



Universidad Nacional Autónoma  
de México

Facultad de Estudios Superiores  
CUAUTITLAN



35  
24

"Investigación del efecto farmacológico depresor y/o antidepresor de un producto análogo a carbamacepina, mediante la Prueba de Nado Forzado, en rata Long-Evans."

## FALLA DE ORIGEN

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
**BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY**

Asesor: Q.F.B. Ma. Eugenia R. Pineda Galarza

Co-Asesor: M. en C. Enrique Angeles Anguiano



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de  
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de Tesis: "Investigación del efecto farmacológico depresor y/o antidepresor de un producto análogo a carbamacepina, mediante la Prueba de Nado Forzado, en rata Long-Evans".

que presenta la pasante: Beatriz de Jesús Maya Monroy  
con número de cuenta: 8958887-1 para obtener el TITULO de:  
Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
Cuautitlan Izcalli, Edo. de Méx., a 18 de Mayo de 1995

PRESIDENTE	Q.F.B. Maricela Noé Martínez	
VOCAL	M. en C. Luisa Martínez Aguilar	
SECRETARIO	Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
1er. SUPLENTE	Q.F.B. Lidia Rangel Trujano	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Ricardo Oropeza Cornejo	

**Se agradece a:**

**DGAPA-UNAM Proyecto IN 300293 y la Compañía CRAY RESEARCH INC por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.**

**Al Jefe del Bioterio de F.E.S.-Zaragoza, M.V.Z. José Francisco García Montoya., por la donación de los animales utilizados en este trabajo.**

**Al Profr. Héctor Coss por su asesoría estadística.**

**Agradezco muy especialmente a:**

**Los Profesores Ma. Eugenia Posada G. y Enrique Angeles A. por su confianza y apoyo.**

**A Enrique Moreno, Beto y Nacho por ayudarme en la elaboración de esta tesis.**

**A Dios:**

*Porque nunca me has dejado sola.*

**GRACIAS SEÑOR.**

**A mi madre: Ma. del Carmen Monroy V.**

*Porque tus sacrificios no han sido en vano.*

**TE QUIERO MUCHO MAMÁ**

**A mi padre: Edmundo Maya f.**

*Por tu apoyo y enseñanzas.*

**GRACIAS PAPÁ.**

**A mis hermanos: Alfredo, Mario y Omar.**

*Por una vida llena de alegría, esperanza y cariño.*

**PÓRTENSE BIEN.**

**A mis abuelos:**

*Dios desde el Cielo me cuidan.*

**A toda mi familia:**

*Porque soy afortunada en tener tíos,tías,primos y primas tan lindos como Uds.*

GRACIAS A TODOS.

**A mis grandes amigos: Vero y Fer:**

*Por que el tiempo fortalece nuestra amistad.*

**A la Profra. Ma. Eugenia Posada G:**

*Por confiar en mi, y brindarme su cariño y amistad incondicional.*

**A la Universidad Nacional Autónoma de México:**

*Porque nunca dejare de ser "Puma", y defenderé con garra el honor de ser universitaria.*

**A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán:**

*Por recibirme en sus aulas y forjarme un espíritu de superación.*

**A todas las personas que han confiado en mi.**

**MUCHAS GRACIAS**

## ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	1
II.- OBJETIVO	3
III.- GENERALIDADES	4
La química medicinal tradicional.	4
Descubrimiento de nuevos fármacos.	7
Diseño y desarrollo.	7
Descubriendo al fármaco base.	11
Identificación de la parte activa: El fármacofooro.	15
Estudios de relación estructura actividad.	15
Importancia de la farmacología en el "Diseño de fármacos".	17
El Producto experimental.	18
Imipramina.	20
Carbamacepina.	24
Prueba de Nado Forzado.	27
IV.- METODOLOGÍA	28
IV.1-Material.	28
IV.2-Desarrollo.	29
V.-RESULTADOS	32
V.1.-Estadísticas.	40
VI.-DISCUSIÓN	45
VII.-CONCLUSIONES	47
VIII.-BIBLIOGRAFÍA	51

## INDICE DE ESQUEMAS

Fig. 1 Penicilina.	8
Fig. 2 Librium.	9
Fig. 3 Benzheptoxidiazinas.	9
Fig. 4 Reacción Librium.	10
Fig. 5 Diazepam.	11
Fig. 6 Sulindac.	13
Fig. 7 Prod A.	18
Fig. 8 Imipramina.	20
Fig. 9 Metabolismo de imipramina.	22
Fig. 10 Carbamacepina.	24
Fig. 11 Metabolismo de carbamacepina.	25
Cuadro No. 1 Tiempo de inmovilidad (carbamacepina).	32
Cuadro No. 2 Tiempo de inmovilidad (imipramina).	32
Cuadro No. 3 Tiempo de inmovilidad (Prod A).	33
Cuadro No. 4 Número de heces (carbamacepina).	35
Cuadro No. 5 Número de heces (imipramina).	35
Cuadro No. 6 Número de heces (Prod A).	36
Cuadro No. 7 Número de buzos (carbamacepina).	37
Cuadro No. 8 Número de buzos (imipramina).	37
Cuadro No. 9 Número de buzos (Prod A).	38
Cuadro No. 10 Control sin fármaco.	39
Cuadro No. 11 Diseño de bloques (Tiempo de inmovilidad).	41

Cuadro No. 12 Diseño de bloques (Núm. de heces).	41
Cuadro No. 13 Diseño de bloques (Núm. de buzos).	42
Cuadro No. 14 Comparación de medias .	44
Gráfica No. 1 Tiempo de inmovilidad.	34
Gráfica No. 2 Número de heces.	36
Gráfica No. 3 Número de buzos.	38
Fotografía No. 1 Equipo.	48
Fotografía No. 2 Inmovilidad, observación física.	49
Fotografía No. 3 Buzo, observación física.	50
Cuadro I Valor de los ángulos $\alpha$ , $\beta$ y $\gamma$ .	19

## RESUMEN

Mediante el "Diseño de fármacos" , un grupo de investigadores de la U.N.A.M.<sup>(32)</sup> obtuvieron la molécula N-[(p-bromo)carboxifenil]Dibenz [b,f]azepina, (ver fig. 7), dicha molécula, teóricamente presenta actividad farmacológica depresora-antidepresora. En el presente trabajo el nuevo producto fué sometido a un estudio para probar su efecto farmacológico experimental y para lo cuál se utilizó la "Prueba de nado forzado"<sup>(37)</sup> en rata Long-Evans de ocho semanas de edad. Los parámetros evaluados en esta prueba fueron: Tiempo de inmovilidad, número de heces, número de buzos. Carbamacepina e imipramina fueron los fármacos empleados como controles debido a su semejanza estructural y actividad farmacológica con el producto experimental.

## I.- INTRODUCCIÓN

La profesión farmacéutica es una de las más antiguas, desde tiempos ancestrales el hombre ha tratado de encontrar un remedio a sus males. El hombre primitivo tuvo la necesidad de creer que la causa de esos males era por un poder exterior a él. Con el tiempo el conocimiento empírico del hombre fué sustituyendo gradualmente esa creencia. Desde entonces la humanidad siempre ha encontrado en la naturaleza compuestos que le ayudan a recuperar la salud. No podemos conocer cuando fué la primera vez que el hombre utilizó un producto natural con fines terapéuticos, pero seguramente lo logró en base a experiencias personales, pensemos entonces que en la antigüedad la población era muy reducida y el acervo ecológico abundante, actualmente la población mundial es enorme y con ello los problemas de salud aumentan día con día, enfermedades nuevas surgen a cada momento y lamentablemente no hay tiempo ni material suficiente para comprobar la actividad biológica de productos naturales de origen vegetal. Sin embargo, podemos tomarlos de base para modificar su estructura y encontrar así, un fármaco que se acerque mas a lo "ideal" ; pero ¿como lograrlo? bien, esto puede lograrse mediante el "Diseño de fármacos" en forma racional, que concretamente es el estudio de un compuesto químico que bien puede ser natural o sintético, al cual se le realizan modificaciones en su estructura química, tomando en consideración aspectos teóricos que lleven a concebir una molécula con características superiores al producto original, dichas características pueden ser: mayor potencia, eficacia, solubilidad, biodisponibilidad, margen de seguridad y la reducción de efectos adversos, así como también en la reducción del costo de producción.

Sobre esta línea de investigación existe un grupo de académicos de la U.N.A.M. conformado por investigadores que trabajan sobre áreas específicas del "Diseño de fármacos", especialmente en Química Orgánica, de tal forma que hay un grupo teórico y otro sintético, este último dedicado a la obtención de productos experimentales. Ésta línea de investigación es trabajada actualmente en el Instituto de Química y la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Ellos han creado diversas moléculas, entre las cuales se encuentra el Producto A (Prod A) (fig. 7). Dicho producto es un análogo estructural de fármacos tricíclicos como carbamecepina. El presente trabajo experimental continúa el esfuerzo emprendido por los grupos teórico y sintético, pretendiendo conocer si la molécula creada tiene efecto farmacológico depresor y/o antidepresor.

El efecto farmacológico fue evaluado mediante la "Prueba de nado forzado", que es una metodología propuesta por Porsolt <sup>(38)</sup> en los años 70's, y que actualmente sigue vigente, pues es sumamente utilizada para evaluar fármacos tricíclicos empleados en desordenes del Sistema Nervioso. Esta prueba fué realizada en ratas Long-Evans macho de ocho semanas de edad. Los parámetros que fueron evaluados dentro de la "Prueba de nado forzado" fueron: tiempo de inmovilidad, número de heces y número de buzos.

El trabajo consistió en comparar el efecto farmacológico presentado por el Prod A y los fármacos carbamecepina e imipramina (los cuales presentan actividad depresora y antidepresora, respectivamente). Se trabajaron dosis de 10, 20, 30, 40, 50 y 100 mg/kg para los fármacos controles y 20, 40, 60, 80, 100 y 200 mg/kg para el producto experimental, la razón de duplicar la dosis del Prod A, se debió a que en observaciones preliminares la magnitud del efecto del producto experimental no era detectado a las mismas dosis que los fármacos controles.

## II.- OBJETIVO

Probar si el Prod A presenta efecto farmacológico depresor y/o antidepresor teniendo como referencia a los fármacos carbamacepina e imipramina, mediante la "Prueba de nado forzado".

### III.-GENERALIDADES

#### La Química Medicinal

La química medicinal es la ciencia que trata con el descubrimiento y diseño de nuevos quimioterapéuticos y su desarrollo hacia medicamentos útiles. Puede involucrar la síntesis de nuevos compuestos, la investigación de las relaciones entre la estructura de los compuestos sintéticos o naturales y sus actividades biológicas, la elucidación de sus interacciones con receptores de diversos tipos, incluyendo enzimas y DNA, la determinación de sus propiedades de absorción, transporte y de distribución y los estudios de las transformaciones metabólicas de estos compuestos químicos en otros compuestos químicos.

La química medicinal, en el sentido llano de la palabra, ha sido practicada ya desde hace miles de años. El hombre ha buscado curar sus enfermedades, masticando hierbas, bayas, raíces y la corteza de los árboles. Algunas de estas "pruebas clínicas" tempranas fueron rápidamente exitosas; sin embargo, no ha sido sino en los últimos 150 años que se ha podido tener conocimiento de los componentes activos de estas fuentes naturales. Los primeros escritos de las culturas China, Hindú, Americanas y Mediterráneas describen los efectos terapéuticos de diversos brebajes preparados a partir de las plantas.

