

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**“DETERMINACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE ANÁLOGOS DE  
DIFENHIDRAMINA BASÁNDOSE EN SUS PROPIEDADES  
FISICOQUÍMICAS Y SU ANCLAJE MOLECULAR  
UTILIZANDO MÉTODOS IN SILICO DURANTE EL II Y III  
CUATRIMESTRE DEL 2021”**

**JOSE MARIO ARROYO GUERRERO**

**M.SC. DENNIS JIMÉNEZ VARGAS**

San José, Junio 2021

## Contenido

<b>Tablas</b>	5
<b>Figuras</b>	7
<b>Agradecimientos</b>	9
<b>Dedicatoria</b>	10
<b>Resumen</b>	11
<b>Capítulo I: INTRODUCCIÓN</b>	12
<b>Planteamiento del problema</b>	12
<b>Objetivos</b>	14
<b>Objetivo General</b>	14
<b>Objetivos Específicos</b>	14
<b>Justificación</b>	15
<b>Proyecciones</b>	17
<b>Antecedentes</b>	18
<b>Histórico</b>	18
<b>Internacionales</b>	18
<b>Nacionales</b>	20
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	21
<b>Alergia</b>	21
<b>Hipersensibilidad</b>	21
<b>Hipersensibilidad tipo I.</b>	22
<i>Síndromes clínicos presentes en la hipersensibilidad tipo I.</i>	23
<i>Rinitis alérgica.</i>	23
<i>Impacto de los cambios climáticos en la rinitis alérgica.</i>	24
<i>Alergia a los alimentos.</i>	25
<i>Alergias mucocutáneas.</i>	25
<i>Asma bronquial.</i>	25
<b>Hipersensibilidad tipo II.</b>	26
<b>Hipersensibilidad tipo III.</b>	26
<b>Hipersensibilidad tipo IV.</b>	26
<b>Histamina</b>	26
<b>Metabolismo de la histamina</b>	27

<b>Receptores histamínicos</b>	28
<b>Antihistamínicos</b>	32
<b>Antihistamínicos mecanismo de acción.</b>	33
<b>Farmacocinética y farmacodinámica de los antihistamínicos de primera y segunda generación.</b>	33
<b>Precauciones generales de los antihistamínicos</b>	37
<b>Efectos secundarios de los antihistamínicos.</b>	38
<b>Antihistamínicos de primera generación.</b>	44
<i>Uso de antihistamínicos de primera generación en la actualidad.</i>	44
<i>Difenhidramina y su efecto de somnolencia.</i>	44
<i>Indicaciones de la difenhidramina.</i>	45
<i>Efectos adversos e interacciones de la difenhidramina.</i>	45
<b>Barrera hematoencefálica</b>	45
<b>Función del intestino y parámetros que limitan su absorción</b>	46
<b>Grupos funcionales</b>	48
<i>Puentes de hidrógeno.</i>	50
<i>Síntesis química</i>	50
<b>Química medicinal</b>	53
<b>Cribado Virtual</b>	53
<b>Desarrollo de Hits (moléculas candidatas)</b>	57
<b>Desarrollo de lead (molécula líder)</b>	58
<b>Hit a lead</b>	59
<b>Druglikeness</b>	60
<b>Lipinski</b>	61
<i>Otros filtros utilizados para visualizar la similitud a un fármaco en propiedades físico-químicas y estabilidad de las moléculas en estudio.</i>	61
<i>Importancia de la lipofilidad, peso molecular en busca de hits</i>	63
<b>PAINS (Pan Assay Interference Structure/ Compuestos de interferencia de ensayo)</b>	64
<b>Brenk</b>	64
<b>Accesibilidad sintética</b>	64
<b>Historia del anclaje molecular</b>	64
<b>Anclaje molecular</b>	65
<b>Objetivo del anclaje molecular</b>	66
<b>Diversas aplicaciones del anclaje molecular</b>	66

	4
<i>Otros métodos computacionales integrados al anclaje molecular.</i>	67
<b>Energía libre de Gibbs</b>	68
<i>Importancia de la espontaneidad en la afinidad de unión entre ligando-diana.</i>	70
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b>	71
<b>Enfoque de la investigación</b>	71
<b>Tipo de la investigación</b>	72
<b>Fuentes de información</b>	72
<b>Criterios de inclusión</b>	73
<b>Instrumentos</b>	73
<b>PubChem</b>	74
<b>Protein Data Bank</b>	74
<b>Marvin Sketch</b>	75
<b>SwissADME</b>	75
<b>Open Babel</b>	75
<b>UCSF-Chimera</b>	76
<b>PyRx</b>	76
<b>Consulta a expertos</b>	76
<b>Categoría de análisis</b>	77
<b>Procedimiento de recolección y análisis de datos</b>	78
<b>Procedimiento de recolección</b>	79
<b>Análisis de datos</b>	79
<b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	80
<b>Diseño y propiedades de los análogos de difenhidramina</b>	80
<b>Diana molecular y los hits en el proceso de limpieza y preparación para el anclaje molecular</b>	104
<b>Anclaje molecular y <i>scoring</i> de los hits</b>	109
<b>Síntesis de los hits 1 y 4</b>	119
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	122
<b>Conclusiones</b>	122
<b>Recomendaciones</b>	123
<b>Referencias bibliográficas</b>	124
<b>Apéndice</b>	135

## Tablas

Tabla 1. <i>Efectividad de la medicación para tratar los síntomas de la rinitis alérgica</i> .....	24
Tabla 2. <i>Localidad y funciones de los receptores histamínicos</i> .....	29
Tabla 3. <i>Clasificación de los antihistamínicos</i> .....	32
Tabla 4. <i>Dosis de algunos antihistamínicos que actúan sobre los receptores H1</i> .....	34
Tabla 5. <i>Farmacocinética y farmacodinamia de algunos antihistamínicos en adultos</i> .....	35
Tabla 6. <i>Comparación de algunos parámetros farmacocinéticos entre antihistamínicos de primera generación contra antihistamínicos de segunda generación</i> .....	36
Tabla 7. <i>Posibles efectos adversos de los antihistamínicos de primera generación</i> .....	38
Tabla 8. <i>Terapia y efectos adversos/sugerencias de relevancia farmacológica de los antihistamínicos que hacen su efecto sobre los receptores H1</i> .....	39
Tabla 9 . <i>Lista de algunas bases de datos que poseen compuestos químicos para la búsqueda de nuevos hits</i> .....	54
Tabla 10. <i>Filtros utilizados en SwissADME (Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge) para visualizar si las moléculas tienen similitudes físico-químicas a un fármaco</i> .....	63
Tabla 11. <i>Factores que afectan <math>\Delta G</math> en la relación <math>\Delta G = \Delta H - T\Delta S</math></i> .....	69
Tabla 12. <i>Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch)</i> .....	80
Tabla 13. <i>C Similitud a fármacos de parte de los análogos de difenhidramina según los filtros de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge (Según SwissADME)</i> .....	97
Tabla 14. <i>Absorción gastrointestinal (GI), Paso por barrera hematoencefálica (BHE), seguridad, estabilidad y accesibilidad de síntesis de los análogos (según SwissADME)</i> .....	100
Tabla 15. <i>Hits (moléculas candidatas) de la investigación</i> .....	103
Tabla 16. <i>Afinidad de unión de la difenhidramina y de los hits en estudio con la diana molecular (receptor H1)</i> .....	110
Tabla 17. <i>Estructura preparada de los antihistamínicos de primera y nueva generación seleccionados para el docking (Chimera)</i> .....	115
Tabla 18. <i>Afinidad de unión de los antihistamínicos seleccionados para el docking (PyRx)</i> .....	117
Tabla 19. <i>Molécula de Difenhidramina y hits del 1 al 5 en orden respectivo en 3-D (MarvinSketch)</i> .....	140

Tabla 20. <i>Estructura 2D Y 3D de los antihistamínicos los primera y nueva generación seleccionados para anclaje molecular (MarvinSketch).....</i>	142
---	-----

## Figuras

Figura 1. <i>Fase de sensibilización y fase efectora en hipersensibilidad tipo I</i> .....	22
Figura 2. <i>El metabolismo de la histamina. 26</i> .....	28
Figura 3. <i>Síntomas que causa la histamina al unirse a cada receptor histamínico</i> .....	31
Figura 4. <i>Mecanismo de acción de los antihistamínicos</i> .....	33
Figura 5. <i>Componentes de la barrera hematoencefálica</i> .....	46
Figura 6. <i>Sistema digestivo y localización de absorción de macro y micronutrientes</i> .....	47
Figura 7. <i>Grupos funcionales comunes</i> .....	48
Figura 8 <i>Otros grupos funcionales comunes</i> .....	49
Figura 9. <i>Puentes de hidrógeno</i> .....	50
Figura 10. <i>Ejemplo sencillo de síntesis química</i> .....	51
Figura 11. <i>Funciones y productos en el campo de la síntesis orgánica</i> .....	52
Figura 12. <i>Ejemplo de tres pasos de síntesis lineal</i> .....	52
Figura 13. <i>Procesos para el desarrollo de un hit</i> .....	58
Figura 14. <i>Procesos para el desarrollo de nuevos fármacos</i> .....	59
Figura 15. <i>Protocolo de cribado virtual</i> .....	60
Figura 16. <i>Las 5 reglas de Lipinski</i> .....	61
Figura 17. <i>Procesos del complejo ligando-receptor</i> .....	65
Figura 18. <i>Distintas aplicaciones del acoplamiento molecular</i> .....	67
Figura 19. <i>Integración del anclaje molecular con métodos de unión de energía libre, dinámicas moleculares y enfoques basados en el ligando, estructura e inteligencia artificial y métodos estáticos</i> .....	68
Figura 20. <i>Complejo de Receptor H1 con sustancias no deseadas (Chimera)</i> .....	105
Figura 21. <i>Preparación para el anclaje molecular del receptor H1 (Chimera)</i> .....	106
Figura 22. <i>Molécula de difenhidramina y hits preparados para el docking (Chimera)</i> .....	106
Figura 23. <i>Anclaje molecular de la Difenhidramina</i> .....	110
Figura 24. <i>Complejo Ligando-Diana de la difenhidramina y los los hits 1, 2, 3, 4 y 5 en orden respectivo (Chimera)</i> .....	111
Figura 25. <i>Propuesta de ruta de síntesis de hit 1</i> .....	119

Figura 26. <i>Síntesis del haluro aromático</i> .....	120
Figura 27. <i>Propuesta de ruta de síntesis de hit 4</i> .....	120
Figura 28. <i>Código SMILES obtenido de PubChem</i> .....	135
Figura 29. <i>Diseño de análogos partiendo de la molécula de Difenhidramina</i> .....	135
Figura 30. <i>Propiedades Fisicoquímicas, farmacocinéticas y más de la molécula de difenhidramina en SwissADME</i> .....	136
Figura 31. <i>Verificación de la existencia de los análogos de difenhidramina utilizando como base de datos a PubChem</i> .....	137
Figura 32. <i>Limpieza de moléculas de agua y ligandos no deseados presente en la diana molecular 3RZE</i> .....	137
Figura 33. <i>Receptor histamínico H1 (3RZE) obtenido de Protein Data Bank</i> .....	138
Figura 34. <i>Limpieza de moléculas de agua y ligandos no deseados presente en la diana molecular 3RZE</i> .....	139
Figura 35. <i>Conformación espacial de la loratadina en el anclaje molecular en modo 0 (PyrX)</i>	144
Figura 36. <i>Conformación espacial de loratadina en el anclaje molecular en modo 2 (PyRx)</i> ....	144

## Agradecimientos

Primero quiero agradecerle al Señor por permitirme alcanzar mis metas y por todas las personas que puso en mi camino, dispuestas a ayudarme a alcanzarlas. A mi tutor Dennis, le quiero dar las gracias por ayudarme en los momentos en que mi mente necesitaba un empujón para poder aclarar mis ideas, y también quiero darle las gracias porque debido a él, mi interés por el descubrimiento de moléculas innovadoras floreció en el curso de Química Medicinal.

Quiero agradecerle a mi madre por ser mi ejemplo para seguir, su determinación para lograr sus metas sin importar cuál fuera el obstáculo, me ayudó a seguir adelante en todo el transcurso de la carrera y poder enfrentar cada reto, fue ella la que me permitió sacar la carrera y convertirme en el futuro profesional de la salud.

Quiero agradecer a mis amigos, qué digo amigos, MIS BROSQUIS Yisus, Puma, Doña Pancha, Juanca, Pitbull, Camisa y Silvia Morales por ser las personas tan increíbles y divertidas que son, enfrentamos los retos de la universidad juntos, estudiamos juntos, festejamos juntos, nos ayudamos mutuamente, sufrimos juntos, nos reímos juntos y seguiremos juntos.

Quiero agradecerles a mis amigos David, Jesús y Manuel por ser las personas de aliento en los momentos cuando más me deprimía, ellos me alentaron a superarme y sentirme orgulloso por quien soy mientras me apoyaba en sus hombros. Al profesor Honorio, le doy las gracias por regañarme, ayudarme e inspirarme a seguir adelante, tiene un espacio grandotote reservado en mi corazón por ser tan paciente conmigo.

Quiero agradecerle a mi familia en general, porque por ellos me levanto todos los días con una sonrisota, son la razón por la que estudié la carrera de mis sueños, ya que mi sueño es verlos saludables y felices a la par mía. A Vita que fue la que me crio y me chineó por muchos años de mi vida. Te amo demasiado y espero que vivas 999 años, aunque suene odioso de mi parte.

**Dedicatoria**

Le dedico este triunfo a Dios y a mi familia, en general, por acompañarme en todo el camino, darme mucho amor y momentos cálidos, somos una familia de Guerreros que nos ayudamos en los momentos difíciles.

## Resumen

En la presente investigación titulada “Determinación de la efectividad de análogos de difenhidramina basándose en sus propiedades fisicoquímicas y su anclaje molecular, utilizando métodos in Silico durante el II y III cuatrimestre del 2021” se busca comparar la eficacia terapéutica de varios análogos de difenhidramina con la molécula original, siendo esta una investigación cualitativa al evaluar las propiedades fisicoquímicas de los análogos.

También es cuantitativa, ya que se analiza el valor otorgado en la afinidad de unión en el anclaje molecular, esto se da mediante el uso de distintos instrumentos computacionales como PubChem, SwissADME, PDB, MarvinSketch, Chimera, OpenBabel y PyRx, con estos programas se evaluarán 50 análogos y estos serán filtrados utilizando esos programas para tener los 5 candidatos. Se logró obtener 2 candidatos de los 50 análogos con todas las propiedades deseadas. Para futuras investigaciones es necesario que se opte por programas más avanzados para la síntesis de los candidatos 1 y 4 para tener la posibilidad de encontrar nuevos leads.

## Capítulo I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

Las alergias son enfermedades que constan de diferentes manifestaciones clínicas, se presenta en 20 a 40% de la población general. Al compartir un mismo mecanismo, en varias ocasiones se presentan varios procesos de este tipo en una misma persona, causando varios síntomas y costos económicos importantes para el paciente y su familia (Sánchez, 2018). Por esta razón, se busca tener una o más posibles opciones mediante la creación de análogos de difenhidramina.

Otro ejemplo de lo común que es esta patología es que en la población de Estados Unidos se tiene que aproximadamente un 54.3% sufre de reacciones de hipersensibilidad tipo I, y estas comprenden la fiebre del heno, asma, dermatitis atópica y alergia a ciertos alimentos (Owen, 2016). Con lo mencionado se puede observar que la alergia es muy común en una población tan numerosa y que se requiere de una solución, ya que la alergia es bastante variada.

La parte negativa que conlleva la solución es que en algunos casos las opciones para tratar la alergia poseen efectos sedantes y un ejemplo claro de estos son los antihistamínicos de primera generación. La sedación se basa en administrar sedantes para inducir una disminución del nivel de conciencia del individuo conservando la función cardiorrespiratoria (Weaver, 2018). Debido al efecto sedante que poseen los antihistamínicos de primera generación, limitan la actividad del usuario.

Los antihistamínicos H1 (AH1) de primera generación o clásicos (como la difenhidramina) son poco selectivos, presentan actividad en el sistema nervioso central y un perfil de efectos que sedan, efectos anticolinérgicos y antiserotoninérgico (Fuentes, 2014). Con la búsqueda de nuevos análogos de difenhidramina se desea impedir el paso por la barrera hematoencefálica evitando la somnolencia en el usuario, pero manteniendo el efecto antihistamínico y con una mejor selectividad que la difenhidramina.

Con lo anteriormente descrito, esta investigación busca mediante distintos análogos de difenhidramina una o varias posibles soluciones a la alergia, sin que el usuario se vea afectado por el efecto sedante que posee la molécula original, y también se busca ampliar la información sobre dichos análogos debido a la escasez de datos en este tema. Se analizará cuantitativamente mediante procesos In silico la efectividad de estos análogos, lo cual plantea la pregunta de esta investigación: ¿Cual análogo de difenhidramina posee las propiedad físico-químicas más adecuadas y un anclaje molecular más efectivo?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Comparar la eficacia terapéutica de varios análogos de difenhidramina con la molécula original mediante procesos *In Silico* durante el período del II y III cuatrimestre del 2021

### **Objetivos Específicos**

Demostrar las propiedades fisicoquímicas y de estabilidad de los análogos de difenhidramina mediante distintas aplicaciones computacionales.

Distinguir la efectividad basándose en la absorción y anclaje molecular de los análogos de difenhidramina con la molécula original mediante el uso de métodos *In Silico*.

Identificar el mejor proceso de síntesis de análogos de difenhidramina por medio de la consulta de expertos.

## **Justificación**

En los últimos años se ha visto como se ha avanzado en términos de diagnóstico y tratamiento de la alergia, ya que es una patología que es común y, por lo tanto, se requiere de información para una mejor orientación en la atención de los pacientes (Guerra, 2015). Esto permite visualizar que al buscar nuevos tratamientos, da una mayor cantidad de soluciones a una patología tan común como lo es la alergia.

Se pueden encontrar distintos padecimientos en las enfermedades alérgicas como lo son comúnmente el asma, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica y alergia a los alimentos. Se ha ido aumentando la frecuencia en que se encuentran estas enfermedades, ya sea por cambios climáticos, la industrialización y cambios realizados en los hogares (Ramírez, 2016). Con esta investigación se le puede dar solución a todas esas personas que sufren algunos padecimientos como la dermatitis atópica y la alergia a los alimentos.

Los antihistamínicos son fármacos muy utilizados en el tratamiento de enfermedades alérgicas. Son clasificados en antihistamínicos de primera generación y de segunda generación. En la actualidad se prefiere utilizar antihistamínicos de segunda generación por vía oral, ya que son más selectivos sobre los receptores H1 y debido a su baja liposolubilidad permite una distribución bastante limitada en el sistema nervioso central (Andrés, 2019). Debido a esto se quiere conseguir análogos candidatos de difenhidramina para tener más variedad en el tratamiento de la alergia.

La invención de nuevas drogas caracteriza a la medicina moderna. Han pasado décadas donde fármacos innovadores nos posibilitan tratar y prevenir enfermedades de una manera eficaz y segura, estos fármacos innovadores mejoran la calidad de vida de los usuarios, los beneficios de una investigación y desarrollo de nuevos fármacos es que generan nuevos conocimientos para impactar positivamente a la sociedad. (Bayona, 2012). Al desarrollar estos análogos de difenhidramina abrirá nuevas puertas para el descubrimiento de nuevas posibilidades, donde se obtenga un fármaco más selectivo y sin el efecto de somnolencia.

Se han aplicado nuevas tecnologías como los estudios *in silico*, estos estudios fueron creados para reducir costo y tiempo invertido al diseñar nuevos fármacos en complementación a

métodos experimentales. El anclaje molecular entre una proteína y un ligando se puede simular si las estructuras son conocidas, siendo una buena herramienta en la primera fase al descubrir nuevos fármacos (Pájaro, 2017). Con estos estudios se puede llegar a manipular la molécula de difenhidramina para tener una idea de cómo se llegarán a desarrollar los análogos candidatos.

### **Proyecciones**

1. Comparar la eficacia de distintos análogos de difenhidramina con respecto a la molécula original donde las propiedades fisicoquímicas y su anclaje molecular muestran la estabilidad, seguridad y eficacia de la molécula.
2. Se busca obtener una variedad de análogos candidatos para tener distintas opciones para futuras investigaciones que quieran llevarlas a procesos In Vitro e In Vivo con el fin de aumentar las opciones para el tratamiento de la alergia y beneficiar a los usuarios que sufren sus distintas variedades que sean influenciadas por el receptor H1.
3. Al buscar los análogos candidatos se desea que estos no atraviesen la barrera hematoencefálica, pero que sí mantenga una buena absorción a nivel gastrointestinal.
4. Debido a que el tema de análogos de difenhidramina se encuentra bastante limitado, se busca con esta investigación satisfacer las necesidades en el conocimiento de esta área.

## Antecedentes

### Histórico

En el año 2006 en España, Meneses con su investigación “Identificación in silico y experimental de nuevas entidades moleculares activas frente *Trichomona vaginalis*”, tuvo como enfoque identificar nuevas entidades de moléculas activas en contra de la *Trichomona vaginalis* por medio del desarrollo coordinado en procesos in silico, in vitro e in vivo, utilizando como simulación un cribado virtual pudo evidenciar la capacidad del sistema de modelos In silico para el descubrimiento de nuevas moléculas bioactivas.

### Internacionales

En México, precisamente el año 2018, el equipo de Prieto da a conocer su investigación “Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran” que buscaban introducir a métodos principales y técnicas computacionales en el proceso de diseño y modelado molecular, utilizando herramientas como Chempider, ChEMBL, Protein Data Bank, PubChem, Drugbank, ZINC, Chimera, entre otras. Mencionan que los métodos computacionales son versátiles y diversos, y que ahora estos *softwares* tienen una capacidad notable demostrando su utilidad práctica.

Se tiene que, en ese mismo país, en el año 2016, Moreno con su investigación “Nuevas perspectivas sobre la caracterización computacional de la cinética de unión-desvinculación en el diseño de fármacos: implicaciones para terapias novedosas” nos quieren explicar cómo se puede llegar a cuantificar la afinidad mostrada por la molécula ligando al interaccionar con la proteína diana, utilizando el límite del paradigma clásico de la termodinámica vinculante y otras implicaciones farmacológicas. Indica que la simulación molecular computacional es esencial para poder diseñar nuevas moléculas con eficacia terapéutica y con menos toxicidad.

Por otro lado, se tiene que, en la India en el año 2020, Kumar con su proyecto “Diseño, estudios *in silico* y síntesis de nuevos análogos del ácido 1,8-naftiridin-3 carboxílico y evaluación de sus efectos de antagonismo H1R” evaluaron los nuevos derivados del ácido 1,8-naftiridin-3 carboxílico para determinar su función antihistamínica in vivo en la tráquea de cobaya usando clorfeniramina como estándar. Encontraron que el compuesto 5a1 tiene un efecto broncodilatador en cobayas conscientes utilizando pruebas in vivo.

Años atrás en el 2016 en México, Prada publicó su investigación “Aplicación de métodos computacionales para el descubrimiento, diseño y optimización de fármacos contra el cáncer” buscando aclarar que las nuevas tecnologías y metodologías aceleran el proceso de producción de nuevos fármacos, utilizando distintos diseños de fármacos asistidos por computadora y métodos basados en ligandos y estructuras. Se tuvo éxito en el campo de diseño de medicamentos mediante pruebas *in Silico*, abriendo puertas a potenciales nuevos medicamentos contra el cáncer.

Tiempo después, en el 2018 en Venezuela, Montero y su equipo de investigación ilustran con su investigación “Síntesis y evaluación farmacológica de novedoso agentes dopaminérgicos centrales análogos del N-dicloroaralquil-2-aminoindano” donde buscaban nuevos fármacos que permitan estabilizar la homeostasis en patologías como Parkinson, utilizaron estrategias clásicas en síntesis orgánica. Obtuvieron análogos que mostraban una acción central como agonistas con el uso de mecanismos dopaminérgicos.

También se tiene que, en México, en el año 2016, Cortés con su proyecto “Evaluación de la actividad antioxidante de análogos del BHT” se informó de la actividad antioxidante de una serie de análogos del Butilhidroxitolueno (BHT) utilizando la técnica del ABTS, en el cual aporta que todas las moléculas que fueron evaluadas tenían la propiedad prevista y algunas de ellas con una mejor actividad que la que tiene el Trolox.

Además, en Colombia en el año 2012, Bejarano con la investigación “Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras” busca describir fundamentos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los análogos de insulina y la importancia que tienen en el manejo de la diabetes en pacientes insulino dependientes, eso lo llevaron a cabo al observar la eficacia de insulinas variadas como de acción ultra rápida, insulinas lentas o de acción prolongada, entre otras. Informa que las complicaciones agudas relacionadas a insulinas cristalinas y NPH motivan en el diseño de análogos más seguros y eficaces para nuestro sistema.

Según Cobar en el año 2020 en Guatemala, con su investigación “La acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos *in silico*: Revisión”, buscó información de nuevas moléculas contra el coronavirus basados en estudios *In Silico*, utilizando herramientas para facilitar dicha búsqueda llegó a consultar en páginas como RSCB-Protein Data Bank, ZINC, NCBI, PubChem y más. Este análisis evidenció cómo estas herramientas computacionales han acelerado y fortalecido el diseño de nuevos fármacos con la ayuda del estudio *in silico* esto con el fin de generar nuevas moléculas con posible actividad en contra del COVID-19.

**Nacionales**

No se encontraron artículos o tesis sobre análogos de difenhidramina a nivel nacional.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### **Alergia**

La alergia es definida como una respuesta excesiva o alterada de nuestro organismo. Esta enfermedad se conoce desde hace mucho tiempo y se sabe que en la actualidad se agrupan con un conjunto de entidades clínicas que son la causa de fallas en la activación y regulación de nuestra respuesta inmune contra antígenos inofensivos que están ampliamente distribuidos en la naturaleza (Smaldini, 2016).

Constituye un conjunto de enfermedades de alta prevalencia que llegan a afectar las vías respiratorias, tanto superiores como inferiores, teniendo de ejemplo a la rinitis y el asma, además afecta la piel causando dermatitis atópica, el sistema gastrointestinal también se ve afectado por alergia a ciertos alimentos. De igual manera pueden afectar varios sistemas a la vez, en ocasiones de manera grave y también poniendo la vida del paciente en peligro como en el caso de asma grave y anafilaxia, esto va sumando un gran costo en la salud de los afectados, más los efectos negativos en la parte económica y social para las familias y los sistemas de salud. (Sánchez, 2016).

### **Hipersensibilidad**

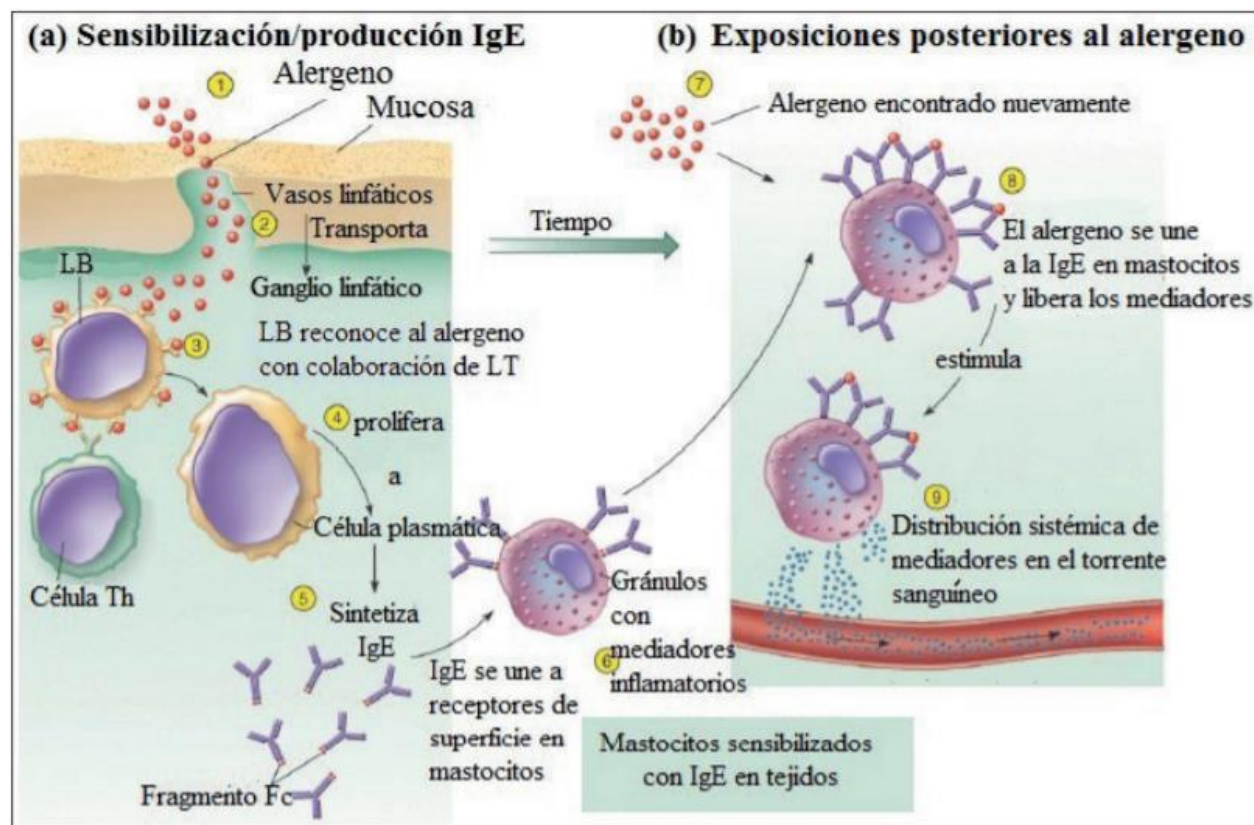
Se denominan reacciones de hipersensibilidad a esas respuestas inmunitarias excesivas donde Gell y Coomb las dividen en cuatro subtipos dependiendo de la respuesta inmune y el mecanismo responsable de la lesión celular y de tejido, se encuentran las reacciones de tipo I la cual es inmediata o mediada por IgE, las tipo II que es citotóxica o mediada por IgG/IgM, las de tipo III que está mediada por inmunocomplejos antígeno- IgG/IgM y por último las de tipo IV, que es hipersensibilidad retardada o mediada por células T (Días, 2021).

## Hipersensibilidad tipo I.

La hipersensibilidad de tipo I o inmediata es mediada por IgE específica para alérgenos. La sensibilización a los alérgenos ocurre cuando las células T-helper tipo 2 y sus mediadores impulsan el cambio de isotipo en las células B para producir anticuerpos IgE (Dispenza, 2019).

Esta respuesta alérgica va a constar de dos fases, una inicial o inductora con el nombre de fase de sensibilización, la cual ocurre con los primeros contactos con el alérgenos y en la que se induce síntesis de IgE, y una fase tardía o también llamada fase efectora, que es el producto del contacto de las células que fueron previamente sensibilizadas en la fase de sensibilización por el alérgeno (ver Figura 1), esta activación genera la inflamación del tejido, y para que se llegue a producirse la reacción alérgica se necesita una exposición frecuente al alérgeno (Smaldini, 2016).

Figura 1. *Fase de sensibilización y fase efectora en hipersensibilidad tipo I.*



Fuente: (Smaldini, 2016)

### ***Síndromes clínicos presentes en la hipersensibilidad tipo I.***

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I o inmediata poseen diversas características patológicas y clínicas, las enfermedades más frecuentes en este tipo de hipersensibilidad se pueden encontrar la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma bronquial, dermatitis atópica y alergia a los alimentos. Estas enfermedades poseen características que las distinguen debido a factores como localización anatómica donde se genera la reacción (Días, 2021).

#### ***Rinitis alérgica.***

La rinitis alérgica es una condición bastante común. Se estima que su prevalencia varía ampliamente, pero buenos estudios epidemiológicos mencionan que del 20 al 30% de los adultos y arriba del 40% de los niños se ven afectados por este tipo de alergia. Los síntomas pueden tener impactos negativos muy significativos en la calidad de vida del afectado, ya que muy frecuentemente interfiere al tratar de dormir, y contribuye en un mal rendimiento en el trabajo y los estudios (Hoyte, 2018)

Los síntomas más comunes de la rinitis alérgica son la congestión nasal, picazón nasal, estornudos y rinorrea. Se puede presentar en conjunto con la conjuntivitis alérgica, la cual se puede observar ojos llorosos y con picazón como resultado de la misma fisiopatología que la rinitis alérgica. Normalmente las personas suelen relacionar los virus con su cuadro de rinitis alérgica (Kakli, 2016).

Además de la congestión nasal. rinorrea, estornudos, picazón nasal se identifica que la rinitis alérgica es una enfermedad inflamatoria mediada por IgE. También se puede definir como inflamación del revestimiento interior de la nariz que es producida cuando la persona inhala un alérgeno, como la caspa de animales o polen (Seidman, 2015). En esta enfermedad los mastocitos de la mucosa nasal producen histamina y las células T helper 2 producen interleucina 13, esto provoca un aumento en la producción de moco (Días, 2021).

Por años se ha probado que los antihistamínicos orales han demostrado eficacia en el tratamiento de la rinitis alérgica, mediante la Tabla 1 se puede observar la eficacia de los antihistamínicos para el tratamiento de los síntomas de la rinitis alérgica comparándolos con el uso

de descongestionantes orales o antileucotrienos. Los antihistamínicos de primera generación más utilizados incluyen a la difenhidramina y clorfeniramina, tanto por venta libre como a través de receta. Estos agentes más antiguos no son selectivos por los receptores H1, atraviesan barrera hematoencefálica y tienen efectos sobre los receptores de dopamina, serotonina y acetilcolina, esto puede causar una serie de efectos secundarios que llegan a afectar al SNC (Kakli, 2016). Los antihistamínicos de nueva generación donde se incluyen a la cetirizina, desloratadina y fexofenadina poseen una eficacia similar a los fármacos de primera generación, con el beneficio de un perfil de seguridad mejorado con efectos menores y ausente sobre el SNC.

Tabla 1. *Efectividad de la medicación para tratar los síntomas de la rinitis alérgica.*

Categoría farmacológica	Estornudos	Rinorrea	Obstrucción nasal	Prurito nasal
Antihistamínicos orales	++	++	+	+++
Descongestionantes orales			+++	
Antileucotrienos	+	+	+	+

Fuente: (de Godoy, 2017).

#### *Impacto de los cambios climáticos en la rinitis alérgica.*

Se ha examinado que el cambio climático puede afectar severamente la rinitis alérgica debido al incremento del polen y mayoritariamente por parte de la planta con el nombre de "Ambrosía". Debido al incremento de las temperaturas y la exposición del dióxido de carbono ha mostrado un incremento en la producción de polen por parte de las plantas. Esto es más preocupante en Europa, donde la ambrosía se encuentra mayoritariamente en países como Francia, Italia, Alemania, Polonia, Hungría y países que colindan con los antes mencionados (Hoyte, 2018).

### *Alergia a los alimentos.*

Esta es causada por reacciones de hipersensibilidad inmediata a los alimentos que se ingieren y conducen a la secreción de los mediadores de los mastocitos que se encuentran en la mucosa, submucosa intestinal y también en la orofaringe. Las manifestaciones clínicas encontradas en este tipo de alergia son edema tisular, aumento del peristaltismo y aumentos de la secreción epitelial de líquido (Días, 2021).

### *Alergias mucocutáneas.*

La piel sufre reacciones alérgicas, las que habitualmente son la urticaria y dermatitis atópica. La urticaria es inducida por los mediadores liberados por los mastocitos, esto ocurre con el contacto local directo con un alérgeno o ya cuando el alérgeno entra en circulación, este tipo de alergia puede manifestarse por horas o días. La dermatitis atópica es un trastorno de la piel frecuente que es debido a una reacción de fase tardía a un alérgeno encontrado en la piel, esto ocurre porque el factor necrótico tumoral, la interleucina 4 y otras citoquinas, que son producidas por los linfocitos T helper 2 y de los mastocitos, actúan en las células endoteliales venulares lo cual promueve la inflamación (Días, 2021).

### *Asma bronquial.*

El asma bronquial es una alergia respiratoria donde los alérgenos que son inhalados llegan a estimular a los mastocitos bronquiales para que estos liberen mediadores, incluyendo a los leucotrienos, lo que lleva a provocar episodios repetidos de constricción bronquial y obstrucción de las vías respiratorias (Días, 2021).

### *Anafilaxia*

La anafilaxia es la reacción de hipersensibilidad tipo I más severa, es una reacción sistémica que es definida por el edema en varios tejidos y una reducción de la presión arterial causada por la vasodilatación, esto es causado debido a la presencia sistémica del antígeno que fue introducido, ya sea por inyección, picadura de insecto o absorción a través de una superficie epitelial como por ejemplo en la mucosa intestinal (Días, 2021).

### **Hipersensibilidad tipo II.**

Los anticuerpos IgG e IgM son componentes claves en la defensa del huésped, estos se unen a los microbios y ayudan a destruirlos en distintos mecanismos, pero cuando estos anticuerpos se unen a los propios antígenos, pueden dirigir una respuesta citotóxica contra el propio huésped y llegar a causar un extenso daño potencial (Dispenza, 2019).

