

Revisión bibliográfica

Una visión histórica en el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales

An historical vision in the development of drugs from natural products

Ana María Mesa Vanegas

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Colombia.

Resumen

En la actualidad, la mayoría de los fármacos originados a partir de las plantas siguen teniendo una posición destacada pese al increíble desarrollo de la síntesis, la química combinatoria y los procesos biotecnológicos de fermentación microbiana. La presente revisión, se enmarca en describir como un número importante de compuestos naturales de estructura diversa y aislados de fuentes vegetales se han considerado como líderes potenciales en el tratamiento de enfermedades, además de que su modificación estructural ha conducido a compuestos con una actividad farmacológica con altas expectativas terapéuticas.

Abstract

At present, most of the drugs originated from plants continue to have a prominent position despite the incredible development of synthesis, combinatorial chemistry and biotechnological processes of microbial fermentation. The present review describes how a significant number of naturally occurring compounds of diverse structure isolated from plant sources have been considered as potential leaders in the treatment of diseases, in addition to that their structural modification has led to compounds with an activity Pharmacological treatment with high therapeutic expectations.

Palabras clave: fármacos, productos naturales, **Key words:** drugs, natural products, pharmacology. farmacología.

Correspondencia:

Ana María Mesa Vanegas
Calle 67, número 53-108
A.A 1226
Medellín, Antioquia, Colombia
Teléfono: +57 4 219 8332
Correo electrónico: amaria.mesa@udea.edu.co

Fecha de recepción: 23 de marzo 2017

Fecha de recepción de modificaciones: 26 de septiembre de 2017

Fecha de aceptación: 12 de mayo de 2017

Introducción

Durante milenios las especies vegetales se han constituido como la principal fuente de medicamentos para tratar distintas enfermedades y en la actualidad son objeto de estudio en diferentes áreas del conocimiento científico, debido a sus aplicaciones y usos.¹ En el siglo XX muchos fármacos fueron desarrollados a partir de fuentes naturales, particularmente de las plantas. Hoy, muchas enfermedades son tratadas gracias al descubrimiento de compuestos a partir de las plantas, lo que evidencia que estas juegan un papel significativo en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.²⁻⁵

La mayoría de los fármacos originados a partir de las plantas siguen teniendo una posición destacada pese al increíble desarrollo de la síntesis, la química combinatoria y los procesos biotecnológicos de fermentación microbiana.⁶ Gran parte de estos procesos son inspirados gracias al estudio y descubrimiento de moléculas de interés en las plantas, lo que se ha convertido en una verdadera intervención para cambiar el curso de la enfermedad o para prevenir la aparición de esta.⁷ Las plantas superiores son una fuente de millones de moléculas, con una gran variedad de estructuras diferentes que pueden presentar funciones específicas para las plantas, pero que también pueden tener actividades farmacológicas útiles para la sociedad.⁸ La síntesis total ha sido motivada e inspirada por las extraordinarias moléculas que genera la naturaleza y en algunos casos se han complementado los saberes para confirmar las estructuras químicas mediante la asignación correcta de la estereoquímica e incluso se ha convertido en una plataforma para el descubrimiento e invención de nuevas tecnologías sintéticas con estrategias de escalamiento y manufactura de moléculas novedosas con potenciales biológicos para el uso del ser humano.⁹

Un extracto vegetal de una planta puede contener muchos metabolitos secundarios con variaciones estructurales muy diferentes que representan un depósito de moléculas farmacológicas a ser descubiertas.¹⁰⁻¹¹ La estructura molecular es una característica única de cualquier sustancia,¹² por lo que la identificación completa de la estructura molecular de una sustancia por técnicas espectroscópicas de alta resolución como la espectroscopia infrarroja (IR), la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y la espectrometría de masas (MS) entre otras, asegura que sus propiedades físicas, químicas, biológicas y farmacológicas son correctas, lo cual es esencial para el desarrollo de nuevos fármacos o nuevos productos fitoterapéuticos¹³ y debido a que la naturaleza nos brinda sustancias novedosas, es sumamente valioso evaluar tantos productos naturales como sea posible con el fin de encontrar plantillas estructurales para el desarrollo de nuevos fármacos.

En este sentido, la historia de los fármacos y su estrecha relación con las plantas hace parte del devenir del hombre y de la historia de la medicina. En las tribus y en las más antiguas civilizaciones, el poder de curar era fuente de autoridad y de prestigio, tarea reservada únicamente a los sacerdotes, chamanes y magos.¹² La curiosidad del uso de las plantas pudo haberse originado por la observación de animales que reunían plantas, o que comían determinadas hierbas cuando sufrían de algún mal específico. Poco a poco se fueron señalando propiedades a las plantas, ya fuesen de sus flores, cortezas o raíces, surgiendo así los primeros registros del uso de hierbas para dolencias o malestares. La presente revisión, se enmarca en describir como un número importante de compuestos naturales, de estructura diversa, aislados de fuentes vegetales considerados como líderes potenciales en el tratamiento de enfermedades, además de que su modificación estructural ha conducido a compuestos con una actividad farmacológica con altas expectativas terapéuticas.

Registros antiguos de usos de plantas

Los registros más antiguos del uso de las plantas inician con la farmacia China alrededor de 2100 a.C., con Shen Nung padre de la medicina y la agricultura, el cual fue un emperador que buscó, probó e investigó el valor medicinal de cientos de hierbas, cortezas y raíces traídas de los campos, pantanos y bosques de la China, escribiendo la primera “pluma T-Sao” a base de 365 hierbas.¹⁴ Dentro de las plantas medicinales conocidas por Shen Nung está la podofilina (*Podophyllum hexandrum*), el ruibarbo (*Rheum rhabarbarum*), el opio (*Papaver somniferum*), Aconitum ó acónito (*Aconitum napellus*), el ginseng (*Panax ginseng*), el ginkgo (*Ginkgo biloba*), el estramonio (*Datura stramonium*), la corteza de canela (*Cinnamomum zeylanicum*), el antimalarico *Artemisia annua*, la marihuana (*Cannabis sativa*), diferentes clases de té y la efedra (*Ephedra sinica*). Por otra parte, existen registros egipcios en el “Papiro Ebers” que datan del año 1500 a.C.,^{15,16} en donde se incluye una colección de 800 recetas con hierbas, mencionando aproximadamente 700 medicamentos. Allí, se iniciaron simples dispensadores de hierbas que tuvieron auge entre los árabes, civilización donde aparecieron también los primeros recetarios, listados de medicinas o primitivas farmacopeas. En Europa, los griegos y romanos se iniciaron con el estudio científico de las plantas medicinales, durante muchos siglos los herbolarios transfirieron los conocimientos teóricos y experiencias prácticas sobre las plantas medicinales para las próximas generaciones.¹⁷ Teofrasto (300 a.C.), filósofo y científico natural griego de la antigüedad, llamado el “padre de la botánica” es reconocido por sus observaciones y escritos relacionados con las cualidades medicinales de las hierbas, incluso a la luz de los conocimientos actuales descubriendo las propiedades de la belladona junto con otras

plantas reconocidas.¹⁸ Así mismo, Hipócrates y Galeno (130-200 d.C.), aprendieron a manejar sus propios medicamentos, preparados en algunas trastiendas o “boticas”.

