

Dissemination article:

## Drug Synthesis, from apothecaries to the big pharmacies

Milgreidi La-Porte , Ibelise Peña , Natasha Tellería-Mata\* , Magaly Henríquez   
Gerencia de Proyectos de Investigación, Desarrollo e innovación,  
Centro Nacional de Tecnología Química, Caracas, Venezuela.

Recibido: enero 2020;

Aceptado: marzo 2020.

Autor para correspondencia: N. Tellería e-mail: publicacionesgpidi.cntq@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3930506>

### Abstract

The history of medicines is part of the becoming of mankind and the history of medicine. Since it exists, the human being suffers, becomes ill and inevitably dies; from its beginnings nomadic hominids and sedentary farmers sought an explanation for the phenomena and a solution to their diseases. Initially, all medications were obtained from nature like plants, animals, minerals, fungi and microorganisms, but nowadays medicines can not only be obtained from natural sources, they can also be obtained from chemical synthesis and biotechnology. Regardless of the source they are obtained or the method used in its manufacture, a medicine is composed of one or several drugs (active ingredients) and excipients which together are used for treatment and prevention of diseases; but obtaining them is not a simple task, it takes time, years of research and effort from a large number of professionals in the area.

**Keywords:** Medicinal chemistry; chemical synthesis; drug; medicine; active ingredient.

Artículo de divulgación:

## Síntesis de medicamentos, de las boticas a las grandes farmacias

### Resumen

La historia de los medicamentos es parte del desarrollo de la humanidad y de la historia de la medicina. Desde que existe, el ser humano sufre, se enferma e ineludiblemente muere; desde sus comienzos los homínidos nómadas y los agrícolas sedentarios, buscaron una explicación a sus cambios corporales y una solución a estos males. Inicialmente, todos los medicamentos eran obtenidos a partir de la naturaleza, plantas, animales, minerales, hongos y microorganismos, pero actualmente los medicamentos no solo pueden obtenerse a partir de fuentes naturales, sino también a partir de síntesis química y biotecnología. Independientemente de la fuente que sean obtenidos o el método utilizado en su fabricación, un medicamento se compone de uno o varios fármacos (principios activos) y excipientes, los cuales en conjunto son utilizados para el tratamiento y prevención de enfermedades; pero la obtención de éstos no es una tarea sencilla, requiere tiempo, años de investigación y esfuerzo de un gran número de profesionales en el área.

**Palabras clave:** Química medicinal; síntesis química; medicamentos; fármacos; principio activo.

## 1. Antecedentes

Por siglos, el arte de curar estuvo signado por la magia, lo sobrenatural y lo empírico. El pensamiento mágico más acentuado en las tribus y las más antiguas civilizaciones, hicieron importante el poder de los conjuros y la influencia de los dioses sobre las pócimas. Curar era fuente de autoridad y prestigio, en general una tarea reservada a los sacerdotes y magos. Pero alguna curiosidad intelectual debió generar la observación de los animales que rehuían de las plantas venenosas, o que comían determinadas hierbas cuando sufrían de algún mal específico [1], esto posiblemente, fue la causa del conocimiento de los primeros remedios curativos, como afirma R. Prada en su artículo *¿De dónde proceden los medicamentos?* publicado en el portal Hablando de Ciencia (<http://www.hablandodeciencia.com/>). El permanente contacto con la naturaleza les permitía conocer las soluciones que ésta le brindaba, conocimiento, que se transmitía de generación en generación, según indica J. SantaMaría y M. Motero en su trabajo “Origen de los medicamentos” publicado en el portal del Consejo General de Colegios oficiales de Farmacéuticos de Madrid (<https://www.portalfarma.com.>). Poco a poco se le fueron adjudicando propiedades a algunas plantas, ya sea que se utilizaran las flores, corteza o raíces, apareciendo los primeros listados de preparados medicinales para unas enfermedades de diagnóstico tan confuso, como absurdas eran las indicaciones y la manera de aplicar esas hierbas [1]. La forma de administrar sus medicamentos era mediante cocimientos, emplastos, polvos secos, aceites, entre otros, muchas veces acompañados con conjuros, promesas o rezos [2].

