutica, que enfermedad será objetivo para el diseño de un nuevo fármaco? Es evidente que tendría sentido concentrarse en las enfermedades donde hay una necesidad de nuevos medicamentos; pero no siempre es así, porque se deben considerar factores económicos, ya que el estudio y desarrollo de nuevos fármacos podrían resultar en procesos largos y costosos. Como resultado, los proyectos de investigación tienden a centrarse en las enfermedades que son importantes en países desarrollados, ya que este es el mercado en mejores condiciones para costear los medicamentos nuevos (Tabla 1).¹

CLASE TERAPÉUTICA	VENTAS 2001
Antiulcerantes	19.5
Reductores de colesterol y triglicéridos	18.9
Antidepresivos	15.9
Antirreumáticos (no esteroideos)	10.9
Antagonistas de calcio	9.9

Tabla 1. Clases terapéuticas líderes en ventas en el año 2001, los valores se muestran en billones de dólares. El 49% de la venta de medicamentos en ese año fueron antiulcerantes, reductores de colesterol o triglicéridos y antidepresivos.³

Una gran cantidad de investigaciones se llevan a cabo sobre enfermedades, como migraña, depresión, úlcera, obesidad, gripe, cáncer y enfermedades cardiovasculares; pocas son las que se llevan a cabo sobre las enfermedades tropicales de países en vías de desarrollo. Sólomente cuando tales enfermedades comienzan a tener un impacto sobre la sociedad occidental, es cuando las compañías farmacéuticas tienen cierto interés por ellas.¹

Una vez identificada el área de investigación la siguiente etapa consiste en identificar una diana terapéutica o el blanco del fármaco. Es sin duda importante comprender las biomacromoléculas que están involucradas en una enfermedad en particular, debido a que esto permite a los equipos de investigación determinar si los medicamentos deben estar diseñados para un receptor en particular. La especificidad y la selectividad son factores cruciales en la investigación ya que cuanto más selectivo sea un

fármaco para su blanco terapéutico menos posibilidades tendrá de interactuar con diferentes blancos y tener efectos secundarios indeseables. Como ejemplo de esto en el ámbito de los agentes antimicrobianos, los mejores blancos a elegir son aquellos que son únicos en el microorganismo y que no estén presentes en humanos. Dicho todo esto, todavía es posible diseñar fármacos contra blancos que estén presentes tanto en los seres humanos y los microbios, siempre y cuando los fármacos muestran selectividad frente al blanco microbiano. La selectividad también es importante para los fármacos que actúan sobre los blancos dentro del cuerpo, los inhibidores enzimáticos se diseñan con la finalidad de inhibir la enzima diana y no alguna otra enzima.¹

Identificación del bioensayo

Para ajustar la dosis en la que se debe administrar un fármaco se debe cuantificar su respuesta y obtener un determinado efecto sin producir sobredosificación y con la menor incidencia de efectos indeseables. Para esto hay que disponer de métodos fiables (bioensayos) que nos permitan medir esta respuesta y compararla con la obtenida por otros fármacos, o bien, comparar la respuesta que se produce administrando el fármaco a diferentes concentraciones y/o en distintas condiciones fisiopatológicas.⁶ La elección del bioensayo adecuado es crucial para el éxito del programa de investigación de un fármaco. Se procura que la prueba sea simple, rápida y relevante, debido a que se analiza un gran número de compuestos de manera continua.¹

Las pruebas en humanos no son posibles en una fase temprana, así que la prueba tiene que ser realizada de manera *in vitro* o *in vivo*. En general, las pruebas *in vitro* son preferentes sobre las pruebas *in vivo*, ya que son menos costosas, más fáciles de llevar a cabo, menos controversiales y pueden ser automatizadas. De cualquier modo, las pruebas *in vivo* son requeridas con frecuencia para verificar cuál de los fármacos interactúa mejor con un receptor específico, así como cuál posee la actividad farmacológica deseada además de ser útiles en el monitoreo de sus propiedades farmacocinéticas.¹ Actualmente se llevan a cabo una gran variedad de pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* para elegir no únicamente el fármaco candidato que mejor actúa en el receptor

deseado, sino también para evaluar si dicho fármaco tiene algún otro sitio de acción no deseado. Por lo tanto, la elección del fármaco se logra encontrando el balance entre una buena actividad con el objetivo terapéutico deseado y una mínima actividad en otras dianas farmacológicas.¹

Ensayos *in vitro*: Las pruebas *in vitro* no involucran animales vivos, en su lugar se utilizan tejidos, células o enzimas. Los estudios *in vitro* sobre células en cultivo son muy útiles, porque no existen las complicaciones características de los estudios *in vivo*, donde el fármaco tiene que cruzar barreras como la pared del estómago o sobrevivir a las enzimas metabólicas del intestino. El ambiente alrededor de las células puede ser controlado fácilmente y tanto los eventos intracelulares como los extracelulares pueden ser monitoreados, siguiendo la eficacia y potencia del fármaco (Figura 1).¹

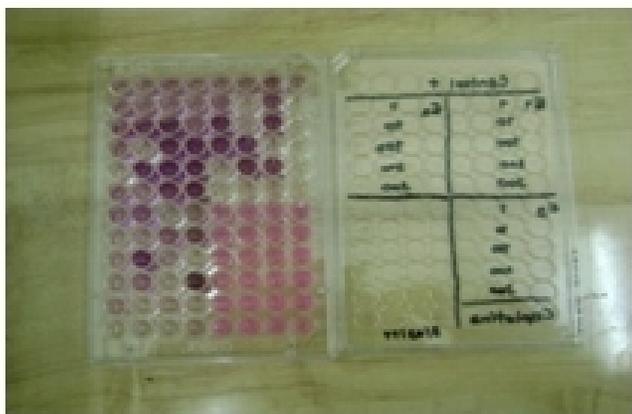


Figura 1. Pruebas de citotoxicidad *in vitro* de líneas celulares derivadas de tumores humanos, realizadas en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Química, UADY.

Ensayos *in vivo*: Las pruebas *in vivo* en animales, involucran inducir una condición clínica en ellos para producir un síntoma observable. Los animales son tratados con el fármaco para determinar si controla o elimina el problema. Por ejemplo, en el desarrollo de fármacos antiinflamatorios se realiza una inducción de la inflamación en animales de prueba y después se prueba el fármaco en ellos para ver si se alivia la inflamación. Con frecuencia en los bioensayos *in vivo* se utilizan animales transgénicos, en los cuales su

código genético ha sido alterado. Por ejemplo, es posible reemplazar algunos genes de ratón con genes humanos; el ratón produce el receptor o la enzima humana y éstas son sometidas a pruebas *in vivo*. Alternativamente los genes del ratón podrían ser alterados de tal manera que el animal llegue a ser susceptible de adquirir una enfermedad particular, por ejemplo, cáncer de mama (Figura 2).¹



Figura 2. Ratas utilizadas para los bioensayos *in vivo* de extractos de *Morinda panamensis* seem (Noni) en el Bioterio de la Facultad de Química, UADY

Ensayos masivos de alto rendimiento (HTS, por sus siglas en inglés): La robótica y la miniaturización de las pruebas *in vitro*, ha permitido la aparición de procesos conocidos como ensayos masivos de alto rendimiento, los cuales son particularmente eficaces en la identificación de nuevos compuestos líderes. Estas pruebas son parte de un proceso en el que un elevado número de compuestos se analiza mediante un ensayo (denominado *ensayo primario*) que pone de manifiesto su capacidad de interactuar con una diana farmacológica dada. Aquellos compuestos que resulten activos en el ensayo primario serán sometidos a posteriores estudios encaminados hacia su potencial farmacológico.⁶ Estos ensayos involucran pruebas automatizadas de muchos compuestos contra un gran número de objetivos celulares, de manera general miles de compuestos son probados al mismo tiempo en un intervalo de 30 a 50 pruebas bioquímicas.¹

Búsqueda del compuesto líder

El descubrimiento de un nuevo fármaco se debe en parte a la suerte y en parte a la investigación. La búsqueda de prospectos originalmente inicia con la obtención del compuesto líder a partir de fuentes naturales como plantas, microorganismos, animales, etc. Aunque actualmente la mayoría de los compuestos líderes son sintetizados en los laboratorios, las fuentes naturales siguen siendo de gran importancia en la búsqueda de estos compuestos.⁸ La denominación de compuesto líder es un estatus que adquiere una molécula en el momento de presentar la actividad biológica deseada y aunque podría no ser tan eficaz, o tener efectos colaterales indeseados, proporciona el inicio para el diseño y desarrollo del fármaco. Ahora bien la búsqueda del compuesto líder es el siguiente paso una vez establecido el blanco terapéutico y existen varias fuentes disponibles de las cuales se pueden obtener este tipo de compuestos.

Productos naturales: Los productos naturales son una fuente rica de compuestos biológicamente activos, los cuales la mayoría son metabolitos secundarios con estructuras complejas. Esto puede considerarse una ventaja por lo novedosos que resultan, desafortunadamente esta complejidad también dificulta la síntesis, teniendo que ser extraídos de las fuentes naturales lo que ocasiona que el proceso sea tardado, costoso y poco eficiente (Figura 3). Como resultado se prefiere el diseño de un análogo simple o trabajar con precursores que conserven las características estructurales deseables y resulten más accesibles.² Cuando se habla de productos naturales se pueden clasificar según los organismos que los produzcan, en el caso de las plantas han sido siempre una fuente potencial para la obtención de compuestos líderes, muchos de los cuales son útiles por sí mismos, y otros han sido la base de fármacos modificados sintéticamente. Sin embargo muy pocas plantas han sido estudiadas a detalle por lo que no se sabe cuántos nuevos e interesantes compuestos líderes esperan ser descubiertos para combatir determinados padecimientos.¹

Por otra parte las bacterias y hongos han proporcionado una gran diversidad de fármacos y

compuestos líderes. La proyección de los microorganismos se hizo muy popular con el descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos lo que generó un auge en el estudio de nuevas cepas de microorganismos resultando en un gran arsenal de agentes antibacterianos como cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglicósidos y rifampicinas. Aunque la mayoría de los fármacos derivados de microorganismos se utilizan en la terapia antibacteriana, algunos han sido empleados en otros campos de la medicina.¹



Figura 3. Extracción de compuestos biológicamente activos en plantas, realizado en el Laboratorio de Química Farmacéutica de la Facultad de Química de la UADY.

