

- procesamiento, síntesis, fabricación, distribución, dispensación, compra, venta y destrucción de Materias Primas de Control Especial y medicamentos que las contengan y sobre del Estado.
12. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 1280 de junio de 2002, por el cual se organiza el Sistema de Vigilancia, Inspección y Control del Sector Salud.
 13. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 2085 de septiembre de 2002, por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos.
 14. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 1203 de septiembre de 2002, por la cual se ordena al Fondo Nacional de Estupefacientes del Ministerio de Salud asumir la distribución y control de un medicamento.
 15. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 1267 de 2001, por la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos (deroga la Resolución 2509).
 16. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 1400 de agosto de 2001, por la cual se establece la Guía Biodisponibilidad y de Bioequivalencia de Medicamentos que trata el Decreto 677 de 1995.
 17. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 243710 de septiembre de 1999, por la cual se fijan pautas sobre etiquetas, empaques y rótulos, el uso de sticker y autorización de agotamiento de empaques.
 18. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 243711 de septiembre de 1999. Identificación lotes de fabricación.
 19. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 1792 de agosto de 1998, por el cual se modifica el Decreto 677 de 1995 y se dictan otras disposiciones.
 20. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 2091 de agosto de 1997, por el cual se modifica el artículo 14 del Decreto 677 de 1995.
 21. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 2227 de diciembre de 1996, por el cual se modifica el artículo 14 del Decreto 677 de 1995, concerniente a la fabricación y exportación.
 22. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 4536 de diciembre de 1996, por el cual se reglamenta la publicidad de los medicamentos, se adopta estos medicamentos de venta sin fórmula médica – medicamentos populares.
 23. República de Colombia, Ministerio de Salud. Decreto 341 de febrero de 1997, por el cual se modifica el parágrafo del artículo 32 del Decreto 677 del 26 de abril de 1995.
 24. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 2510 de julio de 1995, por la cual se establecen los criterios y procedimientos de acreditación de entidades públicas, para la certificación de BPM, y de evaluación farmacéutica, dentro de los procesos previos a la expedición de licencia y registro sanitario de los productos objeto de control del INVIMA, que trata el Decreto 677 de 1995.
 25. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 002511 de julio de 1995, por la cual se adopta el manual de normas técnicas de calidad-guías técnicas de análisis para medicamentos, materiales médicos quirúrgicos, cosméticos y productos varios.
 26. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 2514 julio de 1995, por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el estudio de estabilidad
 27. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 3183 de agosto de 1995, por la cual se adopta el manual de BPM (serie 823 documento WHO informe 32).
 28. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 10911 de noviembre de 1992, por la cual se determinan los requisitos para apertura y traslado de las Droguerías o Farmacias Droguerías.
 29. República de Colombia, Ministerio de Salud. Resolución 6980 de mayo de 1991, por la cual se expiden normas para el control de la importación, exportación, fabricación, distribución y venta de medicamentos, materias primas y precursores de control especial.
 30. INVIMA. Resolución 24100 de julio de 1996, por la cual se reglamenta la publicidad de Medicamentos y se crea el Comité de Publicidad para su revisión y aprobación.
 31. INVIMA. Decreto 549 de marzo de 2001, por el cual se establece el procedimiento para la obtención del certificado de cumplimiento de las B.P.M. por parte de los laboratorios fabricantes de medicamentos que importen o produzcan en el país.
 32. OMS, Organización Mundial de la Salud. 2003a. Por una reglamentación farmacéutica eficaz como garantía de seguridad, eficacia y calidad. Ginebra.
 33. OMS, Organización Mundial de la Salud. 2003b. Derecho de propiedad intelectual, innovación y salud pública. Informe 56 Asamblea Mundial de la Salud.
 34. Organización Panamericana de la Salud (PAHO) y Red Panamericana para la Amortización de la Reglamentación (PARF) 2005, IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica.
 35. Rodríguez HA, Ponce F. Principios generales sobre diseño y producción industrial de los medicamentos. Buenas prácticas de manufactura vigentes inspección y auditoría (1994): Módulo 5. OPS, OMS y Universidad Nacional de Colombia; 1994
 36. Gennaro AR. Remington Farmacia, 20ª edición, Buenos Aires: Editorial Médico Panamericana; 2003.
 37. Porter ME. Competition in global industries. Boston: Harvard Business School Press; 1986.
 38. García RG, Olaya ES. Caracterización de la cadena de valor y abastecimiento del sector agroindustrial del café. Cuadernos de administración 2006;19(31):197-217
 39. Casadevante JF. Nuevas prácticas de Farmacia, Javier Morata editor. Madrid: Farmacotecnia; 1934.
 40. Medicusmundi. Medicamentos y desarrollo. La realidad de los medicamentos: un viaje alrededor del mundo. Disponible en URL: <http://www.medicusmundi.es/pub/medicamentosydesarrollo.pdf>
 41. Departamento Nacional de Planeación (DNP). 2004. Análisis de la cadena productiva de farmacéuticos y productos medicinales. Cadenas Productivas Estructura, comercio internacional y protección, 361-372.
 42. Medicines Control Agency. 2002. Best practice guidance on the labelling and packaging of medicines. Explanatory memorandum. Disponible en URL: <http://www.in-pharmatechnologist.com/news/mg.asp?id=26281-guidance-for-best>
 43. OMS, Organización Mundial de la Salud. 1992. Informe 32 Organización Mundial de la Salud. Ginebra.