### **Hipersensibilidad tipo III.**

En esta hipersensibilidad los anticuerpos IgG e IgM se unen a los antígenos para formar complejos inmunes. Estos complejos se depositan en los tejidos y activan el complemento que causa daño a los órganos. En estos sitios comunes de depósito se encuentran en arterias pequeñas, glomérulos renales y cápsulas sinoviales de las articulaciones lo que lleva a vasculitis, glomerulonefritis y artritis en orden respectivo (Dispenza, 2019).

### **Hipersensibilidad tipo IV.**

Este tipo de hipersensibilidad también se le conoce por su reacción retardada y que involucra a las células T como las células principales efectoras. Estas células T sensibilizadas pueden causar daño directamente, como en el caso de las células T citotóxicas. Estas células T pueden llegar a activar otros leucocitos como los macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, que pueden llegar a impartir daño tisular mediante la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno, enzimas lisosomales y citocinas inflamatorias (Dispenza, 2019).

### **Histamina**

El papel de la histamina es modular varias respuestas funcionales en mamíferos, el estudio de la histamina va al año 1910 donde Dale y Laidlaw pudieron extraer un compuesto del cornezuelo de centeno, el cual inducía contracción del músculo liso intestinal y vasodilatación, a estas acciones se le añadieron el inotropismo positivo, contracción del músculo liso de las vías respiratorias y el estado de choque. Con estas observaciones se pudo identificar a la histamina como un modulador de la respuesta alérgica inmediata (Aquino, 2012).

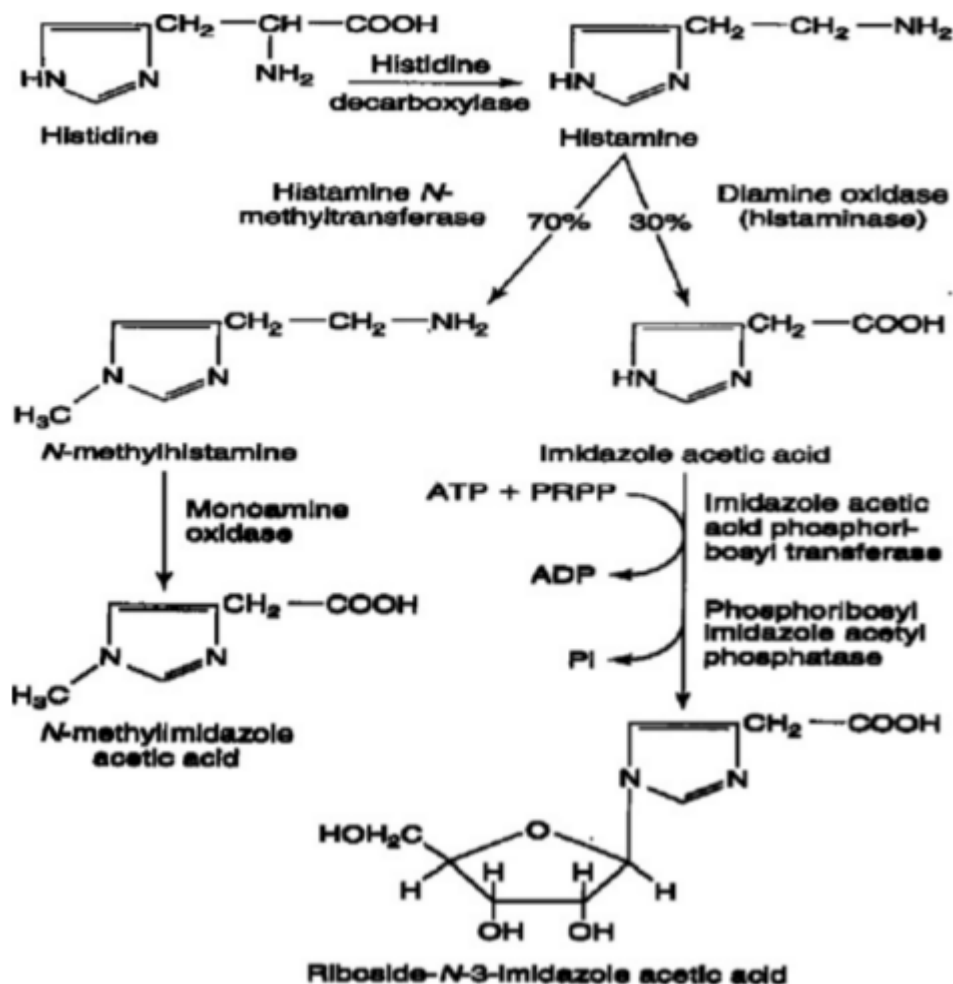
La histamina envía señales a varias regiones del cerebro, particularmente a las involucradas en el ciclo de sueño-vigilia, tales como la corteza, el tálamo, el hipotálamo, el tronco encefálico. La liberación de histamina se ve afectada por el comportamiento del reloj circadiano. Las neuronas histaminérgicas activan grandes áreas del cerebro a través de los receptores postsinápticos H1 y H2 contribuyendo a la activación cortical. Los tratamientos que perjudican la neurotransmisión mediada por histamina ralentizan la actividad cortical y aumenta el sueño (Sheng, 2011).

En 1941 Kwiatkowski nos habla de la presencia de histamina en el cerebro, donde se encuentra mayoritariamente en la materia gris. White demostró en 1959 la formación y catabolismo de histamina en el cerebro. Las reacciones adversas como el efecto sedante de los antihistamínicos llegaron a desencadenar investigaciones y sugerencias de que la histamina funciona como una sustancia de vigilia (Haas, 2008). La histamina se sintetiza por la reacción de descarboxilación del aminoácido semi esencial la L- histidina que es catalizada por la enzima histidina descarboxilasa. Los mastocitos y basófilos son una fuente notable de histamina, la cual es liberada de los gránulos como una respuesta a distintos precursores (Tabarean, 2015).

### **Metabolismo de la histamina**

El metabolismo de la histamina ocurre principalmente por 2 caminos enzimáticos, por medio de las actividades de la histamina N-metiltransferasa y diamina oxidasa o también conocida como histaminasa. La histamina es metabolizada muy rápidamente, la mayoría de la histamina se metaboliza por la histamina N-metiltransferasa (70%) la cual se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, mucosa intestinal, hígado y riñones. El resto de la histamina (30%) es metabolizada por la histaminasa, que se ubica en la mucosa del intestino delgado, hígado, riñones, eosinófilos, placenta y piel (Lieberman, 2011). Este proceso metabólico se puede apreciar en la Figura 2.

Figura 2. El metabolismo de la histamina.



Fuente: (Lieberman, 2011)

## Receptores histamínicos

Se conoce de la existencia de cuatro receptores de histamina en nuestro organismo, H1, H2, H3 y H4. Estos receptores están presentes en la membrana de distintas células. Se tiene que los receptores H1 se desenvuelven al causar el prurito, eritema, edema y procesos inflamatorios como urticaria, en cuanto a los receptores H2 aumentan la liberación del ácido gástrico, receptores H3 se encargan de neurotransmisión y por último los receptores H4 presentan acción proinflamatoria (Linnemann, 2015). La Tabla 2 describe las funciones y acción farmacológica que ocurre en cada

receptor, mientras que la Figura 3 ejemplifica visualmente los síntomas que causa la histamina al unirse a estos receptores,

Tabla 2. *Localidad y funciones de los receptores histamínicos*

Receptor	Ubicación	Funciones	Fármacos que interactúan con el receptor	Acción de los fármacos
Receptor H1	Se puede encontrar en el Sistema nervioso central, en músculo liso (vascular, respiratorio, gastrointestinal), en el sistema cardiovascular, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y T, células endoteliales y epiteliales	Activan las neuronas sensoriales causando prurito y eritema. Extravasación de líquido vascular: edema. Aumenta la inflamación: mejora la presentación de antígenos, expresión de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y quimiotaxis. En los bronquios se activa la broncoconstricción. El sistema nervioso central mantiene el estado de alerta y reduce el apetito.	Difenhidramina, cetirizina, clorfeniramina, desloratadina, fexofenadina, hidroxizina, levocetirizina, loratadina y muchos más.	Reducen la inflamación alérgica, dependiendo de la concentración reducen la activación de la célula cebada y la liberación de histamina. En el sistema nervioso central reduce el estado de vigilia, la memoria, llega a causar sedación y aumento del apetito.

Tabla 2. *Localidad y funciones de los receptores histamínicos*

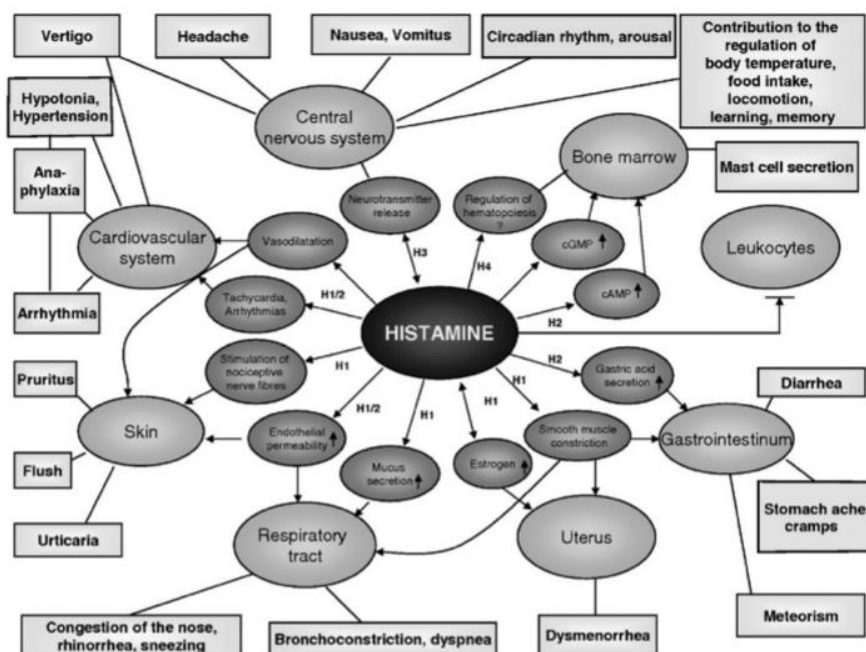
Receptor H2	Se encuentran en células parietales gástricas, músculo liso, sistema nervioso central, sistema cardiovascular, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B y T, células endoteliales y epiteliales	Aumentan la liberación de ácido gástrico. Permiten acción proinflamatoria, aunque también autorregulan la liberación de más histamina. Reducen la inflamación inducida por microorganismos	Cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina	Son antiácidos
Receptor H3	Se localizan en el Sistema nervioso central y neuronas periféricas, sistema cardiovascular, pulmones, monocitos, eosinófilos y células endoteliales	Neurotransmisión	No se tiene sustancias aprobadas	Se tienen moléculas en investigación para tratar rinitis alérgica y enfermedades psiquiátricas

Tabla 2. Localidad y funciones de los receptores histamínicos

Receptor H4	Se ubican en los neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas, células de Langerhans, linfocitos T, basófilos, células cebadas, fibroblastos, médula ósea, células endocrinas y también en el sistema nervioso central	Inmunomodulador con acción proinflamatoria, y a la misma vez inmunorregulador ya que también reduce la inflamación bronquial. Estimulan los receptores de prurito	No se tiene sustancias aprobadas	Se tienen moléculas en investigación para tratar rinitis alérgica y prurito.
-------------	--	---	----------------------------------	--

Fuente: (Linnemann, 2015).

Figura 3. Síntomas que causa la histamina al unirse a cada receptor histamínico



Fuente: (Lieberman, 2011)

## Antihistamínicos

Los antihistamínicos son utilizados para tratar enfermedades alérgicas, tiene utilidad para tratar la picazón que es causada por la liberación de histamina, se sabe que los antihistamínicos sedantes tienen mal desenvolvimiento al tratar con condiciones alérgicas, ya que los antihistamínicos menos sedantes son de una eficacia muy similar, omitiendo la parte sedante. A los primeros antihistamínicos se les conoce como “primera generación” que han sido sustituidos en el tratamiento de la alergia por los antihistamínicos de segunda y tercera generación que son más novedosos (Katrina, 2018).

La diferencia entre los antihistamínicos H1 de primera y segunda generación se basa en la existencia o ausencia de efectos centrales. Con la facilidad que los compuestos más antiguos poseen al penetrar en el cerebro como bamipina, dimetindeno, doxilamina y mepiramina estos llegan a causar sedación, pero fármacos más nuevos como cetirizina, loratadina y fexofenadina tienen una ausente o baja penetración de la barrera hematoencefálica. Pequeñas variaciones estructurales llegaron a dar resultados mejorados en cuanto a mayor selectividad y menores efectos centrales al obtener los antihistamínicos de segunda generación (Walter, 2012).

Tabla 3. *Clasificación de los antihistamínicos*

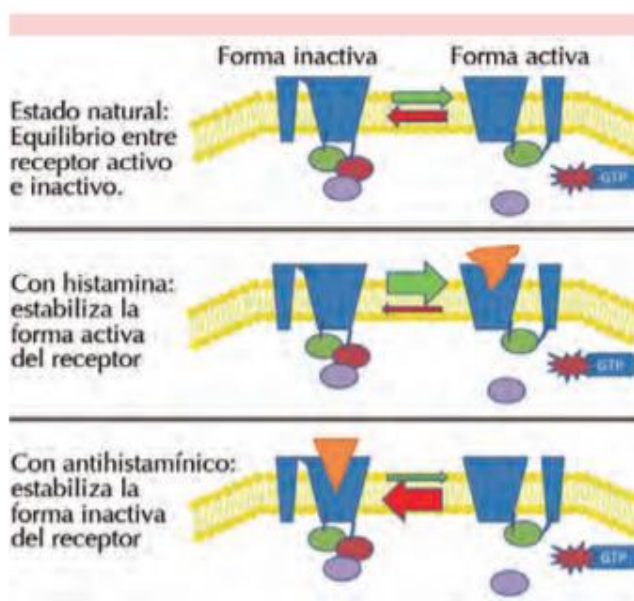
Clase	Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Etanolaminas	Difenhidramina Carbinoxamina		
Etilendiaminas	Pirilamina		
Alquilaminas	Clorfeniramina	Acrivastina	
Piperazinas	Hidroxicina	Cetirizina Oxatomida	Levocetirizina
Fenotiazinas	Prometazina		
Piperidinas	Ciproheptadina	Loratadina Ketotifeno Levocabastina Ebastina	Desloratadina Rupatadina Fexofenadina
Otros			Epinastina Azelastina

Fuente: (Petritz, 2012)

### **Antihistamínicos mecanismo de acción.**

Los receptores de histamina son estructuras transmembranas que están en continuo cambio de una configuración activa a otra configuración no activa, estas configuraciones se aprecian en la Figura 4. Al estar en la configuración activa llegan a estimular otras proteínas dentro de la célula, permitiendo la transmisión de su señal de activación de algunas funciones intracelulares. Los antihistamínicos permiten fijar el receptor en el estado no activo, mientras que la histamina permite fijar el receptor en el estado activo, los antihistamínicos son llamados agonistas inversos, debido a que reducen el número de receptores en el estado activo (Linnemann, 2015).

Figura 4. *Mecanismo de acción de los antihistamínicos.*



Fuente: (Linnemann, 2015).

### **Farmacocinética y farmacodinámica de los antihistamínicos de primera y segunda generación.**

Son rápidamente absorbidos y metabolizados los antihistamínicos de primera generación, esto causa que tengan que ser administrados de tres a cuatro veces al día, en cambio los antihistamínicos de segunda generación, al tener una alta afinidad por los receptores H1 y una vida media prolongada solo es necesario tomarlos una o dos veces al día, lo que facilita la adherencia al

tratamiento, en la Tabla 4 se puede apreciar la dosis de algunos antihistamínicos que actúan sobre los receptores H1. Debido a la estructura molecular los antihistamínicos de primera generación cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica, y con esto se unen a los receptores H1 cerebrales lo que lleva a producir el efecto sedante como efecto secundario principal, esto lo logran por la alta liposolubilidad, bajo peso molecular y alto grado de afinidad por los receptores H1 ubicados en el cerebro. Con la introducción y la síntesis de los antihistamínicos de segunda generación se notó el escaso efecto sedativo que poseen debido a que no cruzan la barrera hematoencefálica tan fácilmente, ya que poseen mayor peso molecular, no son tan lipofílicos y tienen poca afinidad por los receptores cerebrales H1 en dosis terapéuticas (Petritz, 2012). En las tablas 5 y 6 se pueden observar más parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los antihistamínicos.

Tabla 4. Dosis de algunos antihistamínicos que actúan sobre los receptores H1.

Difenhidramina (5 ml/12.5mg)	5 mg/kg/día dividido en 4 tomas (oral y parenteral). Como máximo 300 mg/día
Hidroxicina (5ml/10mg)	1-2 mg/kg/día cada 8 horas vía oral
Carbinoxamina (1 gota/0.4 mg)	0.4 mg/kg/día (3 veces por día)
Loratadina (5 ml/2.5mg)	En caso de niños 2-12 años (<30 kg) se utiliza 5 mg/día, en caso de pesar más de 30 kg se utiliza 10 mg/día.
Desloratadina (5 ml/2.5 mg)	5 mg/día
Cetirizina (1 ml/10 mg)	10 mg/día
Levocetirizina (1 ml/5 mg)	5 mg/día
Fexofenadina (5 ml/ 30 mg)	60 mg/12 horas

Fuente: (Petritz, 2012).

Tabla 5. *Farmacocinética y farmacodinamia de algunos antihistamínicos en adultos.*

Antihistamínico	Generación	T max (h)	Tiempo de vida media (h)	Inicio de acción (h)	Duración del efecto (h)
Clorfeniramina	Primera	2.8	27.9	3	24
Difenhidramina	Primera	1.7	9.2	2	12
Hidroxizina	Primera	2.1	20.0	2	24
Bilastina	Segunda	1.2	14.5	2	24
Cetirizina	Segunda	1.0	6.5	0.7	mayor o igual a 24
Desloratadina	Segunda	1 a 3	27	2 a 2.6	mayor o igual a 24
Fexofenadina	Segunda	1 a 3	11	1 a 3	24
Levocetirizina	Segunda	0.8	7	0.7	mayor a 24
Loratadina	Segunda	1.2	7.8	2	24
Rupatadina	Segunda	0.75	6	2	24

Fuente: (de Godoy, 2017).

Tabla 6. Comparación de algunos parámetros farmacocinéticos entre antihistamínicos de primera generación contra antihistamínicos de segunda generación.

Antihistamínico	Absorción	Unión a proteínas (%)	Tiempo de vida media (h)	Concentración máxima (h)	Metabolismo	Excreción
Antihistamínicos de primera generación (No selectivos)						
Clorfeniramina	GI	72	12-43	-	Hepático	Renal
Clemastina	GI	-	-	2-7	Hepático	Renal
Difenhidramina	GI	82	2.5-9	1-4	Hepático	Renal
Dimenhidrinato	-	-	-	-	Hepático	Renal, biliar
Clorpromazina	GI	90	-	-	-	-
Hidroxizina	GI	?	3	2-4	Hepático	Renal, heces
Meclizina	GI	-	6	-	Hepático	Renal, heces
Ciproheptadina	GI	?	?	6-9	Hepático	Renal, heces
Clorpiramina	GI	?	3-6	1-2	Hepático	Renal

Tabla 6. Comparación de algunos parámetros farmacocinéticos entre antihistamínicos de primera generación contra antihistamínicos de segunda generación.

Antihistamínicos de segunda generación (selectivos)						
Azelastina	Nasal	78-88	22	2-3	Hepático	Heces
Cetirizina	GI	93	8.3	1	Hepático	Renal 70%, heces 10%
Astemizol	GI	96	36	1-4	Hepático	Heces
Desloratadina	GI	93-87	27	3	Hepático	Renal 40%, heces 40%
Ebastina	GI	95	15-19	2.6-4	Hepático	Renal 66%, heces
Fexofenadina	GI	60-70	14.4	2.6	Hepático (5%)	Renal 11%, heces 80%
Loratadina	-	97	8.4	8-12	Hepático	Renal, heces
Epinastina	GI un 40%	64	10-11	1.7-3.2	-	
Mizolastina	GI	98.4	3-8	1-5	Hepático (P450 3A4)	

Fuente: (Palomares, 2013).

### Precauciones generales de los antihistamínicos

Se debe tener cautela del uso de antihistamínicos en caso de enfermedades respiratorias, ya que no se recomienda el tratamiento de síntomas de vías respiratorias bajas, esto incluye el asma, por el efecto anticolinérgico de sequedad que causan efectos que pueden llegar a espesar más las secreciones o alterar la expectoración, también se debe tener cuidado con el uso de sedantes y

depresores del Sistema nervioso central (SNC) y se debe de evitar si hay evidencia de antecedentes de apnea del sueño. Se debe suspender 4 días antes de pruebas cutáneas, ya que los antihistamínicos pueden enmascarar los resultados de dichas pruebas. Y por último, se deben evitar actividades donde se necesite estar alerta o que se necesite coordinación física hasta ver qué efectos se presentan sobre el SNC (Palomares, 2013).

En caso de embarazo se tiene de categoría B antihistamínicos como la azatadina, cetirizina, ciproheptadina, clorfeniramina, desloratadina, dexclorfeniramina, difenhidramina, loratadina, meclizina. En categoría C se encuentran la azelastina, carbinoxamina, clemastina, clorpiramina, ebastina, fexofenadina, hidroxicina, prometazina, terfenadina. En la lactancia se debe de evitar el uso de antihistamínicos, ya que son fármacos que llegan a excretarse en leche y pueden poner en riesgo de convulsiones al lactante (Palomares, 2013).

### **Efectos secundarios de los antihistamínicos.**

Aunque los antihistamínicos más nuevos poseen menos efectos sedantes, estos pueden llegar a provocar taquicardia, somnolencia más leve, agitación, fatiga, erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad efectos gastrointestinales y dolor de cabeza (Katrina, 2018). Para las reacciones adversas de los antihistamínicos de primera generación se puede visualizar en la Tabla 5, mientras que la Tabla 6 muestra los usos terapéuticos y farmacología clínica de los antihistamínicos que hacen su efecto sobre los receptores H1.

*Tabla 7. Posibles efectos adversos de los antihistamínicos de primera generación.*

Sitio de acción	Efecto
Receptor H1 en el Sistema nervioso central	Sedación y disminución de la atención, cognición, aprendizaje, memoria y desempeño psicomotor
Receptor muscarínico	Xerostomía, sequedad en ojos, retención urinaria, midriasis y constipación
Receptor serotoninérgico	Incrementa el apetito y aumento de peso
Receptor alfa adrenérgico	Mareos e hipotensión postural
Canales iónicos cardiacos	Incremento en el intervalo QT y arritmia ventricular.

Fuente: (de Godoy, 2017).

Tabla 8. *Terapia y efectos adversos/sugerencias de relevancia farmacológica de los antihistamínicos que hacen su efecto sobre los receptores H1.*

Antihistamínico	Indicaciones	Efectos adversos/ sugerencias
Antihistamínicos de primera generación que son agonistas inversos del receptor H1		
Doxepina	Antidepresivo tricíclico Insomnio Prurito (crema tópica) Dermatitis atópica, eccema (crema)	Puede causar sedación o somnolencia notable Causa efectos anticolinérgicos Causa de ideas suicidas en niños, adolescentes y adultos
Carbinoxamina Clemastina Difenhidramina Dimenhidrinato	Síntomas de respuesta alérgica Urticaria leve Insomnio (en caso de la difenhidramina) Cinetosis (En el caso del dimenhidrinato y difenhidramina)	Tienden a causar sedación Efectos anticolinérgicos significativos Efectos secundarios GI no tan graves Para tratar la anafilaxia se utiliza la carbinoxamina y difenhidramina como adyuvantes de la adrenalina.
Pirilamina	En caso de respuesta alérgica	Efectos anticolinérgicos Efectos centrales menores que otros antihistamínicos de primera generación Efectos secundarios GI muy comunes.
Clorfeniramina Dexclorfeniramina Bromfeniramina Dexbromfeniramina	Conjuntivitis alérgica Rinitis alérgica Anafilaxia, angioedema mediado por histamina, dermatografismo, prurito, estornudos, urticaria (en el caso de la bromfeniramina) En caso de respuesta alérgica	Poseen pocos efectos de somnolencia, efectos secundarios de estimulación del SNC

Tabla 8. *Terapia y efectos adversos/sugerencias de relevancia farmacológica de los antihistamínicos que hacen su efecto sobre los receptores H1.*

Hidroxizina	Sedación Antiansiedad Prurito Dermatitis atópica Antiemético Urticaria	Su acción depresora del SNC puede ser causa de los efectos antipruriginosos
Ciclizina Meclozina (no se debe usar en niños)	Cinetosis Vértigo Náuseas y vómitos	Su efecto antinauseoso se da por los efectos anticolinérgicos Tiene baja probabilidad de causar somnolencia Meclozina tiene un efecto mayor o igual a 8 horas
Prometazina	Antiemético Cinetosis Sedación Prurito	Puede llevar a un riesgo de depresión respiratoria mortal en niños, con mucha más probabilidad si son niños menores a 2 años Disminución del umbral de convulsiones Actividad anestésica local Es el antiemético/antihistamínico más potente
Ciproheptadina	Conjuntivitis alérgica Rinitis alérgica Angioedema causado por histamina Anafilaxia Prurito Rinitis vasomotora Urticaria Dermatografismo	Aumento del apetito y aumento de peso Actividad anticolinérgica notable

Tabla 8. *Terapia y efectos adversos/sugerencias de relevancia farmacológica de los antihistamínicos que hacen su efecto sobre los receptores H1.*

Antihistamínicos de segunda generación que son agonistas inversos del receptor H1		
Olopatadina (FF nasal y oftálmica únicamente)	Conjuntivitis alérgica Prurito ocular Rinitis alérgica Rinorrea Estornudos	Dosificación una vez al día Las gotas oftálmicas pueden causar dolor de cabeza en algunos usuarios En aerosol nasal puede llegar a causar epistaxis y ulceración nasal o perforación septal El aerosol nasal puede aumentar el riesgo de somnolencia Efectos secundarios como sabor amargo y dolor de cabeza en el caso de la presentación de aerosol nasal.
Acrivastina (siempre combinado con pseudoefedrina)	Rinitis alérgica En caso de síntomas alérgicos Congestión nasal	Baja interacción con otros medicamentos Para ser un antihistamínico de segunda generación puede causar un poco de somnolencia
Cetirizina Levocetirizina	Rinitis alérgica Urticaria idiopática crónica	(En caso de la cetirizina) Para ser un antihistamínico de segunda generación puede causar un poco de somnolencia, para evitar esto se puede sustituir por levocetirizina que tiene mayor potencia y dosis más bajas Baja interacción medicamentosa

Tabla 8. *Terapia y efectos adversos/sugerencias de relevancia farmacológica de los antihistamínicos que hacen su efecto sobre los receptores H1.*

Loratadina Desloratadina	Rinitis alérgica Profilaxis del broncoespasmo causado por el ejercicio ( en el caso de loratadina) Urticaria idiopática crónica Prurito (en el caso de la desloratadina)	La desloratadina es el metabolito activo de la loratadina Tiene 24 horas de duración en su acción así que solo es necesario una dosis al día
Fexofenadina	Urticaria idiopática crónica Rinitis alérgica	Baja interacción medicamentosa Metabolito activo de la terfenadina
Alcaftadina (FF oftálmica solamente)	Prurito ocular Conjuntivitis alérgica	Propiedades antiinflamatorias y estabilizador de células cebadas Se dosifica una vez al día De reacciones adversas que son muy poco frecuentes son la irritación ocular, enrojecimiento y prurito
Bepotastina (FF oftálmica solamente)	Conjuntivitis alérgica Prurito ocular	Propiedades antiinflamatorias y estabilizador de células cebadas El efecto adverso más común, es la disgeusia leve Otras reacciones adversas son la irritación ocular, dolor de cabeza y nasofaringitis

Tabla 8. *Terapia y efectos adversos/sugerencias de relevancia farmacológica de los antihistamínicos que hacen su efecto sobre los receptores H1.*

Ketotifeno (solamente oftálmico)	Conjuntivitis alérgica Prurito ocular	Propiedades antiinflamatorias y estabilizador de células cebadas Efectos secundarios más comunes son irritación ocular, dolor de cabeza o rinitis
Emedastina (solamente oftálmica)	Conjuntivitis alérgica Prurito ocular	No tiene propiedades antiinflamatorias ni estabiliza las células cebadas La reacción adversa más común es el dolor de cabeza Como efectos secundarios muy poco frecuentes son los sueños anormales, irritación ocular.
Azelastina (FF nasal y oftálmica únicamente)	Conjuntivitis alérgica Prurito ocular Rinitis alérgica	Propiedades antiinflamatorias y estabiliza las células cebadas Puede causar quemazón y ardor al aplicarlas vía oftálmica El aerosol nasal puede aumentar el riesgo de somnolencia Puede causar sabor amargo y dolor de cabeza
Epinastina (FF oftálmica únicamente)	Conjuntivitis alérgica Prurito ocular	Propiedades antiinflamatorias y estabiliza las células cebadas Reduce el edema palpebral Efecto secundario común: síntomas de infección de vías respiratorias superiores Malestar ocular leve como sensación de ardor

Fuente: (Skidgel, 2019).

### **Antihistamínicos de primera generación.**

Estos fármacos antihistamínicos de primera generación atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica y se unen a los receptores H1 ubicados en la membrana postsináptica de las neuronas histaminérgicas. La mayoría de estos antihistamínicos fueron comercializados antes de que los estudios farmacológicos fueran requeridos por agencias reguladoras, por lo tanto, la información farmacocinética y la farmacodinámica no están disponibles en muchos de estos antihistamínicos (de Godoy, 2017).

### ***Uso de antihistamínicos de primera generación en la actualidad.***

En la actualidad, el papel que poseen los antihistamínicos de primera generación para tratar la alergia ha disminuido. Debido al perfil de efectos adversos negativos ha llevado a la Red Europea Global de Alergia y Asma a recomendar la prescripción de este tipo de antihistamínicos y no venderlos como fármacos de venta libre. Esto se debe a que las mayores preocupaciones son las propiedades sedantes y la interferencia que poseen con el sueño de movimientos oculares rápidos. Hay estudios que demuestran un peor rendimiento escolar en los niños con rinitis alérgica que son tratados con antihistamínicos de primera generación en comparación con los niños sanos o los que son tratados con antihistamínico de segunda o tercera generación (Katrina, 2018).

### ***Difenhidramina y su efecto de somnolencia.***

En la actualidad se conoce de la presencia de tres subtipos de receptores histaminérgicos los cuales son H1, H2 y H3. En nuestro sistema nervioso central (SNC) la histamina ejerce su papel como neurotransmisor excitador uniéndose al receptor H1, sustrato en el cual los fármacos antihistamínicos como la difenhidramina ejercen su efecto sedativo. Al utilizarlo se ha relacionado con la somnolencia diurna y alteraciones psicomotoras (Chávez, 2017).

Las etanolaminas tienen actividad antimuscarínica significativa y tienen una tendencia bastante conocida de inducir a sedación, se tiene que un aproximado de la mitad de los individuos que son tratados intensamente con dosis convencionales de difenhidramina llegan a experimentar somnolencia. Este efecto de somnolencia ha llevado a su uso como hipnótico. Parte positiva de la difenhidramina es que puede invertir los efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos. (Skidgel, 2019).

### *Indicaciones de la difenhidramina.*

La difenhidramina está indicada en caso de tener rinitis alérgica, rinitis vasomotora, conjuntivitis alérgica, rinorrea, prurito, urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas, Parkinson e insomnio, para darles tratamiento en adultos y niños de 3 a 12 años se utiliza 25 a 50 mg tres veces al día o cuatro veces al día vía oral, o se puede utilizar 10 a 50 mg vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). Como una dosis máxima IM o IV de 400 mg/día. En caso de tos no productiva en adultos y niños de 3 a 12 años se utiliza 25 mg vía oral cada 4 a 6 horas, como dosis máxima de 150 mg/día. Para el insomnio en adultos se utiliza 50 mg vía oral hora sueño y como sedante en adultos se utiliza 25 a 50 mg vía oral o intramuscular (Palomares, 2013).

### *Efectos adversos e interacciones de la difenhidramina.*

Entre los efectos secundarios de la difenhidramina se puede encontrar somnolencia, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento, xerostomía, sequedad de nariz y garganta, dificultad para orinar, visión borrosa e hipotensión. Del lado de las interacciones se tiene que los Depresores del SNC, ansiolíticos y barbitúricos llegan a aumentar la sedación y por eso se deben utilizar con precaución, aumenta los efectos de la epinefrina, disminuye el efecto anticoagulante de la heparina, la ingesta de alcohol llega a aumentar los efectos sedantes y, por lo tanto, se debe evitar su uso (Palomares, 2013).

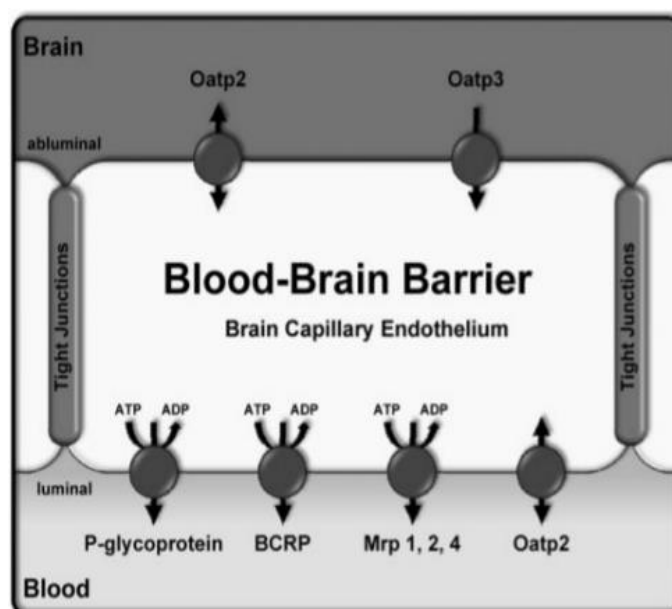
## **Barrera hematoencefálica**

El Sistema Nervioso Central (SNC) es aislado de la circulación sanguínea por medio de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta barrera se puede definir como una propiedad funcional de los vasos sanguíneos del SNC, ya que limita el intercambio libre de solutos entre el plasma sanguíneo y tejido nervioso. Exceptuando el agua, gases solubles y moléculas liposolubles pequeñas que están entre 400-600 Daltons, otras moléculas orgánicas no pueden pasar libremente el endotelio, necesitando ayuda de sistemas de transporte específicos (Cabrera, 2018).

La barrera hematoencefálica refleja las propiedades de dos componentes, estos componentes se pueden apreciar en la Figura 5, un componente forma una estructura o barrera

física que comprende las propias células endoteliales y la unión intercelular altamente ajustada de complejos que unen una célula con otra. Esta barrera estructural limita la difusión de solutos entre sangre y cerebro, la permeabilidad pasiva de la barrera hematoencefálica aumenta con el coeficiente de partición del octanol/agua lo cual indica difusión a través del núcleo lipídico de las membranas de la superficie celular (Miller, 2008).

Figura 5. *Componentes de la barrera hematoencefálica.*



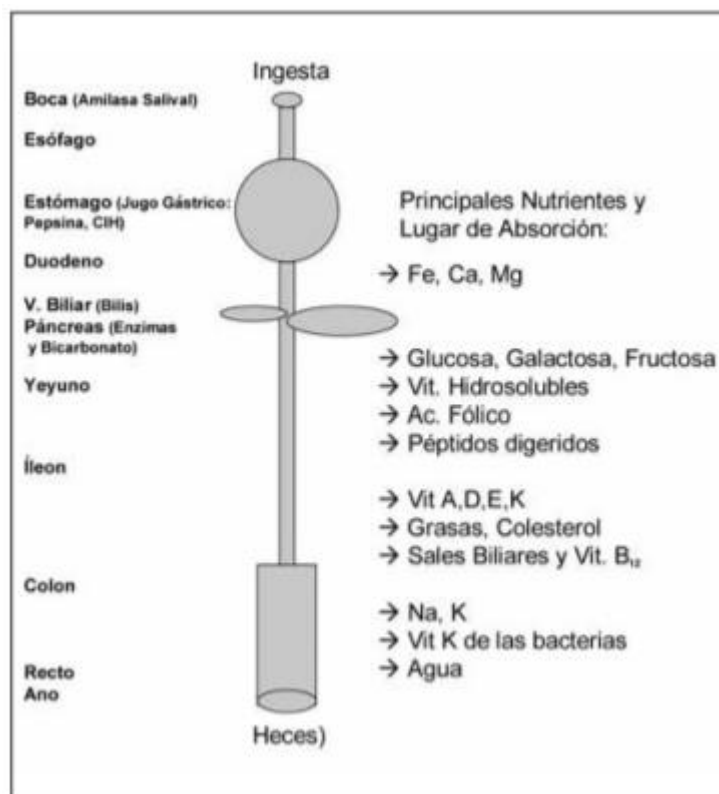
Fuente: (Miller, 2008).