A finales del siglo VIII, los árabes, establecieron las primeras farmacias privadas con el desarrollo de jarabes, dulces, conservas, aguas destiladas y líquidos alcohólicos a partir de las hierbas. El uso de las hierbas se conservó en la Edad Media a través de los monjes copistas y cultivadores que reunieron hierbas en simples campos o en los jardines hasta el siglo XII. Los jarabes a partir de hierbas se prepararon según la farmacia para el beneficio de los enfermos y heridos. Por otra parte, el descubrimiento de América abrió un nuevo mundo a la medicina natural con la llegada de la quina, la coca y el tabaco, lo que conllevó a la aparición de textos fundamentales de farmacología sobre las virtudes de dichas hierbas. El suco farmacéutico Scheele preparó el camino para el aislamiento de los ácidos orgánicos a partir de las plantas y demostró la importancia de una nueva clase de sustancias orgánicas denominada alcaloides. Con la morfina aislada por Sertürner y con unos doscientos alcaloides identificados al promediar el siglo XIX, la farmacia empezó a diferenciarse de la medicina.¹⁹ Los pioneros de la industria farmacéutica empezaron a abrir sus boticas, y a pensar comercialmente en la producción y distribución de medicamentos. Christopher Marshall, un inmigrante irlandés, estableció su botica en Filadelfia en 1729, este pionero de la empresa farmacéutica se convirtió en un líder de la tienda minorista, el núcleo de la industria química a gran escala, un depósito de suministros importantes durante la revolución.¹¹ La investigación de las hierbas y sus potencialidades biológicas comenzaron con Claude Bernard, el padre de la medicina experimental, quien sentó las bases de los ensayos en modelos animales y que junto con Louis Pasteur (1822–1895) revolucionó el concepto de los anti-infecciosos con el descubrimiento del mundo de los microorganismos y el uso de las vacunas.²⁰ Estos y muchos otros como Horace Wells, William Morton y John Warren con el descubrimiento de la anestesia; Joseph Lister y Ignaz Semmelweis con la introducción del término de antisepsia, Frederick Grant Banting, Charles Herbert Best, James Bertrand Collip, John Macleod y sus descubrimientos de la insulina;²⁰ Fritz Haber, Carl Bosch y la síntesis del amoníaco a partir de hidrogeno y nitrógeno atmosférico;²¹ Charles Goodyear con el descubrimiento la vulcanización del caucho que dio lugar a la formación del látex y Friedrich Hofmann con la síntesis de tan importante material;²² Adolf von Baeyer, August Wilhelm Hofmann, William Henry Perkin con la química de los colorantes;²³ Adolf Butenandt con el descubrimiento de las hormonas sexuales²⁴ y Alexander Fleming con la penicilina dieron un giro espectacular a la terapéutica y a la farmacología.²⁵ Algunos empresarios

comprendieron la utilidad de la investigación, de la industrialización y de la tecnología, además de la creación de las redes de conocimiento y distribución. Los remedios secretos dieron paso a la producción en la posguerra de cantidades industriales de penicilinas, aspirinas, corticoides, antiácidos y demás medicamentos. A partir de la artesanal fabricación de las antiguas píldoras se llegó a las modernas bibliotecas de moléculas almacenadas en computadores, a la manipulación de sus estructuras para acercarse a los medicamentos ideales, y por último a los estudios clínicos, bioéticos y a los entes reguladores.²⁶ La revolución del medicamento pertenece indudablemente al siglo XX, donde se desarrollaron los agonistas y antagonistas de receptores, antibióticos, antivirales, psicofármacos, vitaminas, hormonas, agonistas y antagonistas del sistema neurovegetativo, bloqueadores e inductores enzimáticos, antimetabólicos, antiinflamatorios, antihistamínicos, entre muchos otros (Figura 1).²⁷

Fármacos relevantes en la historia

Ejemplos históricos y de gran importancia en el descubrimiento y desarrollo de un fármaco fue la aspirina® (ácido acetilsalicílico), una molécula ilustrativa que nos muestra cómo las propiedades medicinales de los productos naturales pueden ser optimizadas y llevadas a ser medicamentos.²⁸ Hace 3,500 años, los antiguos egipcios recomendaban preparaciones herbales de salicina como un remedio para el reumatismo y los dolores de espalda. Hipócrates, padre de la medicina recomendaba extractos del árbol del sauce o salicina (*del latín Salix*, familia *Salicaceae*) para tratar los dolores, la fiebre y los partos. Este uso trascendió desde Europa y Asia hasta América del norte.²⁹ En 1763, Eduard Stone publica por primera vez como se administró en 50 pacientes que tenían fiebre, el extracto pulverizado de la corteza del sauce en agua, té y cerveza, este estudio se consolidó como el primer ensayo clínico realizado en pacientes. Aunque se desconocía el principio activo del árbol del sauce, no fue hasta el siglo XIX con el desarrollo de la química, que se descubrió la salicina, un compuesto amarillo, aislado y purificado del sauce americano en 1828 por el profesor de farmacia Johann Andreas Buchner, posteriormente en 1838 el químico italiano Raffaello Piria hidrolizó la salicina generando como productos; azúcar y un compuesto fenólico denominado saligenina, posteriormente oxidó el grupo hidroximetil del fragmento fenólico de la saligenina para dar el ácido salicílico (Figura 2).³⁰

Pese a este descubrimiento, aun se continuaban usando las preparaciones para tratar las dolencias a partir de una variedad de plantas como *Gaultheria americana* (*Gaultheria procumbens*), reina de los prados (*Filipendula ulmaria*) y la más común, el árbol del sauce (*Salix alba*), todas estas contenían porcentajes desconocidos de la salicina.³¹ No fue

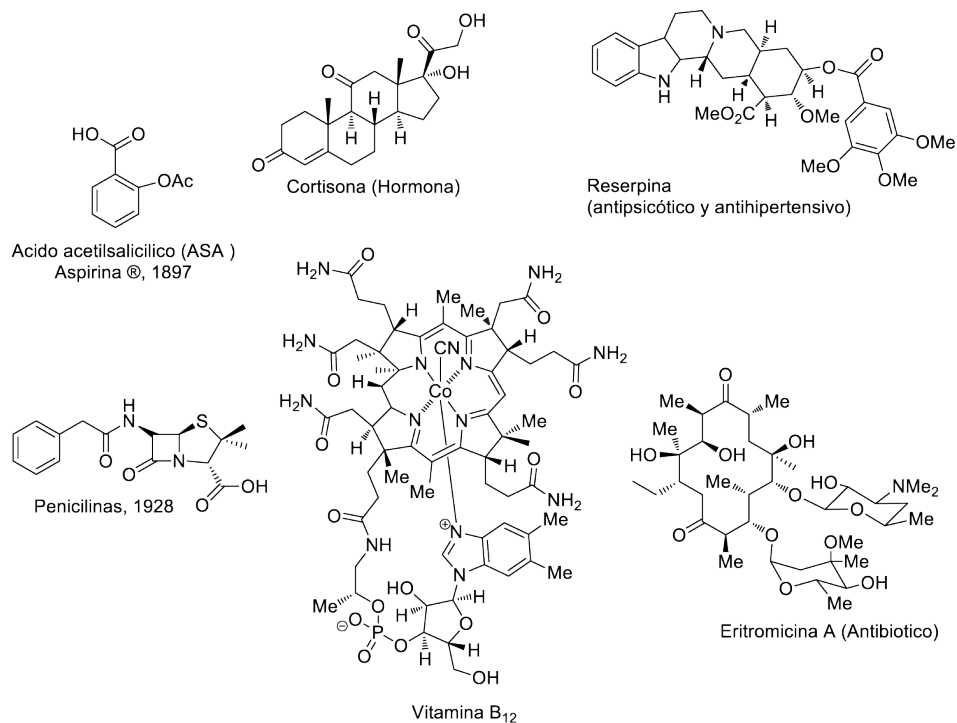


Figura 1. Algunos fármacos desarrollados al finalizar el siglo XX.