Fueron descritos dos de estos métodos medicinales tempranos hace aproximadamente 5100 años por el Emperador Chino Shen Nung en su libro de herbolaria llamado *Pentsao*. Uno de estos remedios terapéuticos es la denominada *Ch'ang Shan*, que es la raíz de la planta *Dichroa febrifuga*, la cual fué prescrita para la fiebre. Esta planta contenía alcaloides los cuales son usados en la actualidad en el tratamiento de la malaria. Otra planta llamada *Ma Huang* (ahora conocida como *Ephedra sinica*) fue usada como estimulante cardiaco, agente diaforético -(productor de sudoración)- antitusígeno. Éste contiene efedrina, un fármaco que eleva la presión sanguínea y alivia el bronco espasmo. Teofrastus en el siglo III a. C.

menciona que el jugo de la amapola de opio es un analgésico, y en el siglo X d. C., Rhazes (en Persia) introdujo píldoras de opio para la tos, desórdenes mentales, la ansiedad y el dolor. La amapola del opio *Papaver somniferum* contiene morfina, un potente analgésico y codeína, prescrita en la actualidad como inhibidor de la tos. Los Griegos y los Orientales usaron beleño como inductor del sueño, el cual contiene escopolamina (suero verdadero), los mensajeros incas y los mineros de las minas de plata en las altas montañas Andinas mastican las hojas de la coca (cocaína) como estimulante y euforizante. El fármaco antihipertensivo reserpina fue extraído por los antiguos Hindues de la raíz con forma de serpiente de la planta *Rauwolfia serpentina* y usada en el tratamiento de la hipertensión, insomnio y en la demencia. Alexander de Tralles en el siglo VI d. C. recomendó el autuum crocus (*Colchicum autumnale*) para aliviar el dolor de las articulaciones, y fue usada por Avicenna (siglo XI en Persia) y por el Barón Anton von Störck (1763) para el tratamiento de la gota. Benjamin Franklin escuchó hablar de esta medicina y la trajo a América. El principio activo en esta planta es el alcaloide colchicina, el cual se usa en la actualidad en el tratamiento de la gota:

En 1663 un monje llamado Calancha, quien acompañaba a los Conquistadores Españoles a centro y Sudamérica, introdujo a su regreso a Europa una de las grandes medicinas de la herbolaria. Los Indios sudamericanos usaban el extracto de la corteza de los arboles de la *Cinchona* empleándola para el resfriado y la fiebre, los europeos la usaron del mismo modo para la malaria. En 1820 el principio activo fue aislado y resultó ser la quinina, un fármaco antimalarico.

Se considera que la terapéutica moderna comienza con el uso del extracto de la digital, planta citada por médicos Galeses en 1250, nombrada por Fuchsius en 1542, e introducida para el tratamiento de la hidropesía (ahora fallo cardiaco congestivo), en 1785 por Whitering. Los principios activos son los glucósidos

secundarios provenientes de la *Digitalis purpurea* (planta denominada digital) y de la *Digitalis lanata*, de la cual se obtuvieron digitoxina y la digoxina respectivamente, ambos fármacos importantes para el tratamiento del fallo cardiaco. En la actualidad, la digital. (47)

En México, las Culturas Olmeca y Azteca, utilizaban elementos de la naturaleza para la cura de sus enfermedades, y según los reportes de los frailes Franciscanos, en la Gran Tenochtitlán existía un sistema de salud muy bien organizado, en el cual se distinguían los "papini" y los "panamacayan", los primeros fungían como farmacéuticos y los segundos preparaban los medicamentos. Tanto los "papini" como los "panamacoyan" contaban con jardines bóticos y zoológicos, en donde cultivaban las plantas y hacían sus experimentaciones y observaciones. En 1532 Fray Bernardino de Sahagún reunió a los mejores médicos tlaltelucas, con la finalidad de recolectar el conocimiento medicinal indígena, conocido como Código Florentino. Para 1552 Martín de la Cruz realiza una recopilación de yerbas medicinales existentes en la Nueva España llamado Código Badiano. Con la venida de los españoles a tierras mexicas, llegaron también nuevas enfermedades como la viruela, el sarampión, la influenza, el tífus, etc., y es hasta ese momento, que los conocimientos medicinales indígenas empiezan a difundirse por toda Europa.<sup>(15)</sup> México ha aportado al mundo infinidad de conocimientos medicinales, como por ejemplo: el Chicalote (*Argemone mexicana*) que contiene un alcaloide semejante en su acción a la morfina y produciendo efectos semejantes a hipnóticos y calamentos. El Estafiate (*Artemisa mexicana*) contiene resinas neutras y sales minerales, especialmente de potasio, y es utilizada en malestares digestivos. La Papaya (*Carica papaya*) la cual contiene especialmente papaína que es un fermento que favorece notablemente la digestión de los alimentos albuminoideos.<sup>(11)</sup> En nuestro país, se efectuó por varios años, el estudio terapéutico de las plantas en el Instituto Médico Nacional y en la Dirección de

Estudios Biológicos, donde hábiles químicos como D. Leopoldo Río de la Loza, D. Alfonso Herrera, D. Juan Manuel Noriega y otros de igual prestigio obtenían por análisis y preparaciones cuidadosas los componentes y principios activos de numerosas plantas mexicanas, que en seguida eran estudiadas en su acción fisiológica y patológica, sobre los animales y el hombre.<sup>(11)</sup>

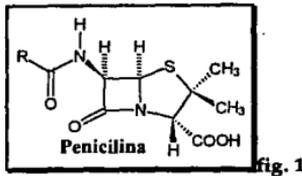
### **Descubrimiento de nuevos fármacos**

Si la investigación con el fin de hallar nuevos fármacos continúa como en el pasado, solo algunas enfermedades podrían ser tratadas en la actualidad. Los productos naturales llegan a ser un pequeño porcentaje de los fármacos en el mercado común. Típicamente, cuando se halla que un producto natural es activo éste es modificado químicamente con la intención de mejorar sus propiedades. Como resultado de los avances hechos en el área de síntesis orgánica, así como en los métodos de separación y en las técnicas bioquímicas desde 1940, se ha hecho posible abordar de manera mas racional el descubrimiento y desarrollo de fármacos, una parte importante de este desarrollo racional se engloba en el concepto "Diseño racional de fármacos".<sup>(47)</sup>

### **Diseño y Desarrollo**

En general, los fármacos usados clínicamente no son descubiertos o sea que su origen no es de algún producto natural en particular, sino que fueron sintetizados básicamente en el laboratorio. Por otro lado si se descubre que un determinado compuesto tiene actividad biológica, este fármaco se le denomina como compuesto base o fármaco líder ("el líder"). El líder es un compuesto prototipo que presenta la actividad biológica o farmacológica deseada, pero también puede presentar otras características indeseables, como por ejemplo: elevada toxicidad, otro tipo de actividades biológicas, problemas de solubilidad o

problemas con su metabolismo. La estructura del compuesto base es entonces modificada por medios sintéticos para amplificar la actividad deseada y para minimizar o eliminar las propiedades indeseables. Antes de que surgieran estudios racionales dirigidos hacia el descubrimiento y modificación de un líder, se mencionan dos de los raros fármacos descubiertos sin que les antecediera un líder.



En 1928 Alexander Fleming, descubrió por accidente que un cultivo de *Staphylococcus aureus* contaminado por hongos había sido lisado de manera inexplicable, trató de reproducir sin éxito el fenómeno, cosa que logró su colega el Dr. Ronald Hare, quien pudo conseguirlo bajo las condiciones en las que había crecido el hongo. Esta cepa no era buena productora de penicilina (fig. 1). Fleming sugirió que la penicilina aislada podía emplearse como antiséptico de uso tópico pero debido a que la producción a partir de la cepa hallada no era económicamente costeable no fue sino hasta que se determinó en el año de 1940 que la penicilina podía administrarse por vía oral y sistémica lo que provocó que se hicieran mayores esfuerzos para obtener mejores rendimientos del antibiótico. La estructura correcta fue elucidada por Robert Robinson (Oxford) y Karl Folkers (Illinois) en 1943. La farmacología, producción y aplicación clínica de la penicilina a gran escala no se consiguió sino hasta después de la segunda guerra mundial.

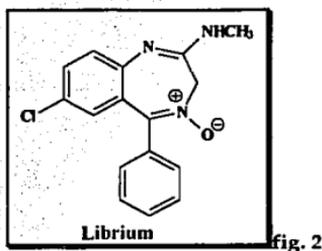


fig. 2

El librium (fig.2), primer fármaco tranquilizante tipo benzodiazepina fue descubierto de manera casual (Librium [7-cloro-2-(metilamino)-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina 4-oxido]). El doctor Leo Sternbach de la firma Roche quien estaba involucrado en un programa dirigido a sintetizar una nueva clase de fármacos tranquilizantes se disponía inicialmente a preparar una serie de benzheptoxidiazinas (fig. 3a)

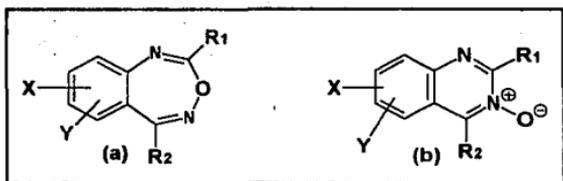


fig. 3

pero cuando  $R_1$  era  $CH_2NR_2$  y  $R_2$  era  $C_6H_5$ , halló que la estructura real era una 3-oxoquinazolinone (fig. 3b). Sin embargo ninguno de estos compuestos presentaba alguna actividad farmacológica interesante. El programa fue abandonado en 1955 debido a que Sternbach se dedicó a trabajar en un proyecto diferente. En 1957 durante la limpieza general en el laboratorio fué hallado un vial que contenía lo que se creía era 3(b) ( $X=7-Cl, R_1=CH_2NHCH_3, R_2= C_6H_5$ ) el cual en un último esfuerzo fue remitido a una prueba farmacológica.

Inesperadamente y de modo diferente a los otros compuestos remitidos éste en particular dió resultados muy prometedores en 6 diferentes pruebas usadas para la evaluación preliminar de tranquilizantes. Una investigación más detallada acerca del compuesto reveló que no era 3-oxidoquinazolina sino la 4-oxidobenzodiazepina (fig. 2), la cual presumiblemente se generó a partir de una reacción inesperada de la correspondiente clorometil-3-oxidoquinazolina (fig. 4 (a)) con metilamina (esquema de la fig.4).