### **Función del intestino y parámetros que limitan su absorción**

El intestino es un órgano bastante complejo que tiene distintas longitudes, longitudes que varían de los 3 a 8 metros, esto depende de las características que posee cada individuo y técnicas que se han empleado en el mismo. La función principal de este órgano es brindar una cantidad suficiente de nutrientes para el cuerpo, este proceso se logra con la digestión y absorción de estos nutrientes, donde la absorción sucede mayoritariamente en el intestino delgado (Figura 6). Lo que caracteriza este órgano es la morfología del epitelio intestinal, debido a que el incremento de la superficie de absorción se da gracias a la mucosa en pliegues, estos en vellosidades intestinales y

lo que es la membrana apical del enterocito en microvellosidades llega a multiplicar la superficie de absorción hasta unos 200 metros cuadrados (García, 2007).

Figura 6. Sistema digestivo y localización de absorción de macro y micronutrientes.



Fuente: (García, 2007).

Cuando se emplea la vía oral, la absorción del fármaco se puede ver afectada negativamente en caso de que la motilidad intestinal sufra cambios o a una reducción de la superficie de contacto de las mucosas, esto va a disminuir la biodisponibilidad que es el porcentaje de fármaco administrado que llega a alcanzar la circulación sanguínea después de absorberse (Escobar, 2012). La velocidad y el grado en que un fármaco se absorbe depende en gran magnitud de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, estas propiedades son el tamaño molecular, solubilidad, lipofilidad, estabilidad y los cambios intestinales anteriormente mencionados (Noda, 2010).

## Grupos funcionales





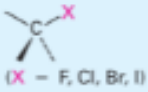

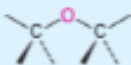
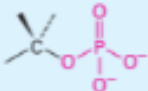
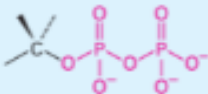

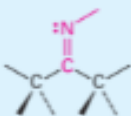


Las moléculas orgánicas están constituidas por dos partes, el esqueleto y el grupo o grupos funcionales, el esqueleto es poco reactivo, así que la reactividad característica de la molécula va a ser otorgado por el grupo funcional. En la química un grupo funcional determinado se comporta de manera similar en todas las moléculas de las que vaya a formar parte, esto permite un orden sistemático de los compuestos orgánicos basándose en los grupos funcionales presentes (Cabildo, 2008). En las Figuras 7 y 8 se pueden observar las estructuras generales de algunos grupos funcionales.

Figura 7. Grupos funcionales comunes.

Compuesto	Estructura general	Grupo funcional	Ejemplo
Alcanos	$R-H$	No hay	$CH_3CH_3$
Alquenos	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R^3 \quad R^4 \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \end{array}$	$CH_3-CH=CH_2$
Aromáticos	$\begin{array}{c} R^1 \quad R^2 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R^3 \quad R^4 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R^5 \quad R^6 \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ C=C \end{array}$	$\begin{array}{c} CH \\   \\ CH-CH \\   \quad   \\ CH-CH \\   \\ CH \end{array}$
Alquinos	$R^1-C \equiv C-R^2$	$-C \equiv C-$	$CH_3-C \equiv C-CH_3$
Halogenuros de alquilo	$RF, RCl, RBr, RI$	$-F, -Cl, -Br, -I$	$CH_3Cl$
Alcoholes	$R-OH$	$-OH$	$CH_3CH_2OH$
Éteres	$R^1-O-R^2$	$-O-$	$CH_3-O-CH_2CH_3$
Aminas			
Aminas primarias	$R-NH_2$	$-NH_2$	$CH_3-NH_2$
Aminas secundarias	$R^1-NH-R^2$	$\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ N-H \end{array}$	$CH_3-NH-CH_2CH_3$
Aminas terciarias	$\begin{array}{c} R^1-N-R^2 \\   \\ R^3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \diagdown \quad / \\ N \end{array}$	$\begin{array}{c} CH_3-N-CH_2CH_3 \\   \\ CH \\ / \quad \backslash \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$
Tioles	$R-SH$	$-SH$	$CH_3SH$
Sulfuros	$R^1-S-R^2$	$-S-$	$CH_3-S-CH_2CH_3$
Organometálicos	$RM, R_2M, R_3M$	$-M$	$CH_3Li, (CH_3)_2Mg, (CH_3)_3Al$
Aldehídos	$\begin{array}{c} O \\    \\ R-C-H \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C-H \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CH_3-C-H \end{array}$
Cetonas	$\begin{array}{c} O \\    \\ R^1-C-R^2 \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C- \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CH_3-C-CH_3 \end{array}$
Ácidos carboxílicos	$\begin{array}{c} O \\    \\ R-C-OH \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C-OH \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ H-C-OH \end{array}$
Ésteres	$\begin{array}{c} O \\    \\ R^1-C-OR^2 \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C-O- \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CH_3-C-OCH_3 \end{array}$
Amidas	$\begin{array}{c} O \\    \\ R^1-C-NR^2 \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C-N \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CH_3-C-NH_2 \end{array}$
Halogenuros de ácido	$\begin{array}{c} O \\    \\ R-C-X \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ -C-X \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\    \\ CH_3-C-Cl \end{array}$
Nitrilos	$R-C \equiv N$	$-C \equiv N$	$CH_3C \equiv N$

Fuente: (Cabildo, 2008)

Figura 8. Otros grupos funcionales comunes.

Nombre	Estructura*	Terminación	Ejemplo
Alqueno (enlace doble)		-eno	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ Eteno
Alquino (enlace triple)		-ino	$\text{HC}\equiv\text{CH}$ Etino
Areno (anillo aromático)		Ninguna	 Benceno
Halogenuro	 (X = F, Cl, Br, I)	Ninguna	$\text{CH}_3\text{Cl}$ Clorometano
Alcohol		-ol	$\text{CH}_3\text{OH}$ Metanol
Éter		éter	$\text{CH}_3\text{OCH}_3$ Éter dimetilico
Monofosfato		fosfato	$\text{CH}_3\text{OPO}_3^{2-}$ Metil fosfato
Difosfato		difosfato	$\text{CH}_3\text{OP}_2\text{O}_6^{3-}$ Metil difosfato
Amina		-amina	$\text{CH}_3\text{NH}_2$ Metilamina
Imina (base de Schiff)		Ninguna	$\text{CH}_3\text{C}(\text{NH})\text{CH}_3$ Acetona imina
Nitrilo		-nitrilo	$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{N}$ Etanonitrilo
Tiol		-tiol	$\text{CH}_3\text{SH}$ Metanotiol

\* Los enlaces cuyas conexiones no están especificadas suponemos que están unidos a átomos de carbono o hidrógeno en el resto de la molécula.

Fuente: (McMurry, 2012).

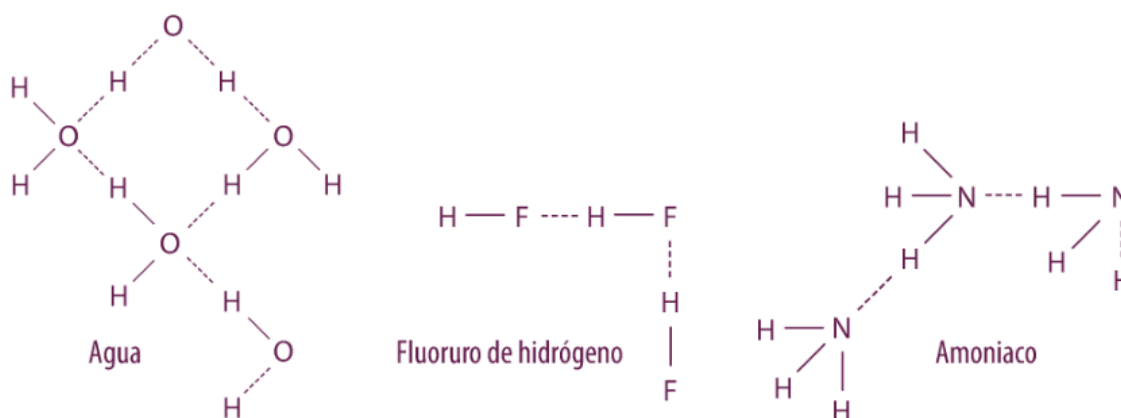
Los anillos aromáticos son compuestos lipofílicos, esto los vuelve muy poco solubles en agua, mientras que grupos funcionales como el hidroxilo (-OH) tienen una alta polaridad y producen interacciones o uniones por medio de los puentes de hidrógeno. Al agregar el hidroxilo se puede llegar a mejorar las fuerzas de unión entre las moléculas. Otro grupo funcional que aporta

polaridad a las moléculas son las cetonas, ya que establecen uniones iguales a las que forman el hidroxilo (Calderón, 2020). Esta polaridad se puede explicar, ya que cuanto mayor sea la diferencia en electronegatividad, mucho más polar va a ser los enlaces. En orden electronegativo se tiene a los elementos siguientes:  $F > O > N, Cl > Br > C, H$ .

### ***Puentes de hidrógeno.***

Los puentes de hidrógeno o enlaces de hidrógeno tienen una particular unión en donde el átomo de hidrógeno se enlaza a un átomo pequeño y bastante electronegativo, como en el caso de los elementos flúor, nitrógenos y oxígeno. El átomo electronegativo atrae al hidrógeno de otra molécula, con este fenómeno se forman los puentes que unen las moléculas (González, 2014). Se pueden observar estos puentes en la Figura 9.

Figura 9. *Puentes de hidrógeno*

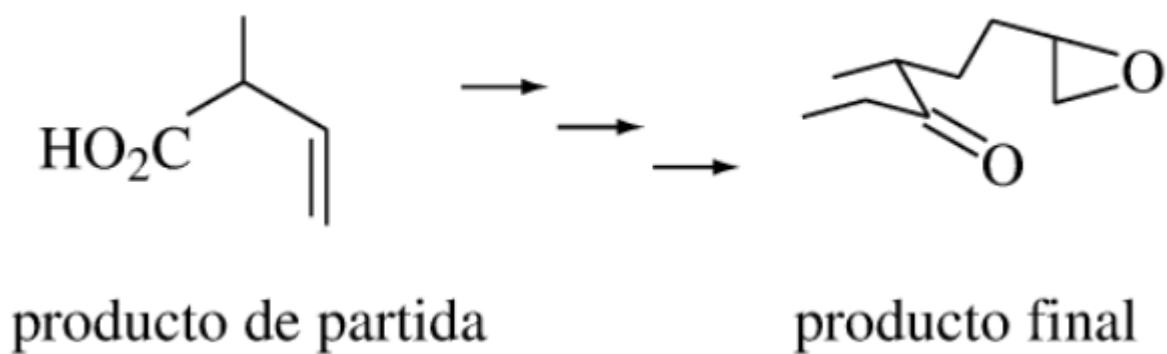


### ***Síntesis química***

Lo que se entiende por síntesis química es que es una disciplina de la ciencia natural que tiene un rol de gran importancia para poder llegar a descubrir y desarrollar nuevos agentes quimioterapéuticos que llegaran a aportar de una información biomédica clave para obtener todos los recursos necesarios en la búsqueda de nuevos fármacos que tengan características seguras y que

le sean efectivas al usuario, en la Figura 10 se puede apreciar un ejemplo sencillo de la síntesis química. (Kouznetsov, 2014).

Figura 10. *Ejemplo sencillo de síntesis química*



Fuente: (Ballesteros, 2013).

La síntesis orgánica es parte de la química orgánica, lo cual tiene como objetivo principal convertir una molécula sencilla como producto de partida a una molécula más compleja que es el producto final, los fines de la síntesis química pueden variar, entre esos fines están el verificar rigurosamente una estructura que se propone tener grandes cantidades de productos en condiciones económicamente ventajosas, preparar nuevos productos con actividades específicas y tener sustratos adecuados para estudios mecanísticos o espectroscópicos, en la Figura 11, se puede observar la funciones y productos la síntesis orgánica. Al tipo de síntesis donde las reacciones son



## **Química medicinal**

La química medicinal es una disciplina que se basa en la química, que están involucrados tanto aspectos biológicos como farmacéuticos y médicos. También la química medicinal se podría decir que es equivalente a la química farmacéutica. Esta química se relaciona con la invención, descubrimiento, diseño, identificación y preparación de compuestos biológicamente activos, con el estudio del metabolismo, la interpretación de su modo de acción a un nivel molecular (Rivera, 2014).

Los objetivos principales de la química medicinal son: descubrir compuestos líderes (leads) para dianas biológicas poco estudiadas, demostrar la farmacología del objetivo, explicar cuestiones que determinan el éxito o fracaso de un fármaco. La química medicinal permite la identificación de candidatos y proporciona estrategias novedosas destinadas a mejorar el rango y la calidad de una molécula hit, también nos permite buscar nuevos leads para llegar a descubrir nuevos fármacos. La gran mayoría de los fallos de los fármacos se dan por la falta de eficacia y seguridad que se pueden relacionar con la diana o con la estructura química del compuesto lead. (Gioiello, 2020).

### **Cribado Virtual**

Es una metodología alternativa, conocida por ser racional y económica, también es conocida como Screening Virtual o Screening in silico o Tamizado virtual. Hay autores que describen al cribado virtual como el “uso de informática de alto rendimiento para analizar grandes bases de datos de compuesto químicos con el fin de identificar posibles candidatos a drogas”. Simplificando, se puede definir al cribado virtual como el uso de modelos o algoritmos computacionales para poder predecir qué compuestos de una base de datos de compuestos químicos pueden tener una cierta actividad buscada, distintas bases de datos se pueden apreciar en la Tabla 9. (Gavernet, 2018)

Tabla 9. Lista de algunas bases de datos que poseen compuestos químicos para la búsqueda de nuevos hits.

Base de datos	Sitio web	Disponibilidad	Características
PubChem	<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	Público	Colecta información de estructuras químicas, identificadores, propiedades fisicoquímicas, actividades biológicas, patentes, salud, seguridad. información de toxicidad y mucho más
ChEMBL	<a href="https://www.ebi.ac.uk/chembl/">https://www.ebi.ac.uk/chembl/</a>	Público	ChEMBL es una base de datos de pequeñas moléculas similares a un fármaco, las cuales son bioactivas, contiene estructuras 2-D, propiedades como logP, peso molecular, parámetros de Lipinski, bioactividades abstractas como constantes de unión, farmacología e información ADMET
BindingDB	<a href="https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp">https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp</a>	Público	Es un sitio web accesible con una base de datos con medidas de afinidades de unión, centrándose principalmente en las interacciones de proteínas que son consideradas objetivos farmacológicos con moléculas pequeñas con similitud a fármacos. Contiene 1.454.894 datos de unión, para dianas 7.082 datos y 652.068 datos de moléculas pequeñas

Tabla 9. Lista de algunas bases de datos que poseen compuestos químicos para la búsqueda de nuevos hits.

ZINC	<a href="http://zinc.docking.org/">http://zinc.docking.org/</a>	Público	Contiene compuestos comercialmente disponibles para cribado virtual basado en modelo estructural. Contiene alrededor de 90 millones de compuestos que pueden ser fácilmente comprados, Provee compuestos listos para anclar. Tiene formatos 3D con moléculas representadas en formas biológicamente relevantes.
ChemSpider	<a href="http://www.chemspider.com/">http://www.chemspider.com/</a>	Público	Es una base de datos gratuita de estructuras químicas que provee una rápida búsqueda de alrededor de 63 millones de estructuras de variadas fuentes de información
DrugBank	<a href="https://go.drugbank.com/">https://go.drugbank.com /</a>	Público	Contiene 11.652 fármacos, incluyendo 2.602 moléculas pequeñas con similitud a fármacos, 1075 fármacos biotecnológicos aprobados, 128 nutracéuticos y alrededor de 5.485 fármacos en experimentación. Se puede encontrar adicionalmente 5.126 secuencias proteicas no redundantes.
ChemBridge	<a href="https://www.chembridge.com/index.php">https://www.chembridge.com/index.php</a>	Comercial	Incluye alrededor de 1.1 millones de compuestos cribados que están enfocados en diversas dianas.

Tabla 9. Lista de algunas bases de datos que poseen compuestos químicos para la búsqueda de nuevos hits.

Maybridge	<a href="https://www.thermofisher.com/cr/en/home/global/page-not-available.html">https://www.thermofisher.com/cr/en/home/global/page-not-available.html</a>	Comercial (No disponible en la región)	Ofrece una buena cantidad de productos químicos y servicios dedicados al descubrimiento de fármacos y en el sector biotecnológico.
ChemDiv	<a href="https://www.chemdiv.com/catalog/screening-libraries/">https://www.chemdiv.com/catalog/screening-libraries/</a>	Comercial	Ofrece una biblioteca de alrededor de 1.5 millones de compuestos cribados sólidos.
Life Chemicals	<a href="https://lifechemicals.com/">https://lifechemicals.com/</a>	Comercial	Ofrece alrededor de 1.350.000 compuestos cribados con similitud a fármacos y leads
Specs	<a href="https://www.specs.net/">https://www.specs.net/</a>	Comercial	Es el primer sistema de pedido en línea para compuesto de cribados y productos naturales, ofrece acceso seguro y gratuito a toda la biblioteca de compuestos que están disponibles (alrededor de 240.000 compuesto novedosos)
Enamine	<a href="https://enamine.net/">https://enamine.net/</a>	Comercial	Distribuye información acerca de estructuras de compuestos ofrecidos en MDL archivos SD (.sdf) o bases de datos MDL ISIS (.DB). Parte de la información se presenta en archivos PDF.

Fuente: (Xin, 2018).

Entre las ventajas del cribado virtual se tiene que es eficiente en cuanto al costo y tiempo necesario para su realización, con la ayuda de la gran cantidad de bases de datos de compuestos químicos como los que se mencionaron en la tabla, se pueden utilizar para manipular gratuitamente estas moléculas. Se puede mencionar que, al seleccionar los hits con fundamento teórico obtenidos

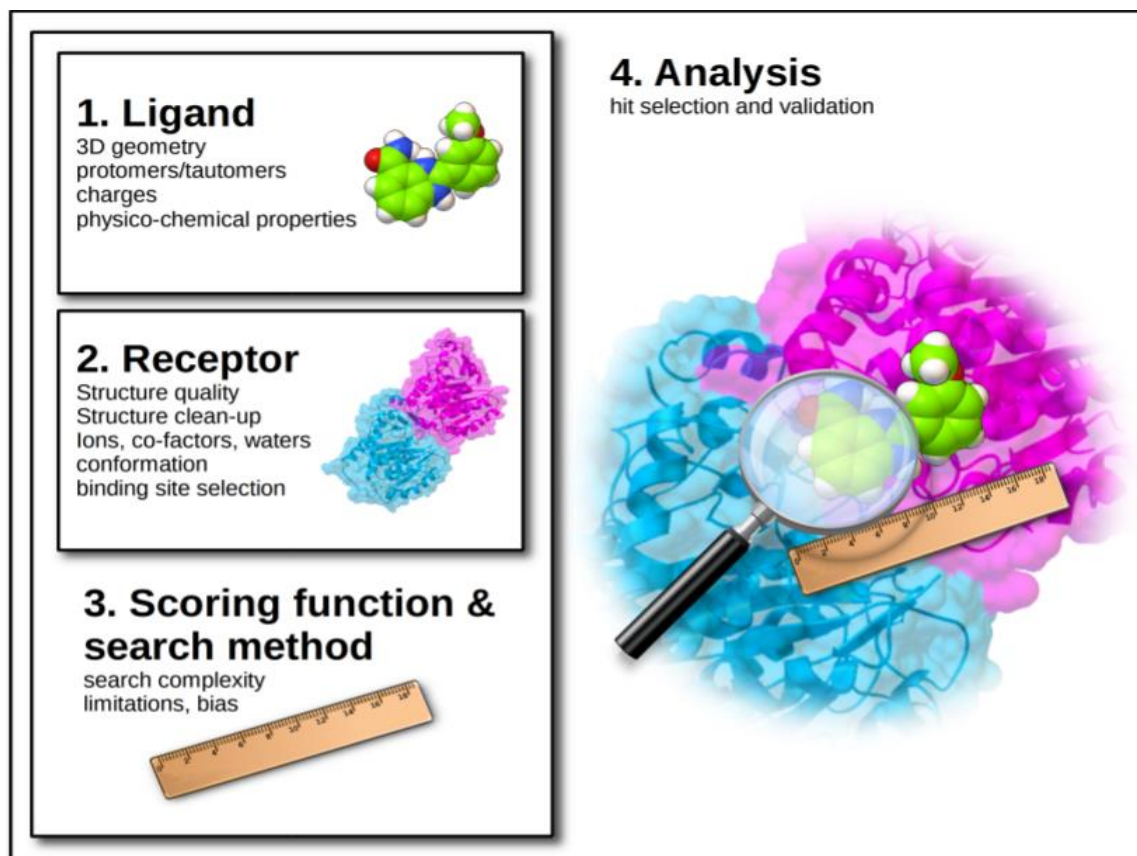
mediante el cribado virtual, poseen mayor probabilidad de dar una actividad biológica deseada en comparación con los compuestos químicos que han sido elegidos sin este proceso (Gavernet, 2018).

La ventaja que posee el cribado virtual en cuanto al carácter teórico es que no es necesario tener una muestra física del compuesto químico a analizar, debido a que el proceso del cribado virtual se basa en representaciones digitales de la molécula. Del lado bioético, la metodología *in silico* disminuye la cantidad de compuestos que se necesitan evaluar en instancias *in vitro* e *in vivo*, es más, aumenta sus probabilidades de resultados positivos. El cribado virtual cumple con los principios internacionales de la International Guiding Principles for Biomedical Research involving Animals (CIOMS), pues antepone las simulaciones computacionales, ya que siempre de ser posible evitar un posible daño a un ser vivo es mejor (Gavernet, 2018).

### **Desarrollo de Hits (moléculas candidatas)**

Se busca con el cribado virtual proveer nuevos descubrimientos químicos como moléculas bioactivas para un objetivo dado. Los hits están destinados a proporcionar la mayor cantidad de puntos de partida en la medida de lo posible para la identificación nuevas moléculas mejoradas (en busca de nuevos leads) y que se dé el evento de que se identifique una afinidad de unión alta es muy improbable, al punto de llegar a verse como una de las trampas que posee el cribado virtual. Es de gran utilidad tener experiencia química, ya que puede ayudar en la identificación de compuestos interesantes, interacciones confiables poses y afinidades que pueden ser predecibles, en la Figura 13 se puede observar el proceso para la obtención de un hit (Forli, 2015)

Figura 13. *Procesos para el desarrollo de un hit*

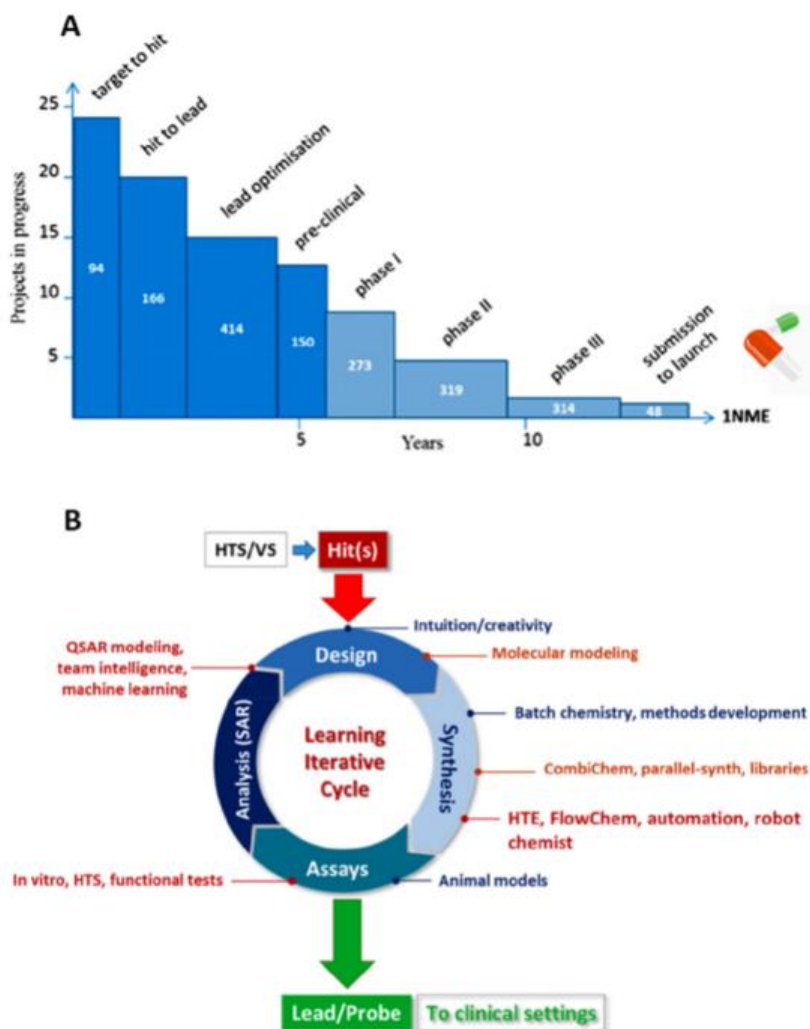


Fuente: (Forli, 2015).

### Desarrollo de lead (molécula líder)

Aunque la tecnología ha avanzado bastante en la actualidad, identificar nuevos leads aún se mantiene como una tarea extremadamente compleja en términos de tiempo y costo, ya que se estima que para cada fármaco aprobado, un promedio alrededor de 20 hits a leads explorados y 15 programas de optimización de leads requeridos cuestan unos 600 millones de dólares, en la Figura 14 se observa el proceso que lleva el desarrollo de nuevos fármacos. El agilizar el procedimiento para el descubrimiento temprano de fármacos ha sido un problema persistente que necesita enfoques multimodales y soluciones innovadoras (Gioiello, 2020).

Figura 14. Procesos para el desarrollo de nuevos fármacos.



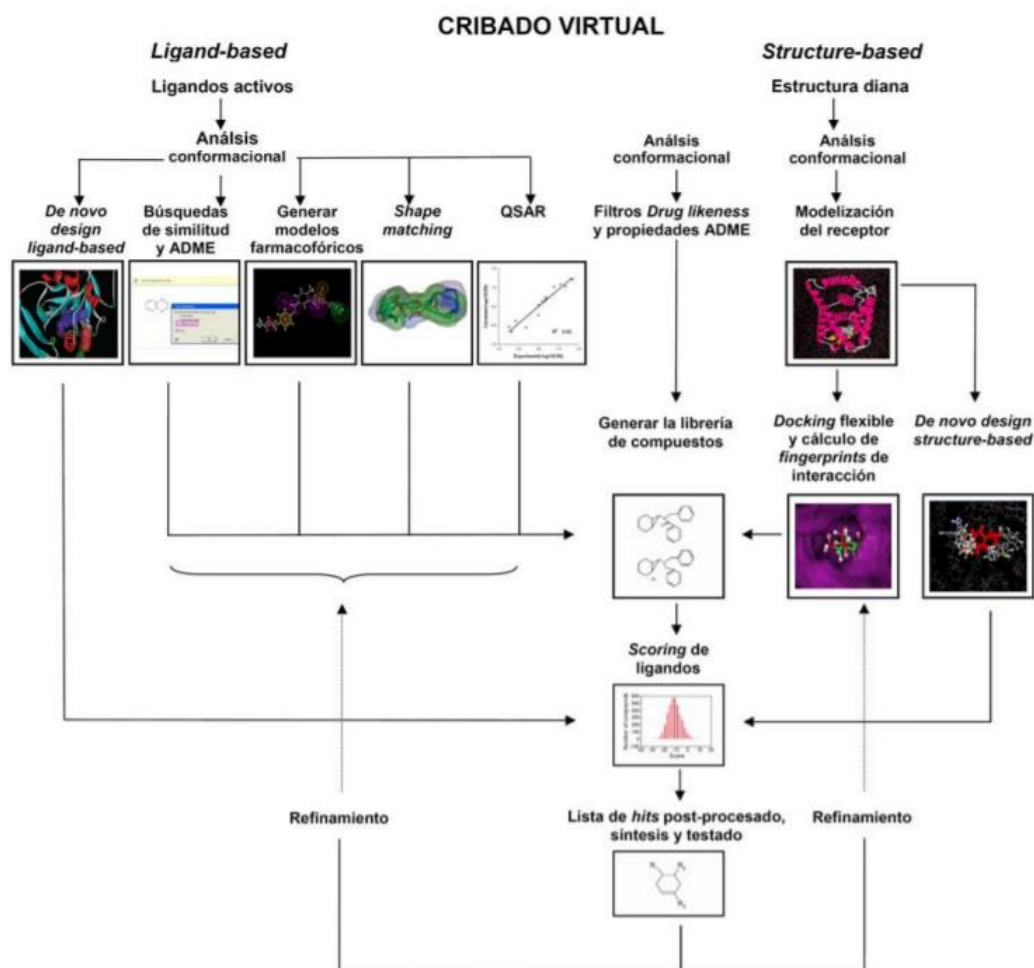
Fuente: (Gioiello, 2020).

### Hit a lead

Para la búsqueda de hits se necesita realizar un pre-cribado en donde se seleccionan las moléculas que posean una buena estructura y propiedades de fármaco, junto con las propiedades ADMET (Absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad) con el objetivo de mejorar simultáneamente la potencia y farmacocinética de la molécula. En la fase de descubrimiento y optimización de leads se analiza las mejores configuraciones obtenidas por el *docking*, lo cual mediante el *scoring* se llega a evaluar las interacciones del complejo ligando-diana,

con esto los hits de mejor desempeño pasan a ser evaluados para su potencial como leads, el protocolo general se puede observar en la Figura 15 (Pérez, 2009).

Figura 15. *Protocolo de cribado virtual*



Fuente: (Pérez, 2009).

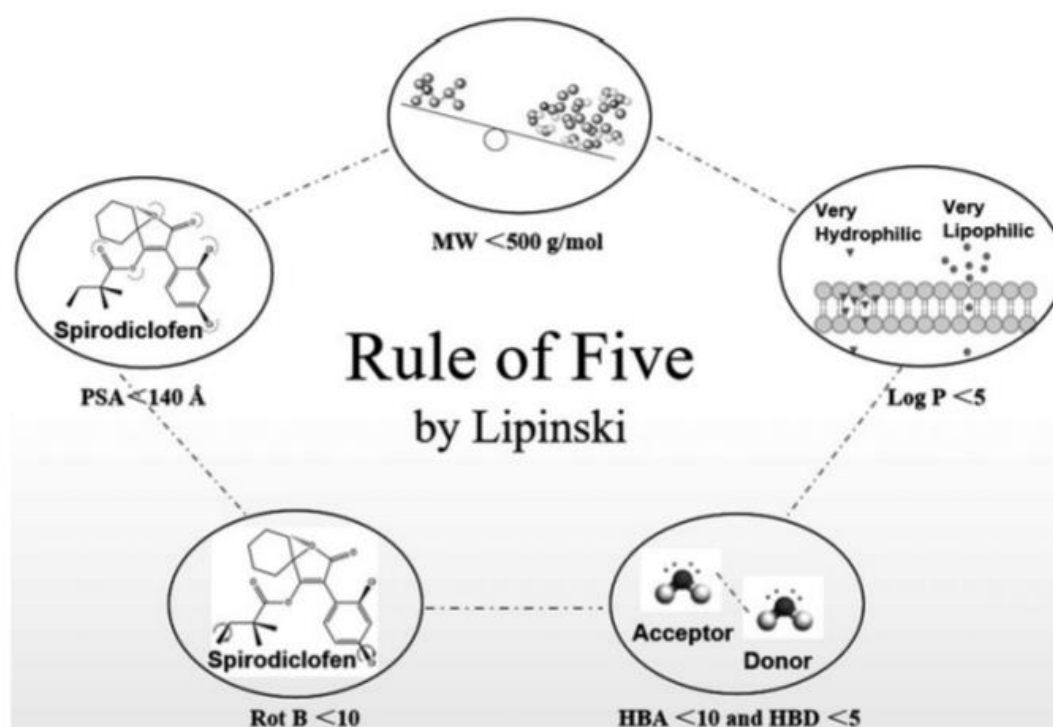
## Druglikeness

En el proceso para diseñar y desarrollar un fármaco. Se han introducido herramientas para su evaluación para el candidato a fármaco, esto se ve mediante un estudio ADME-Tox eficiente y es esencial para seleccionar compuestos prometedores. Con el uso de ciencia e innovaciones en la tecnología se puede planificar de una manera segura y eficaz. El análisis del perfil farmacocinético del fármaco candidato probará su solubilidad, absorción, permeabilidad, metabolitos, entre otros (Araújo, 2011).

## Lipinski

La lipofilidad y solubilidad son la llave en las propiedades moleculares de un fármaco para una buena absorción. Los parámetros farmacocinéticos fueron abordados por primera vez en 1997, Lipinski y sus compañeros publicaron la “Regla de Cinco” (Figura 16), utilizaron esta regla para predecir la biodisponibilidad oral de los fármacos, esta regla se basa en características físico-químicas de los compuestos (Araújo, 2011).

Figura 16. Las 5 reglas de Lipinski



Fuente: (Xiaoxia,2020)

*Otros filtros utilizados para visualizar la similitud a un fármaco en propiedades físico-químicas y estabilidad de las moléculas en estudio.*

Tabla 10. *Filtros utilizados en SwissADME (Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge) para visualizar si las moléculas tienen similitudes físico-químicas a un fármaco.*

Filtro	Criterio de evaluación de la molécula
Lipinski	<p>Para que la molécula cumpla con los requisitos fisicoquímicos necesita cumplir con las siguientes pautas (Manto, 2018):</p> <p>Peso molecular &lt;500 g/mol</p> <p>Valor de log P &lt;5 (representando su hidrofobicidad)</p> <p>Donadores de H (HBD) <math>\leq</math> 5</p> <p>Aceptores de H (HBA) <math>\leq</math> 10</p> <p>Estudios más recientes incluyen 2 condiciones más las que son:</p> <p>Área polar superficial (PSA) <math>\leq</math> 140 Å</p> <p>Enlaces rotables (RB) &lt;10</p>
Ghose	<p>Para que la molécula obtenida cumpla con los parámetros fisicoquímicos, tiene que cumplir con (Ghose, 1999):</p> <p>Log P: -0.4 a 5.6 (Rango de preferencia: 1.3 a 4.1)</p> <p>Refracción molar: 40 a 130 (donde el rango preferido es de 70 a 110)</p> <p>Peso Molecular: 160 a 480 (Rango preferido: 230 a 390)</p> <p>Número total de átomos: 20 a 70 (Rango preferido: 30 a 55)</p>

Tabla 10. *Filtros utilizados en SwissADME (Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge) para visualizar si las moléculas tienen similitudes físico-químicas a un fármaco.*

Veber	Menciona que los compuestos que tengan buena biodisponibilidad oral deben cumplir con los siguientes requisitos (Veber, 2002): Enlaces rotables $\leq 10$ Área polar superficial $\leq 140 \text{ \AA}$ Aceptores y donadores de H: $\leq 12$
Egan	Los parámetros que tienen que cumplir las moléculas para que estas sean bien absorbidas son un Log P ideal, y un área polar superficial menor o igual a $131.6 \text{ \AA}$ (Egan, 2000)
Muegge	Este filtro menciona que una molécula tendrá un comportamiento similar a un fármaco si cumple con los siguientes requisitos (Méndez, 2020): Peso molar: 200 a 600 g/mol Log P: -2 a 5 Área polar superficial $< 150 \text{ \AA}$ Aceptores de H $< 10$ Donadores de H $< 5$ Enlaces rotables $< 15$ Cantidad de anillos $< 7$

Fuente: Elaboración propia

#### *Importancia de la lipofilidad, peso molecular en busca de hits*

El peso molecular de un compuesto es definido como la adición de peso de cada átomo de su estructura molecular, se tiene que el peso molecular tiene una relación positiva entre los fármacos si estos son menores a 500 g/mol. Del lado de la lipofilidad de un compuesto tiende a tener una alta afinidad de unión con las proteínas a comparación de los compuestos con alta hidrofilidad, ya que la mayoría de las dianas moleculares tienen más elementos hidrofóbicos naturalmente, con esto las compañías farmacéuticas han estado desarrollando fármacos con un log P elevado para favorecer en la lipofilidad de las moléculas (Manto, 2018).

### **PAINS (Pan Assay Interference Structure/ Compuestos de interferencia de ensayo)**

Los compuestos de interferencia de ensayo (PAINS) causan señales de ensayo falsas positivas por la reactividad en las condiciones del ensayo, donde incluyen modificaciones covalentes o efectos redox, quelación, autofluorescencia o degradación de las moléculas (Jasial, 2017).

### **Brenk**

Las alertas estructurales son bien aceptadas en toxicología química, para apoyar las decisiones reglamentarias como medio simple y transparente para señalar los potenciales peligros químicos o también agrupar los compuestos en categoría para la extrapolación (Alves, 2016).