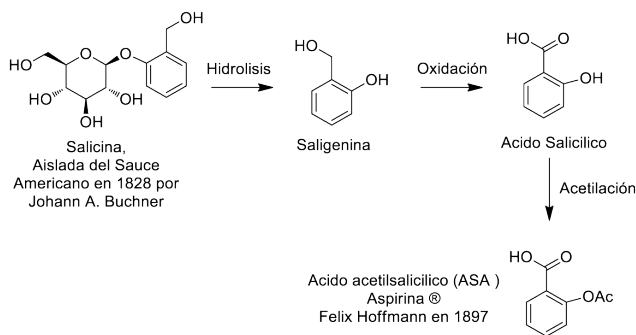


Figura 2. Descubrimiento de la Aspirina®.

hasta 1859, en el cual, el químico sintético Hermann Kolbe propone la primera síntesis del ácido salicílico, el cual fue ampliamente industrializado, sin embargo, este compuesto no era muy efectivo y presentaba efectos secundarios.³²⁻³³ La compañía Bayer, modificó la estructura del ácido salicílico obteniendo una gran variedad de derivados y evaluando su efecto con el fin de optimizar su eficacia y disminuir los efectos adversos, este proceso fue llamado posteriormente como estudios de relación estructura actividad (SAR).³⁴ En 1897, el químico orgánico Félix Hoffmann sintetizó un compuesto cristalino llamado ácido acetilsalicílico (ASA) con alto grado de pureza y libre de muchos efectos secundarios, este compuesto fue denominado Aspirina®.³⁵

Sin embargo, pese a los millones vendidos de este fármaco en el siglo XIX, aun se desconocía su modo de acción, lo que motivaba grandes investigaciones en el estudio y conocimiento de los mecanismos de inflamación en el cuerpo.³⁶ En 1935 el médico suizo Ulf Svante vonEuler-Chelpin descubrió las prostaglandinas las cuales fueron completamente caracterizadas en 1962 y se determinaron como hormonas locales que constituyen una familia de mediadores celulares, con efectos diversos. La Aspirina® y sus derivados pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición del enzima ciclooxigenasa (COX). El entendimiento de este mecanismo permitió el diseño de otros fármacos como el acetaminofén (Paracetamol) y el ibuprofeno (Advil®) (Figura 3).³⁷

Es así como la historia de la Aspirina®, un fármaco que ha perdurando a través de los tiempos, provee un clásico ejemplo del descubrimiento y optimización de un candidato natural (producto natural) que ha sido ampliamente estudiado, sintetizado y escalado industrialmente.

Por otra parte, en 1947 el científico, sir Robert Robinson, recibe el premio Nobel por su investigación en productos naturales de importancia biológica, especialmente en alcaloides.³⁸ Su principal interés era el estudio de las plantas coloreadas donde los principales componentes presentes en

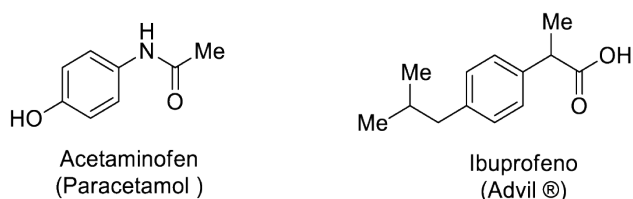


Figura 3. Estructuras del acetaminofén y el ibuprofeno.

las flores eran las antocianinas. Posteriormente su interés se centró más en el estudio de compuestos a partir de productos naturales con propiedades medicinales como los alcaloides.⁹ El cual en 1946, fue el responsable de resolver el enigma de elucidar correctamente la estructura de la morfina de las veinte estructuras propuestas.³⁹ Sin embargo, su trabajo más brillante fue la síntesis total de la tropina, un alcaloide clave, miembro de los alcaloides tropánicos aislado de las especies *Atropa belladonna* (belladona), *Datura stramonium* (estramonio) e *Hyoscyamus niger*; entre otras especies de Solanaceae, además de encontrarse en otras familias como Erythroxylaceae y Convolvulaceae.^{40,41} La tropinona, el principal componente de estas plantas fue considerado como un alcaloide esencial y precursor para la síntesis de los alcaloides tropánicos, entre los más relevantes: la escopolamina, atropina, tropacocaina,

hiosciamina y cocaína, todas estas con propiedades estimulantes y analgésicas^{8,42} (Figura 4).

Muchos de estos compuestos son empleados como depresores del sistema nervioso central (SNC) dado que su mecanismo de acción se centra en el antagonismo de receptores de acetilcolina, por eso, son empleados en forma de parche, para tratar las náuseas, el mareo por movimiento, y con menos frecuencia en los tratamientos de los síntomas de Parkinson y en la anestesia.⁹

Otro de los fármacos que ha impactado a la humanidad es la morfina, aislada de la planta que perturba el sueño; conocida como la adormidera o “planta del opio” cuyo nombre científico es *Pavaver somniferum* (Papaveraceae), este compuesto alivia los dolores intensos pero rápidamente induce dependencia y adicción. Se emplea como analgésico pero también se convirtió en una de los medicamentos de abuso. Este, es uno de los más poderosos analgésicos pero también es un narcótico que suprime el sistema nervioso central (SNC). La mezcla de constituyentes presentes en las cápsulas de *Pavaver somniferum* denominada opio se encuentran entre el 4 y 21 % por masa, con codeína siendo el segundo metabolito más abundante (0.8-2.5 %).⁹ Además, el opio también contiene otros componentes como la papaverina,

