

**CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS Y DE PROPIEDAD INTELECTUAL PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19****PHARMACOLOGICAL AND INTELLECTUAL PROPERTY CONSIDERATIONS FOR THE DEVELOPMENT OF DRUGS USED IN THE COVID-19 TREATMENT**

Dr. Ramón Soto Vázquez\*, David Aquino Guzmán\*, Berenice Campos Castilla\*, Luis Alan Cenobio Castillo\*, Dra. Teresa Corona Ortega\*, Dra. Patricia Parra Cervantes\*, Eduardo Enrique Soto Parra  
\*\*Brenda Naomi Torres Méndez\*, Médico Luis Francisco Valdés Corona\*\*\*.

\*Facultad de Estudios Profesionales Zaragoza, de la Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\*\* Research Pro Laboratory Ciudad de México, México

\*\*\* Medico Internista y traumatólogo egresado de la UNAM, Ciudad de México, México.

ramonsv@unam.mx

Recibido enero 6, 2021; Aceptado abril 19, 2021

**Resumen:**

La infección por SARS-CoV-2 ha generado graves problemas de salud a la humanidad, por tratarse de una enfermedad infecciosa causada por un agente etiológico nuevo, por lo que aún no se tiene un tratamiento específico. Gracias a los esfuerzos en conjunto de toda la sociedad científica se ha logrado identificar el virus, su estructura genómica y el cómo se desarrolla la infección de la COVID-19 en los pacientes diagnosticados. Debido a la continua investigación, la industria farmacéutica ofrece moléculas cuya actividad farmacológica es parcialmente positiva no solo para el tratamiento de los principales síntomas en diferentes etapas de la infección de COVID-19, sino también para las complicaciones que suelen presentarse en los

pacientes si es que se actúa de manera temprana. En este artículo se realiza una revisión de las moléculas más usadas para el tratamiento de COVID-19 con la finalidad de proporcionar una guía sobre la factibilidad de uso de las moléculas conocidas que se usan en dicha enfermedad, para ello se realizó la recopilación bibliográfica de la información disponible hasta ahora sobre lo que se conoce de COVID-19 y de los principios activos que actúan efectivamente. Se hace especial énfasis en las propiedades fisicoquímicas y la estructura de los principios activos para dar las pautas de posibles tratamientos en la infección por COVID-19; además, se incluye una revisión de opinión sobre las patentes relacionadas a los mencionados principios activos para resaltar la facilidad de su

posible uso o modificación de sus formulaciones.

### Palabras clave:

COVID-19, Patentes, Tratamientos, Genéricos, Biotecnológicos, SARS

### ABSTRACT

The SARS-CoV-2 infection has generated serious health problems for humanity, as it is an infectious disease caused by a new etiological agent and there is still no a specific treatment. Thanks to the joint efforts of the entire scientific society, it has been possible to identify the virus, its genomic structure and how the COVID-19 infection develops in diagnosed patients. Due to continuous research, the pharmaceutical industry offers molecules whose pharmacological activity is partially positive not only for the main symptoms treatment at different stages of COVID-19 infection, but also for the complications occurred in patients, if treated early.

This article presents a review of the most used molecules for the COVID-19 treatment with the purpose of providing a guide on the use feasibility of the known-molecules that are used for this disease. This involves a consolidated bibliography of information available so far on what it is known about COVID-19 and the active ingredients that act effectively. Special emphasis is placed on the physicochemical properties and the active

ingredients structure in terms of providing guidelines for possible treatments in COVID-19 infection. In addition, an opinion review on the patents related to the aforementioned active ingredients is included for highlighting the facility of their possible uses or modifications on their formulations.

### Keyword:

Covid, Patents, Treatment, Generic, Biotech, SARS

### 1. Introducción

A finales de diciembre del 2019 en Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, surgieron casos de neumonía con signos clínicos similares a una neumonía viral, después de varias pruebas realizadas a los pacientes se identificó el virus SARS-CoV-2 como el causante de dicha afección. (Huang, C et al. 2020)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró el síndrome CoronaVirus Disease-2019 (COVID-19), y después fue renombrado como "Síndrome Respiratorio Agudo Severo" (SARS) Coronavirus (CoV) -2 (SARS-CoV-2) por el grupo de estudio de coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (Jiang S et al. 2020).