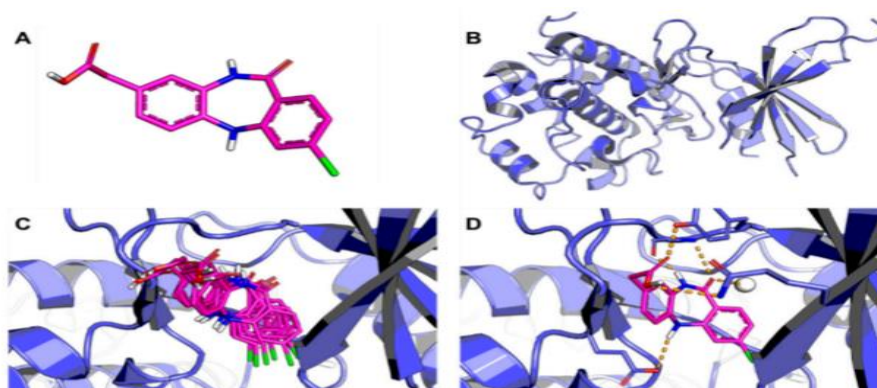
### **Accesibilidad sintética**

La evaluación de la accesibilidad sintética de un lead es una tarea que tiene un rol muy importante en el descubrimiento de los mismos, sin importar el método en que el candidato fuese identificado. Cuanto más difícil sea la síntesis de la molécula, más tiempo y recursos se pierden persiguiendo el producto final (Ertl, 2009).

### **Historia del anclaje molecular**

El acople molecular se volvió una herramienta esencial para el descubrimiento de fármacos, con el desarrollo de los primeros algoritmos en los 80, este método se volvió en el método más frecuentemente utilizado en el diseño de fármacos basado en la estructura, ya que permite predecir la conformación de ligandos pequeños con su sitio de unión de destino apropiado (Figura 17). Con esto las investigaciones que envolvían eventos moleculares cruciales, incluyendo los modos de unión del ligando y las correspondiente interacciones intermoleculares que llegan a estabilizar el complejo ligando-receptor se pueden realizar eficientemente (Ferreira, 2015).

Figura 17. *Procesos del complejo ligando-receptor*



**Figure 2.** Outline of the molecular docking process. **(A)** Three-dimensional structure of the ligand; **(B)** Three-dimensional structure of the receptor; **(C)** The ligand is docked into the binding cavity of the receptor and the putative conformations are explored; **(D)** The most likely binding conformation and the corresponding intermolecular interactions are identified. The protein backbone is represented as a cartoon. The ligand (carbon in magenta) and active site residues (carbon in blue) are shown in stick representation. Water is shown as a white sphere and hydrogen bonds are indicated as dashed lines.

Fuente: (Ferreira, 2015).

La información limitada en ese tiempo no permitía visualizar la importancia de las dianas biológicas y las implicaciones de estas en los mecanismos de la enfermedad, y con esto las posibles aplicaciones terapéuticas para darle a esas enfermedades una solución. Con la falta de detección rápida *in vitro*, los compuestos fueron diseñados y sintetizados individualmente en cantidades de gramos para satisfacer la solicitud de material para hacer pruebas con modelos animales. Debido a que los métodos y herramientas en esos tiempos eran muy restringidos, la síntesis de ese material era usualmente riesgoso, consumía mucho tiempo y era poco eficiente. (Gioiello, 2020).

### Anclaje molecular

El anclaje molecular automatizado o también conocido como acople molecular automatizado propone un modelo en que dos moléculas se unen, dicho método se utiliza frecuentemente en química farmacéutica y para el descubrimiento de nuevos fármacos con la facilidad que nos aporta en la comprensión de las fuerzas de interacción que se involucran en el reconocimiento molecular (Prieto, 2020).

El método más conocido en el diseño computacional de fármacos es el acoplamiento o anclaje molecular, este método se basa en el concepto de “La cerradura y la llave”. El reconocimiento molecular ocurre cuando el sitio de unión de una proteína receptora es exactamente complementario a la forma del ligando, de ahí el concepto de la llave y la cerradura. Hoy en día esta idea teórica ha sido actualizada y se sabe bien que varios aspectos entrópicos y entálpicos llegan a contribuir a la unión de un ligando y el receptor (Santos, 2019).

Con el potencial que puede ofrecer este método, se han incrementado los esfuerzos de mejorar los algoritmos de anclaje molecular y poder llegar a superar las limitaciones intrínsecas que posee. Como dos de las principales limitaciones que son características del anclaje molecular se incluyen un muestreo restringido, tanto de las conformaciones del ligando y receptor en cuanto a la predicción de pose entre estas y del uso de funciones que demuestren la afinidad de unión aproximada, ya que los resultados que se llegan a proporcionar no tienen mucha correlación con la afinidad de unión experimental (Pinzi, 2019).

### **Objetivo del anclaje molecular**

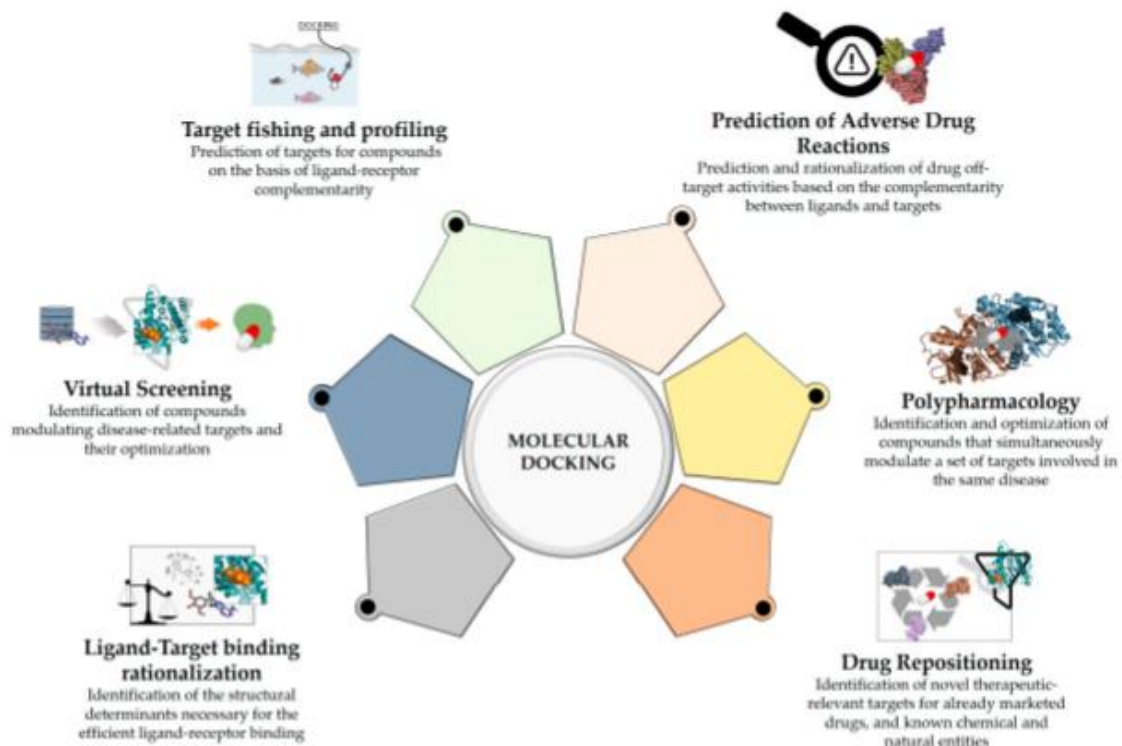
Los objetivos de las técnicas de acoplamiento molecular se dividen en dos, el primer objetivo es predecir la conformación de la molécula huésped que es también conocida como ligando, con el sitio de unión de la diana que también se le refiere como receptor, como segundo objetivo busca proveer una estimación de la afinidad de esta interacción conocido como el *scoring*. Aunque el primer objetivo se logra con mayor frecuencia, el segundo objetivo sigue siendo una dificultad computacional inherente que es asociada con aproximaciones simplificadas. (Santos, 2019).

### **Diversas aplicaciones del anclaje molecular**

Una gran cantidad de revisiones científicas han sido discutidas y reportadas, cual es el rol y aplicaciones del anclaje molecular y las posibilidades que puede ofrecer en el desarrollo y diseño de nuevos fármacos. Aunque se debe notar que el uso y aplicaciones del anclaje molecular han cambiado desde su primera aparición. De hecho, aunque se desarrolló primeramente para investigar el reconocimiento molecular entre largas y pequeñas moléculas, ahora es ampliamente utilizado para asistir en diferentes tareas a programas utilizados para descubrir nuevos fármacos, como la

identificación de moléculas hit (candidatas) y su optimización, reposicionamiento del fármaco, cribado inverso, diseño ligando-multidiana. Más que todo, el anclaje molecular permite el entendimiento de la relación entre diferentes moléculas diana envueltas en enfermedades específicas, lo cual es de gran relevancia para la polifarmacología y el descubrimiento de nuevos fármacos en general, todas estas aplicaciones se pueden observar en la Figura 18 (Pinzi, 2019).

Figura 18. *Distintas aplicaciones del acoplamiento molecular.*

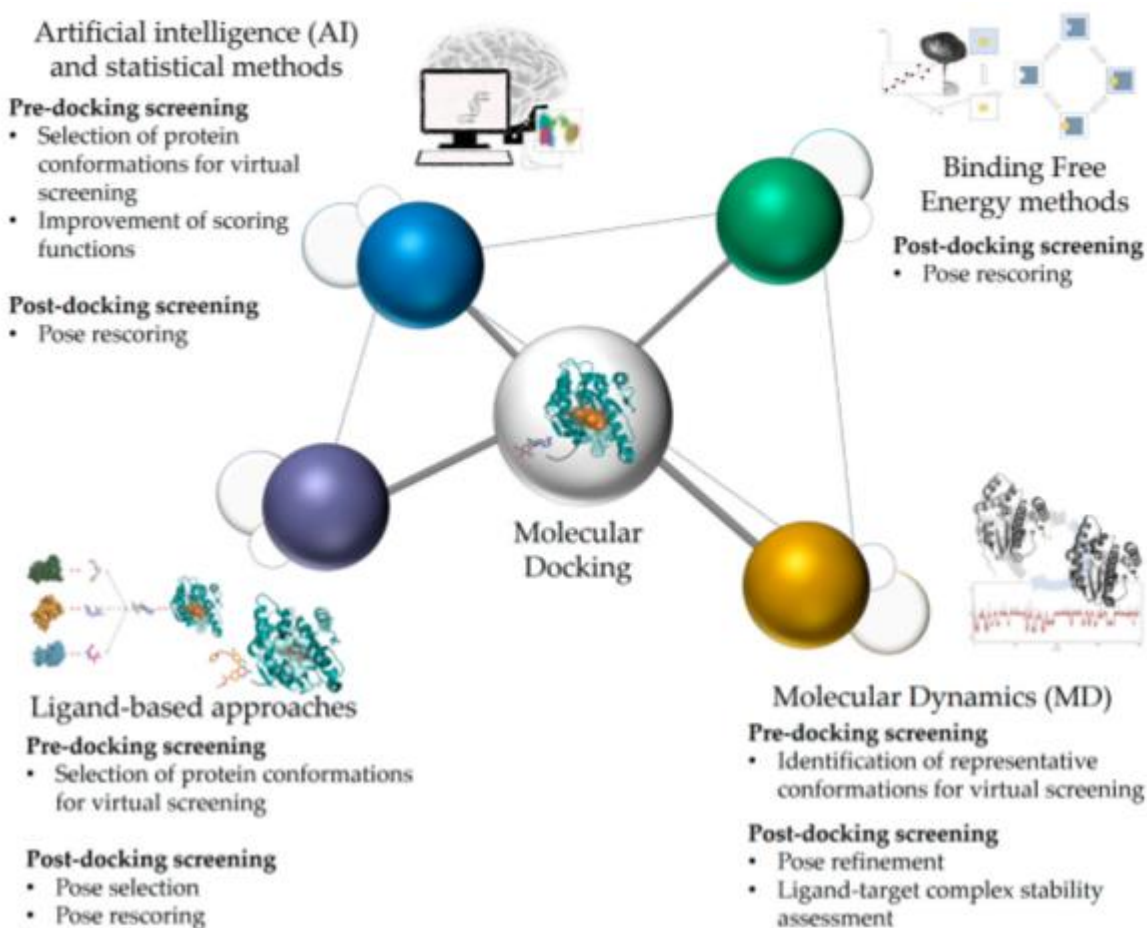


Fuente: (Pinzi, 2019).

### ***Otros métodos computacionales integrados al anclaje molecular.***

Las posibilidades ofrecidas por el acople molecular en el descubrimiento de fármacos ya están bien establecidas, aunque el anclaje molecular presenta limitaciones intrínsecas que limitan el desempeño de las predicciones otorgadas. Es cierto que el acople molecular ha sido principalmente usado como un método solitario para el diseño de fármacos, ahora es frecuentemente integrado a distintos métodos computacionales tales como enfoques basados en el ligando, estructura e inteligencia artificial como se puede observar en la Figura 8. (Pinzi, 2019).

Figura 19. Integración del anclaje molecular con métodos de unión de energía libre, dinámicas moleculares y enfoques basados en el ligando, estructura e inteligencia artificial y métodos estáticos.



Fuente: (Pinzi, 2019).

### Energía libre de Gibbs

Para determinar la espontaneidad de una reacción de una manera directa, se hace uso de la función termodinámica llamada energía libre de Gibbs o también denominada como energía libre, esta energía libre es la energía que está disponible para realizar trabajo, con esto si una reacción libera energía libre (energía libre negativa) garantiza que la reacción es espontánea sin importar lo que ocurra en sus alrededores (Chang, 2014).

Las dos magnitudes relacionadas para saber si un proceso es espontáneo son la variación de la entalpía, la cual tiene que ser negativa para que se favorezca el proceso, y la variación de entropía será positiva en los procesos espontáneos (Doña, 2014). Con esto la energía que puede liberar el sistema durante una reacción química es conocida como la variación de energía libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) lo cual se puede interpretar como:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Se resume que las condiciones de espontaneidad en términos de  $\Delta G$  se tiene que en caso de  $\Delta G < 0$  la reacción será espontánea, si el  $\Delta G > 0$  la reacción no será espontánea, pero si será espontánea en la dirección opuesta, de último caso se tiene que si  $\Delta G = 0$  no hay presencia de un cambio neto. (Chang, 2014). En la Tabla 11 se puede apreciar los posibles escenarios que afectan  $\Delta G$ .

Tabla 11. Factores que afectan  $\Delta G$  en la relación  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

$\Delta H$	$\Delta S$	$\Delta G$
+	+	La reacción será espontánea en altas temperaturas. A bajas temperaturas la reacción será espontánea, pero en dirección inversa.
+	-	Cómo $\Delta G$ será siempre positivo en todas las ocasiones, la reacción es espontánea, pero en dirección inversa
-	+	Cómo $\Delta G$ será siempre negativo en todas las ocasiones, la reacción es espontánea
-	-	La reacción será espontánea si se la misma sucede a bajas temperaturas, en caso de que se dé la reacción en altas temperaturas, su reacción inversa se vuelve espontánea.

Fuente: (Chang, 2014)

La energía estándar de reacción ( $\Delta G$  reacción) es el cambio de energía libre en una reacción cuando ésta ocurre en condiciones estándar, es cuando los reactivos en su estado estándar se llegan a transformar en productos en estado estándar (Chang, 2014). Esta explicación se puede representar de la siguiente manera:

$$\Delta G_{\text{reac}} = \sum n \Delta G_f^{\circ} (\text{Productos}) - \sum n m \Delta G_f^{\circ} (\text{Reactivos})$$

***Importancia de la espontaneidad en la afinidad de unión entre ligando-diana.***

Los resultados principales de las pruebas del cribado virtual son los mejores modos de unión predecibles y afinidad de unión correspondiente. En el caso de programas como PyRx, los valores negativos obtenidos en la afinidad de unión o energía libre de unión indican que el ligando se va a unir a la diana macromolecular. Cuanto más negativo el valor numérico en la afinidad de unión, mejor va a ser la unión entre el ligando y la diana (Dallakyan, 2014)

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### **Enfoque de la investigación**

Esta investigación es de tipo mixta, debido a que según los autores Hernández, Fernández y Baptista (2014): “Los métodos mixtos representan un conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación e implican la recolección y el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, para realizar inferencias producto de toda la información recabada y lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo estudio” (p.534)

Como mencionaron los autores anteriores, esta investigación tiene un conjunto de procesos sistemáticos debido a que se necesita observar el comportamiento de los análogos de difenhidramina que se obtendrán visualizando la síntesis de los análogos candidatos, y determinar cuantitativamente cuál de estos candidatos podría tener mejor actividad terapéutica mediante el anclaje molecular sin que estas afecten el SNC al pasar por la barrera hematoencefálica, manteniendo una buena absorción gastrointestinal, esto será posible mediante el uso de los instrumentos que se usarán más adelante.

Para observar al estudio de enfoque mixto, se tiene que desde los años 90, las investigaciones de diseños mixtos fueron populares en campos tales como: educación, enfermería, medicina, comunicación y psicología, ya que al entender su uso de más de un solo método podría potenciar la posibilidad de entendimiento de los fenómenos de estudio, y con gran razón si estos son referidos a campos de difícil comprensión como lo que involucra la diversidad y el ser humano (Pereira, 2011).

## **Tipo de la investigación**

El diseño de esta investigación es el de Diseño Exploratorio Secuencial (DEXPLOS), debido a que por sus características que combinan una fase primaria cualitativa y una fase secundaria cuantitativa, que en conjunto permiten que los datos obtenidos en la fase primaria otorguen información cualitativa para construir indicadores e instrumentos para ser aplicados en la fase secundaria cuantitativa (Canese, 2019).

Como mencionó la autora Canese, esta investigación busca obtener resultados cualitativos al crear análogos de la molécula de difenhidramina. Al tener estos distintos análogos se podría observar cuantitativamente qué tan estables, seguros y eficaces son con los distintos programas computacionales, dichos programas otorgan información cualitativa y cuantitativa de los análogos, con estos los análogos de mayor utilidad se irán filtrando para distintas pruebas computarizadas.

## **Fuentes de información**

El interés de esta investigación se basa en “que”, en otras palabras, los objetos de estudio en esta investigación son mi unidad de muestreo (Hernández, 2014). La unidad de muestreo de esta investigación será los análogos de difenhidramina obtenidos mediante el uso de uno de los instrumentos de esta investigación, donde se busca obtener de estos análogos 5 que sean candidatos para comparar su desempeño con la molécula original, al ser un total de 50 análogos que se busca crear a partir de la molécula original, se tomará los elementos o unidades de muestreo o análisis y una muestra de 5 candidatos y se basará es muestras no probabilísticas donde el autor de esta investigación tomará la decisión.

### **Criterios de inclusión**

1. 50 análogos creados utilizando la molécula de difenhidramina a criterio del investigador.
2. 5 análogos candidatos que tengan capacidades eficientes de ser absorbidos por el tracto gastrointestinal, estabilidad, seguridad y similitud a un fármaco.
3. Procesos de síntesis que me permitan obtener los 5 análogos candidatos.

### **Criterios de exclusión**

1. No se observará el proceso de síntesis de análogos que no sean análogos candidatos.
2. Análogos que no sean candidatos no se les evaluará el anclaje molecular con los receptores histamínicos H 1.

### **Instrumentos**

En la sección de instrumentos se habla de los instrumentos de recolección de datos a utilizar en el proceso de la fase de recolección. Se informa que dichos instrumentos han sido escogidos para dar respuesta a los objetivos de la investigación, se tiene un total de ocho instrumentos: Protein Data Bank, PubChem, Marvin Sketch, OpenBabel, SwissADME, UCSF-Chimera, PyRx, Consulta de expertos.

Es importante informar que la selección de siete de estos ocho instrumentos de recolección de datos fueron previamente utilizadas por el autor, al hacer una investigación en el estudio para la carrera de Farmacia, con esto se puede afirmar que la información será otorgada por un proceso en el cual ya se tiene experiencia previa para la muestra de resultados finales.

## **PubChem**

Es una base de datos pública de información de sustancias químicas con sus actividades biológicas. PubChem se ha convertido de manera rápida en un recurso de información clave que sirve a muchas comunidades científicas en varias áreas, como la química informática, la química médica, biología química y el descubrimiento de fármacos (Sunghwan, 2016).

Con este instrumento se facilitará la obtención del código SMILES de la difenhidramina, código el cual se utilizará para poder manipular la molécula de Difenhidramina en otros instrumentos de la investigación el cual es Marvin Sketch, el código SMILES nos permite arrastrar su estructura molecular para seguidamente poder visualizarla tanto en 2D como en 3D en Marvin Sketch.

## **Protein Data Bank**

Esta base de datos tiene como función principal organizar datos estructurales 3-D de moléculas biológicas grandes, incluyendo proteínas y ácidos nucleicos de todos los organismos, incluyendo bacterias, plantas, moscas, levaduras y otros animales. Sus estructuras tridimensionales de los datos de macromoléculas biológicas disponibles con Protein Data Bank (PDB) son determinadas con métodos experimentales como lo es la cristalografía de rayos X, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y microscopía electrónica. (Parasuraman, 2012).

Con Protein Data Bank se puede encontrar el receptor histamínico H1, receptor el cual se desea realizar el anclaje molecular y ver el comportamiento de los análogos candidatos más adelante con el uso de otro instrumento de la investigación el cual es PyRx, se puede encontrar al receptor histamínico H1 con el nombre de 3RZE en esta base de datos, con ella se podrá continuar

para ver su comportamiento con los análogos candidatos en 3D en otro instrumento llamado USCF-Chimera.

### **Marvin Sketch**

Es un instrumento de herramientas básicas que tiene una interfaz para la fácil construcción molecular con enlaces y diferentes elementos, su menú posee una función que permite la experimentación de distintas variaciones (Myllyviita, 2018). Con este instrumento se podrá crear 50 análogos de difenhidramina y poder evaluar el desempeño de cada uno con otro instrumento llamado SwissADME.

### **SwissADME**

Esta herramienta brinda accesos a un conjunto de modelos predictivos rápidos y confiables para las propiedades fisicoquímicas, similitud con los medicamentos, farmacocinética y compatibilidad con la química medicinal (Daina, 2017). Con este instrumento se evaluará principalmente si los análogos de difenhidramina son absorbidas en el tracto gastrointestinal, si son estables y seguras y que tengan otras propiedades fisico-químicas similares a las de un medicamento, con esta información brindada se respondería dos objetivos específicos.

### **Open Babel**

Open Babel es una herramienta química de código abierto que habla varios lenguajes de los datos químicos. (O'Boyle, 2011). Con este instrumento se puede convertir archivos para la correcta lectura de las moléculas en el estudio y que estas se puedan trabajar en conjunto en distintos programas con una mayor facilidad.

## **UCSF-Chimera**

Este programa de gráficos moleculares incluye un conjunto de varias herramientas para realizar análisis interactivos de secuencias y estructuras, aquí las estructuras son asociadas automáticamente con secuencias en alineación importadas. (Meng, 2006). Al utilizar este instrumento se podrá visualizar fácilmente el anclaje molecular de los candidatos con el receptor y también se podrá manipular las mismas para un correcto procedimiento para su anclaje con el uso de otra herramienta llamada PyRx.

Este programa permite la limpieza de las moléculas en estudio, ya que ninguna molécula debería de pasar al anclaje molecular sin ser inspeccionada y limpiada, deben ser analizadas para asegurarse de que no tenga moléculas inapropiadas para el estudio, ya que deben ser removidos para asegurar la calidad del proceso (Forli, 2015).

## **PyRx**

Facilita realizar el cribado molecular virtual, el cual se utiliza para unir bibliotecas de moléculas pequeñas a una macromolécula con el objetivo de encontrar compuestos líderes con una buena función biológica (Dallakyan, 2014). Con este programa se daría respuesta a un objetivo específico y al objetivo general, ya que este programa es el que nos indica si nuestros candidatos son más efectivos terapéuticamente que la molécula original.

## **Consulta a expertos**

Tener las propuestas de los resultados otorgados por software es ventajoso en la actualidad, es poco común que los programas tengan una limitante para los resultados, pero es probable que se dé un escenario así, por eso la opinión de la consulta a los expertos rompen esas barreras que limitan la búsqueda de resultados óptimos para la investigación.

## **ChemSketch**

Herramienta que facilita la visualización de la ruta de síntesis de los análogos de difenhidramina.

## Categoría de análisis

### Cuadro 1

Objetivo	Categoría	Subcategoría	Definición	Instrumento	ítem
Demostrar las propiedades fisicoquímicas y de estabilidad de los análogos de difenhidramina mediante distintas aplicaciones computacionales .	Datos fisicoquímicos que simula el comportamiento de la molécula en el organismo humano	Reconocimiento de la lipofilicidad, comportamiento similar a un fármaco y estabilidad/ seguridad del fármaco	En el proceso para diseñar y desarrollar un fármaco se han introducido herramientas para su evaluación para el candidato a fármaco, esto se ve mediante un estudio ADME-Tox eficiente y es esencial para seleccionar compuestos prometedores. Con el uso de ciencia e innovaciones en la tecnología se puede planificar de una manera segura y eficaz. El análisis del perfil farmacocinético del fármaco candidato probará su solubilidad, absorción, permeabilidad, metabolitos entre otros (Araújo, 2011)	Todas estas características se podrán analizar por medio del instrumento SwissADME	Lipofilicidad de la molécula  Alerta estructural de la molécula  Compuestos de interferencia en la molécula
Identificar el mejor proceso de síntesis de análogos de difenhidramina por medio de consulta a expertos	Distintas rutas para sintetizar los análogos candidatos	Identificación de los reactivos requeridos para la síntesis de los análogos candidatos	La síntesis química es una disciplina de la ciencia natural que tiene un rol de gran importancia para poder llegar a descubrir y desarrollar nuevos agentes quimioterapéuticos que llegaran a aportar de una información biomédica clave para obtener todos los recursos necesarios en la búsqueda de nuevos fármacos que tengan características seguras y que le sean efectivas al usuario (Kouznetsov, 2014).	Esta categoría se puede visualizar por medio de la consulta a expertos	Ruta de síntesis planteada por los expertos en química orgánica.  Reactivos necesarios para la síntesis de los análogos candidatos.

Cuadro 2

Objetivo	Variable	Indicador	Definición Conceptual	Definición Operacional	Definición Instrumental
Distinguir la efectividad basándose en la absorción y anclaje molecular de los análogos de difenhidramina con la molécula original mediante el uso de métodos <i>In Silico</i>	Dato del cambio de la energía libre de Gibbs en el acople molecular de cada análogo candidato con el receptor histamínico H1 para observar la espontaneidad de unión entre ambos	Cambio en la energía libre de Gibbs de los candidatos	Para determinar la espontaneidad de una reacción de una manera directa, se hace uso de la función termodinámica llamada energía libre de Gibbs o también denominada energía libre, esta energía libre es la energía que está disponible para realizar trabajo, con esto si una reacción libera energía libre (energía libre negativa) garantiza que la reacción es espontánea sin importar lo que ocurra en sus alrededores (Chang, 2014).	Para obtener el dato del cambio de la energía libre de Gibbs se podrá visualizar mediante el instrumento PyRx	$\Delta G = H - T\Delta S$ $\Delta G$

### Procedimiento de recolección y análisis de datos

En la recolección y análisis de datos se realizará por medio de los instrumentos mencionados en la metodología, con la meta de obtener 5 hits de los 50 análogos de difenhidramina y que dichos hits tengan una buena afinidad de unión con la diana biológica, (Receptor H1) cumpliendo con una buena absorción gastrointestinal y que no atraviesen la barrera hematoencefálica, esto se podrá verificar cuantitativamente con SwissADME y PyRx, donde se podrá observar esta unión ligando-receptor por medio de UCSF-Chimera, y mediante IBM RxN se podrá visualizar cuál es el proceso de síntesis de estos análogos.

## **Procedimiento de recolección**

1. El primer contacto con las fuentes de información será cuando se obtenga el primer análogo de difenhidramina.
2. Los datos se recolectarán cuando se obtenga la biblioteca de los 50 análogos de difenhidramina el III cuatrimestre del 2021.
3. Se obtendrán estos 50 análogos de difenhidramina utilizando tanto el instrumento PubChem como el instrumento MarvinSketch.
4. Al obtener la biblioteca de estos 50 análogos se procederá a visualizar la absorción de los mismos y otros aspecto físico-químicos de los análogos mediante el instrumento SwissADME, se tomará el receptor antihistamínico H1 del instrumento PDB, de los 50 análogos se tomará 5 candidatos para visualizar su síntesis mediante la consulta a expertos, seguidamente se utilizará la herramienta Open Babel para la traducción de archivos y poder utilizar estos archivos en programas como Chimera y PyRx con facilidad, al poder manipular los candidatos como el receptor en Chimera son condicionados para que tengan un correcto anclaje molecular en PyRx, y que este programa nos indique nuestros resultados para poder llegar a ser interpretados.

## **Análisis de datos**

Para poder explicar esta fase primero se debe llevar a cabo la fase de recolección de datos, ya que dicha fase se debe realizar para poder dar un análisis de datos efectivo. Por eso en esta parte se tendrán los resultados obtenidos en los instrumentos SwissADME, IBM RxN y PyRx y se analizará con ellos cuáles candidatos tienen un mejor o peor desempeño terapéutico que la molécula de difenhidramina, también por medio de la consulta a expertos se buscará las mejores rutas de síntesis para los análogos que presentan mejores propiedades físicoquímicas.

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Este capítulo abarca el diseño y desempeño de los análogos en estudio, al evaluar el desempeño de estos análogos se podrá optar por los mejores 5 análogos con las propiedades deseadas, con esto, esos 5 hits serán evaluados mediante anclaje molecular para visualizar qué tan buena afinidad de unión tengan con su diana molecular (receptor H1) a comparación de la molécula original llamada difenhidramina, al finalizar este proceso se mostrarán los procesos de síntesis de estas 5 moléculas candidatas.

### Diseño y propiedades de los análogos de difenhidramina

En esta sección se tomará la molécula de difenhidramina de la base de datos “PubChem”, se tomará su código SMILES donde dicho código se pasará a MarvinSketch para visualizar la molécula de difenhidramina en 2-D, donde esta será manipulada para poder obtener de ella 50 análogos (Tabla 12) con la menor cantidad de cambios posibles, como dicta la literatura, se optará en su mayoría en agregar grupos funcionales que aumentan la polaridad como grupos hidroxilo o cetonas, o también se optará por eliminar anillos aromáticos que son grupos funcionales lipofílicos, esto con el objetivo de que los análogos disminuyan su lipofilidad y evitar el paso de estos análogos por la barrera hematoencefálica, pero manteniendo su absorción gastrointestinal para que la biodisponibilidad no se vea tan afectada negativamente y que el efecto terapéutico se mantenga.

Tabla 12. *Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).*

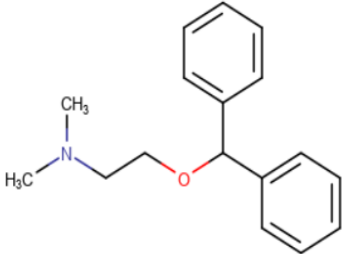
Molécula	Estructura en 2D (Elaboración propia)
Difenhidramina	

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

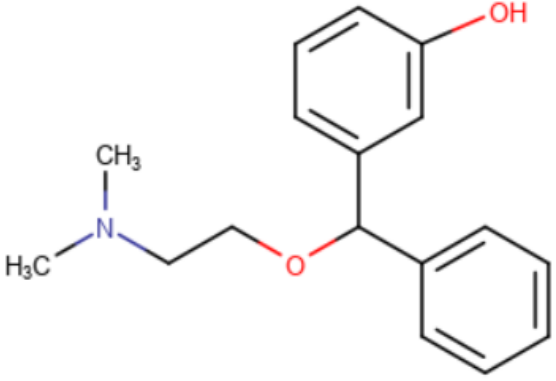
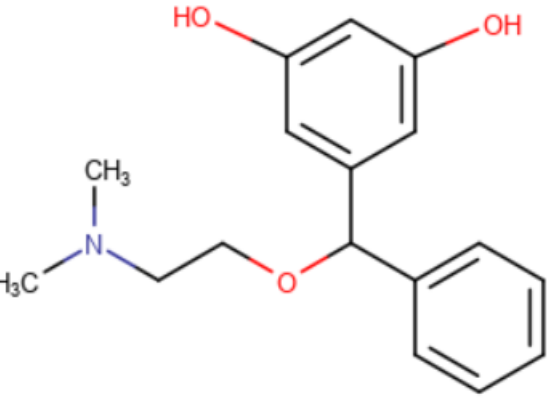
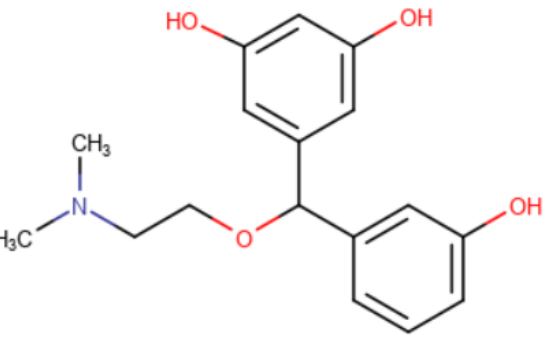
Análogo 1	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccccc1)c2ccc(O)cc2</chem>
Análogo 2	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccccc1)c2cc(O)cc(O)c2</chem>
Análogo 3	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(O)cc1)c2cc(O)cc(O)c2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

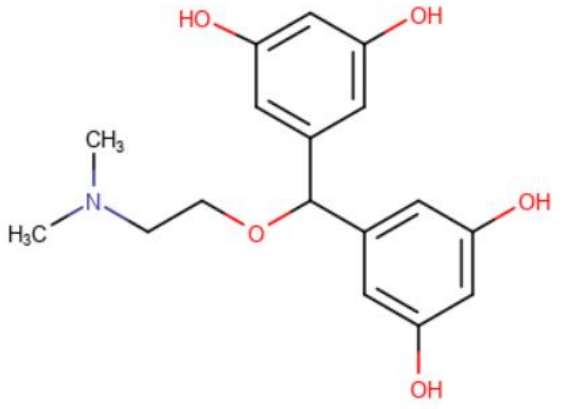
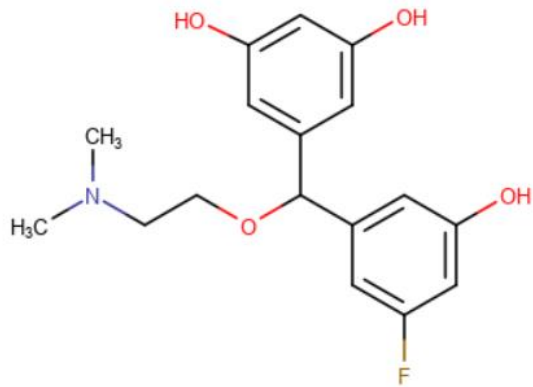
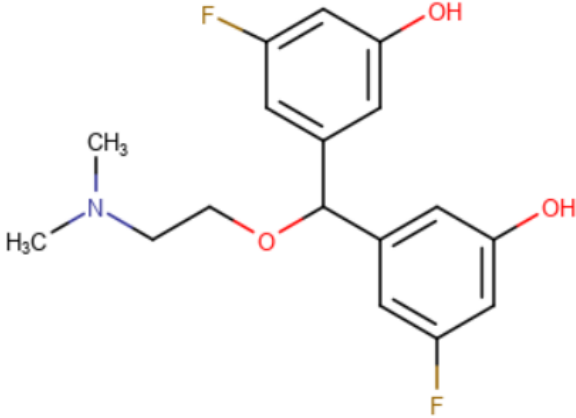
Análogo 4	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC=C(O)C=C1)C2=CC(=C(O)C(O)=C2</chem>
Análogo 5	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC=C(O)C=C1)C2=CC(=C(O)C(F)=C2</chem>
Análogo 6	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC(O)=C(O)C1F)C2=CC(=C(O)C(F)=C2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