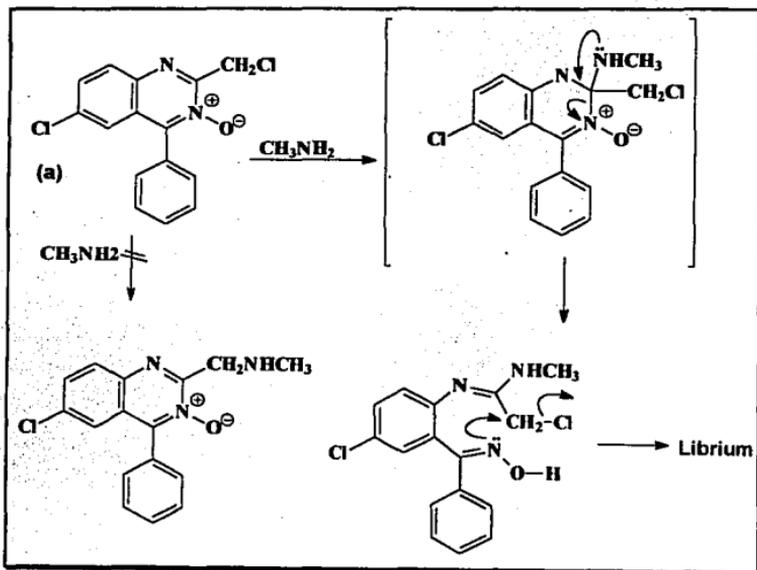


fig 4

Si este compuesto no se hubiese hallado durante la limpieza del laboratorio, se abrían reportado como negativos todos los resultados farmacológicos realizados a las 3-oxidoquinazolininas y las 4-oxidobenzodiazepinas no habrían sido descubiertas en muchos años.

### Descubriendo al fármaco base

La penicilina y el Librium son realmente dos fármacos importantes que fueron descubiertos sin tener como antecedente un fármaco líder. Sin embargo una vez que fueron identificados se emplearon como compuestos líder en el desarrollo de futuros análogos. Existen ahora una multitud de antibacterianos derivados de la penicilina que se han sintetizado como resultado de la elucidación de la estructura de las primeras penicilinas.

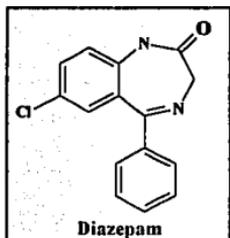


fig. 5

El valium (diazepam, fig. 5), fue sintetizado por Roche aun antes de que el Librium fuera introducido en el mercado; este fármaco es casi 10 veces mas potente que el líder. Existen diversas métodos para identificar un fármaco líder. El primer requerimiento para todas las aproximaciones es tener los medios para

ensayar compuestos, para una particular actividad biológica, y así de este modo saber cuando un compuesto es activo. Un bioensayo es un medio por el cual se puede saber si un compuesto presenta la actividad deseada en un sistema biológico en relación a un compuesto control y de este modo saber la potencia del mismo. Es necesario hacer notar la diferencia entre actividad y potencia. Actividad es el efecto biológico o farmacológico (act. antibacteriana o anticonvulsivante por ejemplo), mientras que la potencia es la fuerza del efecto. Algunos bioensayos son pruebas in vitro, otros son in vivo, los primeros son menos costosos. Así, una vez que se desarrolla un bioensayo pueden utilizarse uno de los diversos métodos para identificar a un compuesto líder. Mencionaremos algunos de ellos a continuación.

**1.- Método de Investigación (Médica) Aleatoria.** La investigación aleatoria no involucra ninguna intelectualización, todos los compuestos son evaluados sin tomar en cuenta sus estructuras, antes de 1935 (esto es del descubrimiento de los fármacos tipo sulfa), la investigación aleatoria era la única aproximación que existía. Este método es usado en menor grado en la actualidad aunque sigue siendo importante para investigar dos clases importantes de materiales como lo son los compuestos quimiosintéticos y los productos naturales. Un ejemplo importante del método de investigación aleatoria es la "Guerra contra el Cáncer" declarada por el Congreso y por el Instituto Nacional del Cáncer de los E.U. a principios de 1970. En donde cualquier compuesto nuevo era remitido para ser investigado en un bioensayo en tumor de ratón. Resultando de esta investigación algunos fármacos anticancerígenos nuevos, pero también muchos fármacos que se usaban como anticancerígenos no mostraron ninguna actividad durante la evaluación.

**2.-Investigación Médica No Aleatoria.** Ésta es una aproximación un poco mas estrecha que la anterior. En este caso los compuestos tienen una vaga similitud a compuestos débilmente activos descubiertos en una investigación aleatoria o son compuestos que contienen grupos funcionales diferentes a los que presentan los líderes y que entonces pueden ser probados selectivamente.

**3.-Estudios de metabolismo de Fármacos.** Durante los estudios de los metabolitos de los fármacos (productos de degradación de fármacos generados *in vivo*), que son aislados e investigados en razón de determinar si la actividad observada se deriva del fármaco candidato o de un metabolito: por ejemplo el fármaco antiinflamatorio sulindac (fig. 6 (a)) no es el agente activo, sino que un metabolito reducido (fig. 6 (b)) del mismo es el responsable de la actividad.

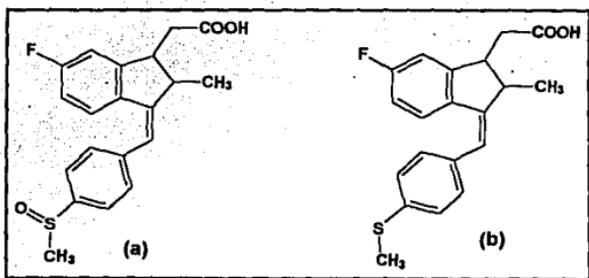


fig. 6

#### 4-Observaciones Clínicas

Frecuentemente un fármaco candidato para una determinada actividad farmacológica durante un bioensayo o en pruebas clínicas puede exhibir mas de una actividad farmacológica; esto es que genera un efecto colateral. Éste compuesto puede ser usado como líder para una actividad secundaria. En 1947 un

antihistamínico la (dramamina) dimenhidrinato se probó para la alergia clínica en el hospital Universitario John Hopkins y se halló que también era efectivo en el alivio del mareo, este es hoy el fármaco más usado en este tipo de padecimientos.

#### **5.-Aproximaciones racionales dirigidas hacia el descubrimiento de un compuesto líder**

Ninguna de las aproximaciones anteriores para el descubrimiento de un líder involucra un componente racional. El compuesto líder se encuentra solamente por las técnicas de investigación ya mencionadas, o como un producto secundario de estudios de los metabolitos de fármacos o por investigaciones y bioensayos en animales completos. Así las cosas ¿Es posible diseñar un compuesto que presente una actividad particular?; Sí , podemos decir que métodos mas racionales dirigidos hacia el diseño de fármacos, son ahora los principales medios en el descubrimiento y desarrollo de un líder. El primer paso para ello es identificar la causa o estado que genera la enfermedad. La mayoría de las enfermedades, o al menos los síntomas de las enfermedades surgen de un desequilibrio de algunos compuestos químicos del organismo, de la invasión de un organismo extraño, o de un crecimiento celular aberrante. Los efectos de este desequilibrio pueden ser corregidos por agonismo o antagonismo con el receptor o por inhibición de una enzima en particular. La inhibición enzimática de microorganismos extraños y la interferencia con la biosíntesis o funcionamiento del DNA es la base de algunos tratamientos en enfermedades originadas por microorganismos y por desarrollo celular aberrante (Cáncer).

Los métodos racionales están dirigidos hacia el descubrimiento de un líder. No les es posible con mucha exactitud predecir la toxicidad o efectos colaterales, anticipar las características de transporte o predecir el destino metabólico de un fármaco. Así una vez que se descubre un compuesto líder su estructura puede ser modificada hasta obtener un fármaco realmente efectivo. Una vez que tenemos a

nuestro compuesto líder, ¿cómo podemos modificarlo para mejorar las propiedades farmacológicas deseadas?

### **Identificación de la parte activa: El Farmacóforo**

Las interacciones de los fármacos con sus receptores son muy específicas, por lo que sólo una pequeña parte del compuesto líder puede estar involucrado en la interacción apropiada. Los grupos relevantes en una molécula que interactúan con un receptor y que son responsables de la actividad son conocidos colectivamente como el farmacóforo. Si el compuesto presenta grupos adicionales estos pueden interferir con la interacción adecuada del fármaco con su receptor. Una forma de modificar al líder es cortar secciones de la molécula con la intención de determinar que partes son esenciales y cuales son superfluas. Una vez que el farmacóforo es identificado, el siguiente paso en consecuencia es la manipulación de los grupos funcionales. La importancia de la modificación se observa por ejemplo en el caso de la carbutamida, en donde su grupo amino es reemplazado por un grupo metilo para dar la tolbutamida, así la actividad antibacteriana de la carbutamida se separa de la actividad antidiabética de la tolbutamida. Hay obviamente una relación entre la estructura molecular de un compuesto y su actividad este hecho fue observado por primera vez hace 126 años aproximadamente.<sup>(47)</sup>

### **Estudios de Relación Estructura Actividad.**

En 1868 Crum-Brown y Fraser, sospecharon que el carácter de amonio cuaternario del curare podría ser responsable de sus propiedades como paralizante muscular, examinando los efectos de bloqueo neuromuscular de una amplia variedad de sales simples de amonio cuaternario y alcaloides cuaternarios en animales. A partir de estos estudios ellos concluyeron que la acción fisiológica de la molécula era función de su constitución química. Poco tiempo después

Richardson<sup>(12)</sup> notó que la actividad hipnótica de los alcoholes alifáticos era función de su peso molecular. Estas observaciones son la base de lo que en el futuro serían las Relaciones de Estructura- Actividad (SAR).

Los fármacos se pueden clasificar como estructuralmente específicos o estructuralmente no específicos.

*Fármacos Estructuralmente Específicos*, entre los cuales se encuentran la mayoría de los fármacos, éstos actúan en sitios específicos tales como un receptor o una enzima. Su actividad y potencia son muy sensibles a pequeños cambios en su estructura química; las moléculas con actividades biológicas similares tienden a tener características estructurales comunes.

*Fármacos Estructuralmente No Específicos*, no tienen un sitio específico de acción y usualmente tienen una baja potencia. Actividades biológicas similares pueden presentarse con una variedad de estructuras. Ejemplos de estos fármacos son los gases anestésicos, sedantes e hipnóticos, y muchos antisépticos y desinfectantes.

Aunque sólo una parte de la molécula puede ser asociada con la actividad, existen aún una multitud de modificaciones que pueden realizarse. Los primeros estudios SAR (antes de 1960) simplemente involucraban la síntesis de tantos análogos del fármaco líder (base) como fuera posible para después evaluarlos farmacológicamente para determinar el efecto de la estructura sobre la actividad (o potencia). Una vez que bastantes análogos eran preparados y se acumulaban suficientes datos, se podían hacer conclusiones a partir de las observaciones de las relaciones existentes entre la estructura y la actividad. <sup>(47)</sup>

### **Importancia de la Farmacología en el " Diseño de fármacos " .**

Dentro del concepto " Diseño de fármacos ", la farmacología juega un interesante papel, ya que esta ciencia se encarga de la acción de los fármacos sobre el organismo. (29) Las nuevas moléculas creadas bajo el concepto antes mencionado, deberán someterse a estudios farmacológicos, que incluyen pruebas in vivo, in vitro y pruebas pre-clínicas sobre individuos de diferentes especies, y que la farmacología tomará en cuenta para estimar que tan importante fue la modificación de las nuevas moléculas, y podrá entonces aportar ideas para una nueva modificación que lleve a la obtención de un fármaco de características superiores a sus antecesores (fármaco base).