La epidemia de COVID-19 fue declarada por la

OMS una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020.

El 11 de marzo de 2020 en una conferencia de prensa el Director General de la Organización Mundial de la Salud, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró que la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) era ya una pandemia. La caracterización de pandemia significa que la epidemia se ha extendido por varios países, continentes o todo el mundo, y que afecta a un gran número de personas. (en [www.who.int/emergencies](http://www.who.int/emergencies)).

Lo anterior ha causado que todo el mundo, se enfrente a una pandemia que ha cambiado completamente nuestro estilo de vida, pues esta nueva enfermedad continúa propagándose; razón por la cual, una revisión de los principales tratamientos farmacológicos, así como de las patentes que los protegen será de gran utilidad para el desarrollo de productos farmacéuticos y combatir esta infección para salvar vidas.

## 2. Estructura genómica de SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece al reino Riboviria, orden Nidovirales, suborden Coronidovirineae, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, género Betacoronavirus (linaje B), (Chan JF-W et al., 2020) subgénero

Sarbecovirus y la especie Coronavirus que está relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo. (Yoshimoto, F.K., 2020)

El genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales similares a otros coronavirus. (Yoshimoto, F.K., 2020):

- S (espiga)
- E (envoltura)
- M (membrana)
- N (nucleocápside)

La proteína S es responsable de la unión y entrada del SARS-CoV-2 al receptor de la célula objetivo del huésped, probablemente la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) expresada principalmente en las células epiteliales alveolares tipo II (AECII) (Xu, X et al., 2020) (Li, M et al. 2020)

## 3. Síntomas y diagnóstico de COVID-19

Es importante mencionar que no todas las personas expuestas al SARS-CoV-2 están infectadas y no todos los pacientes infectados desarrollan una enfermedad respiratoria grave. Sin embargo, la infección por SARS-CoV-2 se puede dividir en tres etapas (Shi Y. 2020):

**1. Etapa I.** Un periodo de incubación asintomática con o sin virus detectable.

**2. Etapa II.** Periodo sintomático no grave con presencia de virus.

**3. Etapa III.** Etapa sintomática respiratoria grave con alta carga viral.

Los principales síntomas de la enfermedad infecciosa con fiebre de duración prolongada, fatiga, tos seca, dificultad para respirar, dolor muscular y dolor de cabeza. Los síntomas pueden mejorar con una identificación temprana y tratamiento o en caso contrario, empeorar aumentando la disnea y la tos en los pacientes. Después de la exposición hasta el inicio de la disnea en los pacientes tiene una mediana de 6 días. Los pacientes que presentan disnea pueden avanzar a una fase asintomática o desarrollar Síndrome de Déficit Respiratorio Agudo, conocido por sus siglas como SDRA. (Huang, C et al. 2020). La mediana de tiempo desde el ingreso, el desarrollo de SDRA y la necesidad de ventilación mecánica y atención en terapia intensiva se ha reportado de entre 8 y 10 días. (Sharma R et al. 2020).

#### **4. El COVID-19 y su relación con la Enzima Convertidora de Angiotensina II**

La Enzima Convertidora de Angiotensina II se ha asociado con la entrada al cuerpo humano por parte del virus. Se ha establecido la existencia de

dos Enzimas Convertidoras de Angiotensina (ACE por sus siglas en inglés): la ACE-1 y la ACE-2. La ACE-1 es la responsable de la conversión de angiotensina I en angiotensina II y la ACE- 2 es la que cataliza la conversión de angiotensina II en angiotensina (1-7) y la conversión de angiotensina I y angiotensina II en angiotensina (1,9). (Lorenzo-Velázquez, B. 2015)

La asociación entre SARS-CoV con SARS-CoV-2 se ha estudiado mediante los análisis realizados a la proteína S (espiga) que caracteriza a estos dos virus, donde se dejó en claro una similitud importante en estas estructuras transmembranales. La única porción significativamente distinta es un dominio de unión a furina en la proteína S de SARS-CoV-2, el cual se ha especulado podría expandir el tropismo del virus en el cuerpo humano o incrementar la transmisibilidad del virus en comparación del SARS-CoV de 2003 (Walls, A.C. et al. 2020).