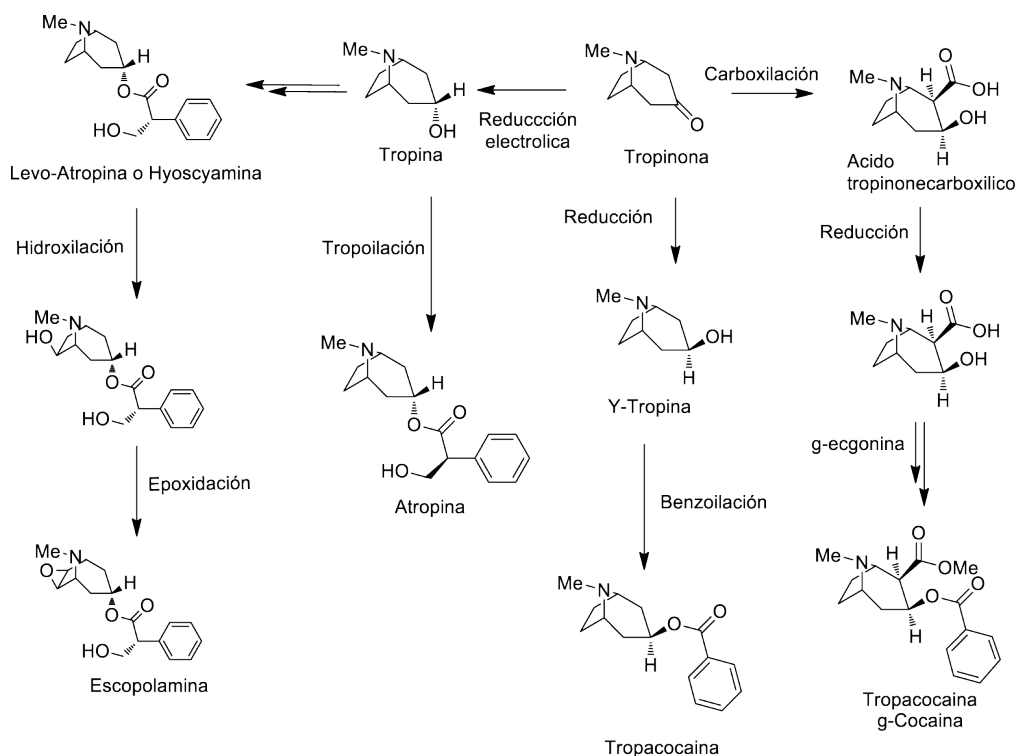


Figura 4. Tropinona y compuestos relacionados.

un relajante muscular, el cual, es el precursor de la morfina y la codeína.⁴³

En la antigüedad, muchas civilizaciones consumieron opio, los papiros del antiguo Egipto informaban del uso de esta planta como medicinal para tratar las dolencias y los cólicos de los niños. A principios de siglo IV los griegos describieron como colectar el opio, sin embargo en la edad media el opio se popularizó en la China y la India donde fueron comercializados tónicos de soluciones de opio, pero dado que presentaba sensaciones de euforia y adicción, se utilizó ampliamente con usos placenteros cuyos potenciales consumidores iban desde altas clases sociales, reconocidos poetas, hasta presidentes como George Washington.⁴⁴ Luego el opio, se categorizó como un problema social y fue prohibido antes de que el número de adictos aumentara. Posteriormente, el opio desencadenó una guerra de poderes entre China y Gran Bretaña a mediados del siglo XIX. El principal componente de esta planta fue aislado entre 1803 y 1806, por el químico Friedrich Adam Sertürner quien realizó un aislamiento en secuencia hasta el aislamiento de una sustancia cristalina blanca originalmente llamada morphium, en honor al dios griego de los sueños Morfeo y posteriormente denominada morfina.⁴⁵ Consecutivamente, en 1853 fue empleada en forma inyectable para dolores intensos y fuertes, después se fue desarrollando un derivado menos adictivo que fue la codeína (morfina metilada) identificada como constituyente del opio en 1832. Más adelante, el científico británico C.R. Alder combinó la morfina con

varios ácidos generando la tetracetilmorfina, ahora se sabe que es la diacetilmorfina o heroína, la cual se comercializó y fue un auge en la primera guerra mundial, comenzó a desaparecer en el mercado a mediados de 1920 por problemas de adicción asociados a la heroína, por lo que posteriormente investigaciones dieron origen a la meperidina y a la metadona (Figura 5).⁹

La morfina, fue conquistando a los investigadores químicos por su síntesis y posteriores estudios para mejorar sus efectos adversos. Con el estudio sintético de esta molécula se desarrollaron las reacciones Diels-Alder y las reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio.⁴⁶ La síntesis total de la morfina proporcionó el final de la historia de esta increíble molécula, que ha impactado durante tanto tiempo a la humanidad.

Por otra parte, investigaciones de fármacos contra el cáncer son los más estudiados actualmente, debido a la gravedad de la enfermedad y a las altas tasas de mortalidad que presenta. En el año 2008 se estimó que 7.6 millones de personas murieron de cáncer en todo el mundo y aproximadamente el 70 % de las muertes por cáncer se produjeron en países de bajos y medianos ingresos, se estima que 84 millones de personas morirán en los próximos 10 años a causa de esta enfermedad si no se toman las medidas necesarias para prevenirlo.⁴⁷ Una gran cantidad de trabajos en esta área se enfoca en la búsqueda de compuestos activos a partir de los productos naturales.⁴⁸

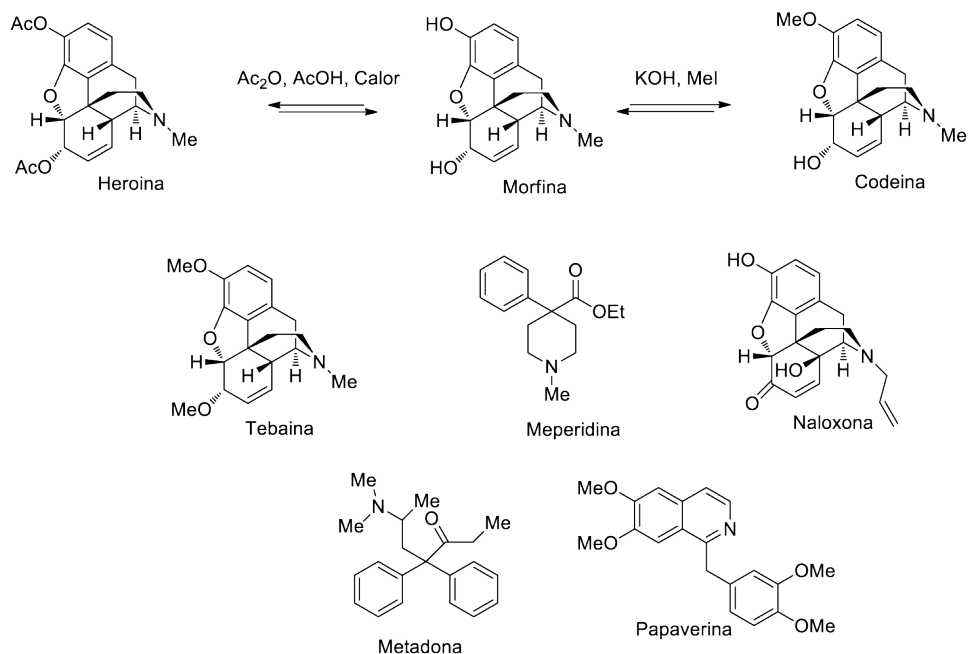


Figura 5. Derivados de la morfina.

