

MEJORES TRABAJOS DE GRADO DE LA CARRERA DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA DURANTE EL SEGUNDO SEMESTRE DE 2016

PRIMER PUESTO

**Rational design and synthesis of isatinic and spiro compounds as
potential anticancer agents**

**Diseño racional y síntesis de compuestos isatínicos y espirofusionados como
potenciales agentes antitumorales**

Realizado por: Sandra Carolina Ordóñez-Rubiano

Dirigido por: Prof. Fabián Orozco-López (Departamento de Química, Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá).

Summary

Resistance to available anticancer drugs and relapse in cancer patients are the main problems physicians encounter at present when treating cancer. Antiangiogenic agents and the development of new drugs by pharmacophore hybridization have emerged as a promising solution. Though several antiangiogenic agents are available, as Bevacizumab, they have shown toxicity problems, and a lot of fields in antiangiogenic therapy are yet to be explored, such as the inhibition of Hypoxia Inducible Factors (HIFs). The aim of this study was to develop novel anticancer agents by the pharmacophore hybridization targeting HIF-2. Eighty molecules were designed and distributed in Prototype I – aryli-dene derivatives of thiazolidinones, Prototype II – isatin derivatives of thiazolidinones and Prototype III – spiro fused bis-thiazolidinone derivatives. All the molecules went through a virtual screening and sixteen were docked against the interface the interface between the PAS-A ARNT and PAS-B HIF-2 α domains of HIF-2, having thus eight molecules with good docking scores. As only III-3 showed all the desired results in the docking phase, a synthetic route was proposed for it and a synthesis process started in the laboratory. It is hypothesized that, if not all the eight molecules, at least III-3 could have anticancer activity *in vitro*.

Keywords: Angiogenesis inhibitors-Neoplasms-Hypoxia inducible factor-Thiazolidin-4-ones.

Resumen

La resistencia a los agentes anticancerígenos disponibles y la reaparición de la enfermedad son los principales problemas que se presentan al tratar pacientes con cáncer. El descubrimiento de agentes antiangiogénicos y el desarrollo de fármacos por hibridación de farmacóforos han surgido como soluciones prometedoras. Aun cuando múltiples agentes antiangiogénicos ya están disponibles, como, por ejemplo, el Bevacizumab, estos han demostrado alta toxicidad, y aún hay muchos campos en terapia antiangiogénica por explorar, como la inhibición de factores inducibles por hipoxia (HIFs). El objetivo de este trabajo es desarrollar nuevos agentes anticancerígenos mediante hibridación de fármacos, al elegir como blanco el factor de transcripción HIF-2. Un total de 80 moléculas fueron diseñadas y distribuidas en Prototipo I-ariliden-derivados tiazolidónicos, Prototipo II-derivados isatínicos de tiazolidonas, y Prototipo III-derivados espirofusionados bistiazolidónicos. Las moléculas se sometieron a un *screening virtual* y 16 fueron preseleccionadas para *docking* molecular frente a la interfase entre los dominios PAS-A ARNT y PAS-B HIF-2 α de HIF-2, obteniendo ocho moléculas con buenos resultados de docking molecular. Se propuso una ruta de síntesis para III-3, la molécula con mejor puntaje, y se comenzó el proceso experimental. Se espera que, si no las ocho moléculas, al menos el compuesto III-3 pueda exhibir actividad anticancerígena *in vitro*.

Palabras clave: Inhibidores de angiogenesis, neoplasmas, factor inducible por hipoxia, tiazolidin-4-onas.

SEGUNDO PUESTO

Determinantes socio-culturales del proceso salud-enfermedad de un grupo de pacientes hipertensos del municipio Inzá-Cauca.

Sociocultural determinants of the health-disease process of a group of hypertensive patients of the Inzá-Cauca municipality.

Realizado por: John Anderson López-Poveda

Dirigido por: Prof. Ilvar José Muñoz-Ramírez (Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá).

Resumen

Desde diferentes perspectivas, el paradigma biomédico ha limitado a los profesionales de la salud en el sentido en que la enfermedad es considerada una mera alteración en los sistemas bioquímicos que dan origen a los procesos metabólicos en el cuerpo humano.