Por otro lado, una de las porciones más conservadas de la proteína S, es el dominio de unión a receptor (RBD por sus siglas en inglés Receptor Binding Domain), el cual presenta una afinidad similar (o según reportes, mayor) a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE-2) en comparación con SARS-CoV. (Walls, A.C. et al. 2020) (Tai, W, et al. 2020). Este receptor funcional se encuentra en tejidos, incluyendo

epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, (Li, M 2020) (The Human Protein Atlas, 2020) explicando en gran medida los síntomas presentes en los pacientes con COVID-19.

Adicionalmente las respuestas inmunes innatas y adaptativas pueden inducir una tormenta de citocinas siendo las responsables del daño inmunopatológico en pacientes con infecciones por COVID-19 (Li G. 2020).

### **5. Síndrome de Déficit Respiratorio Agudo y la tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19**

Los exámenes post-mortem realizados a pacientes que fallecieron por COVID-19, muestran que el cuadro clínico de los pacientes culmina con el Síndrome de Déficit Respiratorio Agudo, que es mediado probablemente por la liberación masiva de citocinas.

Se han encontrado altos niveles de varias citocinas proinflamatorias, incluidas IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , en pacientes en estadio avanzado (Huang, C et al. 2020) (Conti, P et al. 2020) lo que respalda la hipótesis de que el inicio del SDRA es impulsado por pro-citocinas inflamatorias, que son responsables de los cambios histológicos. Entre las citosinas proinflamatorias, la IL-6 parece estar

proinflamatorias, incluidas IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , en muy involucrada, como lo indican los niveles constantemente elevados detectados por PCR.

En la fase exudativa alveolar del SDRA, los macrófagos se activan, lo que lleva a la liberación de mediadores proinflamatorios y quimiocinas que promueven la acumulación de neutrófilos y monocitos. Los neutrófilos activados contribuyen aún más a la lesión mediante la liberación de mediadores tóxicos. La lesión resultante conduce a la pérdida de la función de barrera, así como a la inundación intersticial e intraalveolar. (Thomson, T 2017)

En la infección por COVID-19, hay un retraso inicial en la secreción de citocinas y quimiocinas por las células inmunes innatas con el consiguiente aumento de las citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1, IL-1  $\beta$ , CCL2, CCL5 e IFN) por los macrófagos activados y otros linfocitos reclutados. Estas citocinas inducen el reclutamiento y la activación de células inmunes adaptativas como las células T, los neutrófilos y las células NK junto con una mayor producción de citocinas proinflamatorias, lo que provoca una tormenta de citocinas y daños en los tejidos. (Lingeswaran, M., et al. 2020).

La IL-6 es una potente citocina proinflamatoria que desempeña un papel principal en la tormenta

de citocinas en la infección por el COVID-19. La IL-6 es una citocina multifuncional implicada en la formación de células T auxiliares foliculares, la diferenciación de subconjuntos de células Th17 y la generación de células plasmáticas. También se sabe que inhibe IFN- $\gamma$  y, por lo tanto, suprime las células T citotóxicas CD8 + (Velazquez-Salinas, N et al. 2019)