En los últimos años se ha generado un particular interés por la gran diversidad marina en la búsqueda de compuestos líderes. Los corales, esponjas, peces y microorganismos marinos poseen productos químicos con potencial biológico con interesantes actividades antiinflamatorias, antivirales y anticancerígenas (Figura 4). Entre los agentes antitumorales derivados de fuentes marinas se puede mencionar la bryostatina, dolastatina y cefalostatina.¹

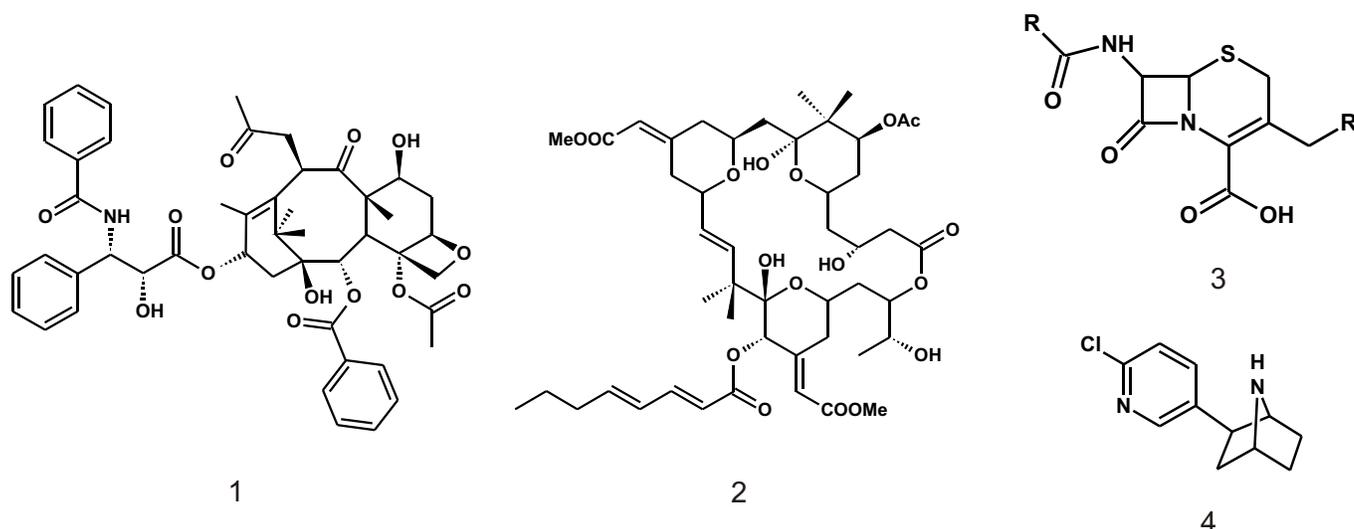


Figura 4. Compuestos líderes de origen natural. Paclitaxel (1) diterpenoide aislado de la planta *Taxus brevifolia* y empleado en el tratamiento del cáncer. Del briozoo *Bugula neritina* se aisló el anticancerígeno briostatina (2) actualmente en fases clínicas. La cefalosporina (3) es un antibiótico obtenido a partir de cultivos de hongos del género *Cephalosporium*. La epibatidina (4), un alcaloide piperidínico aislado de *Epipedobates tricolor*, posee una actividad analgésica superior a la morfina.¹

Los animales también pueden ser una fuente de nuevos compuestos líderes. Como por ejemplo, una serie de antibióticos peptídicos extraídos de la piel de las ranas africanas y un compuesto analgésico potente, llamado epibatidina, el cual se extrajo de la piel de una especie de rana de la selva.¹ Dentro del reino animal también se ha contado con los venenos y toxinas de serpientes, arañas, escorpiones y otros insectos que son extremadamente potentes debido a que poseen una gran especificidad en su interacción con macromoléculas del cuerpo. Como resultado, han sido probados como instrumentos en el estudio de receptores, canales iónicos y enzimas. Los venenos y toxinas han sido utilizados como compuestos líderes para el desarrollo de fármacos novedosos (Figura 5).



Figura 5. Rana de Colombia del género *Phylllobates* la cual secreta por la piel un alcaloide esteroídico tóxico llamado batracitoxina. Esta neurotoxina es de gran interés para los químicos porque tiene aspectos estructurales que nunca habían sido observados en los esteroides.

Por ejemplo el teprótido, un péptido aislado de una víbora venenosa brasileña, fue un compuesto líder empleado en el desarrollo de los agentes antihipertensivos cilazapril y captopril.¹

Compuestos de origen sintético: Además de los recursos naturales para la obtención de plantillas líderes, los miles de compuestos que han sido sintetizados por las compañías farmacéuticas en los últimos años son otra fuente a explorar. La gran mayoría de estas moléculas no han superado las etapas preliminares del desarrollo farmacéutico, por lo que han sido almacenadas en bibliotecas y aún están disponibles para pruebas de carácter preliminar. Sin embargo hay que decir que la gran mayoría de estos compuestos son más que variaciones sobre ciertas plantillas moleculares lo que reduce las posibilidades de encontrar un principio promisorio de nuevos avances farmacéuticos.¹

La síntesis combinatoria involucra la síntesis o biosíntesis de una biblioteca química de moléculas para la búsqueda y desarrollo de compuestos con cierta base estructural que puedan ser utilizados como compuestos líderes. Comúnmente estas bibliotecas químicas son preparadas de una manera sistemática y repetitiva mediante el establecimiento de enlaces covalentes para la construcción de bloques (varias moléculas reactantes forman parte de toda la estructura final).

La ventaja de esta metodología es que plantea la posibilidad de realizar las reacciones en soportes sólidos, por lo que el aislamiento y purificación de los productos de cada reacción pueden ser realizados mediante un proceso de filtrado y lavado que puede ser automatizado y acoplado con otras técnicas de desarrollo farmacéutico (como por ejemplo HTS).⁹ En las ocasiones en las que no se ha podido cristalizar la enzima o el blanco terapéutico, los programas para modelado molecular surgen como una herramienta para estudiar el sitio de unión y para diseñar moléculas que encajen y se enlacen al sitio activo. Este proceso se conoce como diseño *de novo*, y se emplea en situaciones en las que el receptor no esté disponible para su análisis por cristalografía de rayos X. Sin embargo, si la estructura de un análogo ha sido determinada, esta puede ser usada como base para la generación de proteínas por simulación computacional.¹

Relación estructura-actividad

Una vez que se obtiene el compuesto líder, este puede ser utilizado como punto de partida para las etapas de diseño, el objetivo en este punto es descubrir que parte de la molécula es importante para la actividad biológica y cual no.¹ El diseño racional de fármacos es una técnica de desarrollo farmacéutico que se orienta en dos perspectivas. La primera consiste en asumir que el compuesto que ha demostrado eficacia es susceptible de ser modificado con el objetivo de generar análogos que puedan mejorar su acción farmacológica. El segundo enfoque se basa en los estudios del objetivo terapéutico, por ejemplo una enzima responsable de un mal funcionamiento o una parte de un microorganismo que cause una enfermedad. Entendiendo la estructura o el comportamiento químico de la diana farmacológica, los investigadores cifran sus esfuerzos en desarrollar un agente que interfiera con el blanco de acción que puede ser una enzima, un receptor, un canal iónico, un ácido nucleico o cualquier otra macromolécula biológica, que pueda prevenir el problema médico.¹⁰

El concepto principal que rige el diseño racional es la suposición que los efectos biológicos producidos por un compuesto específico se encuentran determinados por su estructura molecular. Esto es, la estructura tridimensional de una molécula determina la manera en la que la molécula reacciona con otras moléculas

en los organismos y por ende es responsable de sus efectos biológicos. Usualmente este concepto se expresa bajo el término de relaciones estructura actividad (SAR, por sus siglas en inglés), y la investigación en esta línea ha sido considerablemente exitosa en identificar muchos compuestos para su desarrollo posterior. Sin embargo este enfoque del diseño racional presenta una desventaja inherente que es la dificultad para predecir la efectividad en el diseño de análogos. No es poco frecuente para los investigadores diseñar experimentos para la preparación de media docena de análogos, con la esperanza de que algunos de ellos presenten una actividad biológica útil, solamente para descubrir que ninguno de los compuestos es activo.¹⁰

Una manera de lidiar con este inconveniente es trabajar con una modificación de la investigación SAR denominada relación cuantitativa estructura actividad (QSAR, por sus siglas en inglés). En este tipo de metodología los investigadores utilizan técnicas cuantitativas para describir una variedad de propiedades físicas y químicas que puedan ser consideradas al momento de diseñar los análogos, haciendo este proceso más eficiente si la propiedad evaluada puede ser expresada mediante una ecuación que relacione uno o varios parámetros fisicoquímicos de interacción entre las moléculas evaluadas y sus contrapartes biológicas (interacciones hidrofóbicas, polares, electrostáticas y estéricas) con la actividad biológica.¹¹ Estos modelos matemáticos pueden describir la dependencia estructural de las actividades biológicas con parámetros fisicoquímicos (estudio llamado análisis de Hansch), indicadores que codifican diferentes características estructurales (análisis Free Wilson) o por el perfil de propiedades moleculares tridimensionales de los compuestos (análisis comparativo de campo molecular, CoMFA, por sus siglas en inglés).¹¹