El pensamiento científico, filosófico, no mágico se dio en Grecia y posteriormente en Roma. Estos pensadores cambiaron el rumbo de la medicina y quisieron organizar la historia natural, entre otras cosas con fines terapéuticos [1]. El estudio de los fármacos de origen natural, surgió, a raíz de la observación de la medicina popular, sobre todo de las plantas denominadas medicinales (J. SantaMaría y M. Motero). Las boticas habían sido una costumbre árabe y posteriormente se implementó en Europa, llevaban por nombre “Apothekes”, las cuales eran trastiendas donde se almacenaban hierbas, morteros



Figura 1: John Morgan, estadounidense pionero en educación de medicina quien promovió la práctica de los médicos y boticarios prescribiendo medicamentos en una botica.

Fuente: A Brief History of Pharmacy: Humanity’s Search for Wellness [3].

y otros elementos para interpretar las fórmulas magistrales de los médicos, muchos de ellos mismos, se encargaban de preparar los medicamentos [1], como la mostrada en la Figura 1.

En el siglo XIX se lograron verdaderos adelantos en la farmacología, con el sucesivo aporte de alcaloides procedentes de varias plantas [1], ya en esta época los químicos podían extraer y concentrar remedios tradicionales a base de plantas, dando lugar a tratamientos como la morfina y la quinina [4]. Esta tendencia de que todos los medicamentos procedían de la naturaleza [5] se mantuvo hasta finales de este siglo, pero con el desarrollo de la Química Orgánica, se abrió la puerta a nuevas posibilidades (R. Prada). En 1828, Friedrich Wohler sintetizó en un laboratorio el primer compuesto orgánico (úrea) [6] aporte con el cual se da inició a la síntesis química de sustancias con fines terapéuticos y consecuentemente al mundo de la farmacología.

## 2. ¿De dónde surge la industria farmacéutica?

La industria farmacéutica moderna tiene su origen en dos fuentes: Boticarios que pasaron a la producción de medicamentos obtenidos de la naturaleza, como la morfina, quinina y estricnina a mediados del siglo XIX y químicos que establecieron laboratorios de investigación y descubrieron aplicaciones médicas de sus productos. A principios del siglo XX, la aplicación de métodos similares a los sistemas animales dió como resultado el aislamiento de la epinefrina (adrenalina), la primera hormona que podría usarse como medicamento. Mientras tanto, la química orgánica sintética evolucionó como una disciplina industrial, especialmente en el área de la creación de colorantes derivados del alquitrán de hulla. Los químicos pronto modificaron los colorantes crudos y sus subproductos para hacerlos más efectivos como medicamentos. Los primeros productos de investigación continúan teniendo aplicación hoy en día [4]. El primer fármaco sintético fue la acetofenidina, comercializado en 1885 como analgésico por la empresa Bayer, bajo la marca Phenacetin o acetaminofén. En 1897 un químico de esta misma empresa, Félix Hoffmann, sintetizó ácido acetilsalicílico, comercializado mundialmente bajo el nombre aspirina [7].



Figura 2: Extracción de principios activos de fuentes naturales para la formulación de medicamentos. Por J. Tom, “Treating Viral Infections with Homeopathic Remedies”.