La consecuencia de esto es que la salud y la enfermedad se perciben con una visión reduccionista y mecanicista en la que no se termina por tratar personas, sino enfermedades, cada una con sintomatología y tratamiento taxativamente definidos. En estos casos, los rasgos distintivos de cada individuo y comunidad (cultura, hábitat, calidad de vida y creencias, entre otros), se menosprecian e ignoran al imponer, de manera hegemónica, el modelo biomédico. Durante el desarrollo del presente trabajo se evidenció, por medio de entrevistas semiestructuradas, que un grupo de 15 pacientes entre indígenas y campesinos hipertensos de Inzá, en el departamento del Cauca, tienen en su mayoría un concepto desfavorable hacia el uso de medicamentos prescritos para su tratamiento; principalmente, por algunos efectos adversos de los mismos. Se encontró que las metas terapéuticas antihipertensivas difícilmente se alcanzan en el grupo objetivo, y cerca del 50% de los pacientes presentan complicaciones por una inadecuada adherencia a la terapia. La investigación realizada dentro de un marco etnográfico reveló el escaso empoderamiento que tienen los pacientes por su salud, y la falta de sinergia entre la medicina tradicional y la biomedicina. Adicionalmente, debido a las características propias de la zona, existen barreras territoriales para el acceso a algunos servicios especializados en salud que demandan este tipo de pacientes. Las conclusiones apuntan a que los determinantes socioculturales de mayor trascendencia en el proceso salud-enfermedad dentro del grupo de estudio, son: determinantes psicosociales tales como la percepción frente al tratamiento o el conflicto armado predominante en la zona; determinantes étnicos tales como la cultura de la salud en la comunidad Nasa y sus diferencias con la cultura de la salud que pretende imponer la biomedicina; y el género como determinante especialmente arraigado en la idiosincrasia de la población colombiana.

Palabras clave: Hipertensión, determinantes sociales de la salud, servicios farmacéuticos, cultura.

Summary

From different perspectives, the biomedical paradigm has been limited to health professionals in the sense that the disease is considered a mere alteration in biochemical systems that give rise to the metabolic processes in the human body. The consequence of this is that health and disease are seen with a reductionist and mechanistic vision where people are not in treating, only diseases are in treating, each with symptoms and specifically defined treatment. In these cases, the distinctive features of each individual and community (culture, habitat, quality of life, beliefs, among others) are belittled and ignored by imposing hegemonic way the traditional biomedical model. During the development of this work it was evidenced through semi-structured interviews that a group of 15 patients between indigenous and hypertensive farmers in the municipality of Inza in the department of Cauca, have mostly unfavorable concept to the use of

prescribed drugs for treatment ; mainly by some adverse effects thereof. It was found that antihypertensive therapy goals are hardly achieved in the target group and that about 50% of patients have complications from inadequate adherence to therapy. Research conducted within an ethnographic revealed the limited empowerment framework with patients about their health and the lack of synergy between traditional medicine and biomedicine. Additionally due to the characteristics typical of the area, there are territorial barriers to access to some health specialist who demand this type of patient services. The findings suggest that the most significant sociocultural determinants in the health-disease process within the study group are psychosocial determinants such as the perception against the predominant treatment or armed conflict in the area; ethnic determinants such as culture of health in the Nasa community and its differences with the culture of health that seeks to impose biomedicine; and gender as a determinant especially rooted in the idiosyncrasies of the Colombian population.

Keywords: Hypertension, Social determinants of health, Pharmaceutical services, Culture.

Utilización de la hormona de crecimiento (GH) en una entidad promotora de salud de tercer nivel en Bogotá

Use of growth hormone (GH) in a third level health promoter entity of Bogotá

Realizado por: Jesús Alberto Ruiz-P.

Dirigido por: Prof. José Julián López-Gutiérrez (Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá), Q. F. Nayibe Cubillos-Morales (Colsubsidio, Bogotá D. C.).

Resumen

La hormona de crecimiento (GH) es un medicamento no intercambiable que ha generado polémica en su utilización al estar relacionado con el crecimiento, el funcionamiento y el mantenimiento de la composición corporal, lo que ocasiona elevados costos al sistema de salud. Este es un estudio observacional descriptivo de corte transversal con recolección retrospectiva de la información. Se seleccionaron pacientes con dispensaciones de diferentes marcas comerciales de la GH, entre el periodo de 2010 a 2015, de una entidad promotora de salud de Bogotá. Se identificaron 472 pacientes que tenían prescrita la GH, de los cuales se seleccionaron aleatoriamente 212, quienes tenían una edad promedio de 11,02 años (DE 2,5 años), con una proporción similar en el género. El 25,9% tenían un diagnóstico dentro de las indicaciones aprobadas por el Invima. Durante el periodo de estudio, el 11,3% tuvo cambio en la marca comercial de la hormona de crecimiento, del cual el 29,2% corresponde a pacientes de 13 años de

edad, el 62,5% llevaba tres años de tratamiento, y el 20,8% llevaba dos años. Se encontraron casos de pacientes con indicaciones asociadas a la administración de la hormona de crecimiento fuera de las aprobadas por el ente de regulación (Invima); además, se identificaron casos de cambio de marca comercial durante el tratamiento.