### El producto experimental: Prod A

Desde hace varios años en la FES-Cuautitlán y el Instituto de Química pertenecientes a la U.N.A.M. se han trabajado diversas moléculas bajo el concepto de "Diseño de Fármacos" una de ellas es la denominada Prod A. Su estructura química es la siguiente:

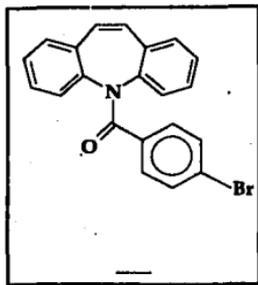


Fig. 7

Prod A

Y su nombre según la IUPAC es N-[(p-bromo)carboxifenil]Dibenz [b,f]azepina

Moléculas tricíclicas con un anillo de siete miembros y dos fenilos poseen en su esqueleto una serie de ángulos, que de acuerdo con la experiencia de otros investigadores <sup>(21) (42) (43) (56)</sup> se sabe que los ángulos  $\alpha$  (flexión),  $\beta$  (anhelación) y  $\gamma$  (torsión) han servido para relacionarlos con la actividad biológica del fármaco. En general, un fármaco depresor tiene únicamente un ángulo de flexión  $\alpha$  y no cuenta con ángulos  $\beta$  y  $\gamma$  <sup>(47)</sup>. Para un fármaco que presente una mezcla de actividad depresora-antidepresora posee dos tipos de ángulos el  $\alpha$  y el  $\beta$ , pero no el  $\gamma$  <sup>(47)</sup>. Un fármaco para ser considerado como antidepresivo puro debe exhibir los tres ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . <sup>(47)</sup>

El Prod A fue sometido a estudios de caracterización <sup>(32)</sup> para conocer el valor de los ángulos presentes en su estructura, los cuales son: para el ángulo  $\alpha$  un valor de 121.6°, el ángulo  $\beta$  es igual a 29.5° mientras que el ángulo  $\gamma$  es 5.2°. Por lo cual el Prod A es considerado teóricamente como un fármaco depresor-antidepresor por poseer ángulos  $\alpha$  y  $\beta$  y un ángulo  $\gamma$  de valor muy reducido<sup>(32)</sup> en el Cuadro I se comparan los ángulos del producto experimental con sus respectivos controles.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el producto experimental fue comparado con los fármacos Carbamacepina e Imipramina los cuales tienen semejanzas estructurales con el Prod A (ver figuras 7,8 y 10).

Cuadro I

Fármaco	ángulo $\alpha$ (°)	ángulo $\beta$ (°)	ángulo $\gamma$ (°)
Carbamacepina	53.40 a 56.3	92.86	0.10
Imipramina	55	40	20
Prod A	121.6	29.5	5.2

En este cuadro se resume el valor de los ángulos presentados por los fármacos:

Carbamacepina, Imipramina y Prod A.

## Imipramina

En 1958, por accidente, se descubrieron las propiedades antidepresoras de la imipramina, al estudiar su actividad antipsicótica en un grupo de esquizofrénicos deprimidos. La depresión mejoró, pero no la psicosis. En la actualidad se cuenta con diversos congéneres para empleo clínico, pero tienen básicamente el mismo espectro de acción. <sup>(6)</sup>

La imipramina fue reconocida como un antidepresor en los años 50's y es el prototipo de la clase de antidepresivos tricíclicos. <sup>(53)</sup> Imipramina es considerado como un fármaco antidepresivo puro, porque posee en su estructura ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .<sup>(47)</sup> El valor de estos es: para el ángulo  $\alpha$  55, el ángulo  $\beta$  40 y el ángulo  $\gamma$  tiene un valor de 20 <sup>(56)</sup>

La estructura química de la imipramina se representa así:

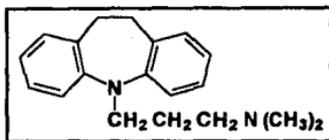


Fig 8

Sobre Sistema Nervioso, imipramina tiene una acción sedante, y por otra parte, la interacción con neuronas monoaminérgicas, la imipramina y los otros antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación de noradrenalina a nivel de neuronas monoaminérgicas, en particular, las que contienen noradrenalina y serotonina, en el Sistema Nervioso. La recaptación, por parte de la neurona simpática, de la noradrenalina liberada desde la terminación nerviosa, es importante para anular y terminar la acción del transmisor. Por estas razones, todo fármaco que bloquee tal recaptación potenciará los efectos de la

estimulación simpática. Por analogía, según se piensa, la inhibición del proceso de recaptación del Sistema Nervioso prolonga o potencia el efecto de los neurotransmisores monoamínicos, liberados desde las neuronas centrales. Se ha propuesto tal interacción como la base del efecto terapéutico de estos fármacos en la depresión; en esta hipótesis está implícita la idea de que en la depresión existe deficiencia de algunos neurotransmisores monoamínicos, en sinápsis particulares del Sistema Nervioso. Los fármacos tricíclicos posiblemente permiten al transmisor permanecer por mayor tiempo en la sinápsis, y acumularse, de tal forma que más transmisor alcanza el receptor post-sináptico, mismo resultado que se observa cuando surge una mayor liberación del transmisor<sup>(6)</sup>

En la práctica clínica el efecto antidepressivo no se manifiesta completamente hasta 2 ó 3 semanas después de comenzada la terapia, el retraso en la presentación del efecto se debe en parte a que imipramina debe su acción a un metabolito llamado desipramina.<sup>(53)</sup>

El metabolismo de imipramina se observa en el siguiente esquema:

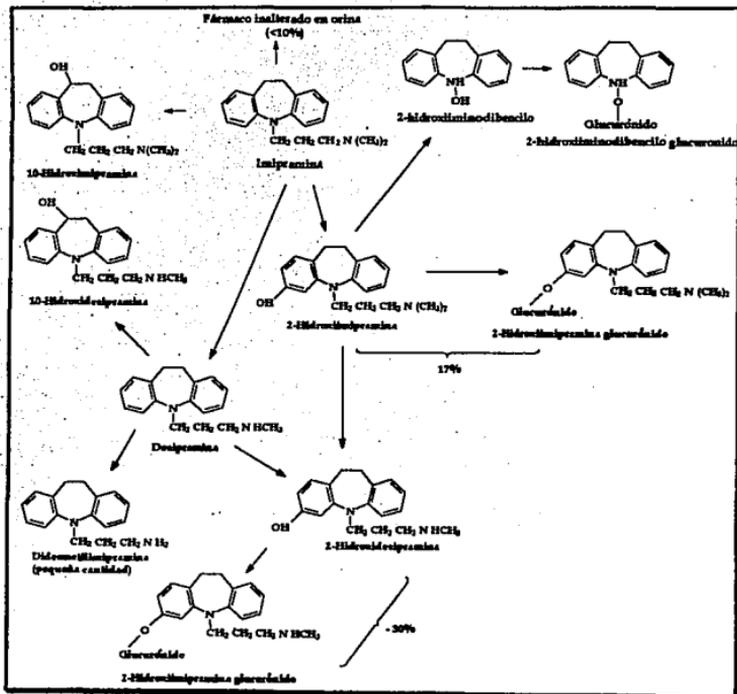


Fig. 9

**Usos terapéuticos de imipramina:**

- 1.-En el tratamiento de la depresión.
- 2.-En el manejo de los estados de ansiedad.
- 3.-En el manejo de estados obsesivos.
- 4.-Tratamiento de bulimia nerviosa.
- 5.-Tratamiento de anorexia nerviosa.
- 6.-Manejo del dolor.
- 7.-Manejo de enuresis.
- 8.-Tratamiento de fobias.
- 9.-Tratamiento de hiperactividad y atención difícil.
- 10.-Manejo del síndrome de Briquet.
- 11.-En el manejo de arritmias cardíacas.
- 12.-Tratamiento de conjuntivitis.

**Algunas de sus contraindicaciones son:**

- 1.-Infarto post-miocrdico.
- 2.-Epilepsia.
- 3.-Hipertrofia prostática.
- 4.-Mania. (53)

## Carbamacepina

Carbamacepina es un derivado del iminoestilbeno con un grupo carbamilo en la posición 5, esta fracción es esencial para una actividad antiepiléptica potente <sup>(17)</sup> su estructura es similar a los antidepresores tricíclicos, fue desarrollada a principios de los años 50' y es introducida al mercado europeo en 1963. Carbamacepina fue aprobada en los Estados Unidos para usarse como agente antiepiléptico en 1974 <sup>(53)</sup>

Desde el punto de vista clínico es un compuesto tricíclico relacionado estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos, y diferente de casi todos los demás anticonvulsivos <sup>(6)</sup>

La estructura de Carbamacepina presenta ángulos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  con valores de 53.40 a 56.33, 92.86, y 0.10 respectivamente <sup>(21)</sup> (Nemesis Oxford Molecular Ltd 1991).

La estructura de carbamacepina es la siguiente:

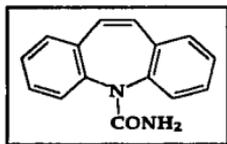


Fig. 10

Casi todos los fármacos antiepilépticos modifican la capacidad del encéfalo para que responda a los diversos estímulos que provocan las crisis epilépticas. De esta forma se han registrado diferentes efectos neurofisiológicos de estos fármacos incluyendo la reducción de los flujos de sodio o calcio, la potenciación de la inhibición presináptica o postsináptica, la reducción de la potenciación post-tetánica y la reducción de las respuestas provocadas en diversas vías mono ó polisinápticas. Sin embargo, se admite que el mecanismo total no es conocido del todo. <sup>(17)</sup> Pero por lo general se resume así; estabiliza las membranas neuronales y

limita la actividad convulsiva, aumentando la salida o disminuyendo la entrada de iones sodio a través de las membranas celulares en la corteza motora durante la generación de impulsos.<sup>(19)</sup> Y al igual que los antidepresivos tricíclicos, inhibe la captación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas centrales noradrenérgicas.<sup>(26)</sup>

El siguiente esquema muestra el metabolismo que sigue carbamacepina:

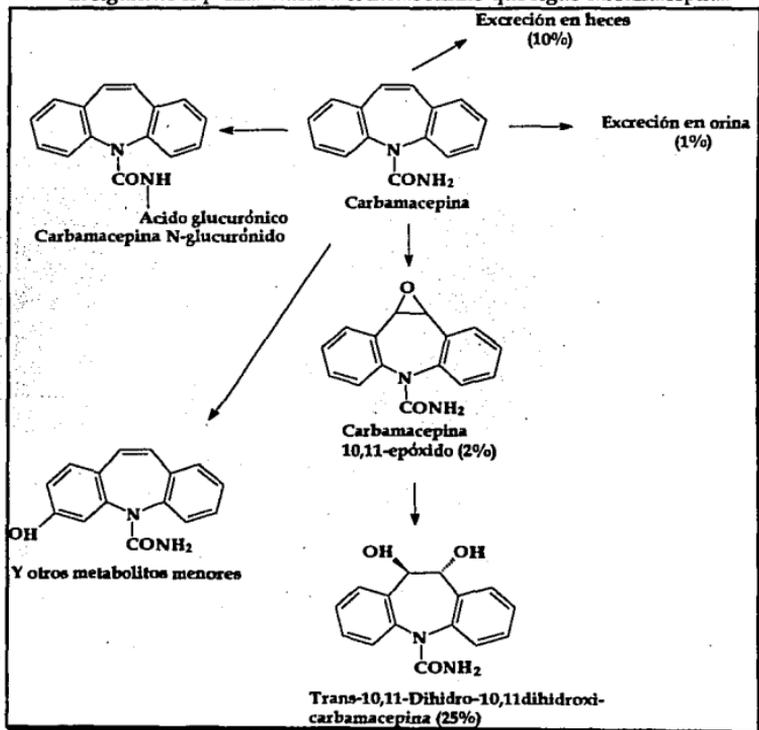


Fig. 11

**Usos terapéuticos de carbamacepina:**

- 1.-Epilepsia.
- 2.-Neuralgia del trigémino.
- 3.-Síndrome de abstinencia al alcohol. (no del todo autorizada).
- 4.-Diabetes insípida.