La IL-1 $\beta$  y su familia (IL-18, IL-33) son citocinas importantes que promueven el SDRA y se sabe que aumentan el reclutamiento de células inmunes y la posterior producción de otras citocinas (Tisoncik JR et al. 2020). La señalización del receptor de IL-1 está implicada en el daño inflamatorio del epitelio respiratorio. En un estudio, el perfil diario de tres pacientes con la COVID-19 reveló que la IL-1 presenta cambios significativos en la expresión antes del deterioro de la función respiratoria. Todas las otras citocinas proinflamatorias se indujeron solo después de la aparición de síntomas de disfunción respiratoria. Este breve informe insinúa el papel plausible de la vía IL-1 en la progresión inicial de la inmunopatología pulmonar relacionada con COVID-19 (Ong EZ, et al. 2020)

El SDRA inducido por COVID-19 y la mortalidad pueden estar mediados por otros muchos factores. La alteración de los componentes innatos y adaptativos del sistema inmune en términos de

respuesta amortiguada de células T, neutrofilia y respuesta retardada de IFN tipo 1 juega un papel importante. Además, el aumento de la expresión de granulicina y perforina, el aumento de las citocinas activadas por macrófagos como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  que conducen a la tormenta de citocinas y el aumento del agotamiento de las células T podrían contribuir aún más a la patogénesis molecular. Aproximadamente el 15% de los pacientes que padecen COVID-19 progresan a casos graves críticos con síntomas clínicos de insuficiencia respiratoria que requieren asistencia respiratoria. Una tormenta de citocinas acompaña la transición de la forma leve a grave de la enfermedad en pacientes con COVID-19. (Lingeswaran, M., et al. 2020)

## **6. Protocolos y Estrategias de tratamientos aprobados por Instituciones Internacionales para el tratamiento de COVID-19**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el medicamento antiviral Veklury (remdesivir) para su uso en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores y que pesen al menos 40 kilogramos (aproximadamente 88 libras) para el tratamiento del COVID-19 que

requiera hospitalización.

La aprobación de Veklury fue respaldada por el análisis de datos de la agencia de tres ensayos clínicos controlados aleatorizados que incluyeron pacientes hospitalizados con COVID-19 de leve a grave.

La FDA ha dado autorización de emergencia para la terapia con el plasma de personas convalecientes para tratar pacientes con COVID-19. El plasma de personas convalecientes es sangre donada por personas que se han recuperado de COVID-19. Este plasma se usa para tratar a las personas que están enfermas con COVID-19 e internadas en el hospital.

Dos medicamentos de anticuerpos monoclonales han recibido autorización para uso de emergencia de la FDA. Un medicamento se llama bamlanivimab, y el otro es una combinación de dos anticuerpos, llamados casirivimab e imdevimab. Ambos medicamentos se usan para tratar COVID-19 leve a moderada en personas que están a más alto riesgo de una enfermedad grave a causa de COVID-19.

La FDA autorizó el uso de estos medicamentos contra la malaria en situaciones de emergencia durante la pandemia de COVID-19. Pero la FDA revocó esta autorización cuando el análisis de

datos demostró que estos medicamentos no son efectivos en el tratamiento de la COVID-19. También pueden causar graves problemas cardíacos. (Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. FDA, 2020)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció un gran ensayo global, llamado SOLIDARIDAD, para probar cuatro principales tratamientos contra las infecciones del nuevo coronavirus (COVID-19).

La OMS se está centrando en lo que dice son las cuatro terapias más prometedoras: un compuesto antiviral experimental llamado remdesivir; los medicamentos contra la malaria llamados cloroquina e hidroxicloroquina; una combinación de dos medicamentos contra el VIH, lopinavir y ritonavir; y esa misma combinación más interferón beta, un mensajero del sistema inmune que puede inhabilitar los virus. (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2020)

El remdesivir es el único medicamento que cuenta con autorización de comercialización condicional en la UE para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que necesitan suministro de oxígeno.