La interacción de análogos con un sitio de unión así como su distribución en el sistema solamente depende de sus estructuras químicas; si estas estructuras se encuentran relacionadas como por ejemplo tener un átomo de cloro en lugar de un átomo de hidrógeno en cierta posición de la molécula, las diferencias en sus propiedades fisicoquímicas y por consecuencia las diferencias en sus fuerzas de interacción pueden ser descritas fácilmente de manera cuantitativa, por lo que la correspondiente

diferencia en actividades biológicas debería estar directamente relacionada con los contrastes en estas propiedades. Este es el panorama general de todos los modelos cuantitativos de relación estructura actividad, lo que genera una condición de aditividad por parte de los grupos variables en la estructura sobre la actividad biológica, generando dependencias lineales y en muchos casos modelos no lineales para describir la relación. Una desventaja de los modelos clásicos de QSAR es que no considera que la unión en la estructura tridimensional y la complementariedad de las propiedades superficiales de un fármaco con su sitio de unión sean condiciones necesarias para generar la respuesta biológica. Sin embargo en los últimos años se ha venido trabajando con enfoques que consideran este inconveniente y describen las actividades biológicas en términos de esferas de interacción favorables y desfavorables derivadas de campos de interacción hidrofóbicos, electrostáticos y estéricos de los ligandos (Tabla 2).¹¹

Identificación del farmacóforo

Una vez establecido cuáles son los grupos importantes para la actividad biológica es posible avanzar a la siguiente etapa que es la identificación del farmacóforo. El farmacóforo resume los grupos importantes que generan la unión con el receptor y sus posiciones relativas en el espacio. El concepto de farmacóforo se puede entender como una serie de características estructurales en una molécula que es reconocida por un sitio del receptor y es responsable de la actividad biológica de dicha molécula.¹¹ Este concepto es esencial en la investigación SAR debido a que identifica una parte específica de una molécula responsable de una acción farmacológica, por lo que es en esta parte en la que los investigadores realizan modificaciones dentro de los esfuerzos por obtener nuevos medicamentos. En el estudio de farmacóforos, los químicos se enfocan en tres propiedades esenciales: los grupos de átomos presentes en el farmacóforo, la posición relativa en estos grupos y el arreglo tridimensional de estos grupos cuando se unen al receptor.¹⁰

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	AÑO DE APROBACIÓN	HERRAMIENTA DE DESCUBRIMIENTO	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
Norfloxacino	Noroxin	1983	QSAR	Antibacterial
Losartan	Cozaar	1994	CADD	Antihipertensivo
Dorzolamida	Trusopt	1995	CADD/SBDD	Antiglaucoma
Ritonavir	Norvir	1996	CADD	Antiviral
Indinavir	Crixivan	1996	CADD	Antiviral
Donepezil	Aricept	1997	QSAR	Anti-Alzheimer
Zolmitriptán	Zomig	1997	CADD	Antimigraine
Nelfinavir	Viracept	1997	SBDD	Antiviral
Amprenavir	Agenerase	1999	SBDD	Antiviral
Zanamivir	Relenza	1999	SBDD	Antiviral
Oseltamivir	Tamiflu	1999	SBDD	Antiviral
Lopinavir	Aluviran	2000	SBDD	Antiviral
Imatinib	Gleevec	2001	SBDD	Antineoplásico
Erlotinib	Tarceva	2004	SBDD	Antineoplásico
Ximelagatrán	Exanta	2004	SBDD	Anticoagulante

Tabla 2. Fármacos obtenidos a través de química computacional. CADD (Diseño de Fármacos Asistido por Computadora, por sus siglas en inglés), SBDD (Diseño de Fármacos Basado en la Estructura, por sus siglas en inglés), QSAR (Relación Cuantitativa Estructura-Actividad, por sus siglas en inglés). El año de aprobación está referido a los Estados Unidos.¹²

La manera en la que se puede deducir la composición química de un farmacóforo es por comparación de las estructuras de cierto número de compuestos que presenten actividades biológicas similares para luego determinar cuál es el arreglo atómico que estos compuestos tienen en común. Posteriormente se puede modificar uno de los grupos atómicos presentes en los compuestos y observar cómo cambia la potencia en la actividad biológica; si al momento de realizar el cambio se observa una disminución en la potencia del compuesto, se puede concluir que el grupo removido es esencial para la actividad biológica y por lo tanto es parte del farmacóforo. Si después a la remoción de un grupo la actividad biológica se mantiene, el grupo removido no se considera parte del farmacóforo de la molécula.¹⁰

La identificación del farmacóforo es relativamente fácil cuando se realiza sobre moléculas estructuralmente rígidas. Con moléculas más flexibles, no resulta tan viable debido a que la molécula puede adoptar un gran número de formas y conformaciones que coloca a los grupos de unión en diferentes posiciones unos de otros. Generalmente, los receptores solo reconocen una de tantas conformaciones a la cual se le denomina conformación activa y con el objeto de identificar la naturaleza tridimensional del farmacóforo se vuelve necesario conocer esta conformación activa. Una estrategia recurrente que se utiliza para identificar la conformación activa es la de diseñar análogos rígidos y evaluar sus actividades biológicas para determinar en cuál análogo la actividad se retiene. De manera alternativa también se puede intentar cristalizar el compuesto unido al sitio de unión del blancoterapéutico, para hacer un análisis por cristalografía de rayos X e identificar dentro de la estructura del complejo la conformación del ligando enlazado al receptor. En los últimos años se han llevado a cabo estudios de complejos ligando-receptor mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (Figura 6) con la finalidad de hacer el estudio tridimensional de proteínas y de poder resolver la conformación activa de moléculas y receptores mediante técnicas que involucran marcaje isotópico.¹

Ensayos preclínicos

Posterior a la obtención de compuestos candidatos con un perfil prometedor y antes de llegar a las pruebas clínicas, todavía restan por llevar a cabo toda una batería de ensayos que tienen por objetivo someter a los

compuestos a rigurosas pruebas de toxicidad y estabilidad tanto química como metabólica.

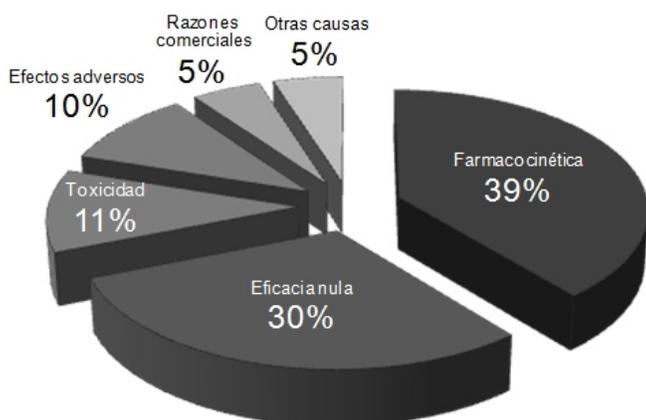


Figura 6. Equipo de Resonancia Magnética nuclear utilizado en la Facultad de Química para la identificación de compuestos que podrían tener actividad biológica.

Las últimas etapas son las más costosas en términos de tiempo y dinero, y la gran mayoría de las moléculas obtenidas en las fases previas fracasan durante las pruebas realizadas en este punto, una estadística relevante es el hecho de que por cada 500 moléculas que llegan a las pruebas en animales, solamente una alcanza llegar al mercado.¹

Las etapas de desarrollo farmacéutico abarcan tres cuestiones principales: primero, el fármaco tiene que ser probado para afirmar que no solo es seguro y efectivo, sino que también puede ser administrado de una manera adecuada, abarcando ensayos preclínicos y clínicos; cubriendo toxicidad, metabolismo, estabilidad, formulación, y pruebas farmacológicas; segundo, están las cuestiones legales y de patentes y por último el fármaco tiene que ser producido en cualquier cantidad creciente, para otro tipo de pruebas y su eventual fabricación.¹ Por tal motivo se realizan estudios para determinar si la molécula es suficientemente eficaz y aceptablemente tóxica para poder llevarla en el mercado para el consumo de la población (Gráfica 2). Con respecto a las pruebas farmacológicas, habitualmente se realizan una serie de

estudios que se agrupan en dos grandes áreas de investigación: estudios preclínicos y clínicos. Los ensayos preclínicos abarcan una diversidad de estudios con el objeto de llevar productos más seguros a las pruebas con humanos, dentro de este grupo de ensayos se encuentran los siguientes.⁴



Gráfica2. Causas de fallo durante la obtención de un medicamento.⁴

Estudios metabólicos

El cuerpo humano tiene una gran diversidad de enzimas metabólicas que pueden modificar y excretar rápidamente sustancias químicas extrañas que entran al cuerpo, la importancia de éstas radica en que gracias a ellas se puede conocer qué metabolitos se forman a partir de cualquier fármaco, por lo tanto, es importante conocer las propiedades de las estructuras o estereoquímica y así saber si puede o no tener efectos colaterales. Para ello se pueden realizar estudios con moléculas marcadas con isótopos, entre los más utilizados se tienen el deuterio o tritio y carbono 13 y 14.¹