**Carbamacepina debe emplearse con precaución en:**

- 1.-Enfermedades cardiovasculares.
- 2.-Desórdenes hepáticos ó renales.
- 3.-Pacientes ancianos.
- 4.-Interacciones con fármacos; inhibidores de MAO, anticoagulantes orales.
- 5.-En el cambio de tratamiento de carbamacepina a otro fármaco antiepiléptico.

**Y se contraindica cuando:**

- 1.-Hay sensibilidad previa a carbamacepina.
- 2.-Anormalidades en la conducción atrioventricular.

### **Prueba de Nado Forzado**

Un gran problema en la investigación de nuevos fármacos psicóticos es la escasez de modelos específicos para las diferentes enfermedades mentales. Ésto es particularmente cierto en el caso de la depresión, donde hay métodos que están basados mayormente sobre estudios empíricos entre la eficacia clínica y lo que se conoce acerca de sus efectos en varios modelos farmacológicos.<sup>(37)</sup>

La prueba sugerida por Porsolt et al <sup>(37)</sup> mantiene al animal en nado forzado en un espacio reducido, lo cual representa cierto grado de stress y en donde el sujeto no tiene oportunidad de escapar. El animal tiene un breve período de actividad vigorosa para después presentar una postura característica de inmovilidad, que es cuando el individuo mantiene sus manos y cabeza por arriba del nivel de agua. <sup>(37)</sup>

Porsolt et. al. propuso la " Prueba de Nado Forzado " por ser sensitiva a una amplia variedad de agentes antidepressivos, incluyendo; tricíclicos, inhibidores de la MAO, y antidepressivos atípicos.<sup>(14)</sup>

Esta prueba ha ganado aceptación considerada, aunque dicha prueba esté basada sobre la observación de la inmovilidad en animales, la medición de la inmovilidad puede estar influenciada ya que es un experimento subjetivo.<sup>(25)</sup> Razón por la cual ha recibido críticas, cuestionando el aspecto teórico de la prueba.<sup>(31)</sup>

En un intento por identificar el proceso bioquímico en el cual se basa la inmovilidad en ratas, Porsolt <sup>(37)</sup> sugiere que la inmovilidad es sensitiva a fármacos que incrementan la actividad de neuronas centrales catecolamínicas, pero es relativamente insensitiva a los que actúan primeramente sobre neuronas centrales serotoninérgicas. <sup>(40)</sup>

## IV.- METODOLOGÍA

### IV.1.- MATERIAL

#### A) Biológico:

Ratas Long-Evans macho de 8 semanas de edad.

#### B) Fármacos utilizados:

##### Imipramina

Tofranil 10. Ciba-Geigy. Caja con 60 grageas

Fórmula: cada gragea contiene: Clorhidrato de imipramina 10 mg

Lote No. 30218

##### Carbamazepina

Tegretol. suspensión. Ciba-Geigy. Caja y frasco con 120 ml.

Fórmula: Cada 100ml contienen carbamazepina 2 g. vehículo c.b.p. 100 ml., una cucharadita (5ml.) equivale a 100 mg de carbamazepina.

Lote 10453

#### C) Para la "Prueba de Nado Forzado":

1 cilindro de cristal de 40 cm. de alto y 18 cm. de diámetro.

2 contadores digitales.

1 cronómetro.

1 termómetro graduado de mercurio.

1 reloj de cuarzo.

1 calentador de resistencia.

1 cámara de secado (caja de cristal de 50 cm. de largo, 26 cm. de ancho y 30 cm. de alto. Y dos focos de 100 Watts)

#### D) Auxiliar

- 1 Balanza granataria.
- 1 Balanza analítica.
- Jeringas de insulina.
- Solución salina fisiológica.
- Agua corriente.
- Hojas de registro.

#### IV.2.- DESARROLLO

1.-Se mantuvo a los animales durante una semana en un lugar limpio, a temperatura ambiente, agua y comida "ad libitum" con la finalidad de que el animal se adaptara a su nuevo hábitat y se disminuyeran las condiciones de stress.

(37)

2.-Se identificaron y distribuyeron los animales de forma aleatoria.

3.-Se elaboraron 19 lotes de 3 animales cada uno, de los cuales se eligieron seis para cada fármaco utilizado, y uno como control sin fármaco (Control S/F), de forma que fueron seis lotes para carbamacepina, otros seis para imipramina y los restantes para el Prod A. Las dosis que se utilizaron para cada fármaco fueron: 10, 20, 30, 40, 50, y 100mg/kg para carbamacepina e imipramina. Y 20, 40, 60, 80, 100, y 200mg/kg para el Prod A.

4.-Se preparó el material necesario. Como se observa en la fotografía número 1.

5.-Se administró el fármaco correspondiente, vía oral, doce y una hora antes de comenzar la prueba.

6.-Se sometió al animal a nado forzado en un cilindro de cristal de 40 cm. de alto y 18 cm. de diámetro que contenía agua hasta una altura de 20 cm. (aprox. 3 lt.) a una temperatura de 25°C. Durante un periodo de 15 minutos.<sup>(37)</sup>

7.-Se midieron los parámetros de:

-Tiempo de inmovilidad.; el cual tiene como fundamento, que la inmovilidad es sensible a mecanismos catecolaminérgicos y poco sensible a mecanismos serotoninérgicos. <sup>(40)</sup>

-Número de heces.; este parámetro responde a la relajación de esfínteres, y esto es un mecanismo mediado principalmente por sistema nervioso autónomo. <sup>(18)</sup>

-Número de buzos.;Están dados por la hiperactividad que responde a un desequilibrio en la homeostasis normal de las vías amínicas del individuo. <sup>(18)</sup>

Los cuales se observaron físicamente, como se muestra en las fotografías 2 y 3.

8.-Los parámetros de seguimiento fueron anotados en las hojas de registro que se muestran a continuación.

Fármaco: \_\_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_

Vehículo: \_\_\_\_\_

Vía de administración: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

NOMBRE	PESO	VOL DE ADM.	TIEMPO DE INMOVILIDAD 5 minutos	TIEMPO DE INMOVILIDAD 15 minutos	NUM HECES 5 minutos	NUM. DE HECES 15 minutos	NUM. BUZOS 5 minutos	NUM. BUZOS 15 minutos

9.-El registro de los parámetros se efectuó en el primer y tercer bloque de 5 minutos, de los 15 que duró la Prueba de Nado Forzado.<sup>(37)</sup>

10.-Al terminar la prueba, el animal fue trasladado a una cámara de secado, para su recuperación. <sup>(37)</sup>

11.-Cada animal fue utilizado por una sola vez.<sup>(7)</sup>

12.-Se elaboraron pruebas estadísticas a los resultados experimentales obtenidos.

## V.-RESULTADOS

Los resultados obtenidos se representan en los siguientes cuadros.

Cuadro No.1

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$ (seg)	C.V.	E.S
Carbamacepina	10	25.32	11.74	1.71
Carbamacepina	20	37.1466	9.24	1.98
Carbamacepina	30	32.9966	7.47	1.42
Carbamacepina	40	27.5633	16.60	2.64
Carbamacepina	50	20.4066	14.46	1.70
Carbamacepina	100	9.0966	33.19	1.74

Tiempo de Inmovilidad durante la "Prueba de Nado Forzado".

n=3

$\bar{x}$  = promedio del tiempo de inmovilidad.

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.

Cuadro No.2

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$ (seg)	C.V.	E.S
Imipramina	10	11.17	28.69	1.85
Imipramina	20	26.626	13.79	2.11
Imipramina	30	25.1633	10.43	1.51
Imipramina	40	22.723	14.77	1.93
Imipramina	50	20.2066	20.19	2.35
Imipramina	100	13.77	23.71	1.88

Tiempo de inmovilidad en la "Prueba de Nado Forzado"

n=3

$\bar{x}$  = promedio del tiempo de inmovilidad.

E.S.=error estandar.

C.V.= coeficiente de variación.

Cuadro No.3

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$ (seg)	C.V.	E.S
Prod A	20	37.6066	9.53	2.07
Prod A	40	6.15	22.59	0.80
Prod A	60	8.52	38.31	1.88
Prod A	80	15.860	15.87	1.45
Prod A	100	12.496	27.06	1.95
Prod A	200	8.09	0.32	1.51

Tiempo de inmovilidad en la "Prueba de Nado Forzado"

n=3

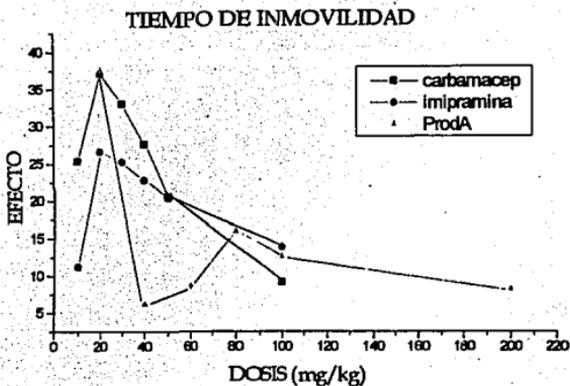
$\bar{x}$  = promedio del tiempo de inmovilidad.

E.S. = error estándar.

C.V. = coeficiente de variación.

Considerando los resultados obtenidos, y a las condiciones trabajadas en el parámetro de tiempo de inmovilidad, se tiene que:

- 1.- A la dosis de 20 mg/kg, los tres productos estudiados (carbameceptina, imipramina y Prod A), presentaron se efecto máximo depresivo.
- 2.- A la dosis de 20 mg/kg el Prod A y carbameceptina presentaron una magnitud similar en el efecto depresor.
- 3.- A la dosis de 50 mg/kg el efecto de carbameceptina e imipramina fue practicamente el mismo.



**GRÁFICA No. 1**

**EFECTO= tiempo de inmovilidad en seg.**

En la gráfica No. 1 existen puntos comunes a las dosis de 20 y 50 mg/kg, en el primero de ellos se unieron los fármacos carbamazepina y Prod A, mientras que en el segundo punto los fármacos que se unieron fueron carbamazepina e imipramina. Esto nos puede hacer pensar que a la dosis respectiva los productos involucrados se comportaron farmacológicamente igual. Por otra parte, la tendencia de las curvas fue similar, pero esta similitud es un poco mas estrecha entre las curvas de carbamazepina e imipramina.

Cuadro No.4

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$	C.V.	E.S
Carbamacepina	10	5.6	13.56	0.43
Carbamacepina	20	4.6	16.51	0.43
Carbamacepina	30	8.3	9.15	0.43
Carbamacepina	40	6.0	16.66	0.57
Carbamacepina	50	6.0	21.93	0.75
Carbamacepina	100	5.0	20.0	0.57

Número de heces en la "Prueba de Nado Forzado"

n=3

 $\bar{x}$  = promedio de heces (bolos).