Fuente: <https://www.healthydietbase.com>

Actualmente, las tres vías principales de obtención de fármacos son la naturaleza, la síntesis química y la biotecnología. De la naturaleza se pueden obtener medicamentos a partir de plantas (ver Figura 2.), animales, microorganismos, bacterias y hongos. Por ejemplo, el Taxol es un agente quimioterápico que procede del árbol *taxus brevifolia*, una variedad del tejo [8]; la Morfina, es un agente analgésico que se obtiene del fruto inmaduro de la adormidera [9]; mientras que la penicilina, es una sustancia producida por el hongo *penicillium notatum* que actúa como antibiótico [10]. De origen animal, se encuentra la insulina empleada en el tratamiento de la diabetes que procedía del páncreas de vacas y cerdos hasta la década de 1980, cuando empezó a producirse mediante ingeniería genética en bacterias y levaduras. La heparina, usada como anticoagulante se utiliza en medicina para la disolución de trombos y se obtiene del intestino del cerdo y de pulmones bovinos. Por otro lado, una gran variedad de medicamentos proceden de microorganismos. La ergotamina, usada a veces en el tratamiento de la migraña por su acción vasoconstrictora, es otro alcaloide que procede del cornezuelo del centeno, un hongo parásito llamado *claviceps purpurea* que puede afectar a una gran variedad de cereales y hierbas, aunque su anfitrión más común es el centeno (R. Prada). Los productos tradicionalmente naturales han jugado un papel importante en el descubrimiento de drogas. De hecho, se estima que alrededor del 40% de todos los medicamentos son productos naturales o sus derivados semisintéticos [5].

## 3. Clasificación de los medicamentos y aspectos de interés

Los medicamentos usualmente son una mezcla de químicos. Dependiendo de la fuente de donde se obtenga el compuesto, los medicamentos pueden ser categorizados como naturales, sintéticos o semisintéticos [5]. Los sintéticos son aquellos obtenidos mediante síntesis química, esto se refiere a la construcción de moléculas complejas a partir de moléculas más simples mediante reacciones químicas en un laboratorio [11].



Figura 3: Alexander Fleming en su laboratorio del hospital St. Mary, Panddington, Londres.

Fuente: Brocker y Furgang [12]

Gran parte de los fármacos que conocemos se sintetizaron de dos maneras: por serendipia, o por la búsqueda de un compuesto con el efecto objetivo. La serendipia, o descubrimiento afortunado, se produce cuando, en realidad, el objetivo de la investigación es diferente al descubrimiento realizado, la podemos ejemplificar con el caso de Alexander Fleming y la penicilina. Con frecuencia, Fleming dejaba en su laboratorio platos o cápsulas con cultivos de bacterias durante semanas, como se puede visualizar en la Figura 3. Este hábito lo llevó a un gran descubrimiento. Una mañana se dió cuenta que un moho color gris-verdoso crecía en uno de los platos. Las bacterias que estaban al rededor de ese moho habían desaparecido, el moho era el *penicillium notatum* [12].

Pero antes de llegar a nuestras manos, los medicamentos requieren de un proceso de desarrollo, fabricación y acondicionamiento complejo, como menciona J. Maset y col., en el escrito “Como se fabrica un medicamento” en la página <https://www.cinfasalud.com>. El proceso de desarrollo de un medicamento, bien sea de origen natural, semisintético o sintético, es largo y requiere la intervención de especialistas en múltiples disciplinas, como química, biología, farmacología, entre otros, así como la realización de controles rigurosos, ya que se trata de un asunto de salud humana. Durante las primeras etapas del proceso de descubrimiento y desarrollo de un fármaco, los científicos tienen

que seleccionar los compuestos más prometedores (líderes o candidatos) para avanzar el estudio. Para hacer esto aíslan y purifican los compuestos líderes de sus diversas fuentes [5].

#### 4. ¿Qué es un medicamento?

Un medicamento es un compuesto utilizado para el tratamiento y prevención de enfermedades y está constituido por uno o varios principios activos y excipientes, que se presenta bajo una *forma farmacéutica* (inyectables, comprimidos, etc.). Además, ha superado una serie de controles analíticos (composición química, pureza, etc.) y farmacotoxicológicos (actividad, efectos secundarios, etc.) antes de ser comercializado [13]. Un fármaco o principio activo es una sustancia pura, químicamente definida, extraída de fuentes naturales (ver Figura 4) o sintetizada en el laboratorio, que posee acción biológica y que se puede aprovechar por sus efectos terapéuticos.