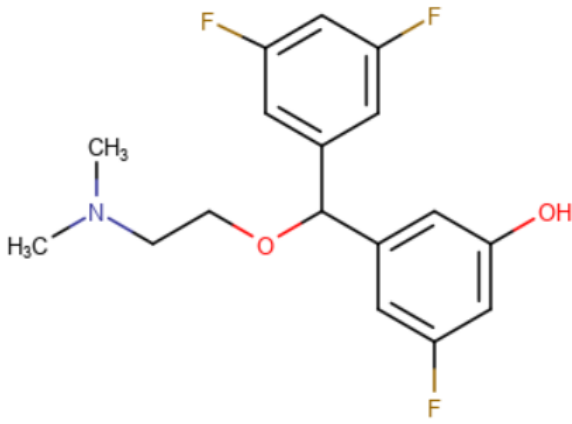
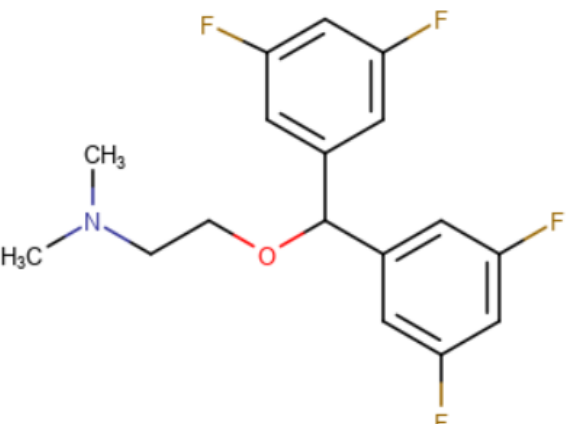
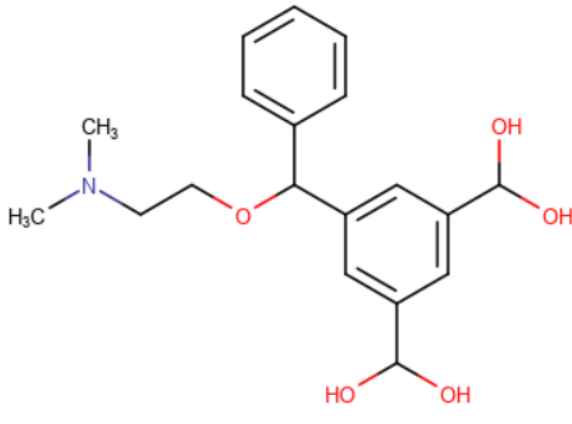
Análogo 7	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(F)c(F)c1)c2ccc(O)c(F)c2</chem>
Análogo 8	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(F)c(F)c1)c2cc(F)c(F)cc2</chem>
Análogo 9	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccccc1)c2cc(O)c(O)cc2C(O)O</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

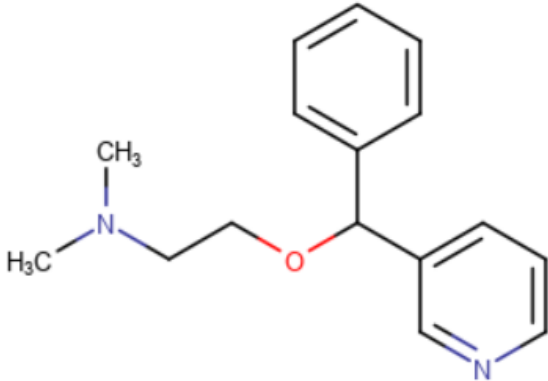
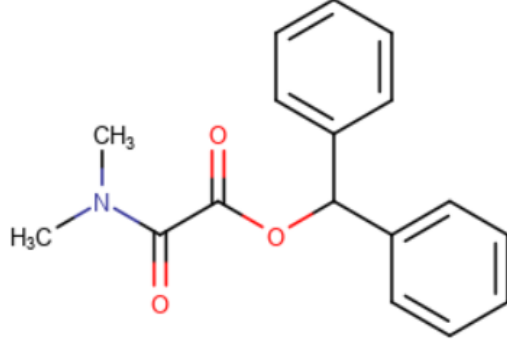
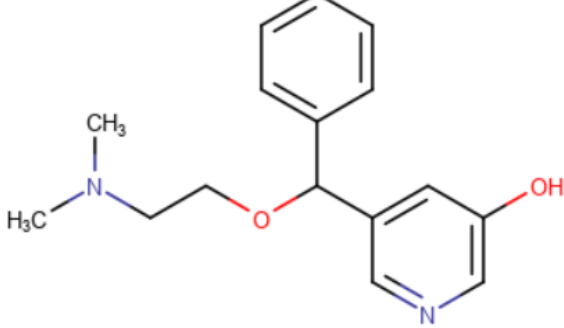
Análogo 10	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccccc1)c2ccncc2</chem>
Análogo 11	 <chem>CN(C)CC(=O)C(=O)OC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>
Análogo 12	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccccc1)c2cc(O)cn2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

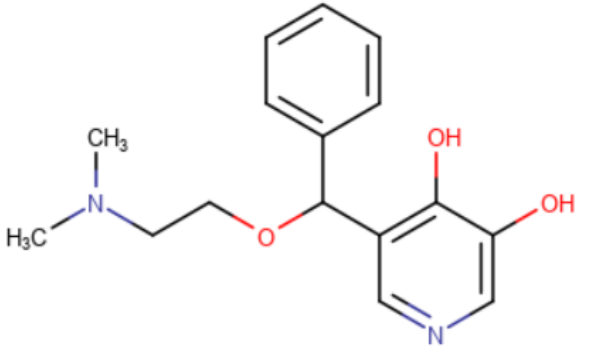
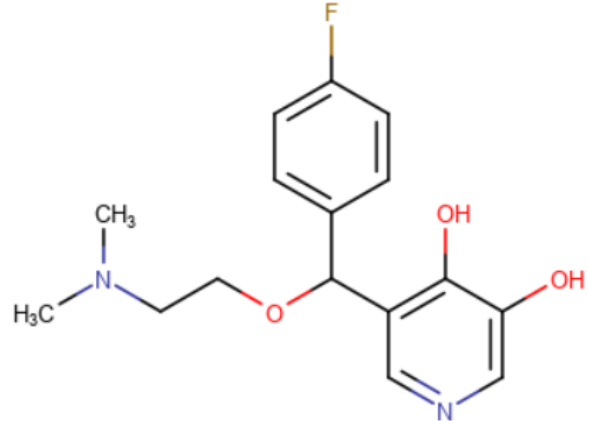
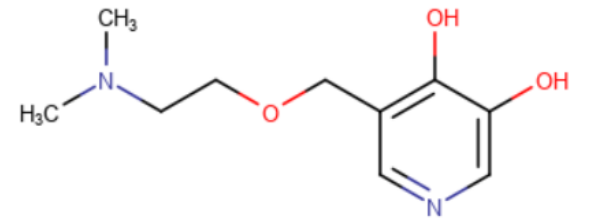
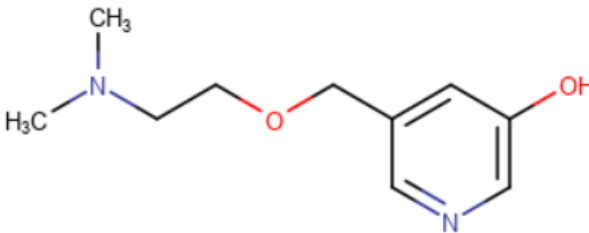
Análogo 13	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccccc1)c2c(O)c(O)cn2</chem>
Análogo 14	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(F)cc1)c2c(O)c(O)cn2</chem>
Análogo 15	 <chem>CN(C)CCOCc1c(O)c(O)cn1</chem>
Análogo 16	 <chem>CN(C)CCOCc1ccc(O)cn1</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

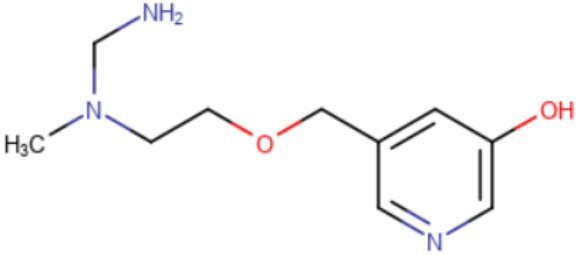
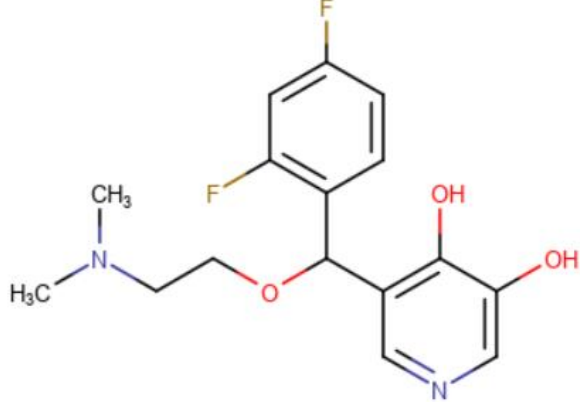
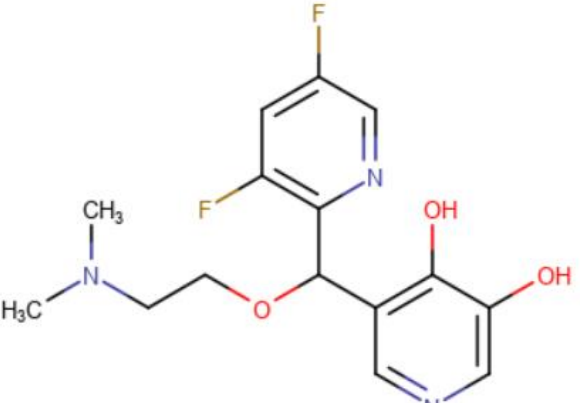
Análogo 17	 <chem>CCNCCOCCc1cc(O)ncn1</chem>
Análogo 18	 <chem>CCN(C)CCOC(C1=CC=C(C=C1)F)C2=CC(O)=C(O)N=C2</chem>
Análogo 19	 <chem>CCN(C)CCOC(C1=CC=C(N=C1)F)C2=CC(O)=C(O)N=C2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

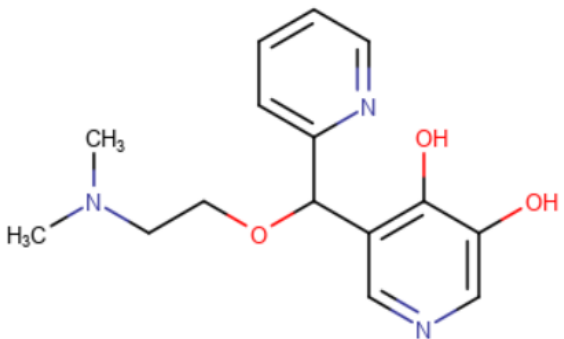
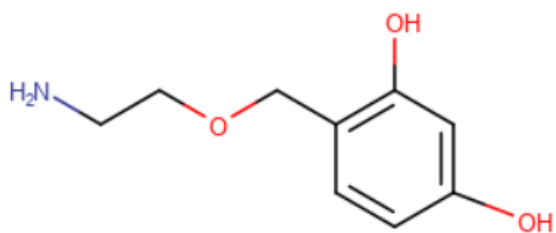
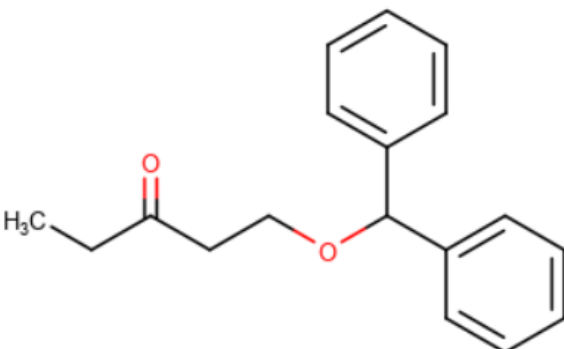
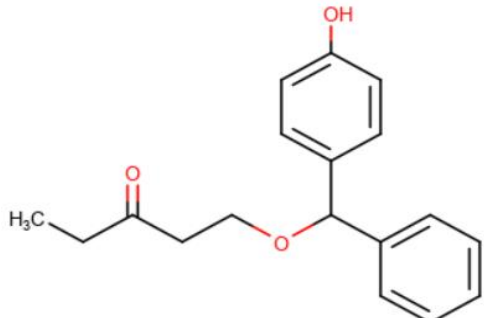
Análogo 20	 <chem>CN(C)CCOC(c1cccnc1)c2cc(O)c(O)cn2</chem>
Análogo 21	 <chem>NCCOCc1cc(O)c(O)cc1</chem>
Análogo 22	 <chem>CC(=O)CCOC(c1ccccc1)c2ccccc2</chem>
Análogo 23	 <chem>CC(=O)CCOC(c1ccc(O)cc1)c2ccccc2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

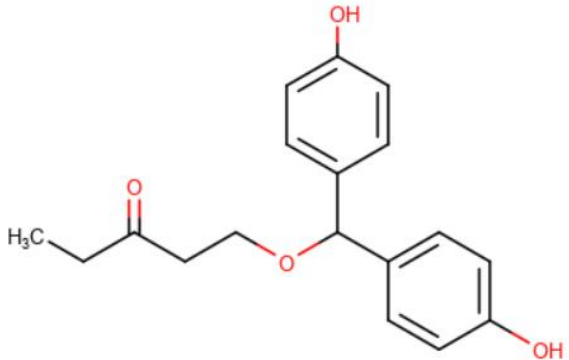
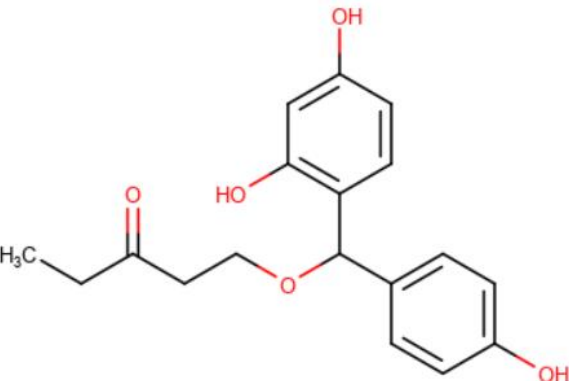
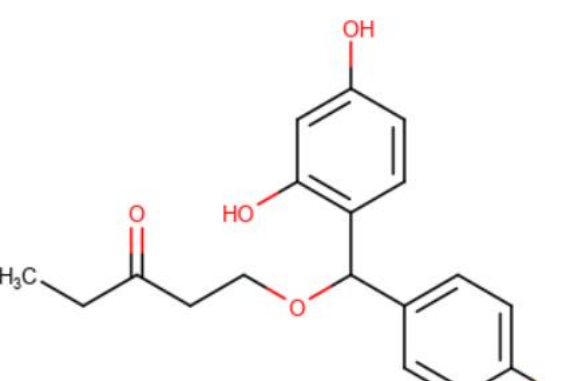
Análogo 24	 <chem>CC(=O)CCOC(C1=CC=C(O)C=C1)C2=CC=C(O)C=C2</chem>
Análogo 25	 <chem>CC(=O)CCOC(C1=CC=C(O)C=C1)C2=CC(=C(O)C=C2O</chem>
Análogo 26	 <chem>CC(=O)CCOC(C1=CC=C(O)C=C1)C2=CC=C(F)C=C2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

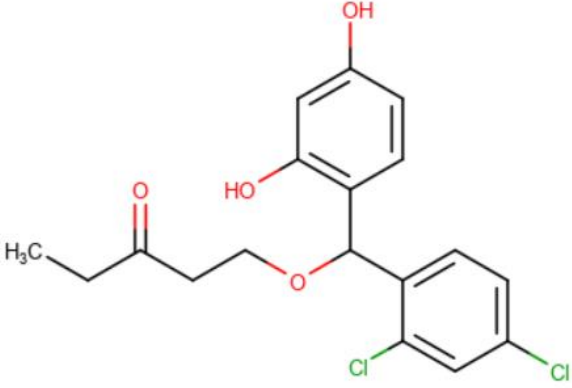
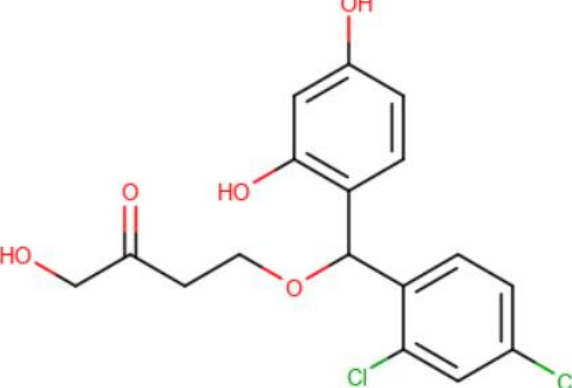
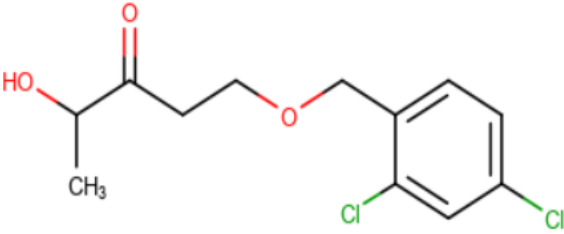
Análogo 27	 <chem>CC(=O)OCCOC(C1=CC=C(C=C1)Cl)C2=CC=C(C=C2)O</chem>
Análogo 28	 <chem>CC(O)C(=O)OCCOC(C1=CC=C(C=C1)Cl)C2=CC=C(C=C2)O</chem>
Análogo 29	 <chem>CC(O)C(=O)OCCOC(C1=CC=C(C=C1)Cl)C2=CC=C(C=C2)O</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

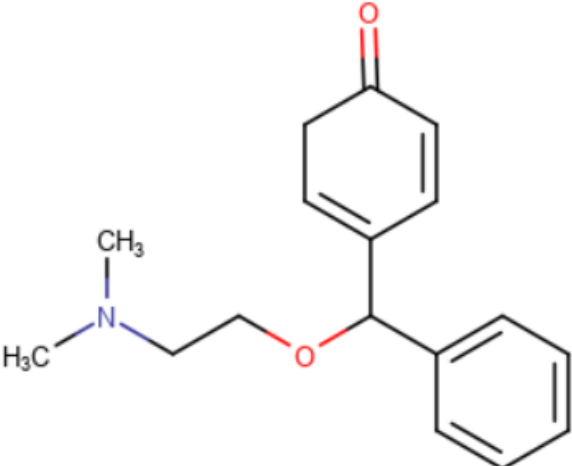
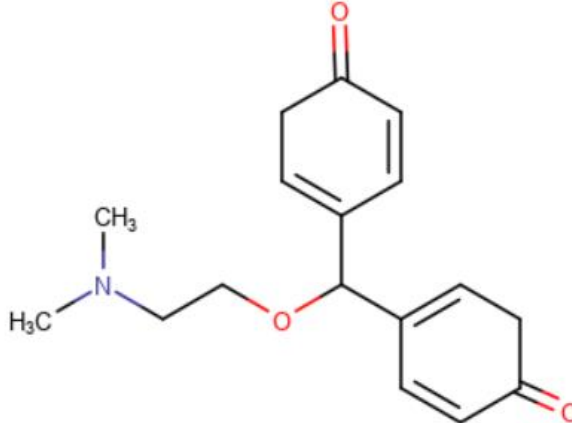
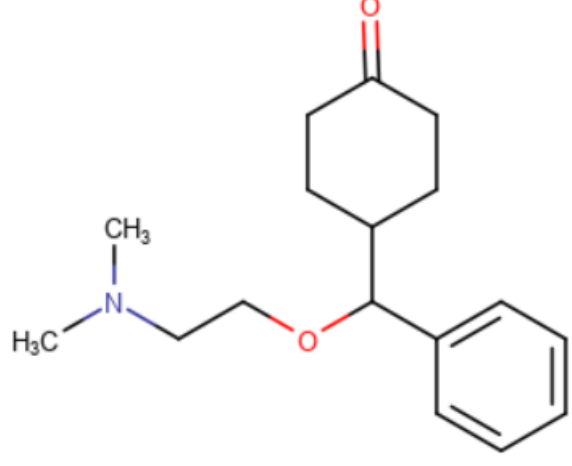
Análogo 30	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC=CC=C1)C2=CC=CC(=O)C=C2</chem>
Análogo 31	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC=CC(=O)C=C1)C2=CC=CC(=O)C=C2</chem>
Análogo 32	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC=CC=C1)C2CCCCC2=O</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

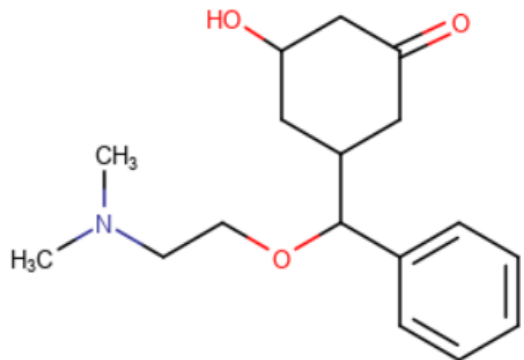
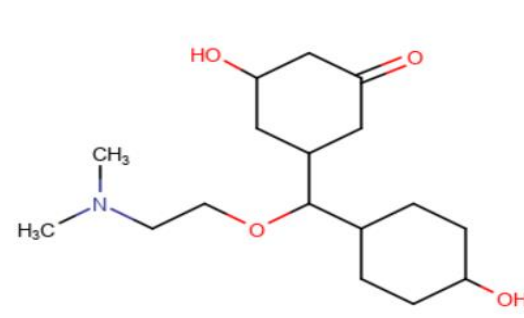
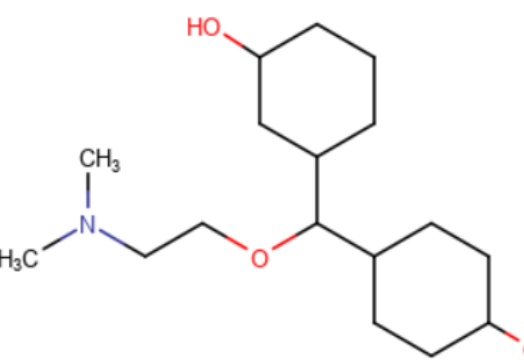
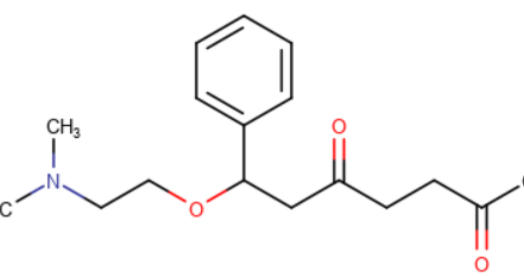
Análogo 33	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC=CC=C1)C2CCC(O)C(=O)C2</chem>
Análogo 34	 <chem>CN(C)CCOC(C1CCCCC1O)C2CCCCC2O</chem>
Análogo 35	 <chem>CN(C)CCOC(C1CCCCC1O)C2CCCCC2O</chem>
Análogo 36	 <chem>CN(C)CCOC(C1=CC=CC=C1)CC(=O)CCC</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

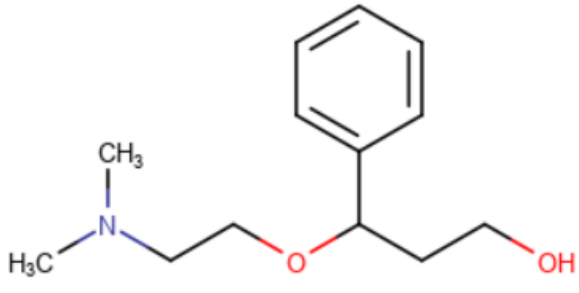
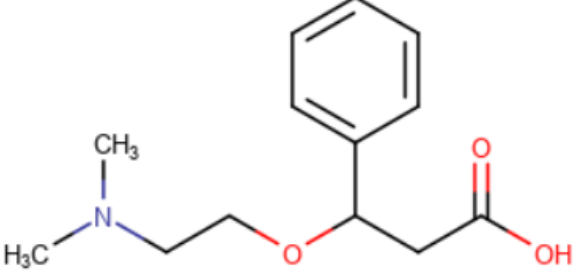
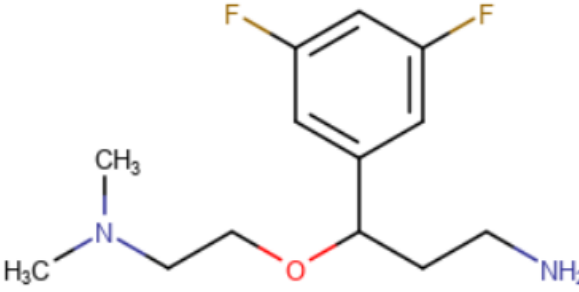
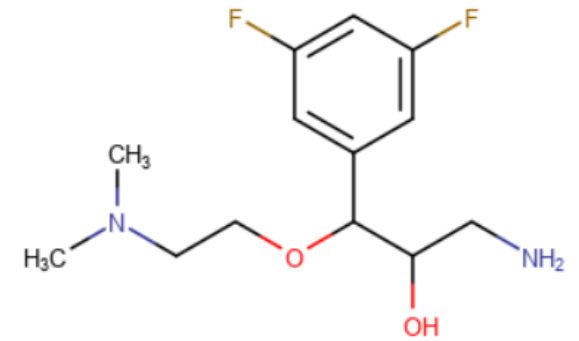
Análogo 37	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1ccccc1)CCO</chem>
Análogo 38	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1ccccc1)CCC(=O)O</chem>
Análogo 39	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1cc(F)cc(F)c1)CCN</chem>
Análogo 40	 <chem>CN(C)CCOC(Cc1cc(F)cc(F)c1)CCO</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

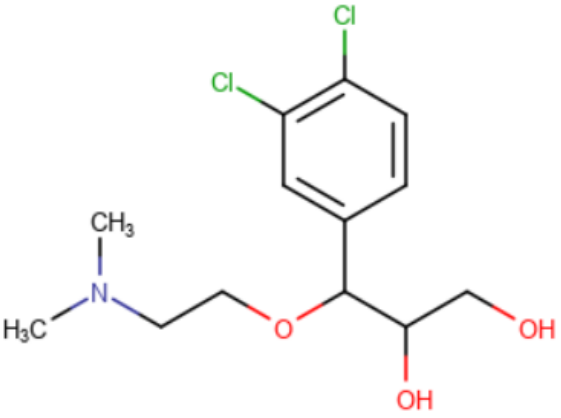
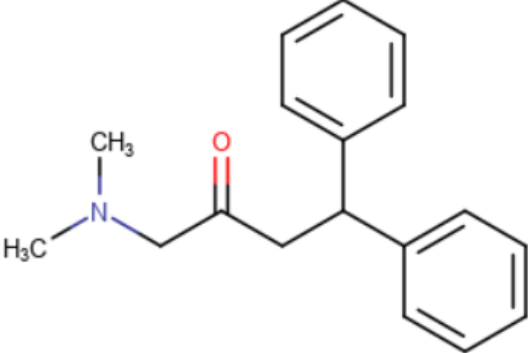
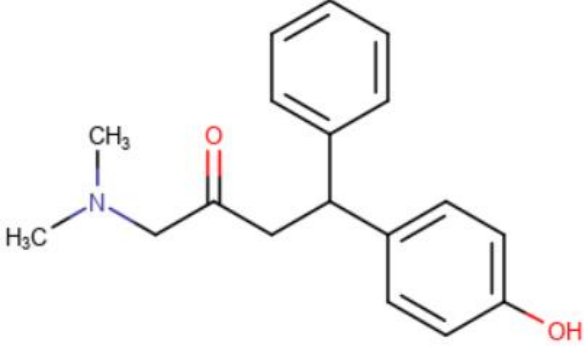
Análogo 41	 <chem>CN(C)CCOC(CO)C(O)c1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem>
Análogo 42	 <chem>CN(C)CC(=O)C(C1=CC=CC=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
Análogo 43	 <chem>CN(C)CC(=O)C(C1=CC=CC=C1)C2=CC=C(O)C=C2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

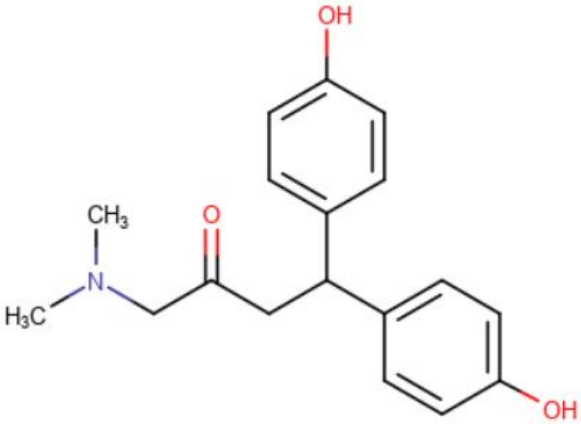
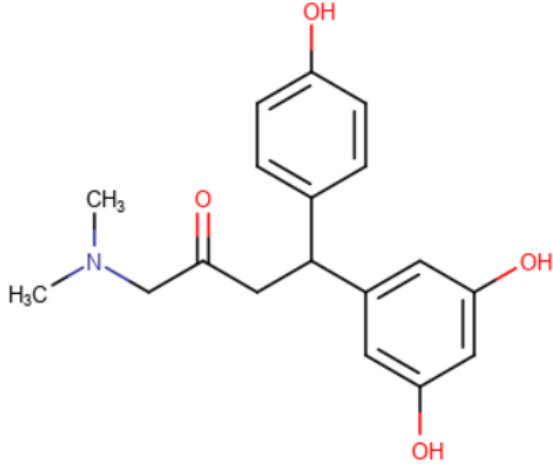
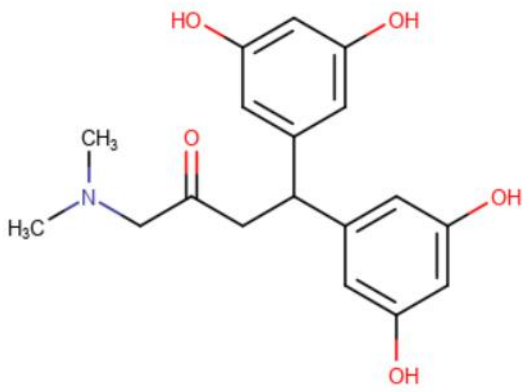
Análogo 44	 <chem>CN(C)CC(=O)CC(C1=CC=C(O)C=C1)C2=CC=C(O)C=C2</chem>
Análogo 45	 <chem>CN(C)CC(=O)CC(C1=CC=C(O)C=C1)C2=CC(=C(O)C=C(O)C=C2</chem>
Análogo 46	 <chem>CN(C)CC(=O)CC(C1=CC(=C(O)C=C(O)C=C1)C2=CC(=C(O)C=C(O)C=C2</chem>

Tabla 12. Estructura de la Difenhidramina y sus 50 análogos (Diseñados en MarvinSketch).

Análogo 47	
Análogo 48	
Análogo 49	
Análogo 50	

Fuente: Elaboración propia (2021)

Teniendo cada análogo de difenhidramina, estos serán evaluados en sus propiedades fisicoquímicas, si los mismo son estables, seguros y que tengan buena facilidad sintética, esto se puede evaluar cuantitativamente en SwissADME, ya que las propiedades fisicoquímicos fueron comentadas anteriormente a través de los filtros como Lipinski, Ghose, Veber, Egan y Muegge, estos filtros tienen sus rangos y parámetros ya fijados los cuales difieren unos de otros, pero que los mismos están en un rango muy similar y a nivel del instrumentos a utilizar se podría decir que para que cumplan todos los parámetros simultáneamente, los análogos tendrán que tener los parámetros (a menos que la base de datos indique lo contrario) de la siguiente manera:

- $160 \leq$  Masa molecular  $\leq 480$
- Log P es distinto por los métodos en que se evalúan por cada filtro
- $40 \leq$  Refracción molar  $\leq 130$
- Donadores de H  $\leq 5$
- Aceptores de H  $\leq 10$
- Número de anillos aromáticos  $\leq 7$
- $20 \leq$  Número de átomo  $\leq 70$
- Número de carbonos  $> 4$
- Número de enlaces rotables  $\leq 15$

Al cumplir con estos filtros que evalúan el buen desempeño del fármaco para que el mismo se pueda absorber de una manera indicada y ,por consiguiente, que la molécula en estudio pueda llegar a tener una buena biodisponibilidad (observar Tabla 13), se podrá evaluar qué tan bien se absorben estos análogos a nivel gastrointestinal y si llegan a pasar o no por barrera hematoencefálica (visualizar Tabla 14), al tener análogos con grupos funcionales como -OH, cetonas y menor número de anillos aromáticos, se espera que la absorción gastrointestinal se mantenga mientras que el paso por la barrera hematoencefálica se disminuya, todo esto manteniendo una estructura estable y que a la misma vez sea segura junto con una accesibilidad sintética no tan complicada, ya que si se diese el caso de que se obtenga una molécula lead con futuras investigaciones, esta no debe ser complicada en cuanto a tiempo y economía para su síntesis, SwissADME califica el nivel de complejidad de síntesis de cada molécula teniendo de ejemplo al Ibuprofeno con una accesibilidad sintética de 1.92 y al Omeprazol con una accesibilidad sintética de 3.58, teniendo que un valor de 1 es muy fácil sintetizar y un valor de 10 siendo sumamente difícil la síntesis de la molécula. Todos

estos análogos serán buscados mediante PubChem para afirmar que la existencia de los mismos no esté registrada en esta base de datos.

Tabla 13. *Similitud a fármacos de parte de los análogos de difenhidramina según los filtros de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge (Según SwissADME).*

Molécula	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge
Difenhidramina	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 3	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 4	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 5	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 6	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 7	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 8	Sí con una violación MLOGP>4.15	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 9	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 10	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 11	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 12	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 13	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 14	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 15	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Tabla 13. *Similitud a fármacos de parte de los análogos de difenhidramina según los filtros de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge (Según SwissADME).*

Análogo 16	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 17	Sí	SÍ	Sí	Sí	Sí
Análogo 18	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 19	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 20	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 21	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Análogo 22	Sí	Sí	Sí	Sí	SÍ
Análogo 23	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 24	Sí	Sí	Sí	Sí	SÍ
Análogo 25	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 26	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 27	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 28	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 29	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 30	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 31	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 32	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 33	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 34	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 35	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 36	Sí	Sí	Sí	Sí	SÍ

Tabla 13. *Similitud a fármacos de parte de los análogos de difenhidramina según los filtros de Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge (Según SwissADME).*

Análogo 37	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 38	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 39	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 40	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 41	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 42	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 43	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 44	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 45	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 46	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 47	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 48	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 49	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Análogo 50	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Fuente: Elaboración propia (2021)

Tabla 14. *Absorción gastrointestinal (GI), Paso por barrera hematoencefálica (BHE), seguridad, estabilidad y accesibilidad de síntesis de los análogos (según SwissADME).*

Molécula	Absorción GI	Paso por BHE	PAINS	Brenk	Accesibilidad de síntesis
Difenhidramina	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.57
Análogo 1	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.80
Análogo 2	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.90
Análogo 3	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.94
Análogo 4	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	2.97
Análogo 5	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.25
Análogo 6	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.17
Análogo 7	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.16
Análogo 8	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.00
Análogo 9	Alta	No	0 Alertas	1 Alerta (estructural)	3.33
Análogo 10	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.74
Análogo 11	Alta	Sí	0 Alertas	1 Alerta (estructural)	2.53
Análogo 12	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.96
Análogo 13	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.13
Análogo 14	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.18
Análogo 15	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	2.13
Análogo 16	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	1.97

Tabla 14. *Absorción gastrointestinal (GI), Paso por barrera hematoencefálica (BHE), seguridad, estabilidad y accesibilidad de síntesis de los análogos (según SwissADME).*

Análogo 17	Alta	No	0 Alertas	1 Alerta (Estructural)	2.10
Análogo 18	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.28
Análogo 19	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	3.47
Análogo 20	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	3.33
Análogo 21	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	1.66
Análogo 22	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.75
Análogo 23	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.77
Análogo 24	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.80
Análogo 25	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	3.05
Análogo 26	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.08
Análogo 27	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.27
Análogo 28	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	3.27
Análogo 29	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.80
Análogo 30	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.91
Análogo 31	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	4.26
Análogo 32	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.92
Análogo 33	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.62
Análogo 34	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	4.42
Análogo 35	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	4.41
Análogo 36	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.03

Tabla 14. *Absorción gastrointestinal (GI), Paso por barrera hematoencefálica (BHE), seguridad, estabilidad y accesibilidad de síntesis de los análogos (según SwissADME).*

Análogo 37	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.52
Análogo 38	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.58
Análogo 39	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.85
Análogo 40	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.30
Análogo 41	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.28
Análogo 42	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.29
Análogo 43	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.33
Análogo 44	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.36
Análogo 45	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	2.67
Análogo 46	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	2.68
Análogo 47	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	2.10
Análogo 48	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	2.42
Análogo 49	Alta	No	0 Alertas	0 Alertas	2.38
Análogo 50	Alta	Sí	0 Alertas	0 Alertas	3.16

Fuente: Elaboración propia (2021)

Al analizar las tablas y , se obtuvo un total de 10 análogos con potencial de ser hits, donde los análogos 21 y 34 cumplen con la absorción deseada y que no pasen por barrera hematoencefálica, pero el análogo 21 no cumple con el filtro de Muegge y el análogo 34, tiene una accesibilidad sintética mayor a 4, lo cual hace que el análogo 34 sea un análogo poco competente a comparación de los 10 con la posibilidad de pasar a ser hits, los análogos que mejor desempeño tuvieron tanto en los filtros como en la absorción deseada evitando el paso por barrera hematoencefálica son los análogos 4,15 ,19, 20 ,25 ,28 ,45,46, 48 y 49. De estos 10 análogos sólo se seleccionará 5 los cuales van a representar los hits de esta investigación (Tabla 15), los análogos

hits son el 4, 15, 20, 46 y 49, estos análogos fueron elegidos principalmente por la estructura que presentan y ya que los análogos 45/46 y 48/49 tienen una estructura muy similar, se tomó solo 5 hits evitando utilizar varios de gran similitud estructural, a partir de las próximas secciones de resultados los análogos elegidos pasarán a cambiar de nombre, donde el análogo 4 pasará a ser el hit número 1, el análogo 15 será el hit 2, el análogo 20 se cambia a hit 3, y los análogos 46 y 49 pasarán a ser los hits 4 y 5 respectivamente.