Palabras claves: Hormona de crecimiento, indicación no aceptada, equivalencia terapéutica.

Summary

Growth hormone (GH) is a non-exchangeable drug that have generated controversy about its use, because it is related to the growth, functioning and maintenance of body composition causing high costs to the health system. Cross-sectional descriptive observational study with retrospective data collection. Patients who are users of a Health Promoter Entity of Bogotá and had received one of the different GH commercial brands between 2010 and 2015 were selected for this study. A total of 472 patients with growth hormone prescribed, 212 were randomly selected, mean age of 11.02 years (SD 2.5 years), with a similar proportion in the genus. 25.9% had a diagnosis within the indications approved by Invima. During the study period, 11.3% had a change in the brand of growth hormone, of which 29.2% corresponded to patients with 13 years old, 62.5% had 3 years of treatment and 20.8% had 2 years of treatment. We found cases of patients with indications associated with the administration of growth hormone outside those approved by the regulatory entity (Invima); In addition, cases of trademark change during treatment were identified.

Keywords: Growth hormone, off label, therapeutic equivalency.

ConSumaconCiencia, Parte II. Análisis por cromatografía de gases acoplada a masas con impacto electrónico (GC-EI/MS) de drogas de abuso consumidas en el campus de la Universidad Nacional, Sede Bogotá

ConSumaconCiencia, Part II. Analysis by gas chromatography with electronic impact-Mass spectrometry (GC-EI / MS) of drugs consumed in the campus of the National University of Colombia in Bogotá

Realizado por: Sebastián Peña-Parra, Vanessa Ramírez-Barbosa

Dirigido por: Prof. Jorge Ariel Martínez-Ramírez (Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá).

Resumen

En continuación con el proyecto ConSumaconCiencia inaugurado en el primer semestre del 2016, se prosigue con la tarea de identificar las diferentes drogas que se consumen dentro del campus de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, así como los adulterantes que estas podrían contener. En este periodo se contó con la participación de 47 consumidores que aportaron al proyecto 63 muestras, las cuales variaron entre marihuana (75%), cocaína (9%), heroína (6%) y alucinógenos (10%). Los adulterantes encontrados fueron fenacetina, cafeína, acetaminofen, levamisol, lidocaína, anfetaminas y cocaína. Se encontró que el 81% de los usuarios pertenece al grupo etario entre los 18 y 25 años, con un 89% de estos de género masculino, y con un 98% de aceptación en cuanto haber consumido en el pasado una o más drogas diferentes a la que suministraban para analizar. Con esta información se busca contribuir a estrategias que pueda implementar la Dirección de Bienestar de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, frente a la problemática del consumo de drogas en el estudiantado.

Palabras clave: Drogas, cromatografía CG-EI/MS, adulterantes.

Summary

In continuation with the project ConSumaconCiencia launched in the first semester of 2016, our team keep going with the task of identifying the different drugs that are consumed inside the campus of Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, and at the same time the adulterants that these could contain. In this period, 47 consumers were involved in the project, who contributed with 63 samples, ranging from marijuana (75%), cocaine (9%), heroin (6%) and hallucinogens (10%). The adulterants found were phenacetin, caffeine, acetaminophen, levamisole, lidocaine, amphetamines and cocaine. It was found that 81% of users belong to the age group between 18 and 25 years old, with 89% of them being male and with 98% acceptance of having previously consumed 1 or more drugs, different to the one it was left to analyze. This information will seek to contribute to strategies that can be implemented by the Dirección de Bienestar, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá against the problem of drug use in the student body.

Keywords: Drugs, chromatography GC-EI/MS, adulterants.

Development of a Library of Mass spectrum for compounds of interest in doping control using derivatization with N-Methyl-N-trimethylsilyl trifluoroacetamide (MSTFA), through Gas Chromatography with Electron Impact (GC-MS-EI)

Desarrollo de una biblioteca de espectros de masas para compuestos de interés en el control al dopaje empleando derivatización con N-Metil, N-Trimetilsilil trifluoroacetamida (MSTFA), por medio de cromatografía de gases con impacto electrónico (GC-MS-EI)

Realizado por: Daniela Andrea Contreras-Pérez

Dirigido por: Prof. Jorge Ariel Martínez-Ramírez (Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá), Dra. Gloria Inés Gallo-Isaza (Coldeportes, Bogotá D. C.)