Figura 4: Medicamentos con distintas formas farmacéuticas: Jarabe, Comprimidos, tabletas, aceites. K. Kumar, en su publicación “What are the Different Forms of Drug Formulation?”

Fuente: <https://www.cognibrain.com>

En lengua castellana también se diferencia droga de fármaco, definiéndose ésta como cualquier materia prima de origen vegetal o animal, que contiene uno o varios principios activos y no ha sufrido manipulación, salvo para su conservación. Los excipientes son sustancias que carecen de actividad farmacológica y son empleados como

vehículo, conservador o modificador de algunas de sus características para favorecer eficacia, estabilidad, apariencia o aceptabilidad del principio activo, un ejemplo de excipientes son los emulsificantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes, aglutinantes, conservadores o preservantes y espesantes [14].

## 5. ¿Cómo se obtiene un medicamento?

Es una larga cadena en la que la obtención de las moléculas orgánicas es el primer e imprescindible eslabón en el caso de los medicamentos obtenidos mediante síntesis [15]. Una vez que se obtiene la molécula deseada que funcionará como componente o principio activo, se purifica (ver Figura 5) y el mismo se formula en diferentes presentaciones con sus respectivos excipientes (J. SantaMaría y M. Motero).



Figura 5: Laboratorio Químico

Fuente: Anderson [17].

Posterior a esto se realizan los siguientes estudios: Ensayos Pre-clínicos, donde se realizan ensayos de laboratorio in vivo, estudios respecto a la formulación, farmacología y toxicología. Luego, siguen los ensayos clínicos (siempre y cuando el medicamento haya superado satisfactoriamente los ensayos anteriores) los cuales constan de tres fases, en las que se administra a pacientes voluntarios donde se evalúan las propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción), efectos secundarios, dosis, efectos deseados, efec-

tividad, eficacia y mecanismo de acción. Si el medicamento supera todas las fases y es aprobado por la autoridad sanitaria, éste puede ser producido a gran escala para luego ser comercializado. Posteriormente, se mantiene la vigilancia de los efectos adversos en los pacientes a largo plazo, en lo que se denomina fase de post-comercialización. Una vez que han pasado alrededor de 10 años, la patente bajo la cual el medicamento estaba protegido, expira y el laboratorio fabricante pierde los derechos del mismo, convirtiéndose en un medicamento genérico y puede ser comercializado con el nombre del principio activo, sin identificarse con una marca comercial [16].

La necesidad de acelerar el proceso de obtención de estas moléculas, como una manera de reducir el tiempo de desarrollo de un medicamento, ha llevado a la creación de estrategias originales, generalmente englobadas en lo que se conoce como química combinatoria [15]. Los compuestos típicamente son generados en laboratorios mediante química combinatorial, una técnica por la cual millones de moléculas son creadas de partes más pequeñas [5].

Por otro lado, el último gran avance en el campo farmacéutico lo constituyen los medicamentos biotecnológicos o biofármacos, obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética, representando una nueva clase de medicamentos de origen biológico. Con este tipo de técnicas se produce actualmente insulina, hormona del crecimiento, eritropoyetina, interferones, anticuerpos monoclonales, vacunas, antivirales, entre otros, que se utilizan para tratar enfermedades como la diabetes, anemia, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, hemofilia, diversos tipos de tumores y enfermedades infecciosas.