Formulación

La forma en que un medicamento es administrado a los pacientes depende de la formulación. La dosis se puede subdividir de acuerdo a su naturaleza física en las formulaciones de líquidos, semisólidos y sólidos. Las formas farmacéuticas líquidas incluyen soluciones, jarabes, suspensiones y emulsiones. Sin embargo, todas estas formas farmacéuticas consisten en el fármaco y los ingredientes conocidos como excipientes. Los excipientes tienen un número de funciones, tales como material de relleno,

lubricantes, cubiertas, conservadores y antioxidantes. Un cambio en la naturaleza del excipiente puede resultar en la modificación de la liberación de la forma farmacéutica. Consecuentemente, los fabricantes deberán llevar a cabo las pruebas de biodisponibilidad específica para aprobar la autorización de licencias, así como cuando se realicen cambios en la dosificación de la nueva forma farmacéutica antes de la comercialización.¹ Dado que muchos fármacos que son candidatos prometedores fallan en la fase preclínica y fase 1 de síntesis, se usa una forma de dosificación sencilla como una solución oral. Finalmente, los ensayos clínicos se realizan con el fin de mantener los costos a un mínimo en estas etapas de alto riesgo.¹³

Los tipos de la forma farmacéutica utilizada deben cumplir con criterios como la estabilidad y la potencia del fármaco después de un período de tiempo adecuado, normalmente de 2-3 años.¹³ Las formulaciones muy estables se pueden someter a prueba al cabo de los primeros 12 meses y al finalizar el tiempo de conservación. Por lo tanto, los estudios de formulación consideran factores como el tamaño de partícula, el polimorfismo, el pH, la solubilidad y cómo todos estos pueden influir en la biodisponibilidad y de ahí la actividad de un medicamento. Los estudios serán completados en el tiempo en que los ensayos clínicos comienzan. Esto quiere decir que al principio son desarrollados preparativos simples para el empleo en la fase I de ensayos clínicos. Cuando se alcanza la fase III de los ensayos clínicos, se genera la formulación de la medicamento para estar cerca de la preparación que en última instancia será empleada en el mercado. Se puede considerar que la solubilidad del fármaco y la dosis son los factores más importantes a considerar en este período ya que significan un reto durante los procesos de formulación.^{1,14}

Pruebas de estabilidad

En la actualidad, para este tipo de pruebas se acepta la realización de ensayos en la estabilidad por medio de estudios cinéticos y predictivos planeados cuidadosamente para establecer los productos farmacéuticos. El término estabilidad aplicado a un medicamento se refiere a la capacidad de éste para mantener sus características originales. El objetivo fundamental de estos estudios es conseguir por un lado un tiempo de vida útil prolongado para una nueva

especie farmacéutica, y por otro poseer un conocimiento estadísticamente válido de la fecha de vencimiento del medicamento antes de su lanzamiento al mercado.¹⁵

Los estudios de estabilidad son realizados para probar si la temperatura, la humedad, la luz ultravioleta, o la luz visible tienen algún efecto sobre el medicamento, y la preparación es analizada para ver si se ha formado algún producto de degradación. También es importante comprobar si hay alguna interacción no deseada entre la preparación y el contenedor, si se utiliza un contenedor de plástico la prueba se realiza para ver si cualquiera de los ingredientes se absorben sobre el plástico y si algún plastificante, lubricante, pigmento o estabilizador se filtra del plástico a la preparación. Incluso los pegamentos para la etiqueta del contenedor tienen que ser probados para asegurar que no se filtren por el envase de plástico a la preparación.¹⁴

Pruebas de toxicidad

Los estudios de toxicidad constituyen una parte muy importante del desarrollo de nuevos medicamentos y están diseñados con el fin de identificar los riesgos potenciales antes de su administración en el ser humano. La toxicidad de un medicamento es medida por su valor DL_{50} (dosis letal requerida para matar 50% de un grupo control), esta proporción de DL_{50} con respecto a DE_{50} (dosis requerida para producir el efecto deseado en 50% de población) se conoce como el índice terapéutico.¹⁶

Sin embargo, los valores de DL y del índice terapéutico no son los mejores indicadores de la toxicidad de un fármaco, por que fallan al registrar cualquier efecto tóxico no letal a largo plazo. Por tanto, las pruebas de toxicidad deberían incluir una gran variedad de pruebas *in vitro* e *in vivo* diseñadas para revelar diferentes tipos de toxicidad. También hay que asumir que no es común que un fármaco resulte 100% puro. Debe haber impurezas derivadas de la ruta sintética utilizada, y éstas podrían tener una influencia en la toxicidad del fármaco.¹⁸ Se pueden obtener las pruebas de toxicidad para un nuevo fármaco mediante estudios *in vitro* en cultivos celulares y/o *in vivo*, probados en ratones para examinar cualquier efecto en la reproducción celular y para identificar potenciales agentes cancerígenos (Figura 7).¹⁶



Figura 7. Evaluación de la toxicidad, ensayos *in vivo* de toxicidad aguda de extractos obtenidos en plantas, realizados en el Área de Farmacología Experimental de la Facultad de Química, UADY.

Estudios clínicos

Los ensayos clínicos son pruebas especiales que se realizan para comparar la eficacia clínica de un fármaco o un tratamiento nuevo con el de un fármaco o un tratamiento (placebo) ya conocido. Generalmente lo que se busca es comparar directamente el tratamiento desconocido con uno de referencia a un solo nivel de dosis.¹⁸ Muchos fármacos prometedores (Tabla 3) no pasan por todas las fases clínicas, por lo que en este proceso aumenta el riesgo del proyecto. Los ensayos clínicos son en extremo costosos debido a que se llevan a cabo en alrededor de 5 a 7 años, y se requieren de muchos pacientes.¹ Así mismo para evitar sesgos en los ensayos clínicos, se utilizan dos métodos fundamentales: la distribución aleatoria y la técnica de doble ciego. Los ensayos clínicos se dividen en cuatro fases (Tabla 4), sin embargo no es posible trazar límites netos entre las fases, y varían las opiniones con respecto a los detalles y la metodología.

FÁRMACOS CANDIDATOS A ENSAYOS CLÍNICOS
Presentar actividad en una prueba clínica validada
Ser eficaz en modelos animales relevantes
Aprobar ensayos de genotoxicidad
Aprobar contundentemente los ensayos de toxicidad crónica
Presentar una farmacocinética aceptable
Ser fácilmente sintetizable con costos razonables y disponibilidad de material de partida
No presentar interacciones y preferentemente no ser metabolizado por citocromo P4503A4
Poder ser prescrito por médicos generales más que por especialistas
Ventaja competitiva, ser el primero de una clase de medicamentos
Contar con una patente de larga duración
Tener mínimos competidores directos, fármacos hacia el mismo objetivo terapéutico
Tener mínimos competidores indirectos, fármacos que generen el mismo efecto

Tabla 3. Características deseables en fármacos dirigidos a ensayos clínicos.⁵

A continuación se describen cada una de las fases:

Fase I

La fase I de estudio abarca aproximadamente un año e implica de 100 a 200 voluntarios. Se lleva a cabo en voluntarios humanos saludables para proveer una evaluación preliminar de la seguridad del medicamento, su farmacocinética y los niveles de dosificación que pueden ser administrados, pero sin intentar demostrar si el medicamento es efectivo o no.¹ El medicamento se evalúa en diferentes dosis para observar los niveles de tolerancia. Por cada dosis, se examina la actividad del medicamento en 6 a 12 sujetos y se examina un placebo en 2 a 4 pacientes. Normalmente, la dosis inicial es una décima parte de la dosis más alta y segura probada en animales. Después de una evaluación segura se toma la dosis más alta y se continúa hasta que se observan efectos adversos, así como también se evalúa la biodisponibilidad del fármaco, la cual se refiere a la cantidad del medicamento administrado que llega a la sangre en un período de tiempo. Durante los estudios, los voluntarios no deben consumir alcohol, tabaco u otros medicamentos que pudieran

causar complicaciones debido a interacciones medicamento-medicamento.¹

Fase II

Esta fase se puede dividir en dos partes (a y b), los ensayos iniciales en la fase II incluyen un número limitado de pacientes para observar si el fármaco tiene algún valor terapéutico y para observar si existen algunos efectos secundarios. También se pretende determinar la posología y los planes terapéuticos apropiados y si es posible, aclarar las relaciones dosis-respuesta con el fin de aportar antecedentes óptimos para el diseño de ensayos terapéuticos extensos. Si los resultados no son los esperados, los ensayos clínicos terminan en esta fase.⁴ Los ensayos en la segunda parte de esta fase incluyen una larga lista de pacientes, usualmente son observados en un estudio doblemente ciego con placebos. Esto significa que los pacientes son divididos en dos grupos, donde un grupo recibe el fármaco a estudiar y el otro recibe placebos. En un estudio doblemente ciego, ni el administrador ni el paciente saben si lo que se está administrando es un placebo o el fármaco en cuestión.¹⁸

PARÁMETRO	INVESTIGACIÓN BÁSICA	FASE PRECLÍNICA	FASE CLÍNICA I	FASE CLÍNICA II	FASE CLÍNICA III	FASE CLÍNICA IV
Parámetro de éxito		Eficacia y seguridad en animales	Farmacocinética y tolerancia en humanos	Eficacia y dosis óptima en humanos	Comparación de eficacia y seguridad a largo plazo	Seguridad en la población
Sujetos muestra	Modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Pruebas de animales en laboratorio	100 – 300 voluntarios sanos	300 – 1000 pacientes consensuados	1000 – 5000 pacientes consensuados	Miles de pacientes
Número de compuestos	5000 – 10000	250	5	3	2	1
Duración de la fase (años)	2 – 10	4	2	2	3	Muchos años