Se estima que más del 60 % de los medicamentos aprobados contra el cáncer son de origen natural.⁴⁹

La historia del anticancerígeno llamado Taxol® demuestra el avance en diferentes campos de la ciencia y la tecnología. En 1958 en un programa patrocinado por el instituto nacional del cáncer (National Cancer Institute, NCI) en Estados Unidos, se encargó a botánicos del Departamento de Agricultura coleccionar muestras de más de 30,000 plantas y comprobar las propiedades anticancerígenas de cada uno de los extractos y a partir de los cuales se aislaron y evaluaron aproximadamente 110,000 compuestos. Arthur S. Barclay, uno de los botánicos, coleccionó ramas, tallos y corteza del Tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* (Taxaceae) en un bosque cercano al Monte Saint Helens y en 1963, Monroe E. Wall descubrió que las extracciones realizadas de la corteza poseían cualidades antitumorales, comenzando a revelar los tesoros escondidos del árbol del tejo.⁵⁰ Wall *et al.*, aislaron y purificaron los componentes principales para pruebas anticancerígenas y en 1967 el equipo consiguió aislar el principio activo y anunció su descubrimiento en la reunión de la Sociedad Química Americana en Miami Beach, Florida, EUA. Publicaron los resultados de la estructura química caracterizada por cristalografía de rayos X denominada Paclitaxel en la revista *Journal of the American Chemical Society* en 1971.⁵¹ Robert Holton, posdoctoral de la Universidad de Stanford notó que un Tejo de 13 metros de altura y con 200 años de edad sólo proporciona medio gramo de paclitaxel. El suministro de este medicamento fue muy limitado y sus aplicaciones se extendieron a cánceres ginecológicos. El grupo de Holton perfeccionó un método para convertir la 10-deacetilbaccatina en paclitaxel (Taxol®), un compuesto relacionado que se encuentra en varias especies no amenazadas del “Tejo del Pacífico” y que podía ser cosechado sin destruir el árbol.⁵²⁻⁵⁴ Posteriormente, el Paclitaxel fue comercializado por Bristol-Myers Squibb en 1993 con el nombre de Taxol® para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado. Las ventas

anuales llegaron en el año 2000 a 1600 millones de dólares (Figura 6).

Desde entonces se ha aprobado el Taxol® como tratamiento para el cáncer de mama avanzado y en casos de cáncer de pulmón, lo que ha permitido que más de un millón de personas se beneficiaran con este compuesto. En 1979, Susan B. Horwitz *et al.*, reportaron en la revista *Nature* que el Taxol® poseía la característica de unirse a la tubulina, estabilizando e inhibiendo la formación de microtúbulos.⁵⁵ La tubulina es una proteína específica del ciclo celular dado que los microtúbulos son componentes del huso mitótico y el cinetocoro que son necesarios para transporte celular y la separación de los cromosomas durante la división celular.⁵⁶

Igualmente, los alcaloides bisindólicos, vinblastina y vincristina, de la chavelita vincapervinca de Madagascar (*Catharanthus roseus*, Apocynaceae), tienen un gran valor en el tratamiento del cáncer, en especial de la leucemia. La Vinblastina fue aislada por Robert Noble y Charles Thomas Beer quienes observaron la utilidad de la vinblastina como agente quimioterapéutico en estudios de extractos como hipoglicemiantes y observaron que causaban un decrecimiento en el número de glóbulos blancos; por lo tanto, se hipotetizó que la vinblastina podría ser efectiva contra cánceres leucémicos.⁵⁷ Igualmente la Vincristina, conocida como leurocristina, también fue un alcaloide aislado de la misma planta floreciente *Catharanthus roseus* con similares propiedades que la vinblastina (Figura 7).⁵⁸

Ambos compuestos se unen a la tubulina inhibiendo de tal modo el ensamblamiento de los microtúbulos.⁵⁹ Sin embargo, pese al potencial farmacológico de estas moléculas los tratamientos son costosos y tienen efectos secundarios indeseables. El cáncer se está convirtiendo en una de las más importantes causas de muerte en el mundo. Esta es una enfermedad crónica, que ha venido incrementándose con el

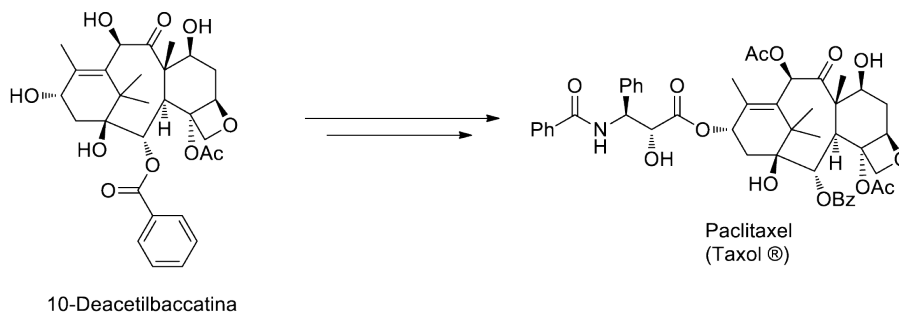
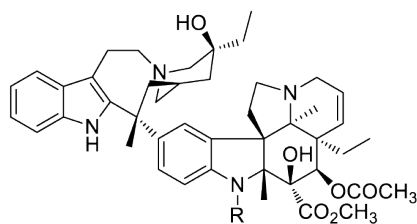


Figura 6. Desarrollo del taxol a partir de 10-deacetilbaccatina.



R=CH₃ Vinblastina
R=CHO Vicristina

Figura 7. Fármacos empleados para el cáncer descubiertos a partir *Catharanthus roseus*.

consiguiente aumento de los costos sociales y económicos, de ahí la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas más óptimas para tratar esta enfermedad y son los productos naturales los que han contribuido ampliamente a suplir la necesidad de fármacos de tan grave enfermedad.

La galantamina (Figura 8) es un alcaloide aislado en 1952 a partir del extracto de *Galanthus worroniivii* y posteriormente de otras plantas pertenecientes a la familia Amáridaceae, se estima que este alcaloide actúa como inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa dado que puede conseguir un aumento de la actividad sistémica colinérgica asociada a una mejora de la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer.⁶⁰ Medicamentos como el Reminyl® cuyo principio activo es la Galantamina es aprobado por la FDA en U.S.A y Europa, es uno de los pocos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad Alzheimer. Otro medicamento interesante aislado de plantas y empleado para tratar esta enfermedad es la huperzina A (Figura 8) un alcaloide sesquiterpénico aislado de *Huperzia serrata*, una planta medicinal China que en la actualidad se emplea como suplemento alimentario para mejorar los problemas de memoria.⁶¹ La huperzina A es un inhibidor linealmente competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa que se ha señalado que posee actividad central y periférica, con la capacidad de proteger las células contra el peróxido de hidrógeno, la proteína β-amiloide (o péptido), el glutamato, la apoptosis, la isquemia y la citotoxicidad inducidas por estaurosporina.⁶²

Los compuestos naturales también han sido esenciales para la identificación de blancos o dianas terapéuticas y en la selección de biomarcadores para el entendimiento y prevención temprana de la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. Es así como la búsqueda de nuevos fármacos a partir de productos naturales pueden proporcionar una solución a las alteraciones del tratamiento de estas enfermedades. Sin embargo, en