TRIACETATO DE HALISTANOL, UN DERIVADO DEL METABOLITO BIOACTIVO DE LA ESPONJA MARINA COLOMBIANA *Topsentia ophiraphidites*

HALISTANOL TRIACETATE, A DERIVATIVE OF A BIOACTIVE METABOLITE FROM COLOMBIAN MARINE SPONGE *Topsentia ophiraphidites*

Elkin GALEANO J.¹, Elkin HIGUITA D.¹ y Alejandro MARTÍNEZ M.^{1*}

Recibido: Marzo 23 de 2006 Aceptado: Septiembre 12 de 2006

RESUMEN

Las esponjas marinas del género *Topsentia* son conocidas como fuente de sustancias biológicamente activas. En este trabajo se reporta la preparación y caracterización del triacetato de halistanol, un derivado acetilado del halistanol, obtenido a partir de la fracción biológicamente activa del extracto metanólico de la esponja colombiana *Topsentia ophiraphidites*, colectada en la Bahía de Santa Marta (Mar Caribe Colombiano). El derivado acetilado se caracteriza a partir de sus datos cromatográficos, espectrales y químicos. La fracción bioactiva de *T. ophiraphidites* presenta actividad contra el microorganismo Gram-positivo *Staphylococcus aureus*.

Palabras clave: esponjas marinas, *Topsentia ophiraphidites*, halistanol, antimicrobiano, triacetato de halistanol.

ABSTRACT

Marine sponges genus *Topsentia* are known as a source of interesting bioactive compounds. Here we report the preparation of halistanol triacetate, a derivative acetylated from halistanol. Halistanol was isolated from bioactive fraction of methanol extract from the marine sponge *Topsentia ophiraphidites*, collected on Santa Marta Bay (Colombian Caribbean Sea). Halistanol triacetate is characterized from chromatographic, spectral and chemical data. Bioactive fraction of *T. ophiraphidites* show *in vitro* activity against *Staphylococcus aureus*.

Keywords: marine sponges, *Topsentia ophiraphidites*, halistanol, antimicrobial activity, halistanol triacetate.

¹ Grupo de Investigación de Productos Naturales Marinos, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia. Calle 67 No 53-108, Bloque 2. Medellín, Colombia.

* Autor a quien se debe dirigir la correspondencia: amart@farmacia.udea.edu.co.