Tabla 4. Parámetros de éxito y requerimientos en los ensayos clínicos.¹⁷

Fase III

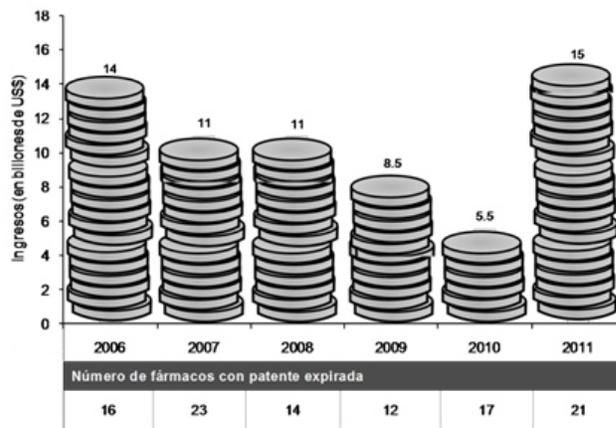
Esta fase también se puede dividir en IIIa y IIIb. Involucran una comparación con los medicamentos que están actualmente en el mercado. El fármaco se prueba igual que en la fase II, con un método de placebo en ensayos doble ciego. La Fase IIIa establece si el fármaco es realmente efectivo o si los factores benéficos son psicológicos. Todo efecto secundario no registrado se estudia en estos pacientes y si el fármaco aprueba esta fase, puede ser patentado.⁴ Los estudios de la fase IIIb son llevados a cabo después de la patente, pero antes de la aprobación, deben investigarse las modalidades y el perfil de toda reacción adversa, hay que explorar las características especiales del producto, por ejemplo las interacciones medicamentosas de importancia clínica y los factores que provocan diferencias en el efecto, como por ejemplo la edad. En algunos casos, el fármaco muestra un claro efecto positivo, por lo que los estudios en la fase III pueden ser terminados antes de lo planeado.¹

Fase IV

Para este momento el fármaco ya se encuentra en el mercado y puede ser prescrito, pero aun sigue siendo monitoreado para saber su efectividad y por cualquier anomalía o efecto secundario inesperado. En algún sentido esta fase es un proceso prolongado, pues pueden aparecer efectos secundarios después de muchos años de que el fármaco haya sido introducido al mercado. Se han dado casos en los que los fármacos son retirados del mercado después de un largo tiempo de uso, pues generan efectos no deseados en pacientes con condiciones especiales.¹

Patentes y aspectos regulatorios

Después de desembolsar una gran cantidad de tiempo y dinero en investigación y desarrollo, las empresas farmacéuticas buscan obtener beneficios del esfuerzo por desarrollar un medicamento. Para esto requieren de los derechos exclusivos para producir y vender el producto por un período de tiempo razonable y a un precio que no solo le permita recuperar los costos sino que genere las suficientes ganancias para iniciar desarrollos futuros. Sin estos derechos una compañía competidora podría sintetizar el mismo producto sin padecer los gastos involucrados en el diseño y desarrollo.¹



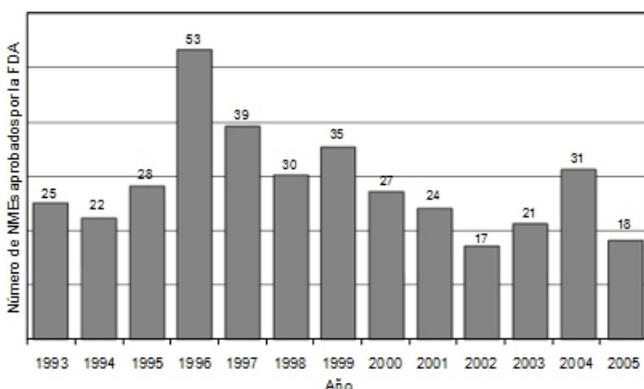
Gráfica 3. Ingresos generados por fármacos cuyo período de patente ha expirado.²

La patente le permite a las compañías farmacéuticas obtener los derechos exclusivos sobre los beneficios de un nuevo fármaco por un tiempo definido. La información requerida para la obtención de la patente se refiere a cual es el nuevo compuesto farmacéutico, como se puede sintetizar y el uso destinado; adicionalmente la empresa farmacéutica debe decidir en qué regiones piensa distribuir el fármaco, debido a que cada país regula todos los aspectos referentes a las patentes.¹

Es importante que la patente sea solicitada tan pronto como sea posible, debido a que la competencia entre las compañías farmacéuticas llega a tal grado que un compuesto desarrollado por una empresa puede ser desarrollado por otra compañía rival en semanas o meses posteriores. Esto obliga a realizar el trámite de la patente recién se descubre un compuesto o una serie de compuestos novedosos. Aún cuando una estructura en especial haya sido identificada como un candidato prometedor, se prefiere solicitar una patente que cubra toda una serie de análogos y de esta forma prevenir que una compañía rival fabrique un análogo cercano.¹ En la mayoría de los países las patentes se extienden durante 20 años, esto parece un período de tiempo razonable, sin embargo se debe considerar que el tiempo comienza desde el momento en el que la patente se otorga y no cuando el medicamento sale al mercado; por lo que se pierde un período de protección de entre seis y diez años durante las etapas de ensayos preclínicos y clínicos; incluso este tiempo se puede prolongar y en situaciones en donde el lapso de protección sea demasiado breve como para obtener beneficios, la compañía puede decidir abandonar el proyecto (Gráfica 3).¹

Otro aspecto legal involucrado en el desarrollo farmacéutico está relacionado con el vínculo a establecer con las agencias reguladoras como la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en los Estados Unidos y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) en Europa. Este tipo de instituciones entran a escena después de haber sido enteradas de las pruebas preclínicas y previa ejecución de los ensayos clínicos, en este período al fármaco se le denomina como nuevo fármaco en investigación (IND, por sus siglas en inglés).¹

Si estas pruebas proceden de manera adecuada, la compañía farmacéutica realiza la solicitud de registro mediante el estatus de *New Drug Application* (NDA) en Estados Unidos o el equivalente en Europa denominado *Marketing Authorization Application* (MAA)(Gráfica 4); esta solicitud debe declarar los efectos del fármaco y se debe acompañar por evidencia clínica de su eficacia y seguridad, también debe aportar detalles acerca de la manufactura química del compuesto así como de los controles y análisis que aseguren una calidad consistente del producto. Un grupo de códigos recurrentes en las compañías farmacéuticas son las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP, por sus siglas en inglés) las cuales comúnmente se aplican en los laboratorios e involucran registros de mantenimiento y calibración de equipos, registros de análisis, inventarios, reportes analíticos, roles de limpieza; las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP, por sus siglas en inglés) son normas destinadas a la planta de producción y las Buenas Prácticas Clínicas involucradas en las etapas de investigación clínica.¹



Gráfica 4. Entre 1993 y 2004, la investigación y desarrollo farmacéutico creció en un 137%; sin embargo el número de NDAs se incrementó un 38%, de los cuales solamente el 7% corresponden a Nuevas Entidades Moleculares (*New Molecular Entities*, NME por sus siglas en inglés).

Desarrollo del proceso industrial

Cuando el compuesto candidato avanza hacia los ensayos preclínicos, se vuelve necesario iniciar, tan pronto sea posible, con la síntesis a gran escala. Esta etapa se conoce como desarrollo químico y se lleva a cabo en laboratorios especializados. Se inicia obteniendo cierta cantidad del fármaco mediante un procedimiento escalado de la ruta sintética desarrollada en el laboratorio de investigación, sin embargo en algunos casos a largo plazo no es viable la fabricación a gran escala.¹

Las prioridades en el desarrollo químico son parcialmente diferentes en el sentido de que la ruta de síntesis debe ser planteada de manera sencilla, segura, económica, eficiente, que genere rendimientos altos con el menor número de etapas y que permita obtener un fármaco de calidad que cumpla con las especificaciones de pureza preestablecidas. Durante el desarrollo químico las condiciones de cada reacción, en la ruta de síntesis, son detalladamente estudiadas y modificadas con el objetivo de obtener los mejores rendimientos; para esto se hace uso de diferentes disolventes, reactivos y catalizadores, pero igualmente también se consideran los efectos de la temperatura, presión, tiempos de reacción, excesos de reactivos y métodos de adición. Por lo tanto las condiciones finales de reacción para cada etapa de síntesis, pueden ser radicalmente diferentes de las condiciones originales.¹

Hay diferentes etapas en el proceso de desarrollo químico, en la primera etapa se requiere aproximadamente un kilogramo del fármaco, destinado a utilizarse en las pruebas toxicológicas a corto plazo, las pruebas de estabilidad, la investigación analítica y el desarrollo farmacéutico. La siguiente etapa tiene por objetivo la producción de 10 kg, mismos que se utilizan en pruebas toxicológicas a largo plazo, así como los estudios de formulación, y si las condiciones son favorables una fracción se emplea en la fase I de los ensayos clínicos. La tercera etapa envuelve un escalamiento mayor a nivel de planta piloto en donde se preparan cerca de 100 kg para las fases clínicas II y III.¹

Conclusiones

El descubrimiento y desarrollo de fármacos ha experimentado una serie de cambios en la última década. La cooperación de la química farmacéutica con muchas áreas como la biología celular y molecular, las tecnologías de ADN recombinante, la genómica y proteómica y la bioinformática entre otras, debe apuntar a más y mejores resultados, debido a que la química medicinal en un futuro cercano presentará un fuerte componente de biología molecular. En conjunto con estos cambios los requerimientos regulatorios se han modificado de tal forma que ahora se aprueban fármacos de una manera eficiente.