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.

Cuadro No.5

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$	C.V.	E.S
Imipramina	10	4.3	17.66	0.43
Imipramina	20	2.6	47.53	0.71
Imipramina	30	6.3	25.17	0.91
Imipramina	40	5.6	13.56	0.43
Imipramina	50	5.0	26.32	0.75
Imipramina	100	4.3	28.74	0.71

Número de heces en la "Prueba de Nado Forzado"

n=3

 $\bar{x}$  = promedio de heces (bolos).

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.

Cuadro No.6

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$	C.V.	E.S
Prod A	20	5.0	26.32	0.75
Prod A	40	4.3	28.74	0.71
Prod A	60	5.3	32.05	0.98
Prod A	80	4.0	35.35	0.81
Prod A	100	6.0	21.93	0.75
Prod A	200	6.0	31.02	1.07

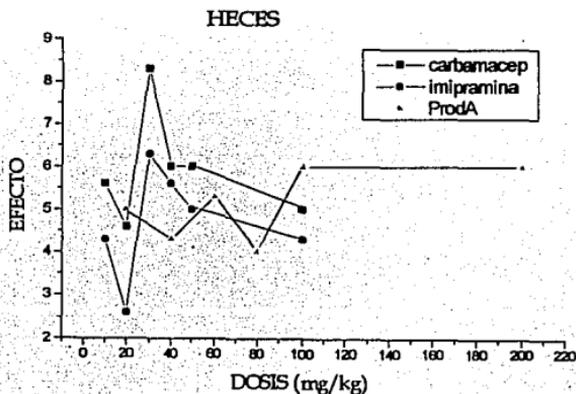
Número de heces en la "Prueba de Nado Forzado"

n=3

$\bar{x}$ =promedio de heces (bolos).

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.



GRAFICA No. 2

EFECTO= Número de heces (Bolos fecales)

En la gráfica No. 2 no existe ningún punto en común, pero la tendencia de las curvas de carbamacepina e imipramina fue muy parecida, y no sucedió lo mismo con la curva de Prod A.

Cuadro No.7

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$	C.V.	E.S
Carbamacepina	10	1.6	77.24	0.71
Carbamacepina	20	3.6	52.05	1.08
Carbamacepina	30	2.0	93.06	1.07
Carbamacepina	40	4.6	44.35	1.17
Carbamacepina	50	0.6	126.63	0.43
Carbamacepina	100	3.3	51.48	0.98

Número de buzos en la "Prueba de Nado Forzado"

$n=3$

$\bar{x}$ =promedio de buzos.

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.

Cuadro No.8

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$	C.V.	E.S
Imipramina	10	5.0	41.75	1.20
Imipramina	20	4.0	47.47	1.09
Imipramina	30	3.3	56.78	1.08
Imipramina	40	2.6	67.22	1.00
Imipramina	50	5.3	23.31	0.71
Imipramina	100	3.3	54.33	1.03

Número de buzos en la "Prueba de Nado Forzado"

$n=3$

$\bar{x}$ =promedio de buzos.

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.

Cuadro No.9

FARMACO	DOSES (mg/kg)	$\bar{x}$	C.V.	E.S.
Prod A	20	10.6	13.61	0.83
Prod A	40	3.6	70.00	1.73
Prod A	60	2.0	93.06	0.78
Prod A	80	6.0	31.02	1.07
Prod A	100	0.0	0.0	0.0
Prod A	200	6.6	43.71	1.66

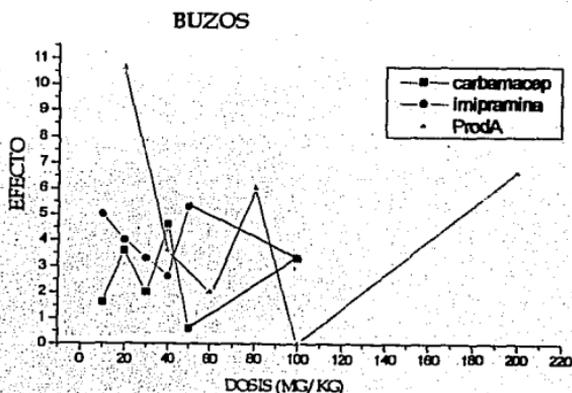
Número de buzos en la "Prueba de Nado Forzado"

n=3

 $\bar{x}$ =promedio de buzos.

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.



GRÁFICA No. 3

EFECTO= Número de buzos (unidades)

En la gráfica No. 3 las curvas representadas no tuvieron ningún punto en común ni tampoco similitud entre ellas. Por lo que puede decirse que el parámetro evaluado es muy poco confiable para observar un efecto depresor.

Cuadro No.9

FARMACO	DOSIS (mg/kg)	$\bar{x}$	C.V.	E.S
Prod A	20	10.6	13.61	0.83
Prod A	40	3.6	70.00	1.73
Prod A	60	2.0	93.06	0.78
Prod A	80	6.0	31.02	1.07
Prod A	100	0.0	0.0	0.0
Prod A	200	6.6	43.71	1.66

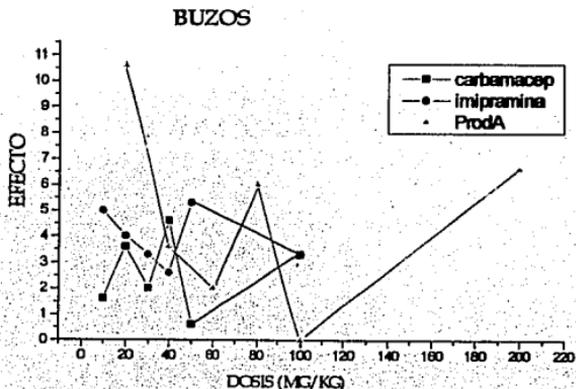
Número de buzos en la "Prueba de Nado Forzado"

n=3

$\bar{x}$ =promedio de buzos.

E.S.=error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.



GRÁFICA No. 3

EFECTO= Número de buzos (unidades)

En la gráfica No. 3 las curvas representadas no tuvieron ningún punto en común ni tampoco similitud entre ellas. Por lo que puede decirse que el parámetro evaluado es muy poco confiable para observar un efecto depresor.

PARAMETRO	$\bar{x}$	E.S.	C.V.
TIEMPO DE INMOVILIDAD	41.91seg	1.64	6.8
NUMERO DE HECES	6.3	0.43	11.90
NUMERO DE BUZOS	4.3	1.0	40.46

Cuadro No. 10  
Control sin fármaco

$n=3$

$\bar{x}$  = promedio

E.S.= error estándar.

C.V.= coeficiente de variación.

## V.1.-ESTADÍSTICAS.

Primeramente los datos obtenidos fueron tratados mediante el "Diseño de Bloques Completos Aleatorizados" <sup>(55)</sup>. El objetivo al usar este procedimiento es aislar y eliminar del término de error la variación atribuible a los bloques (dosis), a la vez de que se adquiere la seguridad de que las medidas de los tratamientos (fármacos) se liberan de los efectos del bloque. Algunas de las ventajas del Diseño de Bloques Completos Aleatorizados incluyen el hecho de que es tan fácil de comprender como sencillo en los cálculos. Por tanto se procedió de la siguiente manera:

1.- Se establecieron las hipótesis  $H_0$  y  $H_A$ , siendo:

$$H_0 = T_j = 0 \quad j = \text{carbameceptina, imipramina, Prod A, Control S/F}$$

(carbameceptina = imipramina = Prod A = Control S/F)

Que explica que los lotes comparados tienen el mismo comportamiento.

$$H_A = \text{no todos los } T_j = 0 \quad j = \text{carbameceptina, imipramina, Prod A, Control S/F}$$

(carbameceptina  $\neq$  imipramina  $\neq$  Prod A  $\neq$  Control S/F)

Que explica que los lotes comparados se comportan de diferente forma.

2.-El nivel de significancia fue  $\alpha=0.05$

3.-La regla de decisión se estableció así:

Rechazar  $H_0$  cuando el valor crítico de F sea mayor a 4.76 para tratamientos (fármacos).

Rechazar  $H_0$  cuando el valor crítico de F sea mayor a 5.14 para bloques (dosis).

4.-De esta forma se obtuvieron los siguientes resultados:

Cuadro 11

<i>Bloques</i>	<i>Tratamientos</i>						
DOSIS mg/kg	Carba	Imi	Prod A	S/F	<b>Total</b>	<b>Media</b>	
20	37.14	26.62	37.60	41.91	<b>143.28</b>	<b>35.82</b>	
40	27.56	22.72	6.15	41.91	<b>98.34</b>	<b>24.58</b>	
100	9.09	13.17	12.49	41.91	<b>77.27</b>	<b>19.31</b>	
<b>Total</b>	<b>73.80</b>	<b>63.11</b>	<b>56.25</b>	<b>125.73</b>	<b>318.90</b>		
<b>Media</b>	<b>24.60</b>	<b>21.03</b>	<b>18.75</b>	<b>41.91</b>		<b>26.57</b>	

**TIEMPO DE INMOVILIDAD**

Carba= carbamacepina

S/F= control sin fármaco

Imi= imipramina

Tiempo de inmovilidad en seg.

Valores experimentales de F:

Ft = 4.43 para tratamientos

Fb = 3.94 para bloques

Cuadro No. 12

<i>Bloques</i>	<i>Tratamientos</i>						
DOSIS mg/kg	Carba	Imi	Prod A	S/F	<b>Total</b>	<b>Media</b>	
20	4.6	2.6	5.0	6.3	<b>18.5</b>	<b>4.62</b>	
40	6.0	5.6	4.3	6.3	<b>22.2</b>	<b>5.55</b>	
100	5.0	4.3	6.0	6.3	<b>21.6</b>	<b>5.4</b>	
<b>Total</b>	<b>15.6</b>	<b>12.5</b>	<b>15.3</b>	<b>18.9</b>	<b>62.3</b>		
<b>Media</b>	<b>5.2</b>	<b>4.16</b>	<b>5.1</b>	<b>6.3</b>		<b>5.19</b>	

**NÚMERO DE HECES**

Carba= carbamacepina

S/F= control sin fármaco

Imi= imipramina

Núm. de heces en unidades de bolos fecales.

Valores experimentales de F:

Ft = 2.75 para tratamientos

Fb = 1.15 para bloques

Cuadro No. 13

Dosis mg/kg	Tratamientos				Total	Media
	Carba	Imi	Prod A	S/F		
20	3.6	4.0	10.6	4.3	22.5	5.62
40	4.6	2.6	3.6	4.3	15.1	3.77
100	3.3	3.3	0.0	4.3	10.9	2.72
<b>Total</b>	<b>11.5</b>	<b>9.9</b>	<b>14.2</b>	<b>12.9</b>	<b>48.5</b>	
<b>Media</b>	<b>3.83</b>	<b>3.3</b>	<b>4.73</b>	<b>4.3</b>		<b>4.04</b>

#### NÚMERO DE BUZOS

Carba= carbamacepina

S/F= control sin fármaco

Imi= imipramina

Núm. de buzos en unidades.