INTRODUCCIÓN

Las esponjas marinas contienen metabolitos secundarios con diferentes actividades biológicas, y algunos autores sugieren que estos animales las producen como un mecanismo de defensa contra sus depredadores (1). Las esponjas son una fuente de compuestos potencialmente útiles, dadas sus peculiares y poco frecuentes estructuras químicas, muy diferentes de las de origen terrestre (1). Además, muchos de dichos compuestos presentan diferentes tipos de actividad biológica, lo que ha llevado a investigarlos con el fin de encontrar algunos con impacto a nivel farmacológico, y los resultados hasta la fecha son muy promisorios. Dentro de las sustancias aisladas se incluyen varias clases de esteroides, principalmente esteroides con cadenas laterales muy particulares y funcionalidades únicas en su núcleo, por ejemplo funciones de ésteres de sulfato polioxigenados (2-5).

En el caso particular de las esponjas del orden *Halichondrida* encontramos especies con metabolitos tipo terpenoides principalmente; en el género *Topsentia*, se reportan estudios químicos desde 1987 (6), con la extracción e identificación de tres alcaloides indólicos a partir de la esponja *T. genitris* tipo topsentina, con actividad citotóxica sobre células de *Ephydatia fluviatilis*. Posteriormente se han extraído esteroides sulfatados biológicamente activos, como el ibisterol, citoprotector contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con $IC_{50} = 128 \mu M$ (7); el trisulfato de halistanol, bioactivo contra la proteína tiroxín-quinasa pp60v-src con una $IC_{50} = 4 \mu M$ (8) y con actividad citoprotectora contra el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH-1 y VIH-2 con una $IC_{50} = 41 \mu M$.) (9); el topsentiassterol, un antimicrobiano (10); los topsentinoles A-J, con acción fungicida (12), y recientemente el Sch 572423, inhibidor del receptor antitrombótico $P2Y_{12}$ en mamíferos con una $IC_{50} = 2,2 \mu M$ (12). De la especie *T. ophiraphidites* específicamente se han extraído el ophirastanol, biológicamente activo contra la Proteína-G RAS (13), y el trisulfato de sokotrasterol (14). En el caso particular de Colombia, un estudio con la especie *T. ophiraphidites* reportó el aislamiento y caracterización de esteroides con 30 y 31 átomos de carbono, uno de ellos denominado ophirasterol (14).

El trisulfato de halistanol (Figura 1. Estructura 1), fue reportado por primera vez del extracto etanólico de la esponja *Halichondria cf. Moorei*, como la sustancia responsable de la actividad inhibidora del crecimiento de hongos, bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (2), y ha sido aislado en otras esponjas marinas como *Haliclona sp.*, *Acanthodendrilla sp.* y *Epipolasis sp.* (15-17).

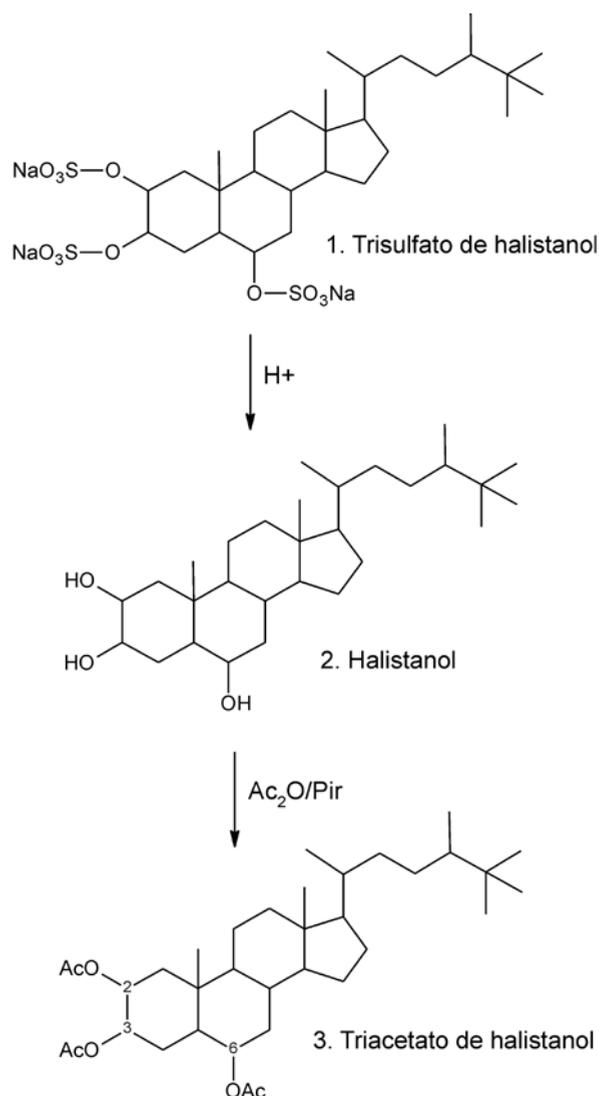


Figura 1. Esquema del proceso de derivatización desde el producto hidrolizable de halistanol hasta el triacetato de halistanol (2)