La transfusión de plasma de convalecientes a pacientes enfermos puede ayudarles a luchar contra la COVID-19. Las transfusiones de plasma

también se utilizan para la purificación de anticuerpos, con el fin de elaborar un medicamento específico contra la COVID-19 («inmunoglobulina») como alternativa a corto plazo a las vacunas. Este producto se puede inyectar a los pacientes, las personas vulnerables y los trabajadores sanitarios. La eficacia de ambos enfoques se sigue investigando en todo el mundo, en particular en proyectos de investigación de la UE. (Unión Europea, 2020)

### **7. La importancia de las patentes en principios activos recomendados para combatir esta pandemia.**

En el contexto de una pandemia global, la innovación en la industria farmacéutica es una pieza clave para reducir las cifras de infectados y de muertos, esta industria no solo debe enfocarse en conseguir una vacuna para prevenir la enfermedad, sino generar un tratamiento efectivo y seguro para ello, esto a través de la investigación clínica, valiéndose de muchos métodos de desarrollo y síntesis de nuevas moléculas, asimismo también se vale del descubrimiento de nuevas combinaciones con sinergia terapéutica, todos estos avances deben además ser replicables con seguridad para otros laboratorios, estos criterios de calidad y seguridad son garantizados en gran medida por las patentes,

es por esto que juegan un papel tan importante en esta situación. Según la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO por sus siglas en inglés) una patente es un derecho exclusivo que se concede sobre una invención. En términos generales, una patente faculta a su titular a decidir si la invención puede ser utilizada por terceros y, en ese caso, de qué forma. Como contrapartida de ese derecho, en el documento de patente publicado, el titular de la patente pone a disposición del público la información técnica relativa a la invención.

En principio, el titular de la patente goza del derecho exclusivo a impedir que la invención patentada sea explotada comercialmente por terceros. La protección por patente significa que una invención no se puede producir, usar, distribuir con fines comerciales, ni tampoco vender, sin que medie el consentimiento del titular de la patente.

La protección brindada a la invención desarrollada se concede por un período limitado, que suele ser de 20 años a partir de la fecha de presentación de la solicitud. (Organización Mundial de Propiedad Intelectual, 2020)

En la Industria Farmacéutica, para proteger nuevas moléculas y formulaciones se tienen dos tipos de patentes:

Patente de producto. El titular de la patente es el único que tiene la exclusividad de fabricación, ofrecimiento, comercialización, importación y utilización del producto en el país o países en donde la patente ha sido concedida.

Patente de proceso. Es la protección de un procedimiento de obtención de un producto. Este tipo de patente no permite impedir la comercialización, por parte de otra compañía farmacéutica, de un producto original o innovador, obtenido por otro proceso diferente.

Sin embargo; en la práctica encontramos que existen patentes que protegen diferentes aspectos de los productos farmacéuticos, así una clasificación más profunda nos indica diferentes tipos de patentes en el área farmacéutica como son:

1. Patente de molécula, en este caso se protege la invención de una molécula y es la primer patente conocida de un principio activo, a veces se encuentra que una patente de este tipo protege una familia de moléculas al señalar los diferentes sustituyentes en una estructura base, entonces se dice que tenemos una patente tipo Markush, estas patentes pueden incluir además de la molécula la ruta de síntesis y el uso farmacológico.

2. Patente de composición, en este caso se

encuentran las patentes que protegen una serie de formulaciones que tienen un común denominador de comportamiento fisicoquímico.

3. Patentes de segundo uso, son las patentes más controversiales, ya que se incluyen a las patentes que describen un segundo uso no conocido y no evidente de una molécula.

4. Patentes de síntesis, son las patentes asociadas a procesos de síntesis de las moléculas farmacéuticas.

5. Patentes de modificación fisicoquímica, cualquier modificación fisicoquímica que se realiza sobre la molécula con objeto de mejorar algún aspecto farmacotécnico de la molécula y que repercute en un mejor manejo, solubilidad, estabilidad o cualquier propiedad fundamental de la molécula.