Tabla 15. *Hits (moléculas candidatas) de la investigación.*

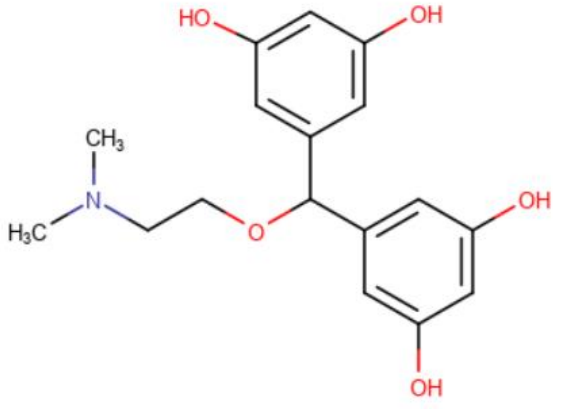
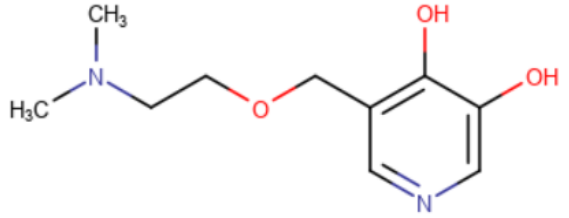
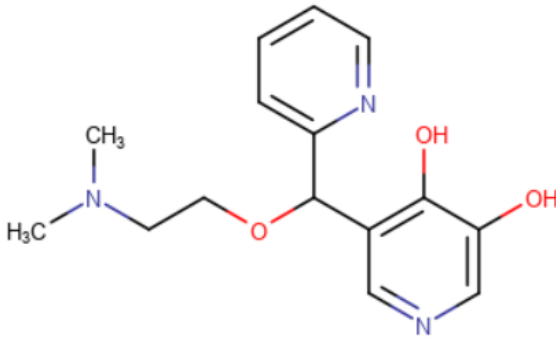
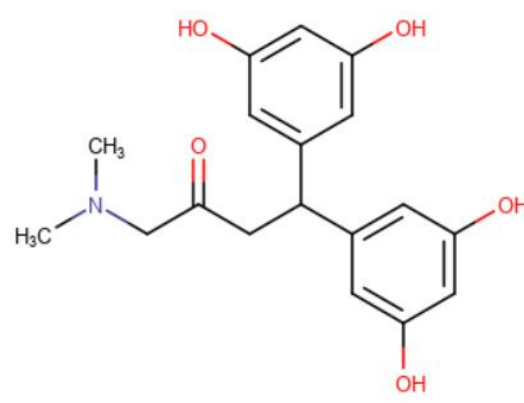
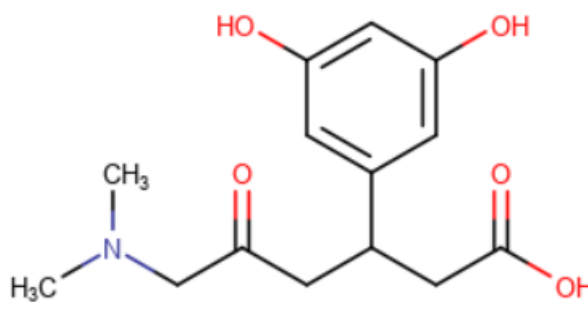
Hit 1 (Análogo 4)	 <chem>CN(C)CCOC(c1ccc(O)c(O)c1)c2ccc(O)c(O)c2</chem>
Hit 2 (Análogo 15)	 <chem>CN(C)CCOCc1c(O)c(O)cnc1</chem>

Tabla 15. *Hits (moléculas candidatas) de la investigación.*

Hit 3 (Análogo 20)	
Hit 4 (Análogo 46)	
Hit 5 (Análogo 49)	

Fuente: Elaboración propia

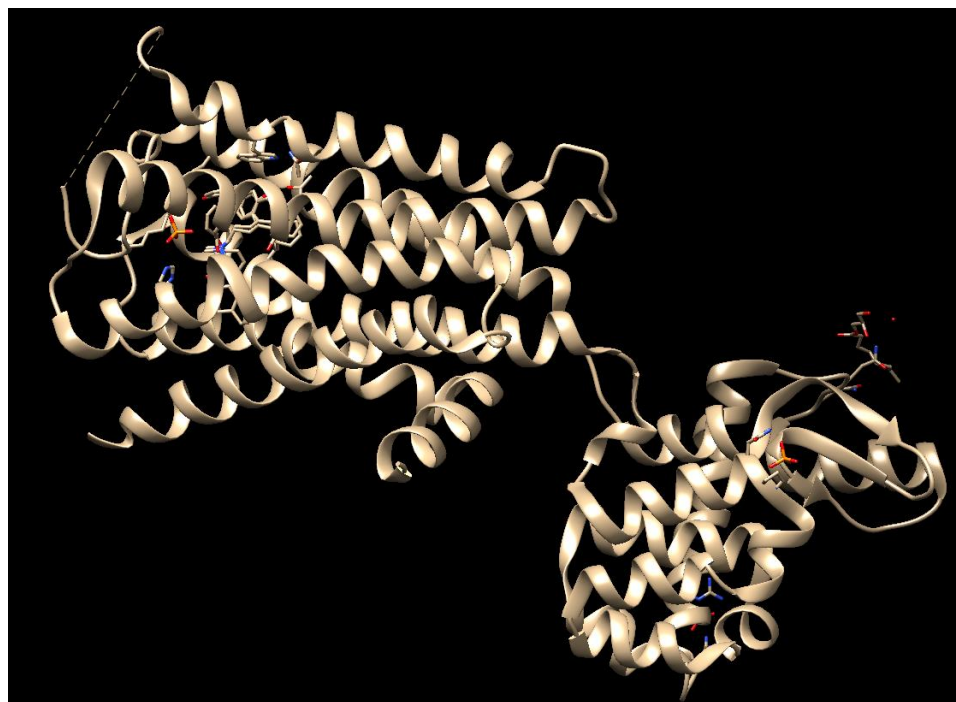
### **Diana molecular y los hits en el proceso de limpieza y preparación para el anclaje molecular**

Teniendo bien definido nuestros hits, ya que cumplen con las expectativas en su farmacocinética y estructura molecular estable, se puede conseguir la diana molecular para analizar

el proceso de *docking* o anclaje molecular, donde el *scoring* o la calidad en la afinidad de unión entre los ligandos (los hits), y la diana molecular indicarán si los análogos tendrán un posible efecto terapéutico mayor que la difenhidramina evitando el efecto adverso de la somnolencia.

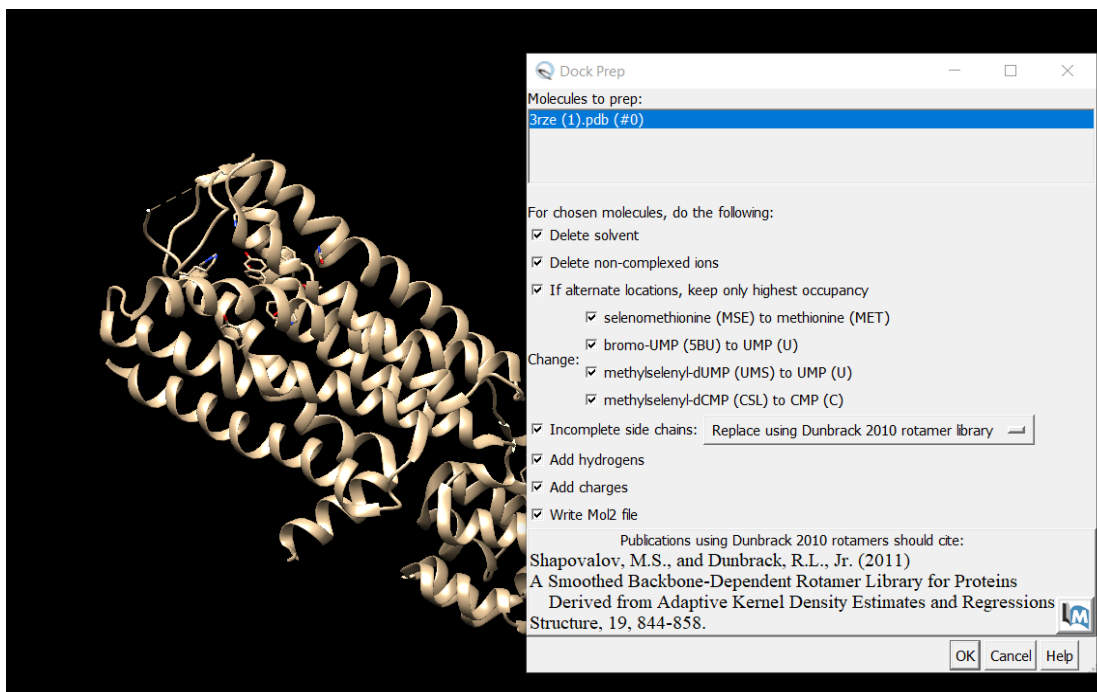
La diana molecular, que en el caso de esta investigación es el receptor H1 donde el proceso de *docking* se llevará a cabo. Este receptor se puede obtener fácilmente de la base de datos de proteínas llamada RCS *Protein data bank*. La diana molecular se puede identificar con el nombre de 3RZE, pero esta estructura no es solamente es el receptor necesitado para el anclaje, ya que es un complejo del receptor con doxepina (Observar figura 20), esta doxepina se debe remover con ayuda del programa llamado UCSF-Chimera, esta herramienta permitirá remover la doxepina satisfactoriamente, y también permitirá eliminar cualquier otra sustancia que vaya a interferir en el anclaje molecular como moléculas de agua, iones, esto también aplica para los ligandos (Observar Figuras 21 y 22).

Figura 20. *Complejo de Receptor H1 con sustancias no deseadas (Chimera)*



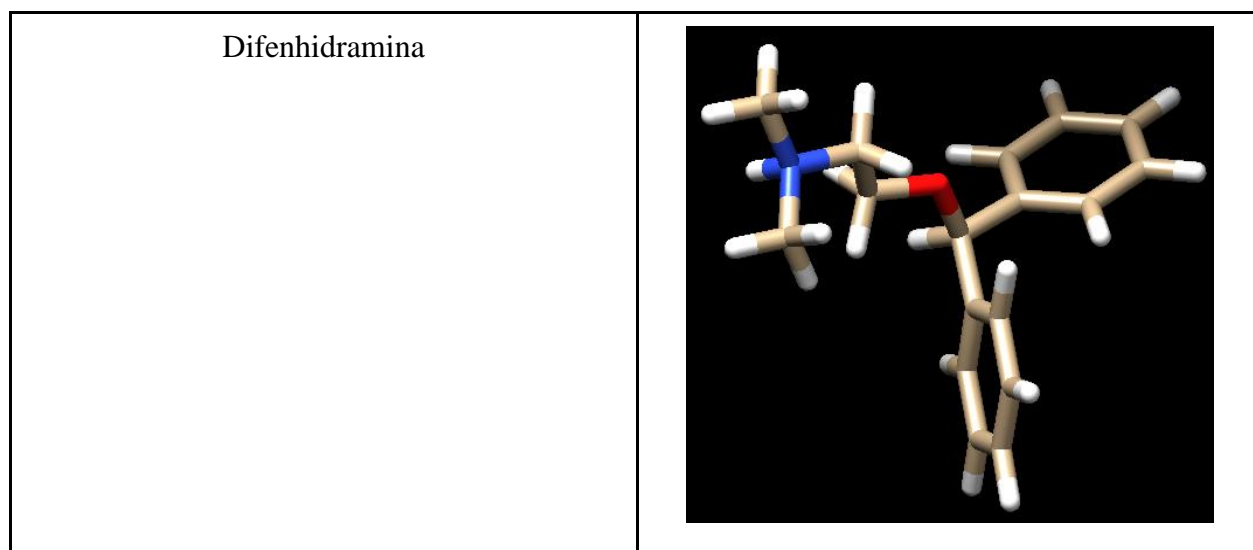
Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 21. Preparación para el anclaje molecular del receptor H1 (Chimera)

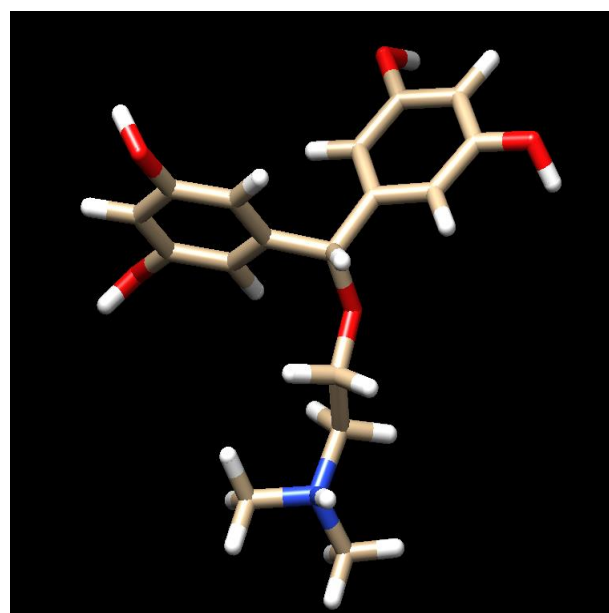


Fuente: Elaboración propia (2021)

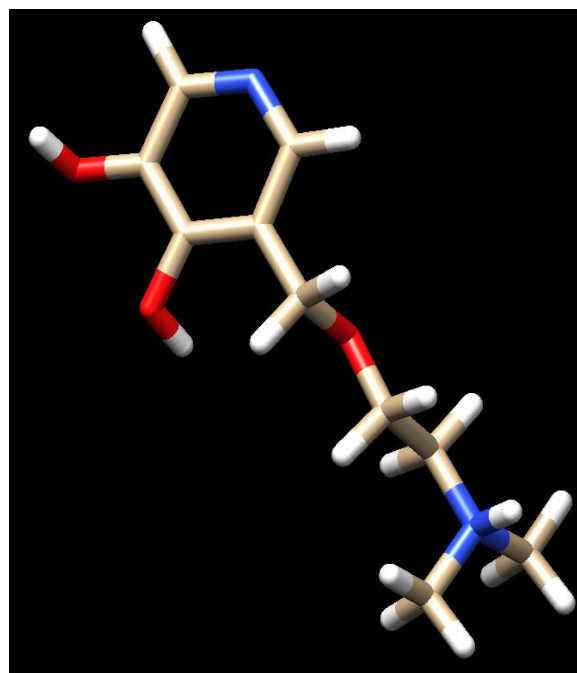
Figura 22. Molécula de difenhidramina y hits preparados para el docking (Chimera)



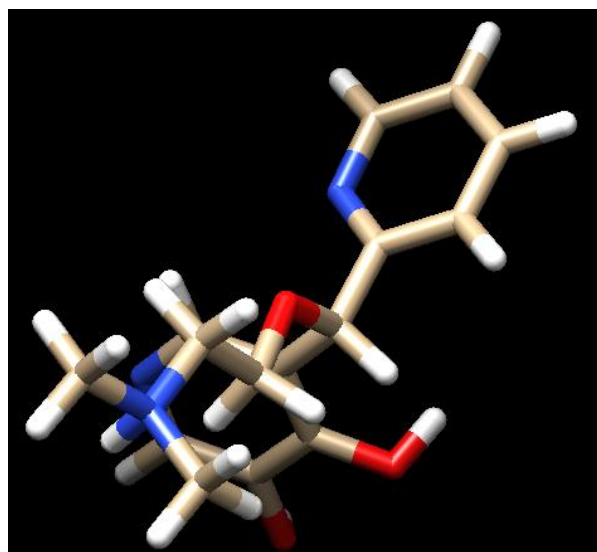
Hit 1



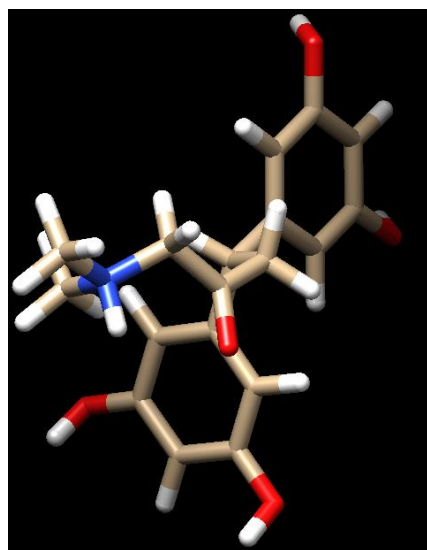
Hit 2



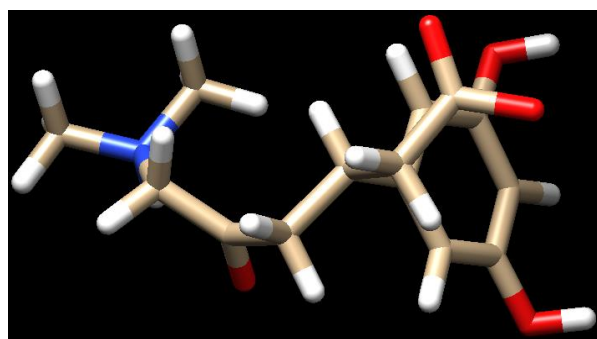
Hit 3



Hit 4



Hit 5



## Anclaje molecular y *scoring* de los hits

En esta sección se evaluará el desempeño de los hits en estudio en cuanto a la afinidad de unión con la diana molecular (receptor de histamina 1) en comparación a la difenhidramina, al obtener los resultados en el cambio de la energía de Gibbs se podrá analizar cuál molécula posee más afinidad con esta diana, ya que cuanto más negativo el resultado en el cambio de energía libre de Gibbs, más espontánea será la unión, influyendo posiblemente en la potencia terapéutica de las moléculas a evaluar.

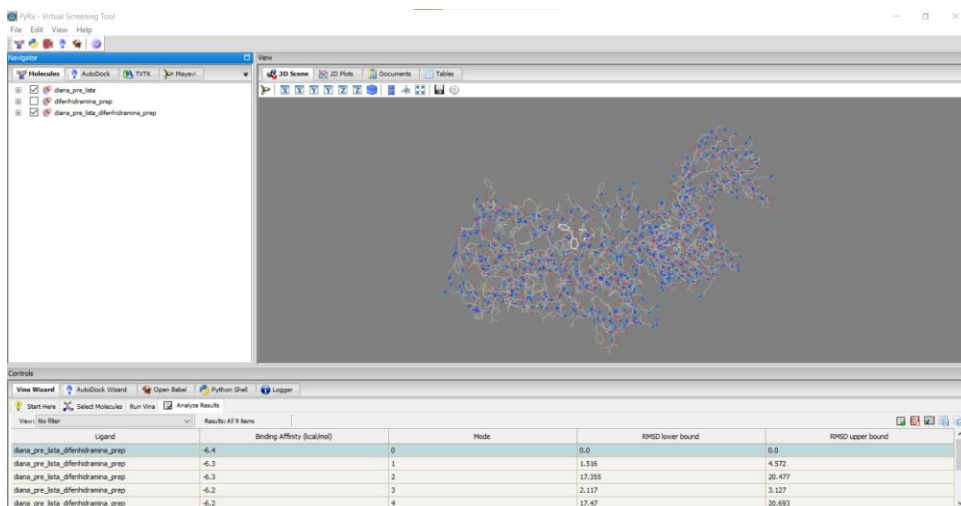
Teniendo la diana y los hits limpios y preparados, se podrá ejecutar debidamente el anclaje molecular evitando la mayor cantidad de interferencias en los resultados. Por medio de PyRx se visualizará el anclaje molecular de la difenhidramina y los 5 hits obtenidos en esta investigación, con esto se podrá comparar mediante el *scoring* qué tan buena es la afinidad de unión de las moléculas con el receptor H1, para que PyRx dé este resultado del cambio energía libre de Gibbs, lo que hace el programa es restar la energía del ligando y diana libres, a la energía que se tiene cuando el ligando y la diana están juntas. en otras palabras, se puede decir que:

$$\Delta G \text{ reacción: } \Delta G \text{ complejo ligando-diana} - \Delta G \text{ ligando y dianas separadas}$$

Si el resultado de la  $\Delta G$  reacción es negativo, quiere decir que la unión del ligando y la diana sucederá de manera espontánea, en otras palabras, que favorece su unión. PyRx al calcular la afinidad de unión, ofrece varios modos en que el ligando se presenta en su conformación espacial anclado a la diana, para la presente investigación se tomará en cuenta únicamente el modo 0, ya que es el anclaje molecular más favorable.

Se tiene una ventaja farmacocinética de parte de los hits en comparación con la difenhidramina, ya que estos tienen buena absorción pero no atraviesan la barrera hematoencefálica, lo que falta para ver el desempeño final de los hits en comparación de la difenhidramina es este proceso clave que dicta si los hits en estudio pueden llegar a ser postulados como leads a futuro, y obtener una posible solución extra a la alergia (rinitis alérgica, específicamente) con el posible desarrollo de una molécula innovadora.

Figura 23. Anclaje molecular de la Difenhidramina



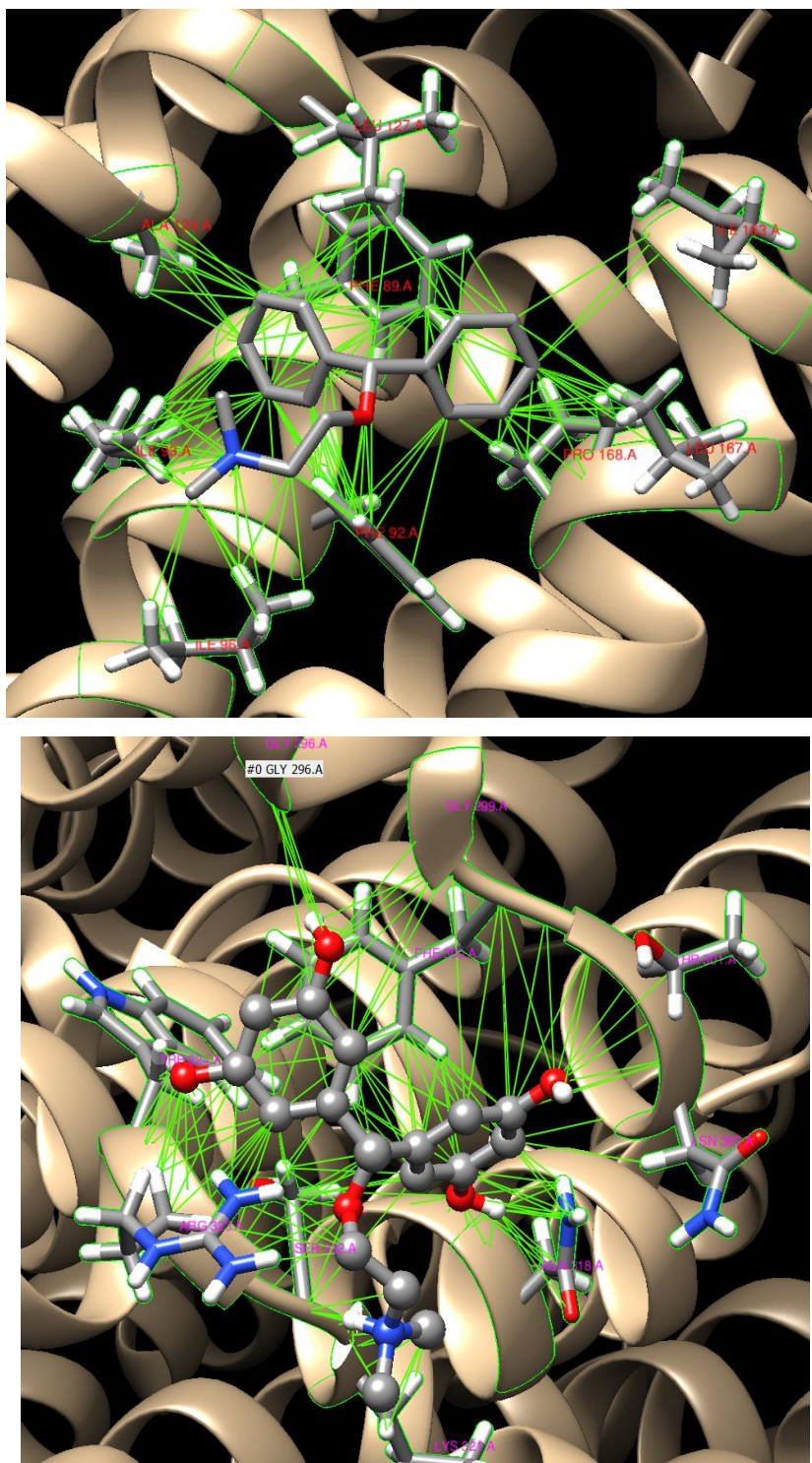
Fuente: Elaboración propia

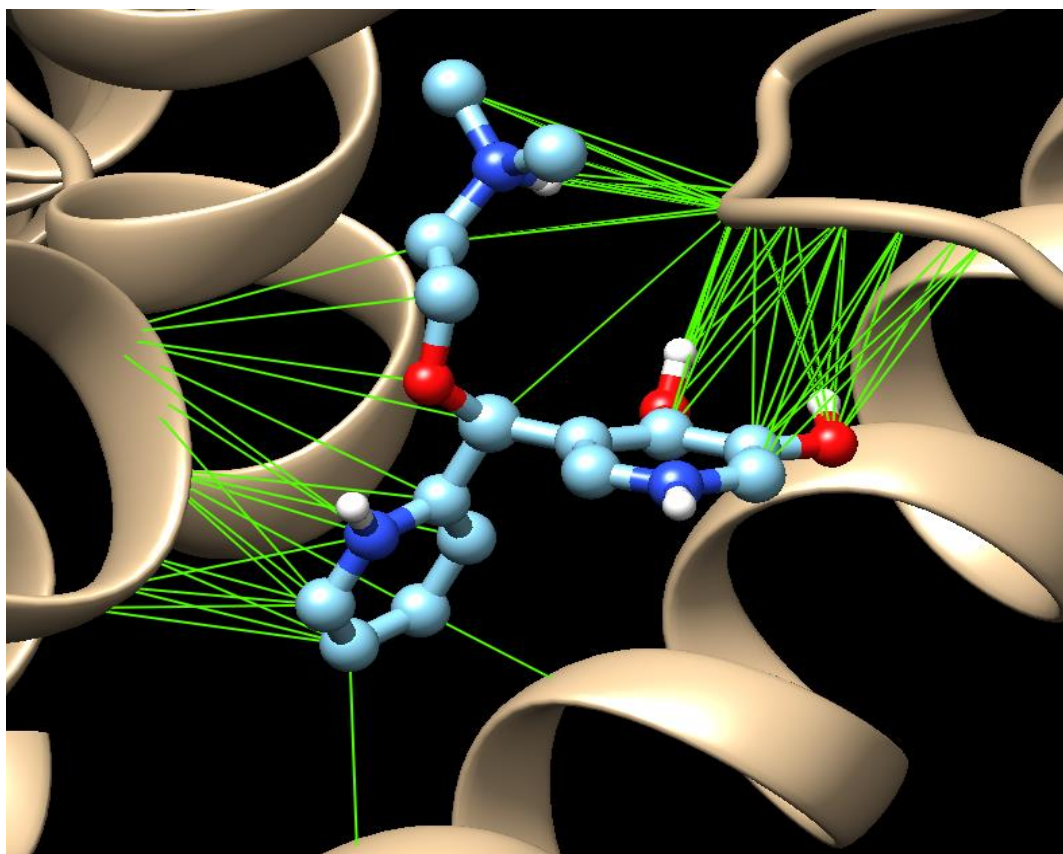
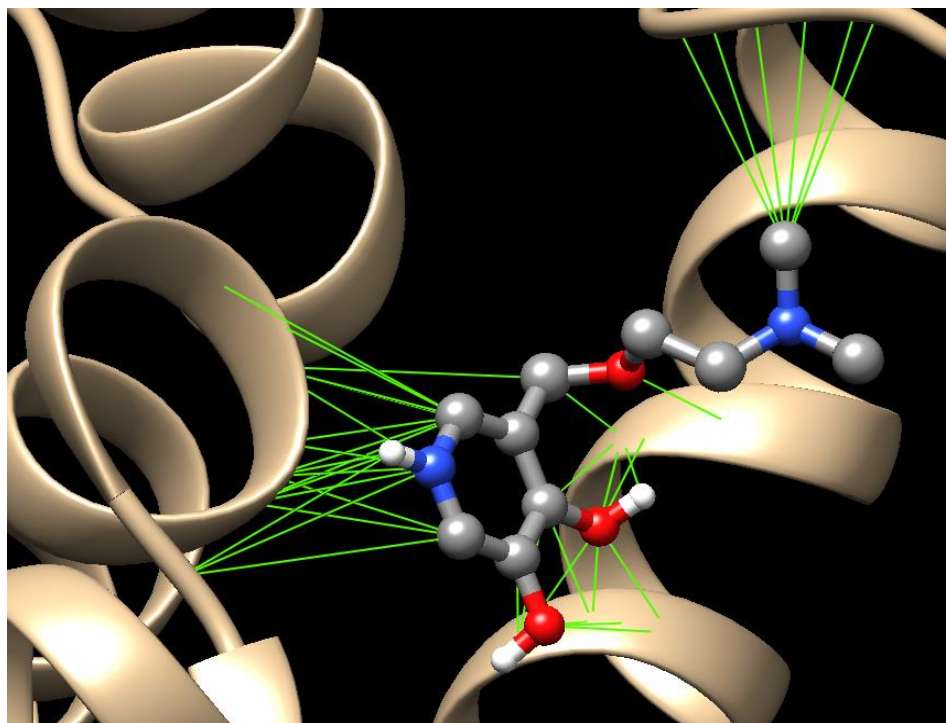
Tabla 16. Afinidad de unión de la difenhidramina y de los hits en estudio con la diana molecular (receptor H1).

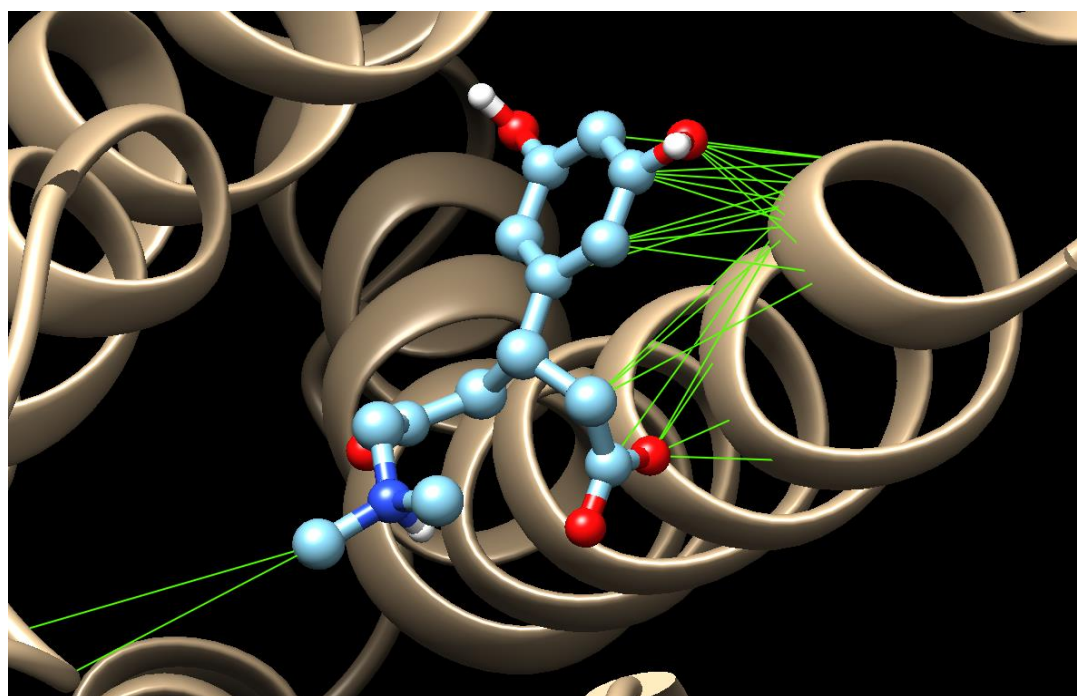
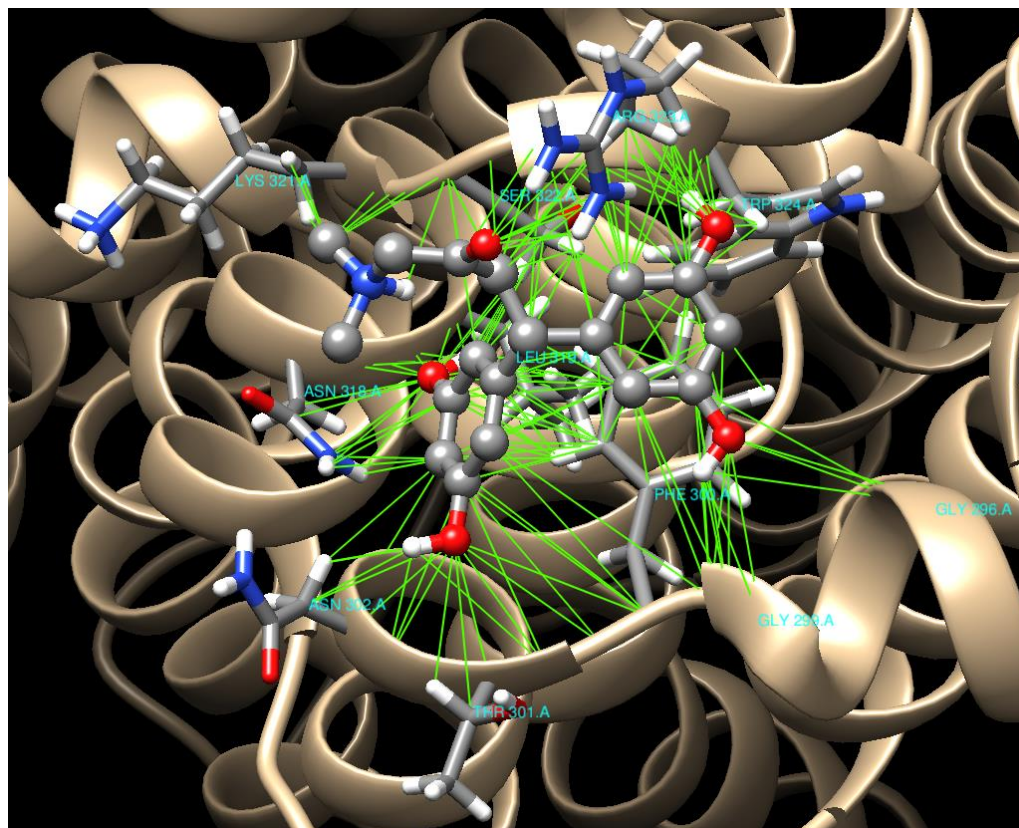
Molécula	Afinidad de unión (kcal/mol)
Difenhidramina	-6.4
Hit 1	-6.7
Hit 2	-4.9
Hit 3	-6.0
Hit 4	-6.8
Hit 5	-6.0

Fuente: Elaboración propia

Figura 24. Complejo Ligando-Diana de la difenhidramina y los hits 1, 2, 3, 4 y 5 en orden respectivo (Chimera)







Fuente: Elaboración propia.

Al visualizar la afinidad de unión (Tabla 17) entre los ligandos y la diana, los hits 1 y 4 tienen la mejor afinidad de unión, esto indica que la unión entre la diana y estos hits es más espontánea/favorable que la unión con las otras moléculas, incluida la difenhidramina, con estos hits que cumplen tanto en las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas deseadas, como también con un mejor anclaje molecular que la molécula original, esto nos indica que los Hit 1 (Afinidad de unión de 6-7 kcal/mol) y 4 (-6.8 kcal/mol) pueden llegar a tener una mayor potencia que la difenhidramina para el tratamiento de la alergia, con las ventajas de que sea bien absorbida, que sean seguras, que sean estables y que no se atraviesen la barrera hematoencefálica para evitar el efecto adverso de la somnolencia, ya que no harían su efecto debidamente en los receptores H1 ubicados en el SNC.

Los hits 2, 3 y 5 demostraron tener una afinidad de unión inferior a la difenhidramina, ya que son muy distintas a la molécula original, debido al bajo rendimiento en su *scoring* estos hits no tendrán mayor relevancia para los siguientes procedimientos en la investigación.

La mejor afinidad de unión se dio principalmente en las moléculas que tenían una menor cantidad de cambios a la molécula de difenhidramina, ya que para que se dé esta unión ligando-receptor se necesita de los anillos en la estructura, los hits 1 y 4 presentan mejor afinidad de unión debido a los puentes de hidrógeno que los grupos -OH pueden llegar a realizar, debido a que este tipo de enlace es bastante fuerte, y a nivel de anclaje molecular con esta diana llega a favorecer su unión.