En este estudio se preparó y caracterizó el triacetato de halistanol (Figura 1. Estructura 3), un derivado acetilado del halistanol, extraído de la esponja marina *T. ophiraphidites*.

METODOLOGÍA

Recolección y tratamiento preliminar de la esponja

La esponja *T. ophiraphidites* fue colectada el 14 de agosto de 1998 en la ensenada Granate, a 26 m de profundidad, en el Parque Nacional Tayrona, departamento de Magdalena, Colombia, y clasificada por el Biólogo Marino, Dr. Sven Zea, investigador en el Instituto de Investigaciones Marinas, Invenmar (Santa Marta) y profesor del Departamento de Biología, de la Universidad Nacional de Colombia. Las muestras se lavaron varias veces con agua destilada para limpiarlas de la epibiosis, y posteriormente se congelaron a -10°C para su envío al Laboratorio de Productos Naturales Marinos de la Universidad de Antioquia.

Preparación del extracto y fraccionamiento bio-dirigido

40 g de la esponja liofilizada y molida fueron desengrasados con n-hexano destilado (2 veces durante 24 horas) y posteriormente el marco se extrajo con metanol (3 veces durante 24 horas) en un recipiente oscuro para evitar la degradación de metabolitos fotosensibles. El percolado fue filtrado y el solvente evaporado a sequedad bajo presión reducida en un rotaevaporador obteniéndose 7,0 g de extracto metanólico. A 5,0 g del extracto metanólico se les realizó una cromatografía en columna flash con un gradiente de polaridad, utilizando 500 mL de n-hexano (FH, 1,5 g), 500 mL acetato de etilo (FA, 1,2 g), 500 mL de diclorometano (FD, 0,5 g) y 500 mL de metanol sucesivamente (FM, 0,9 g).

Ensayo de actividad antimicrobiana

Las cuatro fracciones obtenidas a partir del extracto metanólico de la esponja (hexano, acetato de etilo, diclorometano y metanol), se evaluaron contra los microorganismos patógenos al hombre *S. aureus* y *Klebsiella sp.* El procedimiento utilizado es el de sensibilidad microbiana por difusión en agar, descrito por Kirby-Bauer y modificado por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) (18-19). Las cepas fueron suministradas por el Laboratorio de Microbiología de La Facultad de Química Farmacéutica, de la Universidad de Antioquia.

Como medio de cultivo se utilizaron caldo nutritivo (Merck) y agar nutritivo Mueller-Hinton

(Merck). Los extractos se impregnaron en sensidiscos de 6,0 mm de diámetro de papel Whatman N^o1 previamente esterilizados con luz ultravioleta e inoculados con 100 μg de cada extracto por sensidisco. Se utilizaron como controles negativos: sensidiscos impregnados con cada uno de los solventes empleados para disolver las muestras, y como control positivo, sensidiscos impregnados con gentamicina (10 μg /sensidisco, Oxoid). Todos los ensayos se realizaron por triplicado incubando a 37°C con lecturas del halo de inhibición a las 24 y 48 h.