6. Patentes de polimorfos, los principios activos farmacéuticos sólidos pueden ser amorfos o cristalinos, los cristalinos tienen una estructura de cristalización específica basada en la celda cristalina unitaria y su crecimiento en una forma específica producen diversas estructuras cristalinas específicas que se caracterizan por diferencias sutiles en punto de fusión, solubilidad, estabilidad y sobre todo biodisponibilidad, los polimorfos se caracterizan de manera analítica mediante estudios de Difractometría de Rayos X,

Calorimetría de Barrido Diferencial y Microscopía Electrónica, debido a la complejidad de la tecnología asociada en el fenómeno de polimorfismo se encuentra un gran número de patentes en este tema por cada molécula farmacéutica.

7. Patentes de sistemas farmacéuticos, son las patentes que protegen un sistema de liberación, estabilidad fármaco-excipiente, sistema de administración o un sistema eficiente de fabricación de un medicamento, estas patentes incluyen sistemas nanométricos de transporte de fármacos.

Las patentes anteriormente descritas pueden superponerse en el tiempo tal como se muestra en la figura siguiente:

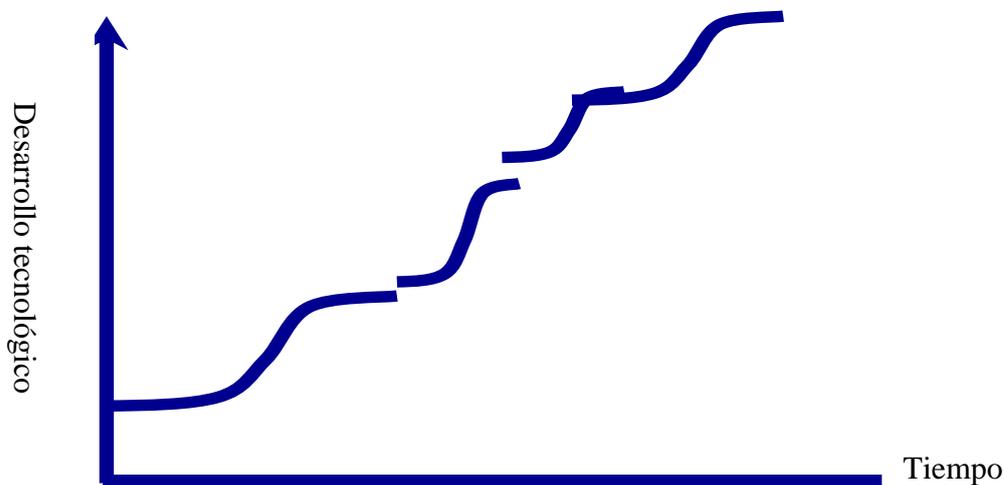


Figura 1. Tipos de Patentes Farmacéuticas y Curva de desarrollo tecnológico S donde se muestra la forma en la cual se superponen las diferentes patentes de un producto farmacéutico, “y” corresponde a el avance dentro del mercado.