Con todo esto los objetivos que se plantea la química farmacéutica actual siguen siendo los mismos de hace 100 años, encontrar nuevos medicamentos para curar enfermedades y aliviar las dolencias. Sin embargo con el paso de los años todo o mucho ha cambiado desde entonces, incluso las enfermedades mismas, nuestro entendimiento de los mecanismos y puntos de intervención terapéutica, las tecnologías disponibles, las estructuras corporativas de las organizaciones que realizan la investigación y los aspectos legales, económicos y regulatorios bajo los cuales se opera. Esta dinámica de cambio permitirá en un futuro contar con mejores horizontes en cuestión de medicamentos en beneficio de la sociedad.

Referencias:

1. Patrick G. L. 2009. An Introduction to Medicinal Chemistry. 4a Ed. Oxford University Press, Estados Unidos, p 185.
2. Rydzewski R. 2008. Real World Drug Discovery. Elsevier, Eslovenia, pp 1-2, 14-18.
3. Ng R. 2004. Drugs from Drug Discovery to Approval. Wiley-Liss, Estados Unidos, pp 2-11.
4. Gad S. C. 2005. Drug Discovery Handbook. Wiley-Interscience, Estados Unidos, pp 1-4.
5. Bartfai, T.; Lees, G. V. 2006. Drug Discovery from Bedside to Wall Street. Elsevier, Estados Unidos, p 95.
6. Ahumada V. J., Santana F. M., Serrano M. J. 2002. Farmacología práctica, 1a Ed. Díaz de Santos, España, p 451.
7. www.porquebiotecnologia.com. La biotecnología y el desarrollo de nuevos fármacos. Ed. 25. (Consultado 3 de mayo de 2010).
8. Thomas, G. 2007. Fundamentals of Medicinal Chemistry. Wiley, Reino Unido, p 43.
9. Silverman, R. 2004. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. 3a Ed. Elsevier, Estados Unidos. p 34.
10. Newton, D. 2007. Chemistry of Drugs; Facts on File; Estados Unidos. pp 117-132.

11. Kubinyi, H. 1993. QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches. VCH, Alemania. pp 1-3.
12. Ekins, S. 2006. Computer Applications in Pharmaceutical Research and Development. Wiley. Estados Unidos. p 37.
13. Thomas, G. 2007. Medicinal Chemistry an Introduction, 2a Ed. Willey, Inglaterra. p 570.
14. Jain, K. 2008. Drug Delivery Systems, 1a Ed. Humana Press, Estados Unidos. p 226.
15. Fonseca, L; Berrocal, L. 2004. Cinética Química Aplicada: Procesos de Descomposición de los Fármacos y Estabilidad de Medicamentos, 1a Ed. Universidad de Costa Rica, Costa Rica. pp 50-64.
16. Alfonso, M; Gayo, M. 2005. Fundamentos de Farmacología Básica y Clínica, Ramón Areces, España. pp 310-311.
17. Dogramatzis, D.; 2002. Pharmaceutical Marketing. A Practical Guide. Taylor & Francis, Estados Unidos. p 152.
18. Rang, H.D.; et. al. 2003. Farmacología, 5a Ed. Elsevier, España. pp 86-89.

EL RINCÓN DEL ALQUIMISTA

El alma de los metales: el mercurio

M. en C. Angel Daniel Herrera España

La alquimia tenía dos objetivos principales, uno de ellos era la transmutación de metales baratos en oro (llevada a cabo con la *pedra filosofal*) y el otro la preparación del *elixir de la vida*, que hacía a los hombres más jóvenes, postergando la muerte. Las dos metas se relacionaban por el hecho de que consideraban al oro como el metal “inmortal”. Los alquimistas dividieron los metales en dos clases: los *corruptibles* (como plomo, estaño, hierro y cobre) y los *incorruptibles* (como plata y oro), de acuerdo a la resistencia a la oxidación y, aproximadamente, a los valores del potencial de reducción. El mercurio quedaba a la mitad de esta clasificación, por lo que jugaba un rol muy especial. De hecho el mercurio fue considerado como *materia prima* de la cual todos los metales estaban hechos, ya que se creía que los metales diferían unos de otros solamente por la cantidad relativa de mercurio y azufre que contenían. Posteriormente, Paracelsus adicionó un tercer componente: sal. En consecuencia de esto, la *pedra filosofal* fue representada por los símbolos de estos tres ingredientes, y adicionalmente el símbolo del año, probablemente mostrando que la ruta hacia la obtención de oro no era sencilla, sino que se necesitaba tiempo y dedicación (Figura 1).

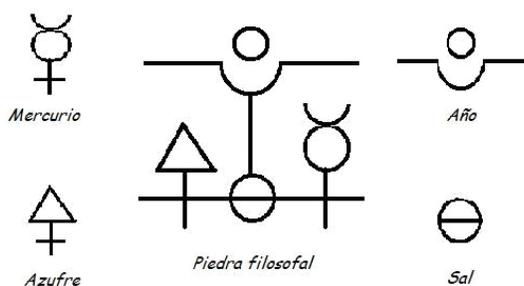


Figura 1. Símbolo de la piedra filosofal, resultado de la combinación de los símbolos de tres componentes (mercurio, azufre y sal), y adicionalmente el símbolo del año.

De cualquier forma, el mercurio era requerido para transformar (transmutar) cualquier metal impuro en oro. Pero, ¿por qué el mercurio jugaba un papel central? La respuesta obvia es que el mercurio es el único metal líquido y que destila a temperaturas relativamente bajas (p.eb. 357°C), fácilmente alcanzables en los alambiques de los alquimistas. El mercurio era extraído sin dificultad del cinabrio (Figura 2), HgS , un mineral que era encontrado principalmente en España y cuya toxicidad había sido conocida desde mucho tiempo atrás; los romanos antiguos usaban como mineros a los prisioneros sentenciados a muerte (un evento que inevitable ocurría después de unos pocos meses de labor).



Figura 2. Cinabrio (HgS) sobre dolomita ($\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$).

El polvo de cinabrio fue usado como pigmento rojo y representa la base del popular color bermellón frecuentemente observado en las pinturas del Renacimiento y después de éste, como puede observarse, en el color bermellón de mantas y trajes del caballero representado en el fresco de Domenico Ghirlandaio (Figura 3).



Figura 3. El anuncio del Ángel a Zacarias (Detalle). Fresco de Domenico Ghirlandaio (1487). Capilla Tornabuoni, Iglesia de Santa María Novella, Florencia.

La extracción del mercurio de este mineral fue muy simple y llevada a cabo a pequeña escala en un alambique destilador a través del siguiente proceso:



El hecho de verse desvanecer el pigmento rojo por calentamiento en el alambique y reaparecer en forma de un metal líquido en el colector indujo o reforzó la creencia de que el mercurio fuese el “alma” de los metales. Además, el mercurio era capaz de disolver otros metales (excepto el hierro) para formar amalgamas.

Otro hecho importante era que el mercurio y sus compuestos fueron usados para el tratamiento de diversos padecimientos. En particular, el mercurio metálico, finamente disperso en agua, fue empleado para el tratamiento de la constipación, dolor de cabeza y melancolía; el calomel (Hg_2Cl_2) como diurético, laxante y desinfectante tópico; y el sublimado corrosivo de HgCl_2 era especificado para la sífilis.

Actualmente se sabe que los derivados del mercurio tienen un efecto destructivo sobre las células nerviosas, induciendo temblor, insomnio, habla confusa, alucinaciones y que los alquimistas no estaban conscientes de la alta naturaleza tóxica de los compuestos de mercurio. Ya que según la famosa frase de Paracelsus: “La dosis hace el veneno”, consideraban que nada es tóxico cuando se toma una cantidad controlada bajo la dirección de un

especialista. El problema llega cuando en los ambientes de trabajo se emplean sistemáticamente derivados del mercurio, como en la fabricación de fieltro para hacer sombreros, en la que se empleaba una solución caliente de nitrato de mercurio para el curado de las pieles. Esto ocasionaba serios daños al sistema nervioso de las personas involucradas en la manufactura del fieltro y sombreros, de lo cual se deriva la expresión “loco como un sombrerero”, una frase muy bien conocida por Lewis Carroll, que se refleja en su historia “Las aventuras de Alicia en el país de las maravillas” escrita en 1865 (Figura 4).



Figura 4. Personajes del sombrerero loco de la historia “Las aventuras de Alicia en el país de las maravillas” escrita por Lewis Carroll en 1865.

Algunos de los procesos y descubrimientos realizados por los alquimistas, llevados a cabo no siempre de la mejor manera, dieron lugar a una gran cantidad de conocimientos necesarios para el desarrollo de la química que hoy conocemos; sin embargo los objetivos finales en los que se basaba su investigación, por así decirlo, no les permitieron profundizar en los procesos químicos que tenían en sus manos y por lo tanto no desarrollaron una mejor interpretación de estos fenómenos. Aún así, hoy en día se puede encontrar reflejada la alquimia en muchos aspectos de nuestra vida cotidiana.

Referencias:

Fabbrizzi, L. Communicating about matter with symbols: evolving from alchemy to chemistry. *Journal of Chemical Education*. 2008, 85 (11), pp1501-1511.