Hidrólisis y acetilación de la fracción bioactiva

Fueron hidrolizados 5,3 g de la fracción metanólica (FM) mediante un reflujo con HCl 3N a 70°C durante 1 hora y posteriormente se les realizó una extracción líquido/líquido entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó a sequedad y el residuo sólido se recrystalizó en cloroformo obteniéndose 10,9 mg de halistanol (Figura 1. Estructura 2). El compuesto cristalizado presentó por IR ν máx: 3359 (OH), 2965 (CH), 2937 (CH₂), 2848 (CH₃), 1448, 1379 y 1035 cm^{-1} ; RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) δ (ppm) 3,92 (1H, J = 4, 10, 11Hz, ddd, H-6), 4,56 (1H, m, H-2), 4,59 (1H, m, H-3), y la presencia de 18 protones metílicos entre δ 0,65 y 1,01 ppm. Estas señales son características del halistanol (2). Todo el producto fue acetilado con una mezcla 1:1 de anhídrido acético y piridina a 60°C durante 12 horas con agitación constante, y con un desecador con cloruro de calcio. El producto acetilado (4 mg) se aisló por cromatografía en columna utilizando como eluente: n-hexano-acetato de etilo 2:1.

Características espectrales del derivado acetilado obtenido: Triacetato de halistanol

En cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄, presenta un R_f de 0,70 (Hexano-Acetato de etilo 2:1). IR (ν max) 2924 (CH), 2852 (CH₃), 1738(C=O), 1233 (C-O) cm^{-1} ; MS (% m/z) 514 (0,3, M⁺-AcOH) 454 (28, M⁺-2AcOH) 412 (100, M⁺-AcOH -42), 394 (71, M⁺-3AcOH); RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) δ (ppm) 4,91(2H, m, H-2,3), 4,7(1H, dt, H-6), 2,1 (3H, s, metilo del grupo acetato en C-6), 2,0 (6H, s, metilos de grupos acetatos en C-2 y C-3), 0,97 (3H, s, H-19), 0,92 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-21), 0,83 (9H, s, H-26, 27, 29), 0,79 (3H, d, J = 6.7Hz, H-28), 0,64 (3H, s, H-18); ¹³C RMN (75 Mhz, CDCl₃) δ 171,9 (s,

grupo carbonilo en C-6) 168,3 (s, grupos carbonilos en C-2 y C-3) 72,6 (d, C-6), 69,9 (d, C-3), 69,4 (d, C-2), 27,8 (q, C-26,27,29), 44,2 (d, C-24), 21,7 (s, metilos de grupos acetatos en C-2 y C-3) 15,2 (s, C-19), 12,2 (p, C-18).

RESULTADOS

Sólo el extracto metanólico de las esponja *T. ophiraphidites* mostró actividad antimicrobiana contra el microorganismo *S. aureus* y ninguno de los extractos evaluados mostró actividad biológica contra *Klebsiella sp.* Puede entonces determinarse que la fracción que mostró actividad contra *S. aureus*, es la más polar, soluble en metanol, con un halo de inhibición de 10,9 mm, muy promisorio al compararla con el halo de inhibición del estándar de gentamicina de 10 μg /sensidisco con halos de inhibición de 21,7 y 20,6 mm contra *S. aureus* y *Klebsiella sp.* respectivamente. Este resultado sugirió que la/las sustancias responsables de la actividad antibacteriana eran de tipo polar.

Debido a las dificultades que presenta el aislamiento de compuestos tan polares se procedió a la hidrólisis ácida de la fracción activa, obteniéndose el halistanol, seguida de una acetilación con anhídrido acético para obtener los derivados apolares de la fracción bioactiva. Por cromatografía de columna se aisló un compuesto cuyo espectro ultravioleta en metanol no mostró bandas de absorción de grupos cromóforos, y en el espectro infrarrojo en solución clorofórmica se apreció una banda fuerte en 1738 cm^{-1} , característica de los ésteres del ácido acético (2, 20).

Aunque el espectro de masas no mostró el ión molecular, se observan los fragmentos característicos de un compuesto triacetilado, como el fragmento m/z 514 (0,3%), correspondiente a la pérdida de una molécula de ácido acético, el fragmento m/z 454 (28%), correspondiente a la pérdida de dos moléculas de ácido acético, y el fragmento m/z 394 (71%), correspondiente a la pérdida de tres moléculas de ácido acético. Este análisis permite establecer que el peso molecular del compuesto era de 574 g/mol, correspondiente al peso molecular esperado para el triacetato de halistanol (2).