A lo largo de los años hemos presenciado una profunda evolución de los medicamentos, que comenzaron siendo oraciones o rezos, siguieron siendo herbales hasta llegar a magistrales más simples y finalmente los específicos actuales. En los últimos años, entramos rápidamente en el terreno de los productos biotecnológicos y terapias génicas. Sin embargo, al mismo tiempo, hay un lento regreso hacia los principios naturales [16]. Los medicamentos han sido esenciales en la historia del hombre, contribuyendo a mejorar sustancialmente su calidad y esperanza de vida, combatiendo y previniendo las enfermedades, prolongando la vida,

retrasando los efectos de algunas enfermedades o reduciendo la gravedad de las dolencias [2] y aunque actualmente disponemos de un amplio arsenal terapéutico, su potencialidad, sin embargo, se encuentra en riesgo, por lo que está en nosotros utilizarlos de manera racional y sustentable [18].

## 6. Conclusiones

El desarrollo de la farmacología trajo consigo un sin fin de beneficios en el mundo de la ciencia desde sus inicios hasta la actualidad, comenzando por la formación de diversos profesionales en el área y la incorporación al sistema sanitario de nuevos recursos. Aunque la síntesis de nuevos fármacos no es un tarea sencilla y requiere de varios años, numerosos investigadores se encuentran constantemente trabajando en esto para poder brindar a la población medicamentos que permitan prevenir, contrarrestar o disminuir diversos tipos de patologías.

## Referencias

- [1] A. Jácome. *Historia de los medicamentos*. Academia Nacional de Medicina, Bogota, segunda edición, 2008.
- [2] X. Enríquez and L Cosme. Uso de las plantas medicinales. *Revista Intercultural*, pages 24–26, 2008.
- [3] B. Zebroski. *A Brief History of Pharmacy: Humanity's Search for Wellness*. Routledge Taylor & Francis Group, 2016.
- [4] A. Daemmrich and M. Bowden. Emergence of Pharmaceutical Science and Industry: 1870–1930. *Chemical Engineering News*, 83(25), 2005.
- [5] M. Lahlou. The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 4(3A):17–31, 2013.
- [6] A. Martini. *The Renaissance of Science: The Story of the Atom and Chemistry*. Abbott Communication Group, Maintland, 2014.
- [7] L. Molina. *Síndrome Dr. House*. GD publishing Ltd. & Co KG, Berlín, 2016.
- [8] M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, and A.T. McPhail. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, 93(9):2325–2327, 1971.
- [9] L.L. Christrup. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 41(1):116–122, 1997.
- [10] C.E. Coulthard, R. Michaelis, W.F. Short, G. Sykes, G.E.H. Skrimshire, A.F.B. Standfast, J.H. Birkinshaw, and H. Raistrick. Notatin: an anti-bacterial glucose-aerodehydrogenase from *penicillium notatum westling* and *penicillium resticulosum* sp. nov. *Biochemical Journal*, 39(1):24–36, 1945.
- [11] M. Kowalski and J. Makowska. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity : safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treatments in Respiratory Medicine*, 5(6):399–406, 2006.
- [12] S. Brocker and K. Furgang. *Medicos Pioneros*. Benchmark education, Guanghou, 2011.
- [13] R. Clarimunt, M. Cabildo, C. Ecolástico, J. Jiménez, and D. Gutiérrez. *Fármacos y medicamentos*. Editorial UNED, Madrid, 2015.
- [14] N. Mendoza. *Farmacología médica*. Editorial Médica Panamericana, Mexico,DF, 2008.
- [15] R. Furlán and E. Mata. *Química Combinatoria. Metodologías relacionadas con la generación de diversidad molecular*. Fondo de Cultura Económica, 2012.
- [16] G. González and C. De la Puente. *Medicamentos: Salud, política y economía*. Ediciones ISALUD, Buenos Aires, primera edición, 2005.
- [17] C. Anderson. Opinions Divided on Proposed FDA LDT Regulations. *Clinical OMICs*, 2(1):16–18, 2015.
- [18] J. Erreclade. La evolución del medicamento en la historia. *Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria (ANAV)*, LXIII:327–342, 2009.