Valores experimentales de F:

Ft = 0.24 para tratamientos

Fb = 1.25 para bloques

De los datos anteriores podemos decir que:

- 1.- Los valores de Fb experimental (en los tres parámetros) son menores que el valor crítico de Fb = 5.14 por lo que la Hipótesis Ho es aceptada, lo cual nos indica que la dosis no influye en el efecto observado.
- 2.- El valor de Ft experimental en el tiempo de inmovilidad fue de 4.43, valor que está muy cercano al valor crítico de Ft = 4.76, y de esto surgió la sospecha de que alguna pareja de tratamientos pudiera no comportarse de manera similar.
- 3.- Todos los Ft de los otros dos parámetros (heces y buzos) comparados con el valor crítico de Ft = 4.76 resultaron en rechazar la hipótesis Ho.
- 4.- Tomando en consideración los puntos 1 y 2 que nos explican; que la dosis administrada no influye en el efecto farmacológico observado y que en los lotes estudiados puede existir una pareja que sea diferente entre si, por lo tanto se decidió tratar los datos obtenidos del parámetro de tiempo de inmovilidad

mediante una Diferencia de Medias<sup>11</sup> (55) en una prueba de t de Student.

\*Nota: Como se ha mencionado anteriormente, ya que la dosis no influyó en el efecto, se tomó la decisión de manejar una n=9, esto es los lotes de 20,40 y 100 mg/kg se manejaron como uno solo para la prueba de t de Student.

El procedimiento fué el siguiente:

1.-Se estableció la  $H_0$  y  $H_A$  de la siguiente forma:

$$H_0 : \mu_A = \mu_{AD} ; (\mu_1 - \mu_2 = 0)$$

Que explica que los lotes comparados tienen el mismo comportamiento.

$$H_A : \mu_A \neq \mu_{AD} ; (\mu_1 - \mu_2 \neq 0)$$

Que explica que los lotes comparados se comportan de diferente forma.

2.-Se eligió un nivel de significancia del 0.01

3.-La regla de decisión se estableció así:

$$\text{Rechazar } H_0 \text{ cuando la } t_{\text{ex}} \notin (-t_{\alpha/2}, t_{\alpha/2})$$

siendo  $t = \pm 2.896$

$t_{\text{ex}}$  se obtuvo de las siguientes ecuaciones:

$$t_{\text{ex}} = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - (\mu_1 - \mu_2) / \sigma_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}$$

$$\sigma_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2} = \sqrt{\frac{S^2_p}{m} + \frac{S^2_p}{m}}$$

$$S^2_p = (n_1 - 1)S^2_1 + (n_2 - 1)S^2_2 / n_1 + n_2 - 2$$

4.- Se aplicó el tratamiento anterior a todas las parejas de lotes trabajados para encontrar la diferencia entre ellos. Y esta representada en el siguiente cuadro:

PAREJA DE LOTES COMPARADOS	$t_{exp}$
S/F Vs. Carba	-10.41
S/F Vs. Imi	-17.07
S/F Vs. Prod A	-14.85
Carba Vs. Imi	6.18
Carba Vs. Prod A	3.86
Imi Vs. Prod A	-2.40*

Cuadro 14

S/F= Control sin fármaco

Carba= carbamacepina

Imi= imipramina

\* = La hipótesis  $H_0$  es aceptada, por lo que los lotes comparados se comportan de igual forma.

Por lo tanto tenemos que el producto experimental, estadísticamente fue similar a imipramina, sin embargo, experimentalmente en el parámetro de tiempo de inmovilidad en la dosis de 20 mg/kg el producto experimental y carbamacepina tuvieron el mismo efecto farmacológico.

Podemos observar también que la estadística muestra que el parámetro de tiempo de inmovilidad es mucho mas significativo que los otros dos, esto concuerda con algunos autores (7,25,31,34,37,38,39,40,41) que trabajaron la misma prueba ("Prueba de Nado Forzado") y que para el tratamiento estadístico eligieron solo datos obtenidos en el parámetro de tiempo de inmovilidad.

## VI.-DISCUSIÓN

El método utilizado para conocer el posible efecto de cada uno de los fármacos se sustentó en una mezcla de conocimientos teóricos y prácticos, de los cuales surgen los parámetros de tiempo de inmovilidad, número de heces, y número de buzos. El primero de ellos, se fundamentó en que la inmovilidad es sensible a mecanismos catecolaminérgicos y poco sensible a mecanismos serotoninérgicos, y que nos indicó físicamente, que a mayor tiempo de inmovilidad, mayor grado de depresión presentado por el animal. Por su parte el número de heces, no resultó ser un buen parámetro de evaluación, ya que este fenómeno responde a la relajación del movimiento de los esfínteres. La condición del grado de estrés del animal y la hiperactividad que presentó fue la razón del parámetro de número de buzos, la hiperactividad puede ocasionarse por un fallo en la homeostasis normal de las vías amínicas del individuo.<sup>(16)</sup> Imipramina es el fármaco mas utilizado como control en la "Prueba de Nado Forzado"<sup>(3),(7),(8),(22),(27),(36),(37),(38),(40),(46)</sup> por ser un antidepresivo tricíclico puro.<sup>(47)</sup>

El tiempo de administración pudo ser relevante, dado que el metabolismo de los fármacos carbamacepina e imipramina da lugar a metabolitos activos. Carbamacepina e imipramina tienen metabolitos activos que presentan el mismo efecto que sus antecesores, en este trabajo podemos decir que el efecto farmacológico observado es debido a los fármacos controles (carbamacepina e imipramina), ya que el tiempo de vida media de ellos ; 4 a 6 h. y 16 a 20 h.<sup>(48)</sup> respectivamente, no permite el desarrollo del metabolito antes de la medición del efecto, el metabolito de carbamecepina se presenta en un 2% aprox.<sup>(48)</sup> y puede descartarse.

En los resultados se mencionó que los tres productos estudiados presentaron su máximo efecto depresor a la dosis de 20 mg/kg (en el parámetro de tiempo de inmovilidad), como se observa en los Cuadros No. 1,2,y 3, hay que

## VI.-DISCUSIÓN

El método utilizado para conocer el posible efecto de cada uno de los fármacos se sustentó en una mezcla de conocimientos teóricos y prácticos, de los cuales surgen los parámetros de tiempo de inmovilidad, número de heces, y número de buzos. El primero de ellos, se fundamentó en que la inmovilidad es sensible a mecanismos catecolaminérgicos y poco sensible a mecanismos serotoninérgicos, y que nos indicó físicamente, que a mayor tiempo de inmovilidad, mayor grado de depresión presentado por el animal. Por su parte el número de heces, no resultó ser un buen parámetro de evaluación, ya que este fenómeno responde a la relajación del movimiento de los esfínteres. La condición del grado de estrés del animal y la hiperactividad que presentó fue la razón del parámetro de número de buzos, la hiperactividad puede ocasionarse por un fallo en la homeostasis normal de las vías amínicas del individuo.<sup>(15)</sup> Imipramina es el fármaco más utilizado como control en la "Prueba de Nado Forzado" (3),(7),(8),(22),(27),(36),(37),(38),(40),(46) por ser un antidepresivo tricíclico puro. <sup>(47)</sup>

El tiempo de administración pudo ser relevante, dado que el metabolismo de los fármacos carbameceptina e imipramina da lugar a metabolitos activos. Carbameceptina e imipramina tienen metabolitos activos que presentan el mismo efecto que sus antecesores, en este trabajo podemos decir que el efecto farmacológico observado es debido a los fármacos controles (carbameceptina e imipramina), ya que el tiempo de vida media de ellos ; 4 a 6 h. y 16 a 20 h. <sup>(48)</sup> respectivamente, no permite el desarrollo del metabolito antes de la medición del efecto, el metabolito de carbameceptina se presenta en un 2% aprox. <sup>(48)</sup> y puede descartarse.

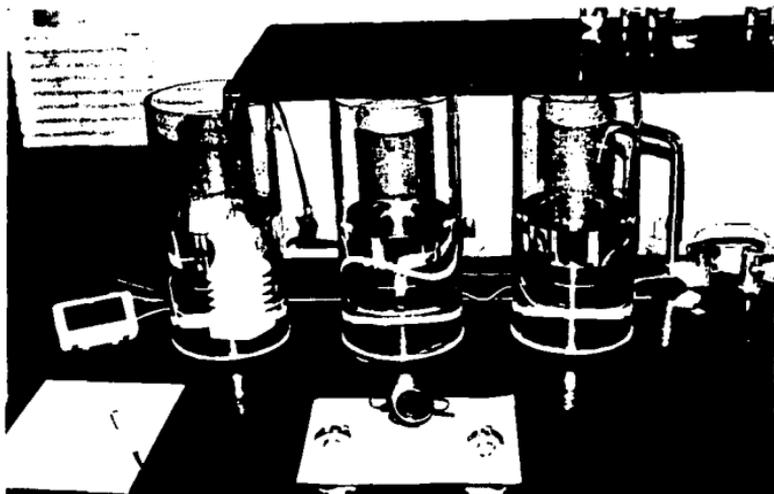
En los resultados se mencionó que los tres productos estudiados presentaron su máximo efecto depresor a la dosis de 20 mg/kg (en el parámetro de tiempo de inmovilidad), como se observa en los Cuadros No. 1,2,y 3, hay que

recordar que imipramina a dosis bajas y en las primeras administraciones tiene un efecto depresivo <sup>(52)</sup>. Pero los lotes de carbamecequina y Prod A ( ver Cuadros No. 2 y 3) a esa misma dosis presentan la misma magnitud de efecto por lo que se puede pensar que a dosis bajas el Prod A tiene características similares a carbamecequina. De los tres parámetros evaluados, el tiempo de inmovilidad resultó ser estadísticamente mas útil para la comparación de efectos entre los lotes estudiados.

Hasta este momento, los resultados que se obtuvieron en esta fase de experimentación, sugieren que el producto experimental tiene características comparables con los fármacos carbamecequina e imipramina, sin revelar aún el mecanismo de acción de éste. Es muy recomendable seguir un estudio a dosis tanto mayores como menores al punto máximo depresivo (20mg/kg) encontrado en este estudio, prolongando el tiempo de administración de los fármacos con el fin de saber si los metabolitos activos están implicados en el mecanismo, potencia y/o efecto de los fármacos en estudio , y así poder tener mas evidencias de las características farmacológicas del Prod A.

## VII.-CONCLUSIONES

El producto experimental (ProdA) estudiado mediante la "Prueba de Nado Forzado", tuvo características comparables a los fármacos carbamacepina e imipramina, con lo que puede explicarse que el efecto presentado por dicho producto, posiblemente sea de un fármaco depresor-antidepresor.



**Fotografía No. 1**  
**Material utilizado en la " Prueba de nado Forzado".**



Fotografía No. 2  
Observación de la inmovilidad, en rata Long-Evans de ocho semanas de edad.