Summary

The list of officially prohibited substances published by WADA (World Anti-Doping Agency) contains different compounds which are in very low concentrations in biological matrices analyzed. Besides their low concentration, some of these substances have in their structure polar functional groups that make mandatory a derivatization process pre-analytical. Bases of specific trade data for these derivatized compounds is not available at the Laboratory for Doping Control where libraries such as NIST, MPW and WILEY275 are used, why the objective of this work was the development of an in-situ library with substances WADA list employing as derivatizing agent N-methyl, N-trimethylsilyl trifluoroacetamide (MSTFA) and GC-EI/MS analysis. The library included 81 substances, most of which belong to the group S1 (Anabolic Agents) WADA list. All entries were carried out by selecting the apex, with spectrum cleaning, was included the molecular ion, the base peak and two more peaks characteristic of fragmentation.

Keywords: Gas chromatography, mass spectrometry, doping in sports, libraries, derivatization.

Resumen

La lista de sustancias prohibidas, publicada oficialmente por WADA (Agencia Mundial Antidopaje), contiene diferentes compuestos que se encuentran en muy bajas concentraciones en las matrices biológicas a analizar. Además de su baja concentración, algunas de estas sustancias tienen en su estructura grupos funcionales polares que hacen obligatorio un proceso preanalítico de derivatización. Bases de datos comerciales específicas para estos compuestos derivatizados no están disponibles en el Laboratorio de Control al Dopaje, donde se utilizan librerías como NIST, PMW y WILEY275, razón por la cual el objetivo del presente trabajo fue el desarrollo de una librería *in situ* con sustancias incluidas en la lista WADA, empleando como agente derivatizante

N-metil, N-trimetilsilil trifluoroacetamida (MSTFA) y análisis por GC-EI/MS. La librería incluyó 81 sustancias, de las cuales la mayoría pertenecen al grupo S1 (agentes anabólicos) de la lista WADA. Todas las entradas fueron llevadas a cabo seleccionando el ápice del pico, con limpieza del espectro, e incluyen el ion molecular, el pico base y dos picos más, característicos de la fragmentación.

Palabras clave: Cromatografía de gases, espectrometría de masas, dopaje en el deporte, bibliotecas, derivatización.

TERCER PUESTO

Perfilado metabólico del octocoral *Erythropodium caribaeorum* recolectado en el mar Caribe colombiano

Metabolic profiling of octocoral *Erythropodium caribaeorum* collected in the Colombian Caribbean sea

Realizado por: Abel M. Forero

Dirigido por: Prof. Freddy A. Ramos (Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá).

Resumen

A fin de determinar el contenido de erythrólidos de *Erythropodium caribaeorum* del archipiélago de las Islas del Rosario, 14 muestras de este octocoral se recolectaron en diferentes locaciones de este sector. Estas se estudiaron usando un perfil metabólico por resonancia magnética nuclear (RMN). En este trabajo se utilizaron herramientas quimiométricas tales como análisis de componentes principales (PCA), y análisis jerárquico de clústers (HCA). Este análisis permitió concluir que las muestras de Islas del Rosario tienen una composición metabólica muy similar entre ellas. El análisis por RMN mono y bi-dimensional permitió la identificación de los erythrólidos A (1) y B (2). Al comparar la producción metabólica de *E. caribaeorum* colectado en Islas del Rosario con los reportes para otras partes del Caribe, se evidenció que es químicamente poco diverso, y presenta un quimiotipo similar a los previamente reportados en Jamaica, Tobago, Belice, Bahamas y Dominica. Este resultó, además, muy diferente al quimiotipo exhibido por las muestras recolectadas en Santa Marta.

Palabras clave: *Erythropodium caribaeorum*, erythrólidos, variación metabólica, perfilado metabólico, RMN-1H, análisis de componentes principales (PCA), análisis jerárquico de clúster (HCA).

Summary

In order to determine the erythrolide content of *Erythropodium caribaeorum* from Islas del Rosario, 14 samples of this octocoral were collected in different locations of this sector. A metabolic profiling by NMR was conducted for all samples. The Principal Component Analysis (PCA) and Hierarchical Cluster Analysis (HCA) of these NMR spectra allowed to establish a great similarity between all samples. The chemical study of organic extract let us to identify the presence of erythrolide A (1) and B (2) as major compounds of samples collected at Islas del Rosario, and allowed us to propose a chemotype for these samples. The metabolic profile for *Erythropodium caribaeorum* collected at Islas del Rosario this samples is similar to those reported for samples collected at Jamaica, Tobago, Belize, Bahamas and Dominica. Additionally, this chemotype is quite different from samples collected in Santa Marta.

Keywords: *Erythropodium caribaeorum*, erythrolides, metabolic variation, metabolic profiling, ¹H-NMR, Principal Component Analysis (PCA), Hierarchical Cluster Analysis (HCA).