Los hits 1 y 4 demostraron superioridad ante la difenhidramina en las cualidades buscadas para esta investigación, los pasos siguiente quedan fuera del límite de esta investigación, pero el potencial que tienen estos hits para pasar a ser leads es bastante probable, con los procesos *in silico* se debe recordar que todo este proceso es una predicción realizada por programas computacionales con bases de datos, que aunque sean confiables no tienen la calidad suficiente para llegar a remplazar los resultados que se pueden obtener de métodos.

En cada complejo de ligando-diana se puede observar cómo los aminoácidos se enlazan a cada hit, estos enlaces varían de cada aminoácido por sus características y propiedades que les favorece a realizar enlaces, los cuales están involucrados en el resultado del *docking* y el resultado de su afinidad de unión, teniendo que los aminoácidos que interactúan con el Hit 1 son Treonina, Arginina, Fenilalanina, Serina, Lisina, Asparagina, y Glicina. En el caso del Hit 4 los aminoácidos que se unen al ligando son los mismos aminoácidos involucrados con el hit 1 añadiendo a estos la Leucina (Figura 24). Según Solano (2021) la Arginina forma puentes de hidrógeno con su parte ácida, probablemente por la formación de los puentes de hidrógeno que este aminoácido facilita explica la razón de una mejor afinidad de unión de los hits 1 y 4, ya que molecularmente son muy similares a la molécula original, pero estos hits presentan grupos -OH que están ausente en la molécula original, su afinidad de unión también se ve afectada por la unión con los grupos R entre los análogos.

Para evaluar qué tan buena es la afinidad de unión de los hits, además de ser comparados con la difenhidramina se evaluará la afinidad de unión de distintos antihistamínicos utilizados para el tratamiento de la rinitis alérgica, se evaluarán tanto antihistamínico de primera generación como de nueva generación, los antihistamínicos de primera generación serán Ciproheptadina y Clorfeniramina, los antihistamínicos de segunda generación son la Fexofenadina, Desloratadina y Levocetirizina.

Tabla 17. *Estructura preparada de los antihistamínicos de primera y nueva generación seleccionados para el docking (Chimera).*

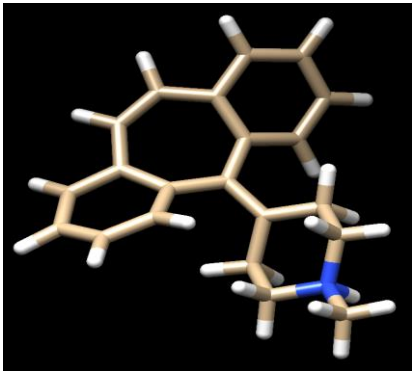
Antihistamínicos de Primera Generación	
Ciproheptadina	

Tabla 17. Estructura preparada de los antihistamínicos de primera y nueva generación seleccionados para el docking (Chimera).

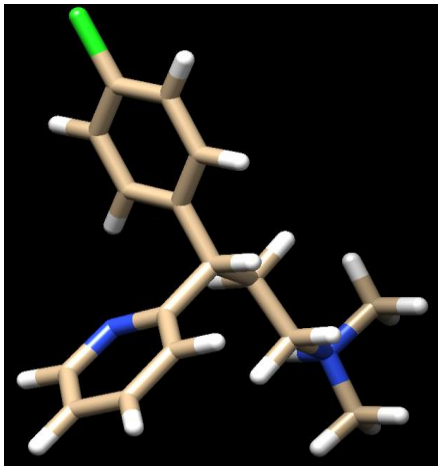
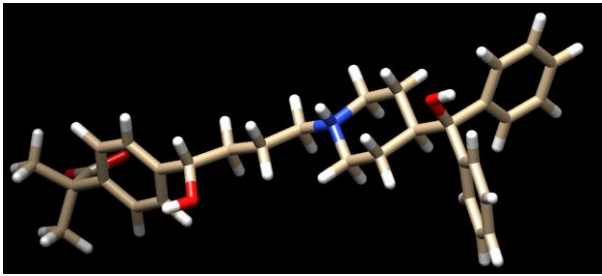
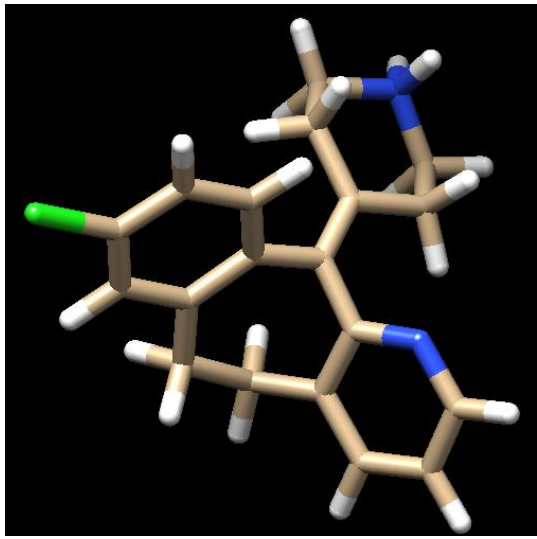
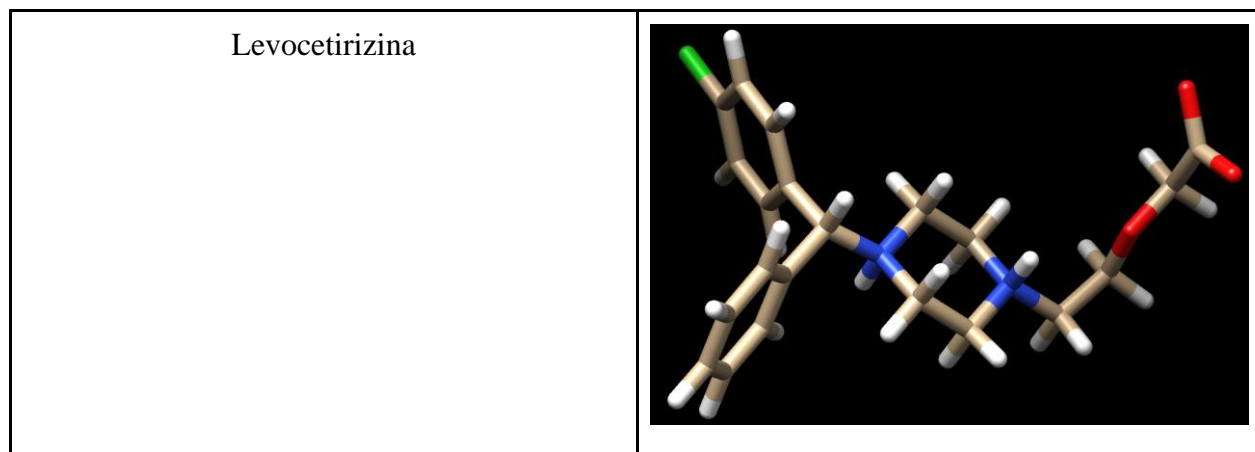
Clorfeniramina	 A 3D ball-and-stick model of Clorfeniramina. The structure features a central carbon atom bonded to a chlorine atom (green), a methyl group (white), and two piperazine rings (blue and white). The piperazine rings are connected to a central carbon atom, which is also bonded to a methyl group (white).
Antihistamínicos de Segunda Generación	
Fexofenadina	 A 3D ball-and-stick model of Fexofenadina. The structure is a long, branched molecule with multiple rings, including a piperazine ring (blue and white) and a piperidine ring (red and white). It also features several methyl groups (white) and a chlorine atom (green).
Desloratadina	 A 3D ball-and-stick model of Desloratadina. The structure is a complex, branched molecule with multiple rings, including a piperazine ring (blue and white) and a piperidine ring (red and white). It also features several methyl groups (white) and a chlorine atom (green).

Tabla 17. Estructura preparada de los antihistamínicos de primera y nueva generación seleccionados para el docking (Chimera).



Fuente: Elaboración propia (2021)

Tabla 18. Afinidad de unión de los antihistamínicos seleccionados para el docking (PyRx).

Antihistamínico	Afinidad de unión (kcal/mol)
Antihistamínicos de primera generación	
Ciproheptadina	-7.5
Clorfeniramina	-6.2
Antihistamínicos de nueva generación	
Fexofenadina	-8.9
Desloratadina	-7.2
Levocetirizina	-6.4

Fuente: Elaboración propia (2021)

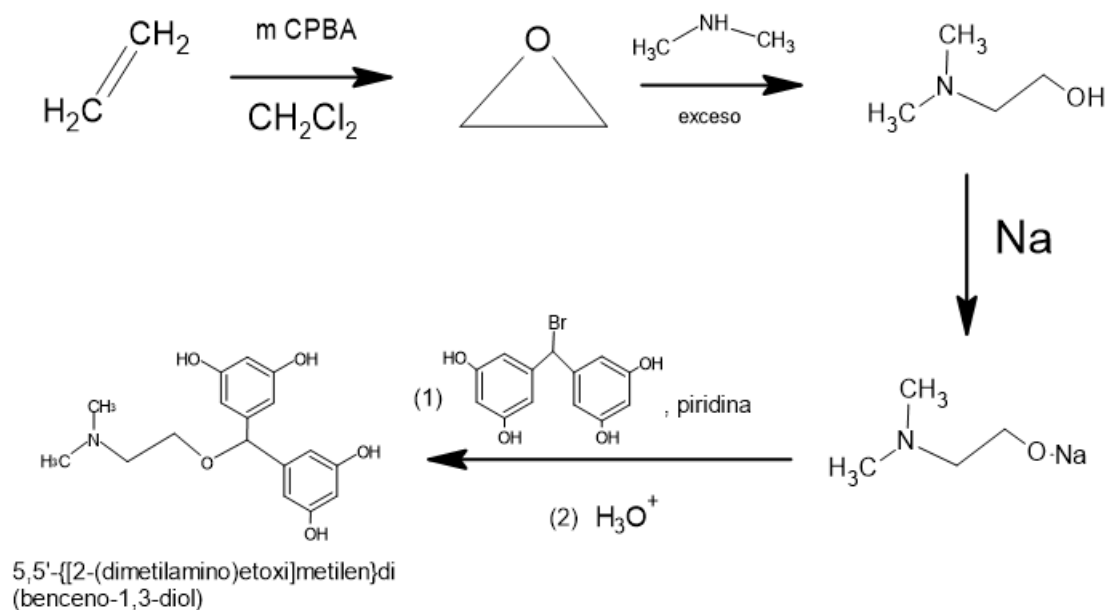
Interpretando los resultados del anclaje molecular (Tabla 19), se puede apreciar que 3 de los antihistamínicos tienen una mejor afinidad de unión que los hits 1 y 4, ya que la Ciproheptadina, Fexofenadina y Desloratadina presentan un cambio de energía libre de Gibbs menor a -6.7 y -6.8, esto indica que estos antihistamínicos se unen más fácilmente a la diana molecular teniendo una mayor potencia como antihistamínicos en el tratamiento de la rinitis alérgica, disminuyendo de paso la manifestación de efectos adversos debido a que se ve favorecida la unión ligando/diana.

En el caso de la Clorfeniramina y Levocetirizina, estos principios activos tienen una peor afinidad de unión con el receptor H1, ya que el cambio de energía libre de Gibbs de ambas moléculas es mayor a -6. y a -6.8, indicando que los hits 1 y 4 tienen un buen desempeño al unirse a la diana molecular, este proceso indica que la diana molecular sí tiene coherencia en cuanto a los resultados de la afinidad de unión, debido a la unión efectiva entre distintos antihistamínicos.

Interpretando los resultados se puede confirmar por medio *In Silico* que los hits elegidos 1 y 4 tienen potencial para llegar a ser nuevas opciones posibles para el tratamiento de la rinitis alérgica, con la ventaja que poseen los nuevos antihistamínicos de que el efecto de somnolencia se vea reducido por su baja acción en el SNC.

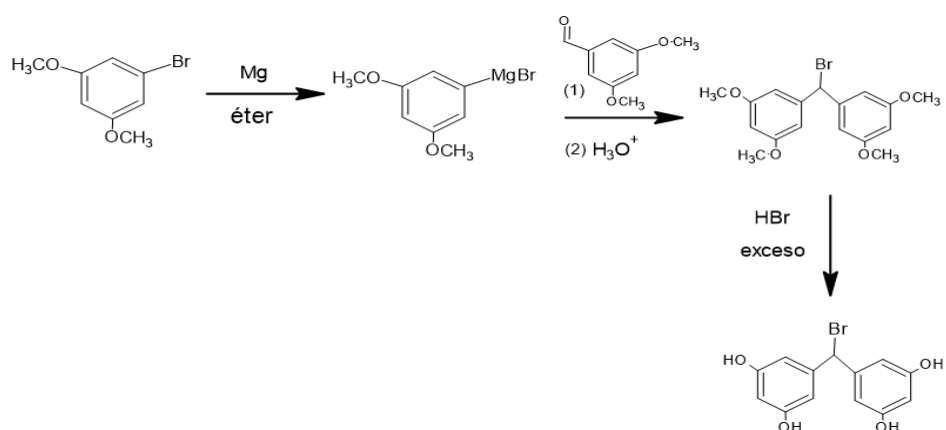
## Síntesis de los hits 1 y 4

Figura 25. Propuesta de ruta de síntesis de hit 1



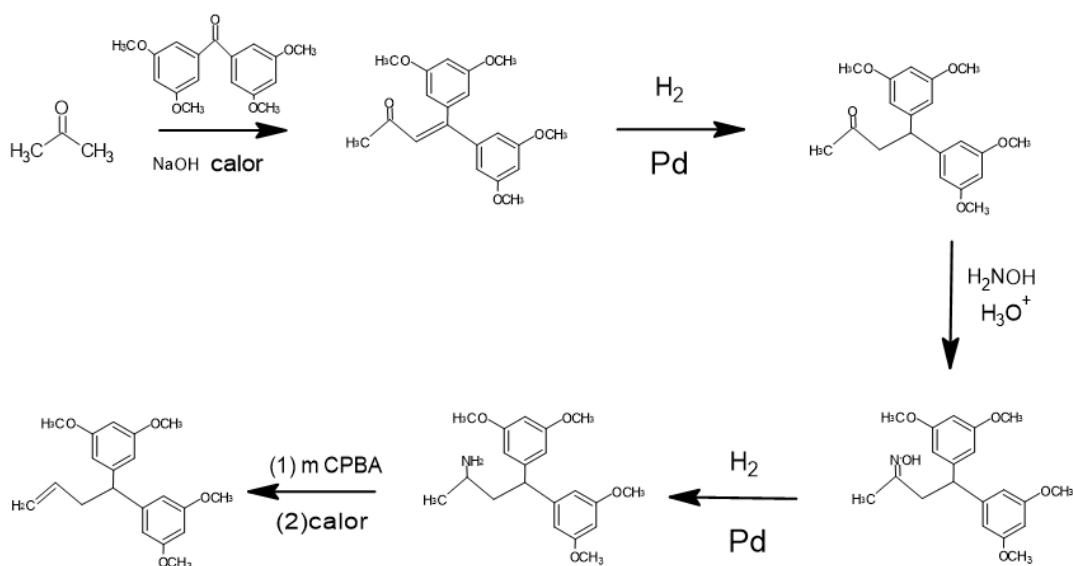
Fuente: Elaboración propia (2021)

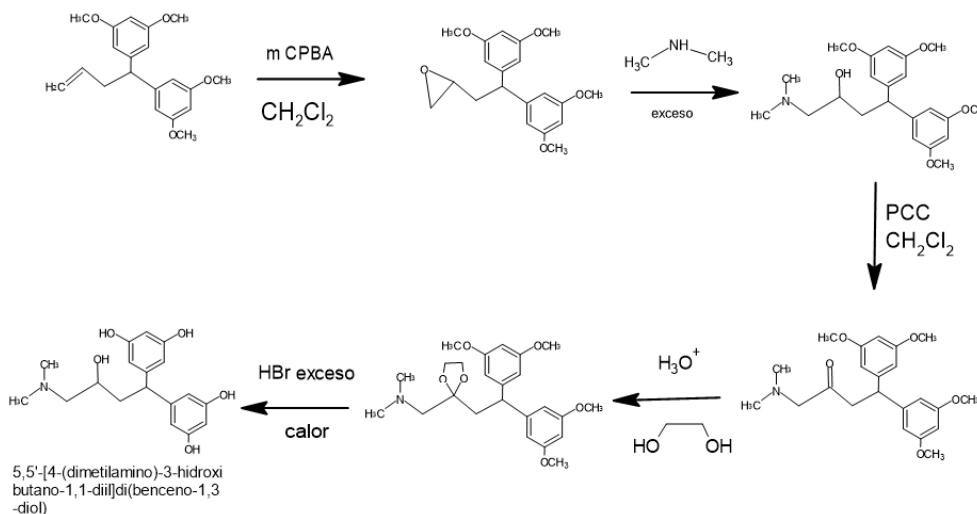
La ruta de síntesis propuesta para el hit 1 (Figura 27) inicia con el etileno y este se epoxida mediante el ácido meta-cloroperbenzoico (m CPBA) y diclorometano, obteniendo así óxido de etileno, luego se agrega dimetilamina en exceso obteniendo el 2- (Dimetilaminio) Etanol, seguidamente se le agrega sodio para obtener Sodio(2-dimetilamino-etoxido), se agrega el haluro aromático con hidroxilos y junto con piridina, la piridina desprotona algunos hidroxilos del haluro aromático y hará una SN2 con el etóxido, al hacer esto en medio ácido se vuelven a protonar los hidroxilos perdidos, llegando a obtener finalmente el hit 1.

Figura 26. *Síntesis del haluro aromático*

Fuente: Elaboración propia

Para asegurarse de que todos los reactivos sean alcanzables también se muestra mediante la figura 28 como es el proceso para obtener el haluro aromático utilizado en la figura 27 para llegar a obtener la síntesis del hit 1, comenzando por el 1-Bromo-3,5-Dimetoxibenceno, seguidamente utiliza reactivo de Grignard, obteniendo Bromuro 3,5- dimetoxifenilmagnesio, seguidamente se le agrega el anillo con carbonilo, por último, se utiliza ácido bromhídrico en exceso para formar el haluro aromático con hidroxilos, ya que el bromo elimina los metoxilos presentes.

Figura 27. *Propuesta de ruta de síntesis de hit 4*



Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la propuesta de la ruta de síntesis del hit 4 se inicia con acetona la cual se utilizara para realizar una condensación aldólica con el Bis (3,5-dimetoxifenil) metanona, esto se realiza en medio básico y aplicando calor para llegar a formar la cetona alfa beta insaturada, para eliminar el doble enlace formado se utiliza la hidrogenación catalítica, después se añade hidroxilamina en medio ácido, permitiendo llegar a formar una oxima la cual se reduce mediante una hidrogenación catalítica llegando a formar una amina primaria, a esta amina se le añade m CPBA y calor para formar el producto Hofmann, a este se le vuelve agregar m CPBA sin calentar en un disolvente inerte como el diclorometano, formando un epóxido al cual seguidamente se le agrega dimetilamina en exceso, el hidroxilo presenta se oxida a cetona mediante PCC, luego este carbonilo se protege y se agrega exceso de ácido bromhídrico para que se eliminen los metoxilos, dejando como producto el hit 4.

Obteniendo satisfactoriamente los hit 1 y 4 mediante las propuestas de ruta de síntesis se demuestra la factibilidad de obtener estos hits para futuros proyectos, los hits 1 y 4 demostraron pasar las pruebas fisicoquímicas, farmacocinética de estabilidad y de seguridad, también demostraron tener un mejor acople molecular que la molécula original con la diana de esta investigación la cual es el receptor H1, y con las propiedades de estos hits se evitaría el efecto de somnolencia otorgado por la molécula de difenhidramina ya que estos no traspasan la barrera hematoencefálica, estos hits tienen potencial a futuro para llegar a ser posibles fármacos si estos pasan por más pruebas de optimización para volverlos moléculas leads.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Mediante de métodos *in Silico* se logró obtener un total de 50 análogos de difenhidramina, de estos 50 análogos solamente 10 pudieron cumplir con las condiciones establecidas de poseer buenas propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, estabilidad y seguridad como molécula, de estos 10 análogos únicamente 5 pasaron a ser catalogados como hits ya que los 5 análogos descartados tienen una alta similitud con los hits elegidos y también porque estructuralmente se creían poco óptimos para el anclaje molecular.

De los 5 hits elegidos para el anclaje molecular, los hits 1 y 4 tuvieron un mejor resultado en la afinidad de unión (-6.7 y -6.8 kcal/mol respectivamente) con el receptor H1 en comparación a la difenhidramina (-6.4 kcal/mol), indicando que los hits 1 y 4 tienen una unión favorecida con la diana molecular, interpretando esto como mejor potencia y disminución de los efectos adversos comparándose con la difenhidramina, teniendo de ventaja de parte de los hits 1 y 4 que no atraviesan barrera hematoencefálica, lo cual el efecto de somnolencia se ve reducido.

Teniendo a otros antihistamínicos de primera y de nueva generación se logró hacer una comparación en la afinidad de unión con la diana que está involucrada en la rinitis alérgica entre los hits y estos antihistamínicos, teniendo que los hits 1 y 4 tuvieron una mejor afinidad de unión que la Clorfeniramina y Levocetirizina, teniendo del otro lado a la Ciproheptadina, Fexofenadina y Desloratadina con una mejor afinidad de unión que los hits 1 y 4.

El proceso de síntesis de los hits 1 y 4 se ejecutó satisfactoriamente mediante la consulta de expertos, ya que se partió de reactivos existentes en las rutas propuestas para poder llegar a la molécula final.

## Recomendaciones

Futuras investigaciones posibles sobre los hits 1 y 4 necesitan formular un adecuado proceso en el que estas moléculas son sintetizadas, por medio de *software* bien calificado, para que las mismas puedan llegar a ser vistas como moléculas potenciales para poder llegar a ser leads en algún futuro, ya que sus buenas propiedades farmacocinéticas, fisicoquímicas y su buen anclaje molecular a comparación de la molécula original respaldan dicho potencial.

Se le sugiere a la Universidad Internacional de las Américas incentivar a la investigación con métodos *in Silico* en procesos que busquen el desarrollo de moléculas innovadoras, ya que dichos métodos aumentan la probabilidad de que nuevas moléculas tengan una mejor actividad biológica que las moléculas que no sean estudiadas anteriormente por este método.

Se le sugiere a los encargados de administrar y actualizar los programas de retrosíntesis mejorar sus bases de datos, esto por medio de la ayuda de profesionales calificados para tener a disposición más reactivos a partir de la retrosíntesis de moléculas variadas, para poder aprovechar la facilidad de estos programas y acelerar los procesos investigativos en métodos *In Silico*.

### Referencias bibliográficas

Alves, V., et al. (2016). Alarms about structural alerts. Carolina del Norte, Estados Unidos. DOI: 10.1039/C6GC01492E

Andrés, B., Corominas, M., Llop, R y Lleonart, R. (2019). Uso de los antihistamínicos en patología alérgica. Barcelona, España. Recuperado de: <https://core.ac.uk/download/pdf/304699334.pdf>

Antoine, D., Olivier, M y Vincent, Z. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42717>

Aquino, G y Arias, J. (2012). Neuromodulación e histamina: regulación de la liberación de neurotransmisores por receptores H3. DF. México, México. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n4/v35n4a10.pdf>

Araújo, M. (2011). Pharmacokinetic study with computational tools in the medicinal chemistry course. Niterói, Brasil. Recuperado de: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/MtvHq6sCkxhm3bfC5LSXHRB/?format=pdf&lang=en>

Ballesteros, P., Claramunt, R., Sanz, D y Teso, E. (2013). Química orgánica avanzada. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid, España.

Bayona, A y Fajardo, N. (2012). Desarrollo de nuevos medicamentos: Oportunidades y beneficios para el Perú. Lima, Perú. Recuperado de: <https://www.scielosp.org/pdf/rpmesp/v29n4/a16v29n4.pdf>

Bejarano, J., Almarza, J y Veloza, A. (2012). Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. Bogotá, Colombia. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/5763/576363541011.pdf>

Cabildo, M., García, A., López, C y Santa María, M. (2008). Química Orgánica. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid, España.

Cabrera, J., et al. (2018). Difusión de los antibióticos en el sistema nervioso central. National Center for Biotechnology Information. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159365/>

Calderón, D. (2020). Evaluación In Silico de Análogos estructurales de la molécula psilocibina para el tratamiento de la depresión. (Tesis de pregrado). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Canese, M., Estigarribia, R., Ibarra, G y Valenzuela, R. (2019). Aplicabilidad del diseño exploratorio secuencial para la medición de habilidades cognitivas: una experiencia en la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. Recuperado de: [https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/201763/104\\_00701.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/201763/104_00701.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Chang, R., Goldsby, K. (2014). Química. The McGraw-Hill Companies. Undécima edición.

Chávez, Nava., et al. (2017). En búsqueda del hipnótico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. Caracas, Venezuela. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/559/55949909002.pdf>

Cobar, O y Vargas, R. (2021). La acelerada búsqueda de candidatos terapéuticos contra SARS-CoV-2, métodos in silico- Revisión. DOI: 10.36829/63CTS.v7i3.1002

Dallakyan, S y Olson, A. (2014). Small-molecule library screening by docking with PyRx. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_19)

de Godoy, O., et al. Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinusal diseases. São Paulo, Brasil. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3924/392450410017.pdf>

Días, D. (2021). Mecanismos de daño en las reacciones de hipersensibilidad. Madrid, España. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.001>

Dispenza, M. (2019). Classification of hypersensitivity reactions. Chicago, USA. DOI: [10.2500/aap.2019.40.4274](https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4274)

Doña, J., Eiroa, J., Herrera, J y Pérez, F. (2014). Química. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. España.

Egan, W., Merz, K y Baldwin, J. (2000). Prediction of Drug Absorption Using Multivariate Statistics. New Jersey, USA. DOI: [10.1021/jm000292e](https://doi.org/10.1021/jm000292e)

Ertl, P y Schuffenhauer. (2009). Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. Basel, Suiza. DOI: [10.1186/1758-2946-1-8](https://doi.org/10.1186/1758-2946-1-8)

Escobar, L., Gai, M., Regueira, T y Andresen, M. (2012). Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. Santiago, Chile. Recuperado de: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012000600014&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012000600014&script=sci_arttext)

Ferreira, L., dos Santos, R., Oliva, G y Andricopulo, A. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. São Paulo, Brazil. DOI: [10.3390/molecules200713384](https://doi.org/10.3390/molecules200713384)

Forli, S. (2015). Charting a Path to Success in Virtual Screening. The Scripps Research Institute, USA. DOI: [10.3390/molecules201018732](https://doi.org/10.3390/molecules201018732)

Fuentes, I. (2014). ¿Qué sabe usted acerca de... la fexofenadina como antihistamínico?. Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, 45(4), 1-3. Recuperado de: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400010&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400010&lng=es&tlng=es).

García, L y López, G. (2007). Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal. Madrid, España. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/3092/309226723006.pdf>

Gavernet, L. (2018). Introducción a la Química Medicinal. edulp. Universidad de la Plata.

Gómez, S., Márquez, R y Domínguez, F. (2009). Introducción a la química orgánica. Instituto Politécnico Nacional. DF, México.

Ghose, A., Viswanadhan, V y Wndoloski, J. (1999). A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. California, USA. DOI: 10.1021/cc9800071

González, R., Montagut, P, Sansón, M y Salcedo, R. (2014). Química. Grupo Editorial Patria. D.F, México.

Guioiello, A., Piccinnno, A., Lozza, A y Cerra, B. (2020). The Medicinal Chemistry in the Era of Machines and Automation: Recent Advances in Continuous Flow Technology. Journal of Medicinal Chemistry. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01956

Guerra, M. (2015). Diagnóstico de la alergia en Atención Primaria, ¿para qué?. Pediatría Atención Primaria, 17(Supl. 24), 65-75. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322015000200011&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322015000200011&lng=es&tlng=es)

Haas, H., Sergeeva, O y Selbach, O. (2008). Histamine in the nervous system. Düsseldorf, Alemania. DOI: 10.1152 / physrev.00043.2007

Hernández, R., Fernández, C y Baptista, M. (2014). Metodología de la investigación (sexta edición). Recuperado de: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>

Hoyte, F y Nelson, H. (2018). Recent advances in allergic rhinitis. Denver, USA. DOI: 10.12688/f1000research.15367.1

Jasial, S., Hu, Y y Bajorath, J. (2017). How frequently are pan-assay interference compounds active? large-scale analysis of screening data reveals diverse activity profiles, low global hit frequency, and many consistently inactive compounds. Bonn, Alemania. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421750/>

Kakli, H y Riley, T. (2016). Allergic Rhinitis. Hershey, USA. DOI: 10.1016/j.pop.2016.04.009

Katrina, L y Carolyn, A. (2018). Antihistamines and allergy. DOI:10.18773/austprescr.2018.013

KOUZNETSOV, V. (2014). Biología química: Conexión perfecta entre medicina/fitoquímica/síntesis verde. Medellín, Colombia. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/1698/169831208008.pdf>

Kumar, V y Pal, D. (2020). Design, in silico studies, and synthesis of new 1,8- naphthyridine-3- carboxylic acid analogues and evaluation of their H1R antagonism effects. Bilaspur, India. Recuperado de: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/ra/d0ra00746c>

Lieberman, P. (2011). The basics of histamine biology. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Elsevier Inc. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.005

Linnemann, D., et al. (2015). Antihistamínicos en el tratamiento de la urticaria en México. Ciudad de México, México. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/4867/486755027006.pdf>

Manto, C., Moss, S y Alisaraie, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. Newfoundland, Canada. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.046

McMurry, J. (2012). Química orgánica. Cengage Learning Editores, S.A

Méndez, D. (2020). Evaluación in silico de la acción antimicrobiana de análogos de clorhexidina sobre cepas de escherichia coli y pseudomonas aeruginosa. (Tesis de pregrado). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Meneses, A. (2006). Identificación in silico y experimental de nuevas entidades moleculares activas frente a Trichomonas vaginalis. Madrid, España. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Alfredo-Meneses-Marcel/publication/276920158\\_Identificacion\\_in\\_silico\\_y\\_experimental\\_de\\_nuevas\\_entidades\\_moleculares\\_activas\\_frente\\_a\\_Trichomonas\\_vaginalis/links/555b980608ae91e75e7665f4/Identificacion-in-silico-y-experimental-de-nuevas-entidades-moleculares-activas-frente-a-Trichomonas-vaginalis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Alfredo-Meneses-Marcel/publication/276920158_Identificacion_in_silico_y_experimental_de_nuevas_entidades_moleculares_activas_frente_a_Trichomonas_vaginalis/links/555b980608ae91e75e7665f4/Identificacion-in-silico-y-experimental-de-nuevas-entidades-moleculares-activas-frente-a-Trichomonas-vaginalis.pdf)

Meng, E., Pettersen, E., Couch, G., Huang, C y Ferrin, T. (2006). Tools for integrated sequence-structure analysis with UCSF Chimera. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-339>

Miller, D., Bauer, B y Hartz, A. (2008). Modulation of P-Glycoprotein at the Blood-Brain Barrier: Opportunities to Improve Central Nervous System Pharmacotherapy. Carolina del Norte, Estados Unidos. DOI: 10.1124/pr.107.07109

Montero, L., et al. (2018). Síntesis y evaluación farmacológica de novedosos agentes dopaminérgicos centrales análogos del N-dicloroaralquil-2-aminoindano. Maracaibo, Venezuela. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/profile/Israel->

Anita/publication/322665661\_Sintesis\_y\_evaluacion\_farmacologica\_de\_novedosos\_agentes\_dopaminergicos\_centrales\_analogos\_del\_N-dicloroaralquil-2-aminoindano/links/5c117d424585157ac1be1461/Sintesis-y-evaluacion-farmacologica-de-novedosos-agentes-dopaminergicos-centrales-analogos-del-N-dicloroaralquil-2-aminoindano.pdf

Moreno, Liliana y Prada, D. (2016). New perspectives on the computational characterization of the kinetics of binding-unbinding in drug design: implications for novel therapies. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 73(6), 424-431. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2016.11.003>

MYLLYVIITA, A. (2018). MarvinSketch - lukion kamian opetuksen onni vai onnettomuus. Helsinki, Finlandia. Recuperado de: [https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/305072/myllyviita\\_DM1804\\_lopullinen\\_1\\_.pdf?sequence=1](https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/305072/myllyviita_DM1804_lopullinen_1_.pdf?sequence=1)

Noda, A y Vidal, A. (2010). Farmacocinética y farmacodinámica, implicación en un uso más racional de los antimicrobianos. Matanzas, Cuba. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152010000400012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000400012)

O'Boyle., et al. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. DOI: <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>

Owen J.A., Punt J, Stranford S y Jones P. (2016). Alergia, hipersensibilidades e inflamación crónica. KUBY. Inmunología, 7e. McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1953&sectionid=143397090>

Pájaro, N., Bustamante, J, y Ibáñez, C. (2017). Identificación in silico de moléculas potencialmente inhibitoras de CDK5, proteína relacionada con la enfermedad de Alzheimer. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 16(3), 325-336. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2017000300004&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300004&lng=es&tlng=es)

Palomares, C y Vera G. (2013). Antihistamínicos. Fichero farmacológico. McGraw Hill. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1510&sectionid=98011516#1120530265>

Parasuraman, S. (2012). Protein data bank. Pondicherry, India. DOI: 10.4103/0976-500X.103704

Pereira, Z. (2011). Los diseños de método mixto en la investigación en educación: Una experiencia concreta. Heredia, Costa Rica. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/1941/194118804003.pdf>

Perez, V. (2009). Herramientas de cribado virtual aplicadas a inhibidores de entrada del VIH. Diseño de nuevos compuestos anti-VIH. (Tesis doctoral). Universitat RAMON LLULL.

Petris, N y Parisi, C. Uso de antihistamínicos en pediatría. Conexión pediátrica. Buenos Aires, Argentina. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Claudio-Parisi-2/publication/261436379\\_Uso\\_de\\_antihistaminicos\\_en\\_pediatria\\_Autores/links/00b7d534409bf18748000000/Uso-de-antihistaminicos-en-pediatria-Autores.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Claudio-Parisi-2/publication/261436379_Uso_de_antihistaminicos_en_pediatria_Autores/links/00b7d534409bf18748000000/Uso-de-antihistaminicos-en-pediatria-Autores.pdf)

Pinzi, L y Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. Modena, Italy. DOI: 10.3390/ijms20184331

Prada, D., Huerta, S y Moreno, L. (2016). Aplicación de métodos computacionales para el descubrimiento, diseño y optimización de fármacos contra el cáncer. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmhime.2017.11.040>

Prieto, F y Medina, J. (2018). Diseño de fármacos asistido por computadora: Cuando la informática, la química y el arte se encuentran. Ciudad de México, México. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revespciequibio/cqb-2018/cqb182f.pdf>

Prieto, M., Arciniega, M, y Medina, J. (2018). Molecular docking: current advances and challenges. TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas, 21(Supl. 1), e20180143. Epub 02 de diciembre de 2020. DOI: <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>

Ramírez, F., Pado, J., Lachica, J y Valle, J. (2015). Inmunoglobulina E total como marcador de alergia en el noroeste de México. Ciudad de México, México. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/4867/486755022008.pdf>

Rivera, G., et al. La química medicinal (química-farmacéutica) en la salud pública: nuestra experiencia en el diseño de moléculas con potencial terapéutico. Tamaulipas, México. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v45n1/v45n1a3.pdf>

Rubio, J., López, J., Vázquez, M y Alcaraz, Y. (2016). Evaluación de la actividad antioxidante de análogos del BHT. Guanajuato, México. Recuperado de: <http://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/1063/696>

Sánchez, J., et al. (2016). Inmunoterapia con alérgenos: mecanismos de acción, impacto terapéutico y socioeconómico. Bogotá, Colombia. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84347489016.pdf>

Sánchez, J., Sánchez, A y Cardona, R. (2018). Preguntas comunes en alergias. Enfoque práctico para el diagnóstico y manejo en atención primaria. Medellín, Colombia. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i3.309>

Santos, L., Ferreira, R y Caffarena, E. (2019). Integrating Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. DOI: 10.1007/978-1-4939-9752-7\_2

Schwaller, P., et al. (2019). Molecular Transformer- A model for uncertainty-calibrated chemical reaction prediction. DOI: 10.1021/acscentsci.9b00576

Seidman, M., et al. (2015). Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. Nueva York, USA. DOI: 10.1177/0194599814561600

Sheng, J., Sergeeva, O y Haas, H. (2011). Histamine H3 Receptors and Sleep-Wake Regulation. Pharmacology and experimental therapeutics. DOI: 10.1124/jpet.110.170134

Skidgel, R., et al. (2019). Histamina, bradicinina y sus antagonistas. McGraw Hill. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2457&sectionid=202814763#1159038400>

Smaldini, P., Orsini, M., Fossati, C y Docena, G. (2016). Avances en las inmunoterapias para alergias alimentarias. Buenos Aires, Argentina. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53546180009.pdf>

Solano, D. (2021). Evaluación de análogos de la molécula delphinidina y su potencial mecanismo de acción terapéutico en la prediabetes mediante métodos in Silico. (Tesis de pregrado). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.