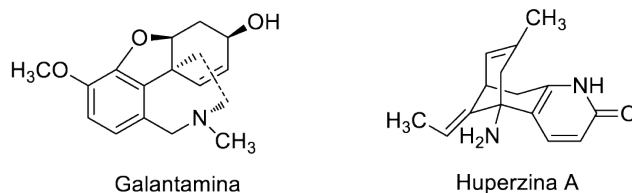


Figura 8. Galantamina y huperzina A.

el tratamiento de la enfermedad Alzheimer estos y otros medicamentos presentan efectos secundarios y en algunos casos hepatotoxicidad inducida por lo que no es recomendable su uso prolongado, de ahí la necesidad de buscar nuevas alternativas terapéuticas para contrarrestar los efectos de la enfermedad y (o) buscar medicamentos preventivos para esta enfermedad como por ejemplo las sustancias antioxidantes.⁶³ Cuando un exceso de radicales libres se forma, puede causar la inhibición de enzimas tales como superóxido dismutasa, catalasas y peroxidasas. Esto genera efectos letales en las células por la oxidación de lípidos, proteínas, ADN y enzimas; ocasionando reacciones en cadena que perpetúa la producción de más radicales libres aumentando el daño de tejidos. Los compuestos antioxidantes tienen la capacidad de inhibir, retardar o interrumpir las reacciones de oxidación y transformación que causan daño a los tejidos; deteniendo los procesos de iniciación o propagación, por lo que los antioxidantes son necesarios y ampliamente utilizados para prevenir enfermedades cardiovasculares, arterosclerosis, enfermedades degenerativas, envejecimiento prematuro, entre otras.^{64,65}

Un alcaloide que ha jugado un papel importante y esencial en la medicina por cientos de años es la quinina, su química ha fascinado a muchos investigadores y ha motivado cambios en la química orgánica, síntesis enantioselectiva y en la química industrial moderna.⁶⁶ Es un compuesto natural obtenido de una planta nativa de la cordillera de los andes de género *Cinchona* (Rubiaceae). La planta fue empleada por los Incas del Perú para tratar las fiebres, principalmente aquellas asociadas con la malaria. Una enfermedad devastadora y debilitante, que diezmó a los ejércitos y frenó el crecimiento de muchas civilizaciones. El milagro de la cura con la administración de un tónico antipirético del árbol de la quina-quina de la condesa de Chinchón, consorte de España virrey de Perú a principios del siglo XVI, trascendió a la gente local y fue llevada por los misioneros jesuitas a las cortes europeas. La Corteza de la Quina llegó a ser muy popular y fue exportada a través del océano atlántico en grandes cantidades salvando a millones de personas alrededor del mundo. El polvo de la Quina motivó a muchos científicos al aislamiento del principio activo denominado quina-quina.⁶⁷

En 1746 el conde Claude Toussaint aisló un compuesto cristalino que se creía era el constituyente activo, pero mucho después se descubrió que era la sal del ácido quínico y no fue hasta 1820 que los químicos franceses Pierre Joseph Pelletier y Joseph Bienaimé Caventou quienes aislaron un número importante de alcaloides incluyendo la emetina aislada de la ipecacuana (*Carapichea ipecacuanha*), la estricnina y brucina de la nuez vómica (*Strychnos nux-vomica*), la quinina junto con varios alcaloides isoméricos de la Corteza de *Chincona officinalis* (Figura 9).⁶⁸ El material procesado demostró ser efectivo para tratar la malaria lo que finalizó las décadas de investigación del componente activo de la quina-quina, esta fue la primera sustancia química pura administrada a un ser humano y se convirtió en el único antimalárico utilizado durante varios siglos. Sin embargo, en el siglo XIX no se contaban con técnicas de elucidación estructural modernas tales como la espectrometría de masas, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear y la cristalografía de rayos X; la determinación estructural de la quinina requirió también un arduo trabajo químico. En 1908, el químico alemán Paul Rabe publicó la correcta conectividad de los átomos de la

quinina y al cual se le atribuye la síntesis parcial de la quinina y derivados obteniendo una mezcla de esteroisómeros.⁶⁷

En los últimos años, los antioxidantes naturales provenientes de plantas han sido frecuentemente usados en diferentes campos de la industria farmacéutica como preservantes en alimentos y en medicina. Muchos de estos compuestos como la quercetina, α -tocoferol y el β -caroteno, entre otros, son antioxidantes naturales, que presentan una actividad comparable con antioxidantes sintéticos de mayor uso como el 2-terbutil-hidroxitolueno (BHT) y el 2-terbutil-hidroxianisol (BHA); los cuales sin embargo, pese a sus propiedades antioxidantes presentan la desventaja de ser tóxicos (Figura 10).^{68,69}

En el desarrollo de nuevos fármacos, los productos naturales son de gran interés farmacológico y (o) alimenticio para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades. Únicamente entre el 5-15 % de todas las plantas han sido estudiadas en cuanto a su producción de metabolitos bioactivos y existen aproximadamente 35,000

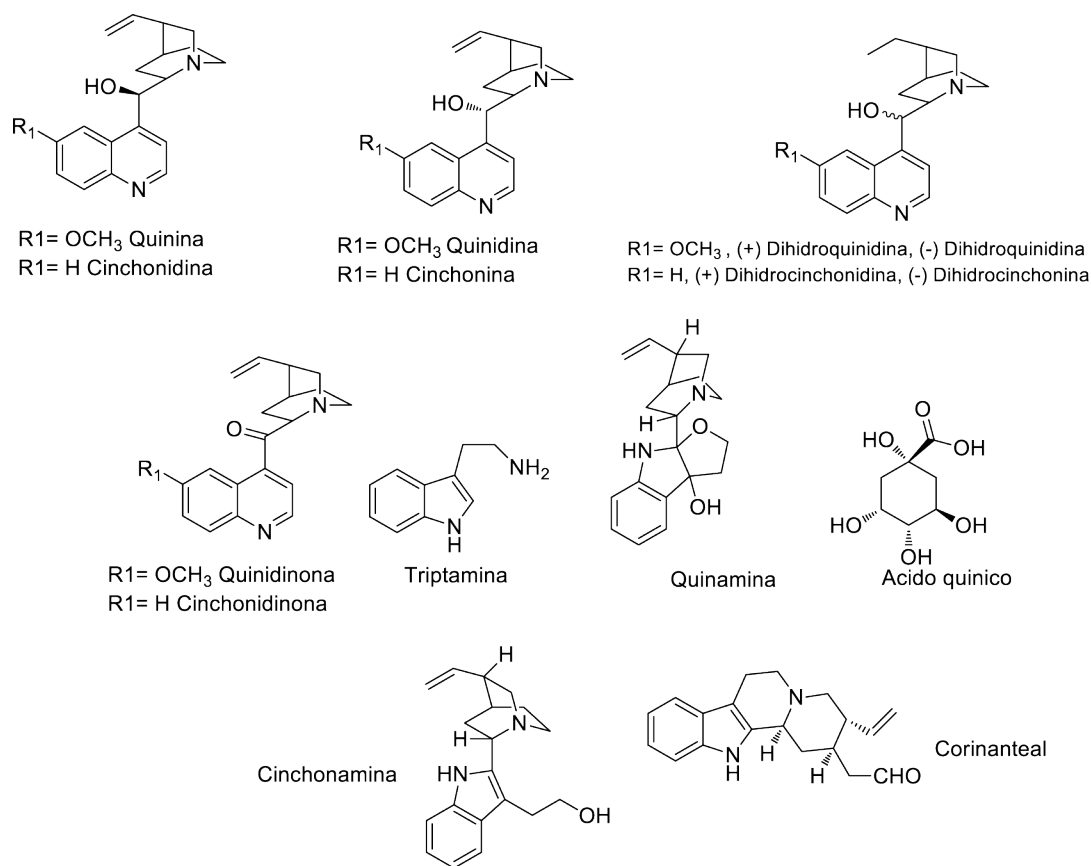
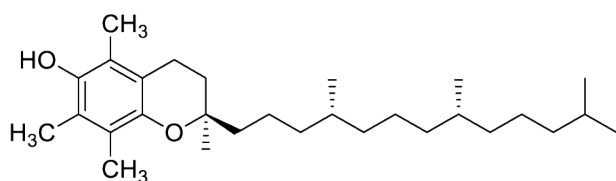