En el espectro de RMN ^1H se observaron cinco señales singletes, correspondientes a los protones metílicos: 0,97 (3H), 0,92 (3H), 0,83 (6H), 0,79 (3H) y 0,64 (3H) ppm. Además, se observan las señales de los protones ligados a C-2, C-3 y C-6,

en 4,9 (2H) y 4,7 (1H) ppm respectivamente. En la región de campo alto se observan señales singletes a 2,1 (3H) y 2,6 (6H) ppm, correspondientes a los protones metílicos de los grupos acetilo. En el espectro de RMN ^{13}C es característico observar a 27,8 ppm, una sola señal para los metilos 26, 27 y 29 de la cadena lateral y los valores de los carbonilos unidos a C-2 y C-3 a 171,9 ppm, y C-6 a 168,3 ppm. Todos estos datos concuerdan con los reportados previamente por otros autores para el triacetato de halistanol (2).

CONCLUSIONES

La fracción más polar del extracto metanólico de la esponja colombiana *T. ophiraphidites* es activa contra el microorganismo patógeno *S. aureus* y a partir de esta fracción activa, mediante un proceso de hidrólisis ácida seguido de una acetilación, se preparó el triacetato de halistanol, el cual corresponde al derivado acetilado del halistanol, un triterpeno reportado como producto de la hidrólisis ácida del trisulfato de halistanol, este último compuesto, con promisorias actividades farmacológicas (2, 8-9).

Es importante resaltar que según la revisión bibliográfica realizada, esta es la primera vez que se reporta la preparación del halistanol y su derivado acetilado, a partir de los productos hidrolizables de la esponja *T. ophiraphidites*. Estos derivados anteriormente habían sido preparados a partir del trisulfato de halistanol aislado de las esponjas de los géneros *Haliclona sp.*, *Xestospongia sp.*, *Epipolosis sp.* y *Halichondria cf. moorei* y de una especie no identificada, *Topsentia sp.* (1-17).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los profesores Wiston Quiñones y Carlos López, por la obtención de los espectros RMN y los análisis por CG-EM. Al profesor Sven Zea, del Departamento de Biología, Universidad Nacional de Colombia, por la recolección y clasificación taxonómica de la muestra.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaspars M. Testing the water. Chem. Ind 1999;(2):51-55.
2. Fusetani N, Matsunaga S, Konosu S. Bioactive marine metabolites II: Halistanol sulfate, an antimicrobial novel steroid from the marine sponge *Halichondria CF. moorei bergquist*. Tetrahedron Lett. 1981;22(21):1985-1988.
3. Aiello A, Carbonelli S, Esposito G, Fattorusso E, Iuvone T, Menna M. Bioactive sulfated alkene and alkanes from the mediterranean ascidian *Halocynthia papillosa*. J. Nat. Prod. 2000;63(11):1590-1592.