Sunghwan, K., et al. (2016). PubChem Substance and Compound databases. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>

Tabarean, I. (2015). Histamine receptor signaling in energy homeostasis. The Department of Molecular and Cellular Neuroscience. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.04.011

Veber, D., et al. (2002). Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. Pennsylvania, USA. DOI: 10.1021/jm020017n

Walter, M y Stark, H. (2012). Histamine receptor subtypes: a century of rational drug design. Frankfurt, Germany. DOI: 10.2741/279

Weaver C (2018). Sedación. Tintinalli J.E., & Stapczynski J, & Ma O, & Yealy D.M., & Meckler G.D., & Cline D.M.(Eds.), Tintinalli. Medicina de urgencias, 8e. McGraw-Hill. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2329&sectionid=187779682>

Xiaoxia, C., Hao, L., Qinwei, L., Jinxiang, L y Yongqiang, Z. (2020). Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. Chongqing, China. DOI: 10.1089/cmb.2019.0323

Xin, W., Ke Song, L y Lijiang, C. (2018). Structure-Based Drug Design Strategies and Challenges. Liaoning, China. DOI: 10.2174/1568026618666180813152921

## Apéndice

Figura 28. Código SMILES obtenido de PubChem.

PubChem Diphenhydramine (Compound)

InChI=1S/C17H21NO/c1-18(2)13-14-19-17(15-9-5-3-6-10-15)16-11-7-4-8-12-16/h3-12,17H,13-14H2,1-2H3  
 Computed by InChI 1.0.6 (PubChem release 2021.05.07)

▶ PubChem

**2.1.3 InChI Key** ? ↗  
 ZZVUWRFHKOJYTH-UHFFFAOYSA-N  
 Computed by InChI 1.0.6 (PubChem release 2021.05.07)  
 ▶ PubChem

**2.1.4 Canonical SMILES** ? ↗  
CN(C)CCOC(C1=CC=CC=C1)C2=CC=CC=C2  
 Computed by OEChem 2.3.0 (PubChem release 2021.05.07)  
 ▶ PubChem

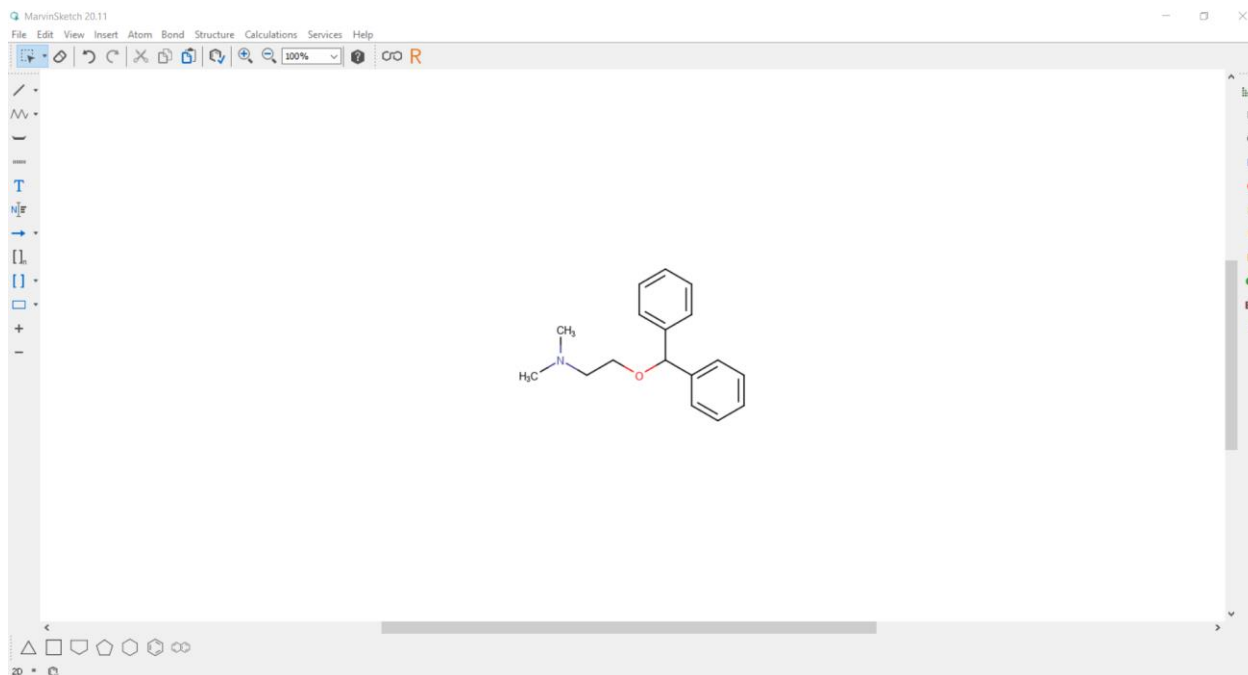
**2.2 Molecular Formula** ? ↗  
 C17H21NO  
 Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2021.05.07)  
 ▶ PubChem

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Names and Identifiers
- 3 Chemical and Physical Properties
- 4 Spectral Information
- 5 Related Records
- 6 Chemical Vendors
- 7 Drug and Medication Information
- 8 Pharmacology and Biochemistry
- 9 Use and Manufacturing
- 10 Identification
- 11 Safety and Hazards
- 12 Toxicity
- 13 Associated Disorders and Diseases
- 14 Literature
- 15 Patents

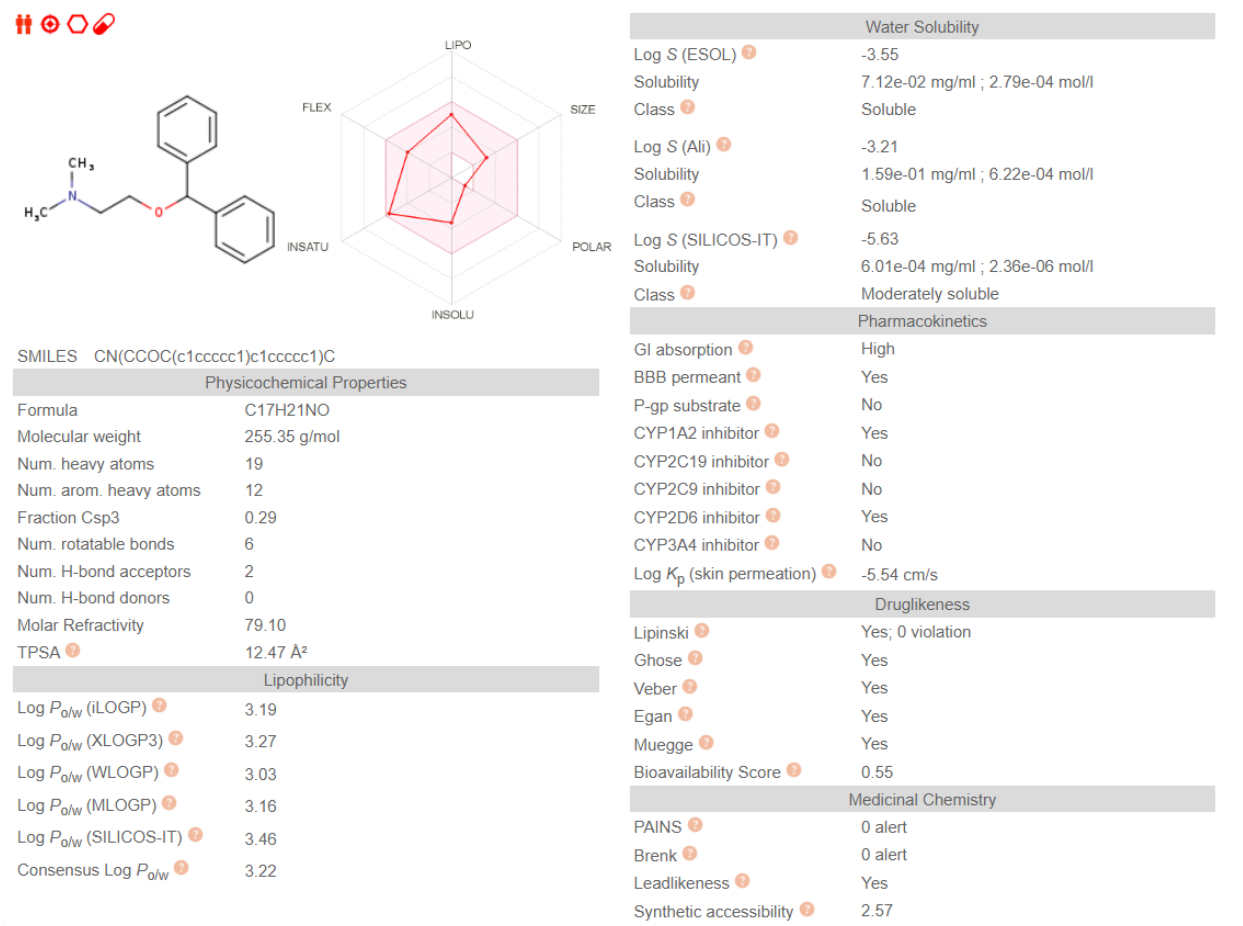
Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 29. Diseño de análogos partiendo de la molécula de Difenhidramina.



Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 30. *Propiedades Fisicoquímicas, farmacocinéticas y más de la molécula de difenhidramina en SwissADME.*



Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 31. Verificación de la existencia de los análogos de difenhidramina utilizando como base de datos a PubChem.

PubChem About Blog Submit Contact

SEARCH FOR

CN(C)CCOC(C1=C(O)C(O)=CN=C1)C1=C(F)C=C(F)C=N1

Treating this as a structure search for a SMILES identifier. Switch to [SMARTS](#). [Edit Structure](#)

Identity (0) Similarity (0) Substructure (0) Superstructure (>1,000) 3D Similarity (0) Settings

Find structures very closely related to the input, comparing chemical connectivity, and optionally stereoisomers and isotopes.

0 results found...

Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 32. Receptor histamínico H1 (3RZE) obtenido de Protein Data Bank.

RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn More Documentation Careers MyPDB

Structure Summary 3D view Annotations Experiment Sequence Genome Ligands Versions

Biological Assembly 1

3RZE

Structure of the human histamine H1 receptor in complex with doxepin

DOI: 10.2210/pdb3RZE/pdb

Classification: **HYDROLASE**

Organism(s): Homo sapiens, Escherichia virus T4

Expression System: Komagataella pastoris

Mutation(s): Yes

Membrane Protein: Yes [OPM](#) [PDBTM](#) [MemProtMD](#) [mpstruc](#)

Deposited: 2011-05-11 Released: 2011-06-15

Deposition Author(s): Shimamura, T., Han, G.W., Shiroishi, M., Weyand, S., Tsujimoto, H., Winter, G., Katritch, V., Abagyan, R., Cherezov, V., Liu, W., Kobayashi, T., Stevens, R., Iwata, S., GPCR Network (GPCR)

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 3.10 Å

R-Value Free: 0.249

R-Value Work: 0.214

R-Value Observed: 0.217

wwPDB Validation [3D Report](#) [Full Report](#)

Metric	Percentile Ranks	Value
Rfree		0.278
Clashscore		9
Ramachandran outliers		1.2%
Sidechain outliers		11.2%
RSRZ outliers		5.4%

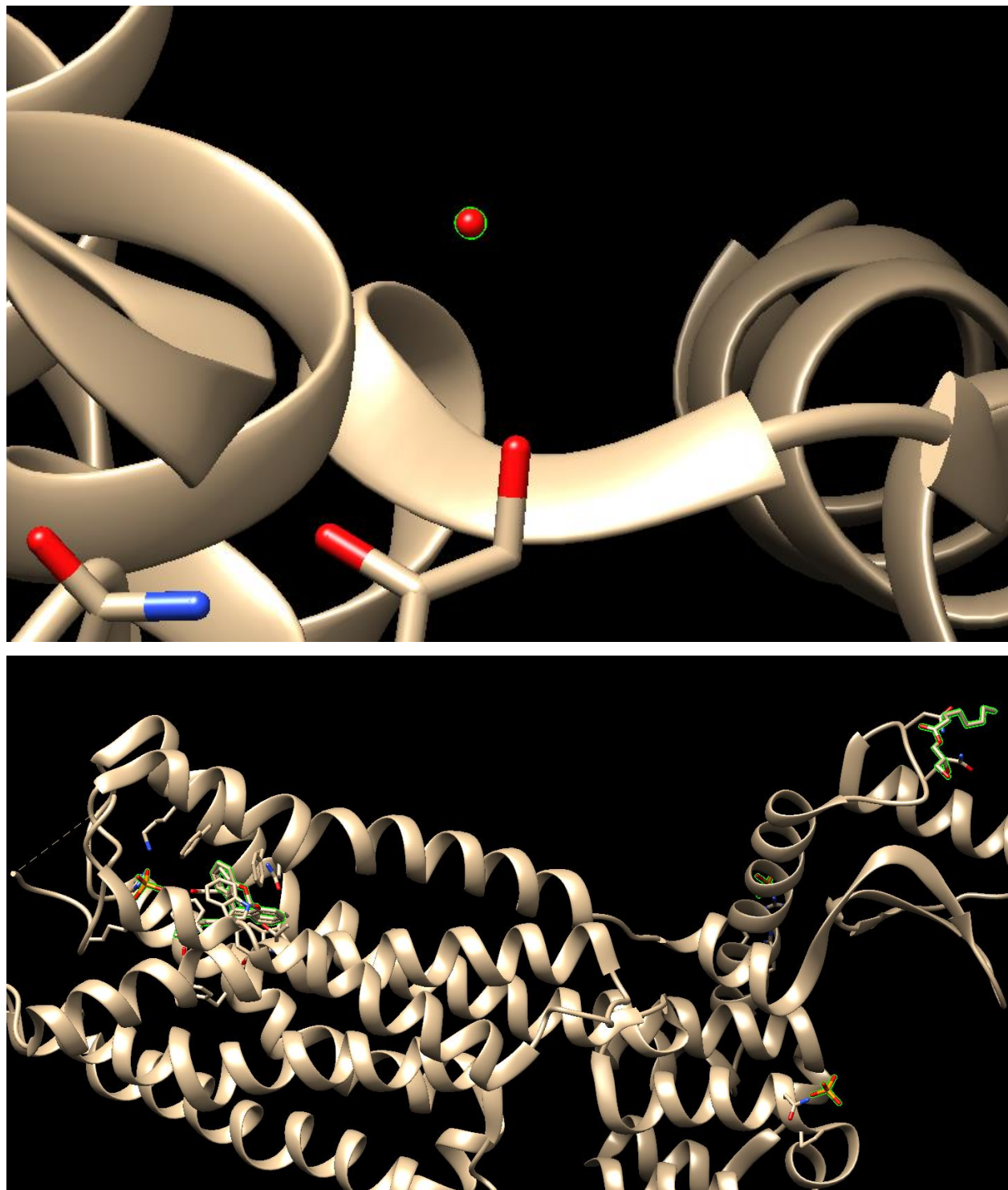
Ligand Structure Quality Assessment [3](#)

Worse 0 1 Better

Ligand structure goodness of fit to experimental data

Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 33. Limpieza de moléculas de agua y ligandos no deseados presente en la diana molecular 3RZE.



Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 34. Cambio de formato de mol2 a formato pdb del receptor H1 preparado para el docking utilizando OpenBabel.

OpenBabelGUI

File View Plugins Help

---- INPUT FORMAT ----

mol2 -- Sybyl Mol2 format

Use this format for all input files (ignore file extensions)

C:\Users\gordo\OneDrive\Escritorio\Docking\Diana\  
diana\_oreo.mol2

Input below (ignore input file)

@<TRIPOS>MOLECULE  
3rze (1).pdb  
7081 7169 428 0 0  
PROTEIN  
AMBER ff14SB

@<TRIPOS>ATOM  
1 N 11.5790 13.1090 10.8570 N.pl3 1 MET  
-0.4157  
2 CA 10.2430 12.5240 10.9570 C.3 1 MET  
-0.0237  
3 C 9.8130 12.0690 12.3770 C.2 1 MET  
0.5973  
4 O 8.6750 12.3790 12.7390 O.2 1 MET  
-0.5679  
5 CB 10.0100 11.4330 9.8980 C.3 1 MET  
0.0342  
6 CG 8.5490 11.2900 9.4960 C.3 1 MET  
0.0018  
7 SD 8.2990 10.4500 7.9100 S.3 1 MET  
-0.2737  
8 CE 8.6500 11.7880 6.7730 C.3 1 MET  
-0.0536  
9 HA 9.5572 13.3294 10.6943 H 1 MET  
0.0880  
10 HB2 10.3531 10.4802 10.3011 H 1  
MET 0.0241  
11 HB3 10.5972 11.6720 9.0114 H 1 MET  
0.0241  
12 HG2 8.0350 10.7202 10.2701 H 1 MET  
0.0440  
13 HG3 8.1035 12.2832 9.4393 H 1 MET  
0.0440  
14 HE1 8.5398 11.4331 5.7483 H 1 MET  
0.0684  
15 HE2 9.6705 12.1381 6.9282 H 1 MET  
0.0684  
16 HE3 7.9538 12.6077 6.9505 H 1 MET  
0.0684

**CONVERT**

Start import at molecule # specified  
 End import at molecule # specified  
 Continue with next object after error, if possible  
 Compress the output with gzip  
 Decompress the input with gzip  
 Attempt to translate keywords  
 Delete hydrogens (make implicit)  
 Add hydrogens (make explicit)  
 Add hydrogens appropriate for this pH  
 Convert dative bonds e.g. -[N+](=[O-])=O to -N(=O)=O  
 Make dative bonds e.g. -N+([O-])=O from -N(=O)=O  
 Remove all but the largest contiguous fragment  
 Center Coordinates  
 Combine mols in first file with others by name  
Convert only if match SMARTS or mols in file:  
Filter: convert only when tests are true:  
 Add properties from descriptors  
 Delete properties in list  
Append properties or descriptors in list to title:  
 Join all input molecules into a single output molecule  
 Output disconnected fragments separately  
 add or replace a property (SDF)  
 Add or replace molecule title  
 Append text to title  
 Output multiple conformers separately  
 Append output index to title  
 Additional file output  
 Append input filename to title  
 Append input index to title  
 Adds hydrogen to nonpolar atoms only  
 Adds hydrogen to polar atoms only  
 Align coordinates to the first molecule  
 Canonicalize the atom order  
 Change cell size:

---- OUTPUT FORMAT ----

pdb -- Protein Data Bank format

Output file  
diana\_oreo.pdb  
 Output below only (no output file)  Display in firefox

1 molecule converted

COMPND 3rze (1).pdb  
AUTHOR GENERATED BY OPEN BABEL 3.1.1  
ATOM 1 N MET A 1 11.579 13.109 10.857 1.00 0.00 N  
ATOM 2 CA MET A 1 10.243 12.524 10.957 1.00 0.00 C  
ATOM 3 C MET A 1 9.813 12.069 12.377 1.00 0.00 C  
ATOM 4 O MET A 1 8.675 12.379 12.739 1.00 0.00 O  
ATOM 5 CB MET A 1 10.010 11.433 9.898 1.00 0.00 C  
ATOM 6 CG MET A 1 8.549 11.290 9.496 1.00 0.00 C  
ATOM 7 SD MET A 1 8.299 10.450 7.910 1.00 0.00 S  
ATOM 8 CE MET A 1 8.650 11.788 6.773 1.00 0.00 C  
ATOM 9 HA MET A 1 9.557 13.329 10.694 1.00 0.00 H  
ATOM 10 HB2 MET A 1 10.353 10.480 10.301 1.00 0.00 H  
ATOM 11 HB3 MET A 1 10.597 11.672 9.011 1.00 0.00 H  
ATOM 12 HG2 MET A 1 8.035 10.720 10.270 1.00 0.00 H  
ATOM 13 HG3 MET A 1 8.104 12.283 9.439 1.00 0.00 H  
ATOM 14 HE1 MET A 1 8.540 11.433 5.748 1.00 0.00 H  
ATOM 15 HE2 MET A 1 9.671 12.138 6.928 1.00 0.00 H  
ATOM 16 HE3 MET A 1 7.954 12.608 6.950 1.00 0.00 H  
ATOM 17 H MET A 1 12.339 12.569 10.467 1.00 0.00 H  
ATOM 18 N PRO A 2 10.637 11.357 13.207 1.00 0.00 N  
ATOM 19 CA PRO A 2 10.152 10.982 14.554 1.00 0.00 C  
ATOM 20 C PRO A 2 10.140 12.135 15.573 1.00 0.00 C  
ATOM 21 O PRO A 2 9.493 12.012 16.618 1.00 0.00 O  
ATOM 22 CB PRO A 2 11.096 9.851 14.971 1.00 0.00 C  
ATOM 23 CG PRO A 2 12.363 10.136 14.256 1.00 0.00 C  
ATOM 24 CD PRO A 2 12.018 10.869 12.983 1.00 0.00 C  
ATOM 25 HA PRO A 2 9.142 10.582 14.465 1.00 0.00 H  
ATOM 26 HB2 PRO A 2 11.253 9.860 16.050 1.00 0.00 H  
ATOM 27 HB3 PRO A 2 10.694 8.888 14.656 1.00 0.00 H  
ATOM 28 HG2 PRO A 2 12.874 9.202 14.020 1.00 0.00 H  
ATOM 29 HG3 PRO A 2 13.005 10.760 14.878 1.00 0.00 H  
ATOM 30 HD2 PRO A 2 12.701 11.703 12.820 1.00 0.00 H  
ATOM 31 HD3 PRO A 2 12.045 10.186 12.134 1.00 0.00 H  
ATOM 32 N LEU A 3 10.838 13.258 15.255 1.00 0.00 N  
ATOM 33 CA LEU A 3 10.970 14.469 16.081 1.00 0.00 C  
ATOM 34 C LEU A 3 9.813 15.479 15.910 1.00 0.00 C  
ATOM 35 O LEU A 3 9.953 16.653 16.263 1.00 0.00 O

Fuente: Elaboración propia (2021)

Tabla 19. Molécula de Difenhidramina y hits del 1 al 5 en orden respectivo en 3-D  
(MarvinSketch)

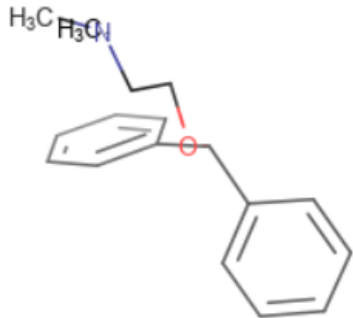
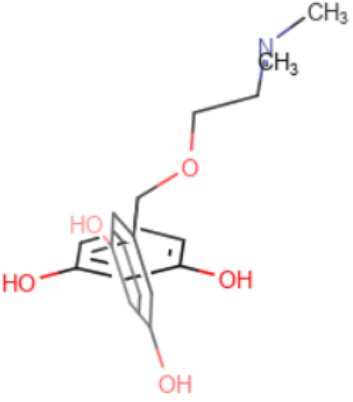
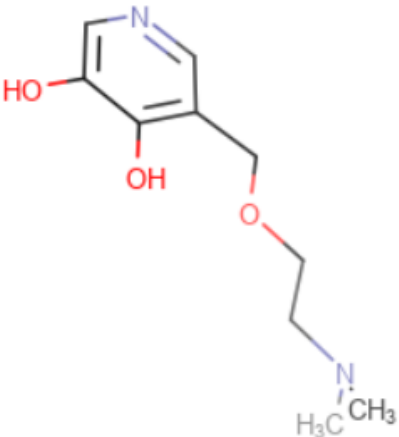
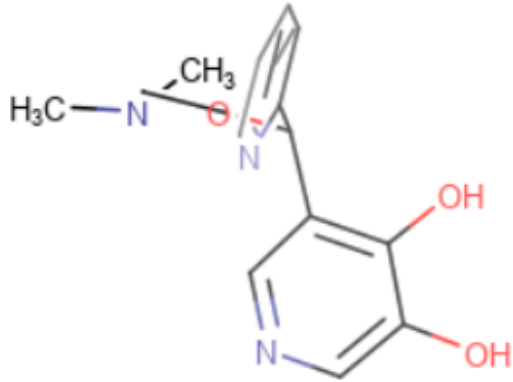
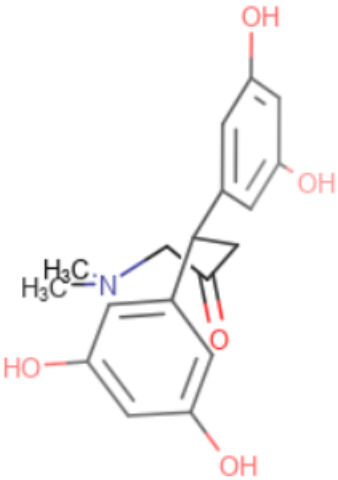
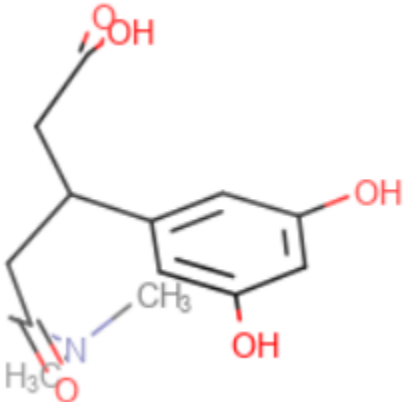
Difenhidramina	 <p>The image shows the chemical structure of Diphenhydramine. It consists of a central carbon atom bonded to two phenyl rings and a dimethylaminoethyl group. The dimethylaminoethyl group is shown as a blue nitrogen atom with two methyl groups (H<sub>3</sub>C) and a two-carbon chain ending in an oxygen atom, which is bonded to the central carbon.</p>
Hit 1	 <p>The image shows the chemical structure of Hit 1. It features a bicyclic core with three hydroxyl groups (HO) in red. A dimethylaminoethyl group (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) in blue is attached to the core via an oxygen atom (O) in red.</p>
Hit 2	 <p>The image shows the chemical structure of Hit 2. It features a pyridine ring with two hydroxyl groups (HO) in red at the 3 and 4 positions. A dimethylaminoethyl group (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) in blue is attached to the ring at the 2 position via an oxygen atom (O) in red.</p>

Tabla 19. Molécula de Difenhidramina y hits del 1 al 5 en orden respectivo en 3-D  
(MarvinSketch)

Hit 3	
Hit 4	
Hit 5	

Fuente: Elaboración propia (2021)

Tabla 20. Estructura 2D Y 3D de los antihistamínicos los primera y nueva generación seleccionados para anclaje molecular (MarvinSketch)

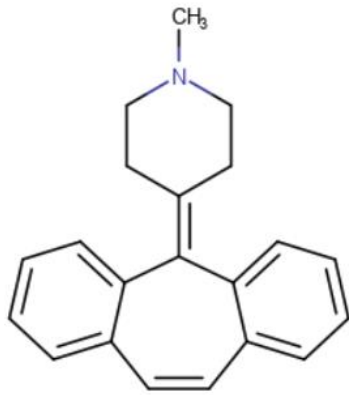
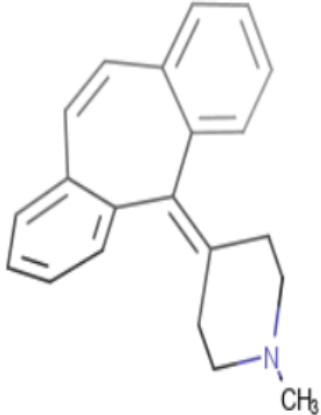
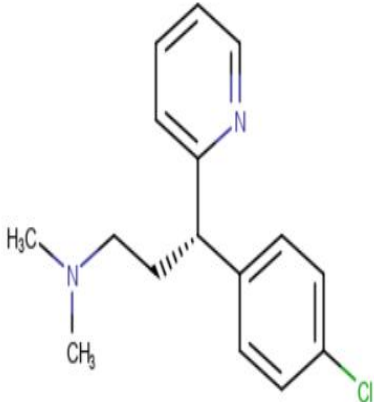
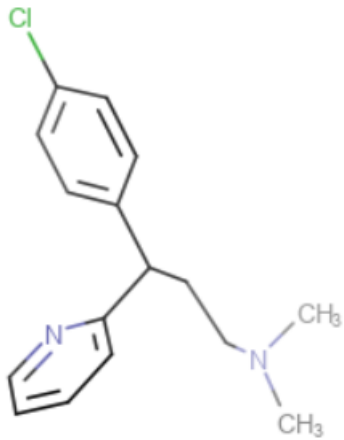
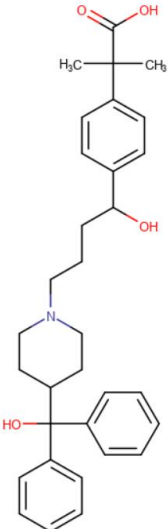
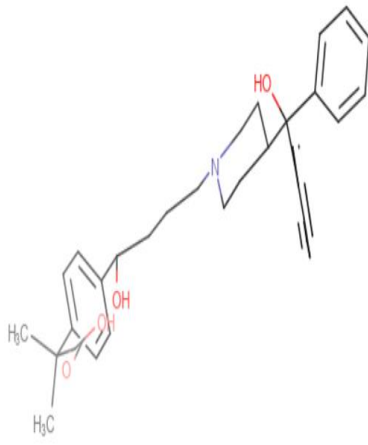
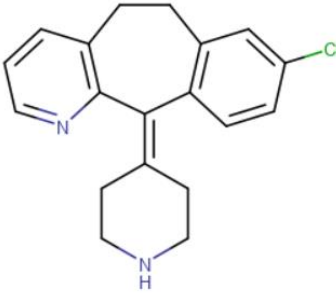
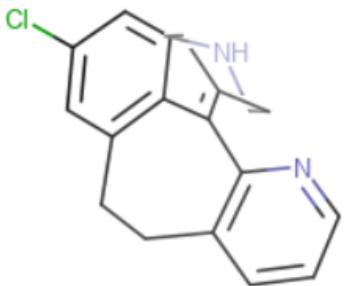
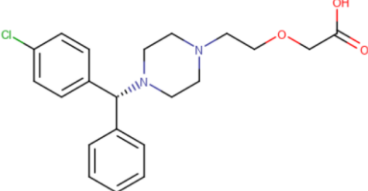
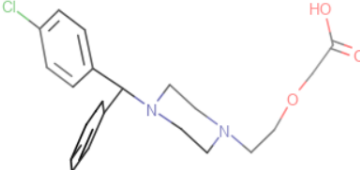
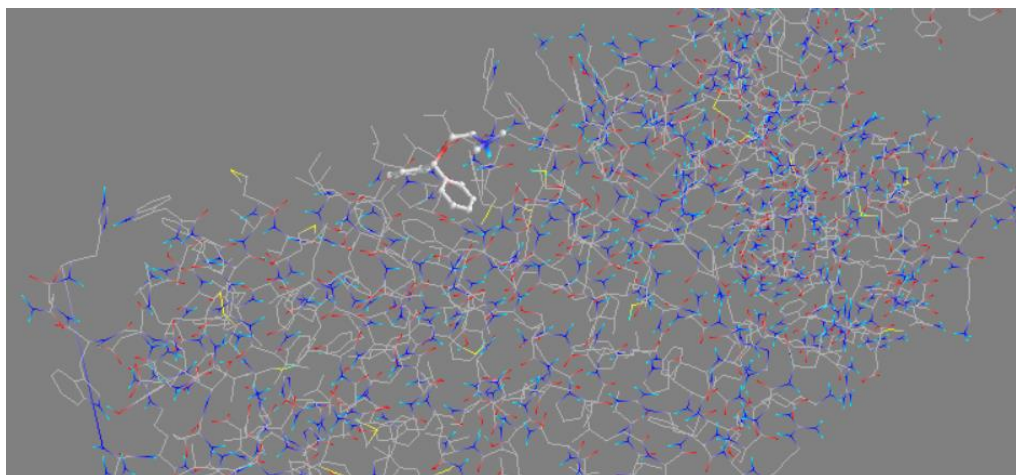
Antihistamínicos de primera generación		
Antihistamínico	Estructura 2D	Estructura 3D
Ciproheptadina	 <p>The 2D structure of Ciproheptadina shows a central seven-membered ring with a double bond. This ring is substituted with a piperidine ring (a six-membered ring with one nitrogen atom) at the top position, which has a methyl group (CH<sub>3</sub>) attached to the nitrogen. The central ring is also substituted with two benzene rings at the bottom-left and bottom-right positions.</p>	 <p>The 3D structure of Ciproheptadina shows the spatial arrangement of the atoms. The central seven-membered ring is in a chair-like conformation. The piperidine ring is attached to the top carbon, and the two benzene rings are attached to the bottom carbons. The nitrogen atom in the piperidine ring is highlighted in blue and has a methyl group (CH<sub>3</sub>) attached to it.</p>
Clorfeniramina	 <p>The 2D structure of Clorfeniramina features a central carbon atom bonded to a dimethylamino group (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) on the left, a 4-chlorophenyl ring (a benzene ring with a chlorine atom at the para position) at the bottom, and a 2-pyridyl ring (a six-membered ring with one nitrogen atom) at the top. A dashed bond indicates the stereochemistry of the central carbon.</p>	 <p>The 3D structure of Clorfeniramina shows the spatial arrangement of the atoms. The central carbon atom is bonded to a dimethylamino group (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) on the right, a 4-chlorophenyl ring (a benzene ring with a chlorine atom at the para position) at the top, and a 2-pyridyl ring (a six-membered ring with one nitrogen atom) at the bottom. The chlorine atom is highlighted in green.</p>

Tabla 20. Estructura 2D Y 3D de los antihistamínicos los primera y nueva generación seleccionados para anclaje molecular (MarvinSketch)

Antihistamínicos de nueva generación		
Fexofenadina	 <p>The 2D structure of Fexofenadine shows a central piperidine ring. One nitrogen atom is substituted with a 4-(2-hydroxy-3-(2-hydroxy-3-methylbutanoate)phenyl)propyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 1-phenylethanol group.</p>	 <p>The 3D ball-and-stick model of Fexofenadine illustrates the spatial arrangement of atoms, showing the piperidine ring, the propyl chain, and the phenylethanol group in a three-dimensional perspective.</p>
Desloratadina	 <p>The 2D structure of Desloratadine features a central piperidine ring. One nitrogen atom is substituted with a 4-chlorophenyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-(1H-pyridin-2-yl)ethyl group.</p>	 <p>The 3D ball-and-stick model of Desloratadine shows the spatial arrangement of the piperidine ring, the 4-chlorophenyl group, and the 2-(1H-pyridin-2-yl)ethyl group.</p>
Levocetirizina	 <p>The 2D structure of Levocetirizine shows a central piperidine ring. One nitrogen atom is substituted with a 4-chlorophenyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 1-phenylethanol group.</p>	 <p>The 3D ball-and-stick model of Levocetirizine illustrates the spatial arrangement of the piperidine ring, the 4-chlorophenyl group, and the 1-phenylethanol group.</p>

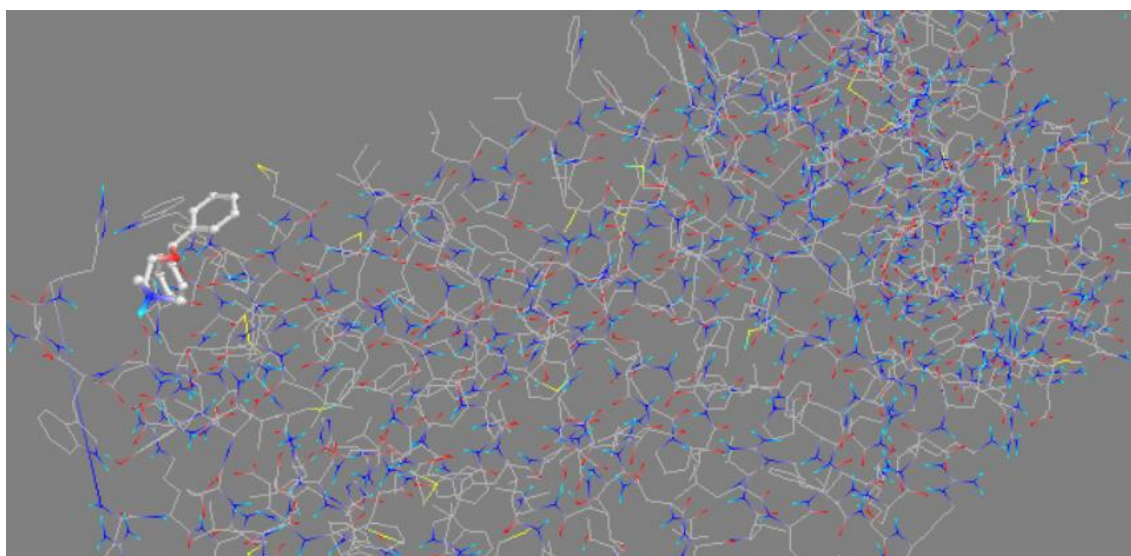
Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 35. *Conformación espacial de la loratadina en el anclaje molecular en modo 0 (PyrX)*



Fuente: Elaboración propia (2021)

Figura 36. *Conformación espacial de loratadina en el anclaje molecular en modo 2 (PyRx)*



Fuente: Elaboración propia (2021)