Figura 9. Compuestos aislados de género *Cinchona* (Rubiaceae).



α - tocoferol

Figura 10. Antioxidantes representativos en alimentos.

especies de plantas medicinales consideradas como posibles fuentes de nuevos fármacos y aproximadamente un millón de diferentes metabolitos secundarios esperan para ser aislados.

Conclusiones

Se ha evidenciado entonces el rol que juegan los productos naturales principalmente en el desarrollo de fármacos analgésicos, anticancerígenos, hipoglucemiantes, antibióticos, antimicóticos y antiparasitarios. Dentro del diseño de un nuevo fármaco, inicialmente se parte del hallazgo de un compuesto de origen natural o de síntesis orgánica con determinada actividad biológica, esto no presupone que reúna las mejores condiciones de uso terapéutico, por lo que se utiliza como cabeza de serie o prototipo y se somete a modificaciones estructurales donde se busca optimizar la actividad terapéutica a través de avanzados conocimientos biológicos para llegar a seleccionar la nueva molécula con acción óptima. Estas moléculas pueden incluso, ser visualizadas y modificadas tridimensionalmente con el fin de mejorar sus propiedades frente a la interacción con algún receptor, con la única finalidad de mejorar su potencial biológico e incluso en otros casos mejorar las propiedades de solubilidad o de formulación. Estos procesos son conocidos como farmacomodulación, que junto con las propiedades físicas, químicas y biológicas de las moléculas, permitirán predecir mediante el diseño molecular de forma cualitativa y cuantitativa (relaciones estructura-actividad, SAR y QSAR) las propiedades farmacológicas de una sustancia. Las plantas superiores son una fuente de millones de moléculas, con una gran variedad de estructuras diferentes que pueden presentar funciones específicas para las plantas, pero que también pueden tener actividades farmacológicas útiles para la sociedad. Actualmente, las nuevas tendencias en la investigación de plantas medicinales no se centran únicamente en la exploración de nuevas moléculas, sino también, en el diseño y desarrollo de fitoterapéuticos a partir de la estandarización de extractos, la cual se refiere normalmente al proceso de obtener extractos grado farmacéutico con potencial terapéutico. Por lo que el estudio de los productos naturales

permite no solo postular plantillas estructurales novedosas sino también fitoterapéuticos con gran interés farmacológico para el desarrollo y solución de nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de distintas enfermedades.

Referencias

1. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod.* 2012;75(3):311-35.
2. Newman DJ, Cragg GM, Snader KM. The influence of natural products upon drug discovery. *Nat Prod Rep.* 2000;17:215-234.
3. Newman DJ, Cragg GM, Snade KM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Period 1981-2002. *J. Nat. Prod.* 2003;66:1022-1037.
4. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years. *J. Natural Products.* 2007;70:461-477.
5. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products of Therapeutic Importance. *Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology.* 2010;3:135-175.
6. Yang Y, Xi-Qiang L, Chun-Ping T, Sheng Y. Natural products chemistry research 2010's progress in China. *Chinese Journal of Natural Medicines.* 2012;10(1): 1-12.
7. Paterson I, Anderson EA. The renaissance of natural products as drug candidates. *Science.* 2005;310:451-453.
8. Dewick P. *Medicinal Natural products: A biosynthetic Approach.* Suxxes, United Kingdom: John Wiley & Sons; 2009.
9. Nicolaou K and Montagnon T. *Molecules that changed the world.* Weinheim, Germany: WILEY-VCH; 2008.
10. Hostettmann K, Mahabir G, Marston A, Ferreira E. *Manual de estrategias para el aislamiento de productos naturales bioactivos.* Bogotá, Colombia: Programa iberoamericano de Ciencia y Tecnología. Cyted; Convenio Andrés Bello; 2008.
11. Balunas M, Kinghorn A. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.* 2005;78:431-441.
12. Koehn F, Carter G. The evolving role of natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:206-220.
13. Colegate S, Molyneux R. *Bioactive natural products Detection, Isolation, and structural determination.* U.S.A: Nueva York. CRC press. 2008.
14. Janick J. Herbs: The connection between horticulture and medicine. *Horttechnology.* 2003;13(2): 229-238.
15. Aboelsoud N. Herbal medicine in ancient Egypt. *Journal of medicinal plants research.* 2010;4(2): 82-86.
16. Dieleman J. Papyrus Ebers and ancient healing art. *Journal of ancient near eastern religions.* 2010; 10(1):115-118.