**Fotografía No. 3**  
**Observación de un buzo, en rata Long-Evans de ocho semanas de edad.**

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Abel, Ernest L. and Marappa G. Subramanian; Corticosterone and prolactin do not mediate alarm pheromone effect in the rat. CHEM. COL. 17(11): 2155-2162 (1991)
- 2.-Armario A., M. Gil, J. Marti, O. Poi and J. Balasch; Influence of various acute stressors on the activity of adult male rats in a holeboard and in the forced swim test. PHARMACOL BIOCHEM BEHAV 39(2):373-378. (1991)
- 3.-Arora Ramesh C., Gulati Anil, and Crayton John W.; Argin and  $^3\text{H}$ -Paroxetine binding in rat brain: effect of imipramine and tetrahydroacridine. LIFE SCIENCES, vol. 52, pp 1767-1775.
- 4.-Arora Ramesh C. and Meltzer Herbert Y.; Increased Serotonin $^2$  (5-HT $^2$ ) receptor binding as measured by  $^3\text{H}$ -Lysergic Acid diethylamine ( $^3\text{H}$ -LSD) in the blood platelets of depressed patients. LIFE SCIENCES, vol 44, pp 725-734.
- 5.-Audet Patricia R.; Manual de Medicamentos, Editorial Manual Moderno S.A. de C.V., México D.F. 1989, pág. 55-56.
- 6.-Bevan John A.; Fundamentos de Farmacología. 2da. edición, Editorial Harla S.A. de C.V., México D.F. 1982, pág. 326,237-239.
- 7.-Borsini F., Meli A.; Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? PSYCHOPHARMACOLOGY 94:147-160. (1988)
- 8.-Borsini, Franco., Raffaele Cesana., Aldo Vidi and Tiziana Mennini; Evidence that imipramine activates 5-HT $1\text{C}$  receptor function. EUR J PHARMACOL 203 (3): 359-364. (1991)
- 9.-Bourin M., Colombel M. C., Malinge M., and Bradwejn J.; Clonidine as a sensitizing agent in the forced swimming test for revealing antidepressant activity. J. PSYCHIATRY NEUROSCI 16(4): 199-203. (1991).
- 10.-Bowman W.C.; Farmacología, Editorial Jims, Barcelona 1970, pág. 594-596.
- 11.-Cabrera Luis G., Yerbario Mexicano, Editorial Gómez Gómez Hnos, México D.F. 1975, pág. 3-5, 46, 55, 116.
- 12.-Cho, M.J., Sethy, V.H., and Haynes, L.C. 1986. *J. Med. Chem.* 29, 1346
- 13.-Craig Charles R. Dr.; Farmacología Medica, Editorial Interamericana S.A. de C.V., México D.F. 1985, Capítulo 27, pág. 431-436.
- 14.-Cervo L., Rossi C., Tatarczynska and Semanin R.; Antidepressant-like effect of neurotensin administered in the ventral tegmental area in the forced swimming test. PSYCHOPHARMACOLOGY 109(3): 369-372 (1992)
- 15.-Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, Sta. edición, Secretaría de Salud, México D.F. 1988, pág. 5-10.
- 16.-Gil M., Marti J., and Armario A.; Inhibition of catecholamine synthesis depresses behavior of rats in the holeboard and forced swim test Influence of previous chronic stress. PHARMACOL BIOCHEM 43(2): 597-601 (1992)

- 17.-Goodman Louis S., Gilman Alfred.; Bases Farmacológicas de la terapéutica, 5ta. edición, Editorial Nueva Interamericana S.A. de C.V., México D.F. 1978, pág.459-461.
- 18.-Goth, Wesley G. Clark, Craig Brater, Johnson Alice R.; Farmacología Clínica, 12ava. edición, Editorial Médica Panamericana, México 1990, pág. 254-255.
- 19.-Guía profesional de medicamentos, 4ta. edición, Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V., México D.F. 1993, pág. 245-246 y 265-266.
- 20.-Hadgraft, J. 1985. In "Design of Prodrugs" (Bundgaard, H.,ed.), p 217. Elsevier, Amsterdam.
- 21.-Himes Vicky., Mighell Alan., Wilson H.; Structure of Carbamazepine: 5H-Dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide, Acta Cryst. (1981), B37,2242-2245.
- 22.-Hirai, K., Fujishita, T., Ishiba, T., Sugimoto, H., Matsutani,S., Tsukinoki, Y., and Hirose, K. 1982. *J. Med. Chem.* 25, 1466
- 23.-Hjorth Stephan, Sharp Trevor; Mixed agonist/antagonist properties of NAN-190 at 5-HT<sub>1A</sub> receptors: Behavioural and in vivo brain microdialysis studies, LIFE SCIENCES, vol. 46, 955-963
- 24.-Jefferys Don and Funder John W.; The forced swimming test: Effects of glucose administration on the response to food deprivation and adrenalectomy. EUR J. PHARMACOL 205 (3): 267-270 (1991)
- 25.-Kasahara Ken-ichi, Tadashi Nagatani, Katsuyuki Takao and Shinji Hashimoto.; Role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the forced swimming wheel test in reserpine-treated mice. LIFE SCI 52(22): 1741-1749 (1993)
- 26.-Katzung Bertram G., Farmacología Básica y Clínica, 2da. edición, Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V., México D.F. 1986, Capitulo 29, pág. 340-348.
- 27.-Kaupilla Timo, Heikki Tanila, Synnove Carlson and Tomi Taira; Effects of atipamezole, a novel  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonist, in open field, plus-maze, two compartment exploratory, and forced swimming test in the rat. EUR J PHARMACOL 205 (2): 177-182 (1991)
- 28.-Korolkovas Andrejus; Essentials of medicinal chemistry; second edition, Ed. Wiley; U.S.A. 1988. pág. 308-310.
- 29.-Litter Manuel Compendio de Farmacología, 2 da. edición, Ed. El Ateneo, Buenos Aires Argentina 1984, pág. 3.
- 30.-Maj Jerzy, Rogoz Zofia and Skuza Grazyna.; The effects of combined treatment with MK-801 and antidepressant drugs in the forced swimming test in rats. PHARMACOL PHARM 44 (3): 217-226 (1992)
- 31.-Marti J. and Armario A.; Effects of diazepam and desipramine in the forced swimming test: Influence of previous experience with the situation. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 236 (2): 295-299 (1993)

32.-Martínez Roberto<sup>a</sup>, Rubén C. Espinosa<sup>a</sup>, Rubén A. Toscano<sup>a</sup>, Juan A. Cogordan<sup>a</sup>, María del Rosario Arellano<sup>a</sup>, Enrique Angeles<sup>b</sup>, Ma. Eugenia Posada<sup>b</sup>, B. Maya<sup>b</sup>, and Ma. Luisa Martínez<sup>b</sup> Computational Studies, synthesis and biological investigations of N-[(p-bromo)carboxyphenyl]dibenz [b,f]azepine.

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F.

<sup>b</sup> FES-Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Campo 1, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México.

Enviado y en proceso de revisión

33.-Meyers Frederik H.; Manual de Farmacología Clínica, Editorial El Manual Moderno S.A., México D.F. 1974, pág. 306-307.

34.-Mitchell, John B. and Michael J. Meaney; Effects of corticosterone on response consolidation and retrieval in the forced swim test. BEHAV NEUROSCI 105 (6): 798-803

35.-Nikulina Ella M., Skrinkskaya Julia A. and Popova Nina K.; Role of genotype and dopamine receptors in behaviour of inbred mice in a forced swimming test. PSYCHOPHARMACOLOGY 105 (4): 525-529 (1991)

36.-Noguchi S., Fukuda Y. and Inukai T.; Possible contributory role of the central histaminergic system in the forced swimming model. ARZNEIM-FORSCH 42 (5): 611-613 (1992)

37.-Porsolt R.D.; Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol 47, 329-391 (1978)

38.-Porsolt R.D., Bertin A., Blavet N., Deniel M., and Jalfre M.; Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol 57, 201-210 (1979)

39.-Porsolt R.D., Bertin A. and Jalfre M.; Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. ARCH. INT. PHARMACODYN, 299, 237-336 (1977)

40.-Porsolt R.D., Bertin A. and Jalfre M.; Behavioural despair in rats and mice: strain differences and the effects of imipramine. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 51, 291-294 (1978)

41.-Porsolt R.D., Le Pichon M., Jaldre M.; Depression: a new model sensitive to antidepressant treatments. NATURE vol 266, 730-732.

42.-Post Michael L., Kennard Olga, Horn Alan S.; The Tricyclic Antidepressant Imipramine Hydrochloride. The Crystal and Molecular Structure of 5-(3-Dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz [b,f]azepine Hydrochloride. Acta Cryst. (1975) B31,1008.

43.-Reboul Par J.P., Cristau B., Soyfer J.C., Estienne J.; Structure de la 5-H-Dibenzo [b,f]azépine (Iminostilbene). Support Tricyclique d'Analogues Structuraux des Antidépresseurs Imipraminiques. Acta Cryst. (1980) B36 2688-2692.

44.-Remington's Pharmaceutical Sciences, 17 th. edition. Mack Publishing Copmany. U.S.A. 1985, Chapter 27, pág. 435-450.

- 45.-Sakamoto T., Miyani Y., Nakajima K.; Psychotropic effects of Japanese valerian root extract. CHEM. PHARM. BULL. 40(3) 758-761 (1992)
- 46.-Scherer Jeanne C.; Introducción a la Farmacología Clínica, 2da. edición, Editorial Harla S.A. de C. V., México D.F. 1993.
- 47.-Silverman Richard B., The organic chemistry of drugs design and drug action, Academic Press, Inc. U.S.A. 1992, pág. 86-88.
- 48.-Sluzewska A., Chodera A.; Antidepressant effect of carbazepine-role of dopaminergic and noradrenergic agents. POL-J-PHARMACOL-PHARM 44:209-215 (1992)
- 49.-Spencer P.S.J.; How are new medicines better medicines? J.PHARM. PHARMACOL, 45 (suppl. 1): 324-330
- 50.-Subarnas, Anas, Takeshi T., Norimichi N., Yuichiro A., Hiroyasu K., Yoshiteru O., Kensuke K., and Yasushi O.; A possible mechanism of antidepressant activity of beta-myrrin palmitate isolated from Lobelia inflata leaves in the forced swimming test. LIFE SCI 52(3): 289-296 (1993)
- 51.-Van der Meersch-Mougeot, M. da Rocha Jr., Monier, Diquet B., Puech and Thiebot; Benzodiazepines reverse the anti-immobility effect of antidepressants in the forced swimming test in mice. NEUROPHARMACOLOGY 32(5): 439-446 (1993)
- 52.-Yamaguchi N., Brassard M. and Briand R.; Contribution of adrenal norepinephrine output to increase aortic norepinephrine during carotid sinus reflex activation in anesthetized dogs. LIFE SCIENCES, vol 42, 1101-1108
- 53.-Therapeutic Drugs, vol 1 and 2, Edited by Sir Colin Dollery, Editorial Board, Churchill Livingstone, Great Britain 1991, pág. 25-30, 49-53.
- 54.-Wagner John G.; Farmacocinética Clínica; Editorial Reverté S.A., España 1983, pág. 1-13.
- 55.-Wayne W. Daniel; Bioestadística; 3a. edición, Editorial Limusa; México 1993. Cap. 7 pág. 193-237 y Cap. 5 pág. 119-153.
- 56.-Wilhelm M., Kuhn R., Versus einer stereochemisch-strukturellen Klassifizierung der Trizykliks. Psychopharmaka mit Einschluß der Dibenzobicyclooctadiene. Pharmakopsychiatrie Neuro-Psychopharmakologie, Vol 3, No. 6, p.p.317-333. November 1970.