4. Makarieva TN, Shubina LK, Kalinovsky AI, Stonik A, Elyakov GB. Steroids in porifera II: Steroid derivatives from two sponges of the family *Halichondriidae*. Sokotrasterol sulfate, a marine steroid with a new pattern of side chain alkylation. *Steroids*. 1983;42(3):267-281.
5. Gunasekera SP, Sennett SH, Kelly-Borges M. Ophirapstanol trisulfate, a new biologically active steroid sulfate from the deep water marine sponge *Topsentia ophiraphidites*. *J. Nat. Prod.* 1994;57(12):1751-1754.
6. Bartik K, Brackman JC, Daloz D, Stoller C, Huysecom J, Vandevyver G, et al. Topsentins, new toxic bis-indole alkaloids from the marine sponge *Topsentia genitrix*. *Can. J. Chem.* 1987; 65: 2118-2121.
7. McKee T, Cardellina JHII, Tischler M, Snader K, Boyd M. Ibisterol sulfate, a novel HIV-inhibitory sulfated sterol from the deep water sponge *Topsentia sp.* *Tetrahedron Lett.* 1993; 34 (3): 389-392.
8. Slate D, Lee R, Rodríguez J, Crews P. The marine natural product, halistanol trisulfate, inhibits pp60v-src protein tyrosine kinase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;203(1):260-264.
9. Bifulco G, Bruno I, Minale L, Riccio R. Novel HIV-inhibitory halistanol sulfates F-H from a marine sponge, *Pseudoaxinissa digitata*. *J. Nat. Prod.* 1994;57(1):164-167.
10. Fusetani N, Takahashi M, Matsunaga S. Topsentiasterol sulfates, antimicrobial sterol sulfates possessing novel side chains, from a marine sponge, *Topsentia sp.* *Tetrahedron.* 1994;50(26):7765-7770.
11. Ishibashi M, Yamagishi E, Kobayashi J. Topsentinols A-J, new sterols with highly branched side chains from marine sponge *Topsentia sp.* *Chem. Pharm. Bull.* 1997;45(9):1435-1438.
12. Shu-Wei Y, Alexei B, Tze-Ming C, Smith M, Lachowicz J, Pomponi S et al. A new sterol sulfate, Sch 572423, from a marine sponge, *Topsentia sp.* *Bioorg. & Medic. Chem. Lett.* 2003;13(10):1791-1794.
13. Gunasekera S, Sennett S, Kelly-Borges M, Bryant R. Ophirapstanol trisulfate, a new biologically active steroid sulfate from the deep water marine sponge *Topsentia ophiraphidites*. *J. Nat. Prod.* 1994;57(12):1751-1754.
14. Calderón G, Castellanos L, Duque C, Echigo S, Hara N, Fujimoto Y. Ophirasterol, a new C31 sterol from the marine sponge *Topsentia ophiraphidites*. *Steroids*. 2004;69(2):93-100.
15. Sperry S, Crews G. Haliclostano sulfates and halistanol sulfate from an indo-pacific *Haliclona sponge*. *J. Nat. Prod.* 1997;60(1):29-32.
16. Tsukamoto S, Matsunaga S, Fusetani N, Van Soest R. Acanthosterol sulfates A-J: Ten new antifungal steroidal sulfates from a marine sponge *Acanthodendrilla sp.* *J. Nat. Prod.* 1998;61(11):1374-1378.
17. Umeyama A, Adachi K, Ito S, Arihara S. New 24-Isopropylcholesterol and 24-Isopropenylcholesterol sulfate from the marine sponge *Epipolasis species*. *J. Nat. Prod.* 2000;63(8):1175-1177.
18. Bauer AW, Kirby W, Sherris J, Truck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc diffusion method. *Am. J. Clin. Path.* 1966;(45):493-496.
19. Cona E. Condiciones para un buen estudio de susceptibilidad mediante test de difusión en agar. *Rev. Chil. Infectol.* 2002;19 Supl.2:77-81.
20. Rouessac F, Rouessac A. Análisis químico: métodos y técnicas instrumentales modernas. Madrid: Mc Graw Hill; 2003. p. 195.



CIDUA

Centro de Información y Documentación
de Medicamentos, Alimentos, Cosméticos y Productos
Naturales de la Universidad de Antioquia

Teléfono 210 54 55
cidua@farmacia.udea.edu.co

Consúltenos sobre:

Medicamentos: Absorción, distribución, metabolismo y excreción; contraindicaciones y precauciones; interacciones con otros medicamentos y/o alimentos; mecanismo de acción; presentación comercial y forma farmacéutica; reacciones adversas y efectos secundarios; vías de administración; riesgos en el embarazo; normatividad vigente.

Alimentos: Normatividad vigente; composición natural; aditivos y conservantes para resaltar o mejorar las condiciones de forma, presentación y durabilidad; procesos a que son sometidos; avances tecnológicos; técnicas de manipulación; enfermedades transmitidas por alimentos; análisis fisicoquímico y control microbiológico; materiales de empaque.

Cosméticos: Control fisicoquímico y microbiológico; materias primas; producto terminado; normatividad vigente.

Productos Naturales: Plantas medicinales y tóxicas; normatividad sobre productos homeopáticos y fitoterapéuticos.

Está siendo renovada tecnológicamente con el apoyo de la vicerrectoría de extensión.

Atención personalizada en el bloque 02-123, de lunes a viernes
en horario de 8 a.m. a 6 p.m.