17. Masarovicova E, Kralova K. Medicinal plants - Past, nowadays, future. Presov, Slovakia: Salamon I. Conference: 1st International Symposium on Chamomile Research, Development and Production 2006. *Acta horticulturae*. 2007;749:19-27.
18. Repici L. Teodoro Gaza translator and interpreter of Teofrasto: The recension of ancient botanics in 15th and 16th centuries. *Rinascimento*. 2003;43:417-505.
19. Marek D. Louis Pasteur in His Laboratory: Entry of Chemistry into Medicine. *Clinical chemistry*. 2011;57(2):356-358.
20. Rosenfeld L. Insulin: Discovery and controversy. *Clinical chemistry*. 2002;48(12):2270-2288.
21. Erisman J, Sutton M, Galloway J, Klimont Z, Winiwarter W. How a century of ammonia synthesis changed the world nature geosciences. 2008;1(10):636-639.
22. Hagman H. History: Charles Goodyear. *Dental laboratory review*. 1981;56(8):33.
23. Meijere A, Baeyer A: Winner of the Nobel Prize for Chemistry 1905. *Angewandte chemie-international edition*. 2005;44(48):7836-7840.
24. Wiechert R. Guidelines of steroid-hormone synthesis - butenandt, adolf lecture. *Hoppe-seylers zeitschrift fur physiologische chemie*. 1981;362(4):367-377.
25. Macnalty S. The life and work of Sir Alexander Fleming. *The Journal of the Royal Institute of Public Health and Hygiene*. 1955;18(6):171-4.
26. Morton J. Medicinal plants - old and new. *Bulletin of the medical library association*. 1968;56(2):161.
27. Keele C. Empiricism and logic in discovery of new drugs. *Nature*. 1962;195(4842): 636.
28. Roca A. *Historia de los Medicamentos*. Universidad Javeriana de Bogotá, 2ª Ed. Bogotá, Colombia; 2003.
29. Rinsema T. One hundred years of aspirin. *Med Hist*. 1999;43(4): 502–507.
30. G. Weissman. Aspirin. *Scientific American*. 1991;264(1):84-90. (b) Jack D. A hundred years of aspirin. *The Lancet*, 1997;350:437-439.
31. Lafont O. From the willow to aspirin. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 2007;55(354):209-16.
32. Jeffreys D. Aspirin, the Remarkable Story of a Wonder Drug, New York: Bloomsbury; 2005.
33. Remane H, Hantschmann A, Weissenfels M. Kolbe Hermann and his work to the development of chemistry in the 19th-century. *Zeitschrift fur Chemie*. 1984;24(11):393-403.
34. Kohl F. A pharmaceutical of the century will be 100. A historial vignette on the introduction of acetylsalicylic acid to the market in 1899. *Schmerz*. 1999;13(5):341-346.
35. Kleemann A, Offermanns H. Milestone Salicylic Acid Synthesis. From Cloister Medicine to synthetic Pharmaceutical Substances. *Chemie in unserer zeit*. 2012;46(1):40-47.
36. Vainio H and Morgan C. Aspirin for the Second Hundred Years: New Uses for an Old Drug. *Pharmacology & Toxicology*. 1997;81:151-152.
37. Bayer. Annual report 2011. <http://www.annualreport2011.bayer.com/> Acceso: el 24 de Septiembre 2017
38. Todd S. Robinson, Robert (1886-1975). *Natural product reports*. 1987;(1):3-11.
39. Robinson A. Synthesis of tropinona. *J. chem.soc*. 1917;111:762-768.
40. Evans W.C. Tropane alkaloids of Solanaceae; 1977, pp. 241-254.(b) Hawkes J, Lester R, Skelding A. The biology and chemistry of Solanaceae. *Linn. Soc. Symp*; 1991, Series 7, capitulo 17.
41. Oliveira S, da Silva M, Tavares J, Sena-Filho J, Lucena H, Romero Marco A, et al. Tropane Alkaloids from *Erythroxylum* Genus: Distribution and Compilation of ¹³C-NMR Spectral Data. *Chemistry & Biodiversity*. 2010;7(2):302-326.
42. Birch A. Investigating a scientific legend - the tropinone synthesis of Robinson, Robert. *Notes and records of the royal society of London*. 1993;47(2):277-296.
43. Vallejo R, Barkin, RL, Wang V, Victor C. Pharmacology of Opioids in the Treatment of Chronic Pain Syndromes. *Pain physician*. 2011;14(4):343-360.
44. Coenen, H. On the year of morphine discovery in Paderborn by Serturmer. *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*. 1954;287(4):165-80.
45. Stork G, Yamashita A, Adams J, Schulte G, Chesworth R, Miyazaki Y, Farmer J. Regiospecific and Stereoselective Syntheses of Morphine, Codeine, and Thebaine via a Highly Stereocontrolled Intramolecular 4 + 2 Cycloaddition. Leading to a Phenanthrofurane System. *J. Am. Chem. Soc*. 2009;131:11402–11406.
46. Corey E. Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods mechanistic fundamentals, and applications. *Angew. Chem. Int. ed*. 2002;41:1650-1667.
47. WHO, 2012. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. pag. 1-43. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2012.
48. Kintzios S and Baberaki M. *Plants that fight cancer*. Washington: CRC; 2004.
49. Nobili S, Lippi D, Witort E, Donnini M, Bausi L, Mini E, Capaccioli S. Natural compounds for cancer treatment and prevention. *Pharmacological Research*. 2009;59:365–378.
50. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene*. 2003;22:7280–95.

51. Kingston David G. I. Taxol, an Exciting Anticancer Drug from *Taxus brevifolia*. Human Medicinal Agents from Plants. ACS Symposium. 1993;534(10):138-148.
52. Oberlies NH, Kroll DJ Camptothecin and taxol: historic achievements in natural products research. Journal of Natural Products. 2004;67:129-135.
53. Holton R, Somoza C, Baik Kim H, Liang F, Biediger R, Boatman P, et al., First total synthesis of taxol. 1. Functionalization of the B ring. J. Am. Chem. Soc. 1994;116(4):1597-1600.
54. Holton R, Hyeong J, Kim A, Shinya W. Lowenthal, and Sadamu. Y. A synthesis of taxusin. J. Am. Chem. Soc. 1988;110(19):6558-6560.
55. Schiff P, Fant J, Horwitz S. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. Nature. 1979;277: 665-667.
56. Starling D. Two ultrastructurally distinct tubulin paracrystals induced in sea-urchin eggs by vinblastine sulphate. J Cell Sci. 1976;20(1):79-89.
57. Behnke O, Forer A. Vinblastine as a cause of direct transformation of some microtubules into helical structures. Expl Cell Res. 1972;73:506-509.
58. Gigant B, Wang C, Ravelli R, Roussi F, Steinmetz M, Curmi P, et al., Structural basis for the regulation of tubulin by vinblastine. Nature. 2005;435:519-522.
59. Jordan M, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. Nature, Reviews Cancer. 2004;4:253-265.
60. Heinrich M & Teoh H. Galanthamine from snowdrop – the development of a modern drug against Alzheimer’s disease from local Caucasian knowledge. J. Ethnopharmacol. 2004;92:147-162.
61. Kozikowski A and Tueckmantel W. Chemistry, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the Chinese Nootropic Agent Huperzine A. Accounts of Chemical Research. 1999;32(8):641-650.
62. Wang B, Wang H, Wei Z, Song Y, Zhang L, Chen H. Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer’s disease: an updated meta-analysis. Journal of Neural Transmission .2009;116(4):457.
63. Kohen R and Nyska A. Oxidation of biological systems: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. Toxicologic pathology. 2002;30(6):620-50.
64. Tapan K, Norman J, Manohar L. Antioxidants in human health and disease. CBA internacional; 1999, pp 95-141.
65. Lovestone S and McLoughlin MP. Protein aggregates and dementia: is there a common toxicity?” J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:152-61.
66. Raheem IT, Goodman SN, Jacobsen EN. Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine. Journal of the American Chemical Society. 2004;126:706-707.
67. Mesa VAM, Quinto-Quinto A, Blair TS. Quantification of quinine in extracts from stems *Cinchona pubescens* and evaluation of antiplasmodial and cytotoxic activity. BLACPMA. 2013;12 (6): 592 – 602.
68. Zongru Guo. The modification of natural products for medical use. Acta Pharmaceutica Sinica B 2017; 7(2):119-136.
69. Ji LI, Larregieu CA., Benet LZ. Classification of natural products as sources of drugs according to the biopharmaceutics drug disposition classification system (BDDCS). Chinese Journal of Natural Medicines. 2016;14(12):0888-0897.