EL BOTIQUÍN FARMACÉUTICO

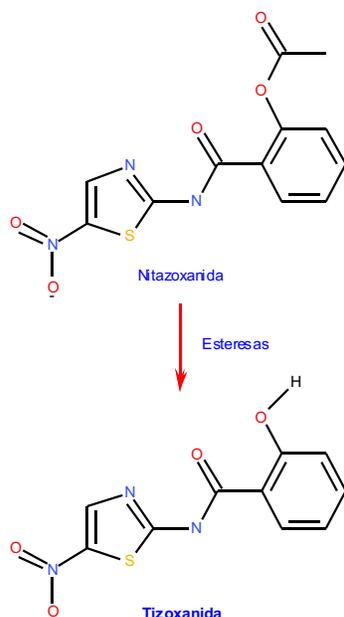
NITAZOXANIDA

Dr. Emanuel Hernández Núñez

Nitazoxanida (número de CAS: 55981-09-4) es un compuesto tiazólico derivado del 2-amino-5-nitrotiazol, sintetizado por primera vez en 1974 por Rossignol y Cavier. En 1976 se patentó y se utilizó como fármaco en humanos a mediados de los años 90. Recientemente aprobada en EU para su uso en niños para combatir la *Giardia intestinalis* y *Cryptosporidium parvum*. Tiene excelentes actividades farmacológicas contra protozoarios, helmintos, bacterias y hongos siendo así un fármaco de amplio espectro.

ADMINISTRACIÓN E INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Se utiliza para la amebiasis intestinal aguda o disentería amebiana causada por *Entamoeba histolytica*. Se recomienda también para la giardiasis causada por *Giardia intestinalis*, para helmintos como: nemátodos, céstodos y tremátodos, indicado para el tratamiento de: *vermicularis*, *lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Necator americanus*, *Ancylostoma duodonele*, *Trichuris trichura*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepis nana*, *Fasciola hepática*, *Iso spor a beli*, *Cryptosporidium parvum*. También, está indicada para el tratamiento de tricomoniasis sintomática en mujeres y hombres.



DOSIS

Para niños de 1 a 3 años, 100mg dos veces al día por tres días.

Para niños de 4 a 11 años, 200mg dos veces al día por tres días.

Tabla 1. Presentaciones Farmacéuticas en México

Nombre Comercial	Laboratorio
Avisan	Novag
Bionit	Technobio
Daxon	Rhein
Kidonax	Unipharm
Mitafar	Quimipharma
NTZ	Columbia
Padovan Ton	Rayere
Paramix	Liomont
Rosanil	Loeffler

FARMACOCINÉTICA

Presenta las siguientes características farmacocinéticas:

Absorción: Después de la ingestión, la Nitazoxanida se transforma a Tizoxanida y glucuronato de Tizoxanida. Se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Se obtiene una absorción de aproximadamente del 48%, con concentraciones plasmáticas de 20.9 $\mu\text{g/mL}$ a la hora de la postdosis (1.87 $\mu\text{g/mL}$ después de 12 horas). La biodisponibilidad en suspensión es del 70 % comparada con la tableta. Los datos farmacocinéticos de Tizoxanida y glucuronato de Tizoxanida seguida de la administración de una tableta de 500 mg en adultos son:

Parámetro	Tizoxanida	Glucuronato de Tizoxanida
C_{max} (mg/mL)	10.6	10.5
T_{max} (h)	3.0	4.5
AUC (mg·h/mL)	41.9	63.0

Distribución: Nitazoxanida se transforma rápidamente a Tizoxanida y presenta un 99% de unión a proteínas.

Metabolismo: La Nitaxozanida es hidrolizada rápidamente a su metabolito activo Tizoxanida, y posteriormente en la conjugación se forma el glucoronato de Tizoxanida, otro metabolito activo.

Eliminación: Aproximadamente el 60% de la dosis oral es eliminada en las heces y el 33 % en la orina. La Tizoxanida es eliminada en la orina, bilis y heces. Finalmente, el glucoronato de Tizoxanida es eliminado por la orina y la bilis.

FARMACODINAMIA

El mecanismo de acción de la Nitaxozanida se basa en la presencia del grupo nitro en posición 5 que favorece la oxidación de ferredoxina, afectando e interfiriendo con la acción reductora de la enzima PFOR, enzima dependiente de oxígeno para la reacción de la transferencia de electrones, la cual es esencial para la obtención de energía en el metabolismo de las bacterias y protozoarios anaerobios (Figura 1).

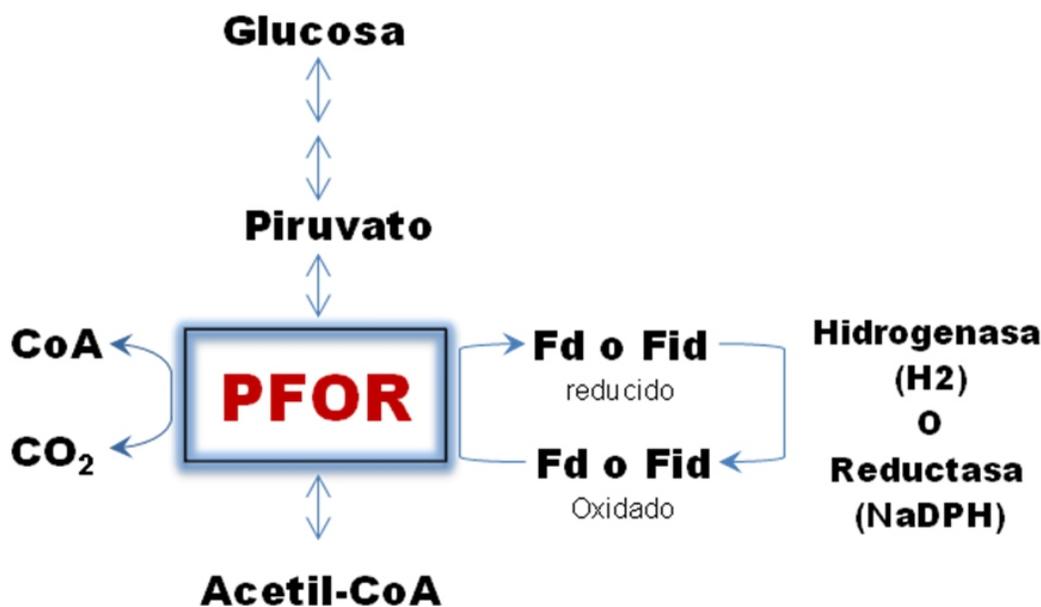


Figura 1. PFOR cataliza la descarboxilación oxidativa del piruvato en la producción de Acetilcoenzima A y CO_2 con ferredoxina (FD) o flavodoxina (Fid) que actúan como aceptores de electrones.

En el sitio activo de la PFOR se encuentra una molécula de pirofosfato de tiamina (TPP), esta participa en el proceso de óxido-reducción de piruvato a acetilcoenzima A. Por otra parte, la Nitazoxanida mantiene una similitud estructural con la TPP, donde se puede observar que tienen en común el anillo aromático (Ph), un anillo imidazólico y un espacio entre estos dos anillos. En la formación de piruvato a acetilcoenzima A participan la TPP, una lipoamida y la Coenzima A. Inicialmente, el piruvato en presencia de la enzima piruvato deshidrogenasa y la TPP forman el hidroxietil-TPP y bióxido de carbono. El hidroxietilpiruvato reacciona con la lipoamida llevando a la formación de la acetil-lipoamida, y esta última en presencia de Coenzima A

genera a la acetilcoenzima A. Participan el FAD y el NAD donde realizan la reducción de la lipoamida oxidada (Figura 2).

INTERACCIONES

No se han realizado estudios clínicos que excluyan específicamente la posibilidad de interacciones entre Nitazoxanida y otros productos médicos, únicamente se sabe que la Tizoxanida se liga en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas (>99.9%). Entonces debe tenerse precaución al administrar Nitazoxanida con otros fármacos de elevado porcentaje de afinidad por las proteínas plasmáticas, para evitar la competencia entre ellos.

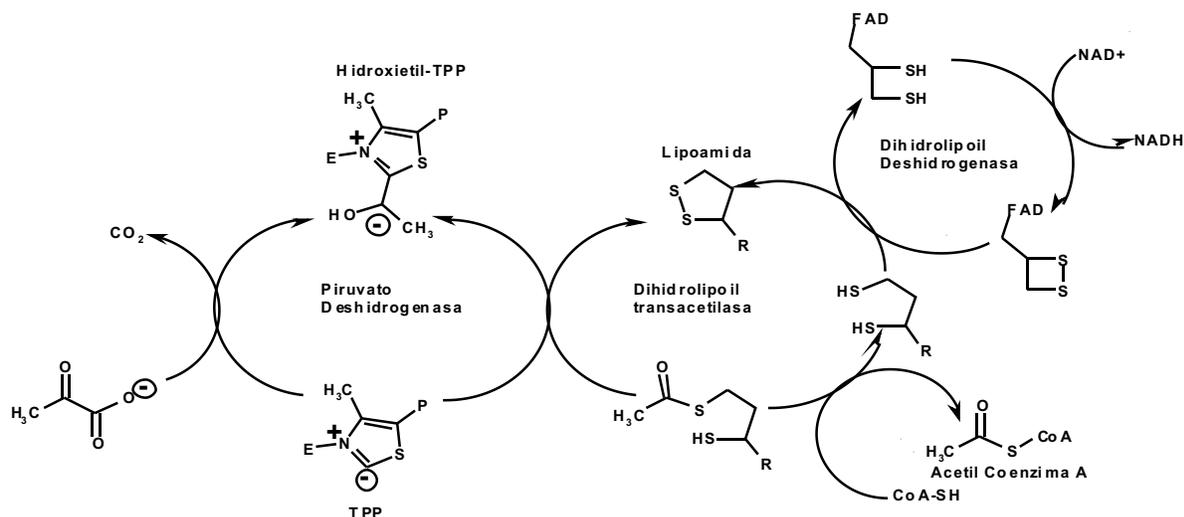


Figura 2. Formación de acetilcoenzima A a partir de piruvato utilizando el complejo enzimático de PFOR.

CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS

La Nitazoxanida está contraindicada en los pacientes que han presentado hipersensibilidad previa a este fármaco. Así mismo, no se ha realizado la medición de la seguridad de este fármaco en pacientes pediátricos menores de un año, mayores de 11 años y en adultos, ni para su uso durante el embarazo, de igual manera se desconoce si es excretada por la leche materna, por lo que se debe administrar con precaución a las mujeres en lactancia.

Entre los efectos secundarios que presenta la Nitazoxanida los más frecuentes son: dolor abdominal, diarrea, vómito y cefalea.

Con menor frecuencia se observa: náuseas, anorexia, flatulencia, aumento del apetito, crecimiento de las glándulas salivales (sistema digestivo); fiebre, infección, malestar (generales); incremento de la creatina (metabolismo); prurito, diaforesis (piel); alteración del color del globo ocular (órganos de los sentidos); rinitis (sistema respiratorio); mareo (sistema nervioso); y orina muy clara y transparente (sistema urogenital).

SOBREDOSIS, TOXICIDAD Y TRATAMIENTO

No existe información con respecto a la sobredosis con Nitazoxanida. En los estudios realizados se han administrado grandes dosis de Nitazoxanida (hasta 4000 mg) a voluntarios adultos sanos sin que se presenten efectos adversos significativos.

En caso de sobredosis, se debe realizar un lavado gástrico lo más pronto posible. Los pacientes deben someterse a observación y recibir tratamiento sintomático y de soporte.

REFERENCIAS

- Mégraud, F.; Occhialini, A.; Rossignol, J. F. Nitazoxanide a potential drug for eradication of *Helicobacter pylori* with no cross-resistance to metronidazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, 42(11), 2836-40.
- Rossignol, J.F.; Cavier R. New derivative of 2-benzamido-5-nitro thiazoles. *Chemical Abstracts*, 1975, 83, 28216.
- Anderson, V. R.; Curran, M. P. Nitazoxanide: A Review of its Use in the Treatment of Gastrointestinal Infections. *Drugs*, 2007; 67(13), 1947-1967.
- Diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM 2009. Edición 55, Editorial sistemas inter, pp 1122.
- Bailey, J. M.; Erramouspe, J. Nitazoxanide treatment for giardiasis and cryptosporidiosis in children. *Ann Pharmacotherapy*, 2004, 38, 634-640.
- Fox, L. M.; Saravolatz, L. D. Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40, 1173-1180.
- Musher, D. M. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43, 421-427.
- Anderson, V. R.; Curran, M. P. Nitazoxanide: a review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. *Drugs*, 2007, 67, 1947-1967.
- Hoffman, P. S.; Sisson, G.; Croxen, M. A.; Welch, K.; Harman, D.; Cremades, N.; Morash, M. G. Antiparasitic Drug Nitazoxanide Inhibits the Pyruvate Oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, Selected Anaerobic Bacteria and Parasites, and *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2007, 51(3), 868876.
- Silverman, R. B. The organic chemistry of enzyme-catalyzed reactions. Academic Press. First edition. E.U.A. 2000, pp. 321-356.

ENTRETENIMIENTO

ENIGMA QUÍMICO

El señor Martínez, químico, tiene seis frascos llenos de líquidos coloreados. Hay uno de cada color: rojo, anaranjado, amarillo, verde, azul y violeta. Sabe que algunos de estos líquidos son tóxicos pero no recuerda cuáles.

Sin embargo, si recuerda algunos datos. En cada uno de los siguientes pares de frascos hay uno con veneno y otro no.

- A. Los frascos violeta y azul.
- B. Los frascos rojo y amarillo.
- C. Los frascos verde y anaranjado.

Recuerda también que en estos otros pares de frascos hay uno con veneno y otro no.

- D. El frasco violeta y el amarillo.
- E. El frasco rojo y el anaranjado.
- F. El frasco verde y el azul.

Ah! Casi lo olvido, añade el Sr. Martínez, el líquido del frasco rojo no es venenoso.
¿Qué frascos tienen veneno?

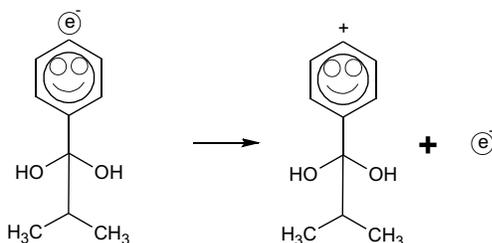


FRASES QUÍMICAS

Si no eres parte de la solución, entonces eres parte del precipitado...



Si quieres ser más positivo, pierde un electrón!!



¿Por qué los osos blancos se disuelven en agua?...



Por que son polares!!!

C
H
I
S
T
O
R
I
A



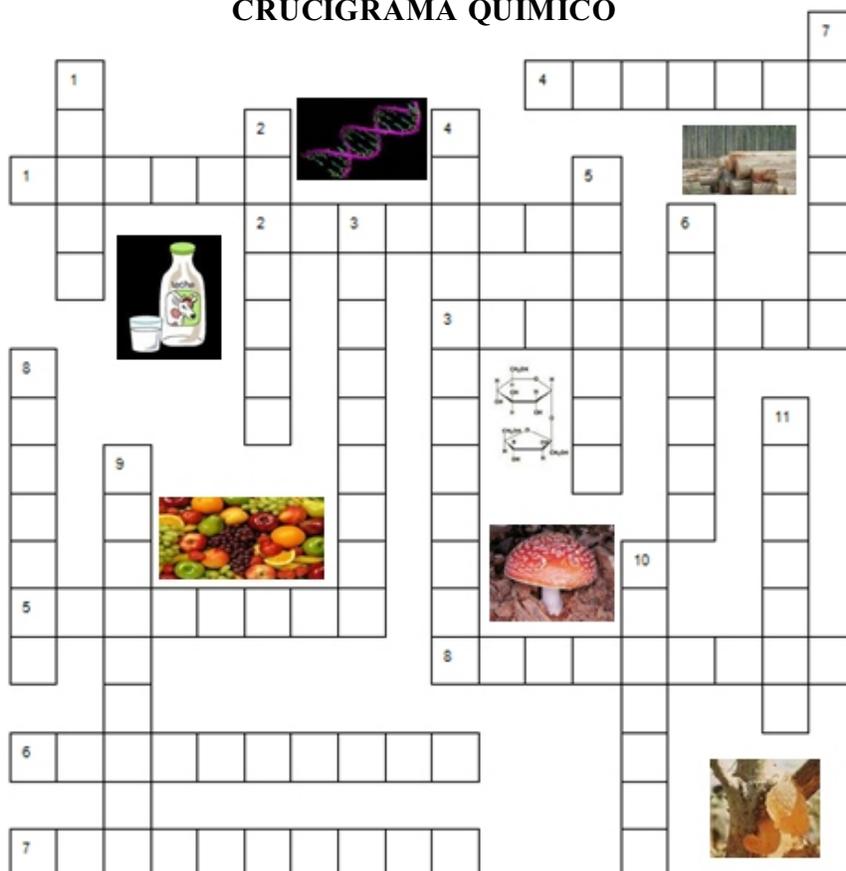
Un físico, un biólogo y un químico iban al océano por primera vez...

El físico ve el océano y estaba fascinado por las olas. Dijo que quería hacer algo de investigación en la dinámica del líquido de las olas, y caminó metiéndose al océano. Obviamente él se ahogó y nunca regresó.

El biólogo dijo que él quería hacer investigación en la flora y fauna dentro del océano y caminó dentro del océano. Él tampoco regresó.

El químico esperó un largo rato y después escribió la observación: **“El físico y el biólogo son solubles en agua.”**

CRUCIGRAMA QUÍMICO



VERTICALES

1. Prefijo que sirve para indicar presencia de carbohidratos.
2. Disacárido compuesto por un monómero de D-glucosa y uno de D-galactosa.
3. Es un disacárido que se origina por la isomerización de la lactosa en medios básicos.
4. Anormalidad provocada por un defecto de la enzima que cataliza uno de los pasos de la conversión de D-galactosa a D-glucosa.
5. Ganador del premio nobel por sus investigaciones sobre los carbohidratos y la vitamina C. Sr. Walter Norman...
6. Cuando dos monosacáridos se diferencian por la configuración de uno de sus carbonos asimétricos se conoce como...
7. Disacárido compuesto de dos monómeros de D-glucosa.
8. Principal fuente de energía de las células.
9. Ácido derivado de la oxidación del grupo COH terminal.
10. Homopolisacárido lineal formado exclusivamente por residuos de N-acetil-D-glucosamina ligados por enlaces $\beta(1-4)$.

11. Es un polisacárido lineal formado por 250-300 unidades de α -D-glucopiranososa, unidas exclusivamente por enlaces $\alpha(1,4)$.

HORIZONTALES

1. Pentosa importante en los seres vivos, pues es el componente del ácido ribonucleico y otras sustancias como los núcleos y el ATP.
2. Principal componente de las plantas formado por un número variable de cadenas de poliglucosa no ramificada.
3. Disacárido formado por dos unidades de D-glucosa a partir de una unión $\beta(1-4)$.
4. Monosacárido con cinco átomos de carbono.
5. Disacárido compuesto por un monómero de D-glucosa y uno de D-fructosa.
6. Ruta metabólica a través de la cual una molécula de glucosa se oxida a dos moléculas de ácido pirúvico.
7. Isómero de maltosa, pero posee una unión $\alpha(1,6)$.
8. Componente principal de la goma arábiga.



UADY

**FACULTAD DE
QUÍMICA**

“Luz, Ciencia y Verdad”

**Calle 41 No 421 Ex-terrenos “El Fénix”
C.P. 97150. Mérida, Yucatán
Tel.: (999)-922-57-11, 922-57-16
[Http://www.quimica.uady.mx](http://www.quimica.uady.mx)**