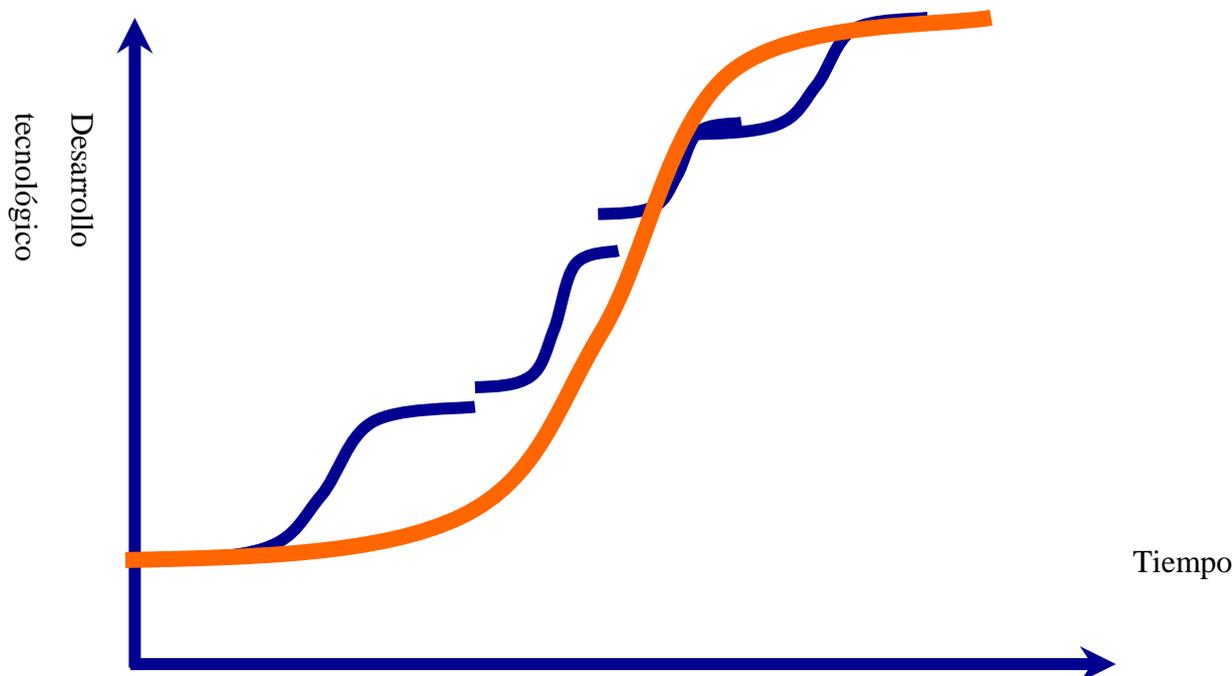


Figura 2. Tipos de Patentes Farmacéuticas y Curva de desarrollo tecnológico S donde se muestra la tendencia (curva en color naranja).

## 8. Estrategias de desarrollo e investigación

Desde el punto de vista estratégico no es conveniente que un investigador farmacéutico invada patentes de cualquier tipo, por el contrario sería deseable que el desarrollo farmacéutico realizado sea capaz de aprobar los exámenes de novedad y de altura inventiva a nivel internacional; por el contrario el investigador deberá conocer profundamente el estado de la

técnica (o estado del arte), es decir la investigación que se realice deberá de no ser publicada antes de la solicitud de patente y no haber sido realizada con anterioridad, en el caso de la infección por Covid19, al tratarse de un nuevo virus puede suceder que la aplicación en el tratamiento de esta enfermedad efectivamente no sea conocido; sin embargo, existen otras patentes que el investigador deberá observar, de tal forma que es

posible en función a lo anterior señalar en cada una de las moléculas investigadas una semaforización de posibilidades de trabajo con ellas sin la invasión de patentes anteriores.

### Metodología

El trabajo se desarrolló en varias etapas. En la primera etapa se recolectó información acerca de la estructura genómica del SARS-CoV-2, los síntomas y diagnóstico, así como las alternativas para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19, con el fin de tener un racional farmacológico para las moléculas que poseen actividad importante en el tratamiento de los problemas asociados con la infección por el virus.

En una segunda etapa se realizó un estudio documental de las propiedades químicas, físicas y farmacológicas de cada uno de los principios activos que previa selección con base en su actividad farmacológica se presentan en este trabajo, asimismo se consideró alguna combinación de dos moléculas debido a que la práctica médica así lo ha realizado; los motivos farmacológicos por los cuales se han seleccionado cada uno de los principios activos, para posteriormente presentar un primer acercamiento a la identificación de las patentes de las moléculas de cada principio activo, así como la determinación del año de presentación de cada

una de las mismas con el fin de conocer la vigencia a la fecha de octubre de 2020, entre las bases utilizadas se encuentra chemical index database, <https://www.drugfuture.com/chemdata/>

En la tercera etapa se realizó una búsqueda en la página del Orange Book de la FDA en la sección de Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, acerca de la existencia de productos con estudios de bioequivalencia así como cuántos de estos medicamentos se localizaron y en que forma farmacéutica se encuentran <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>

Asimismo, se realizó una búsqueda rápida por nombre del principio activo en la base de datos LATIPAT (base de datos ESPACENET latinoamericana, la cual incluye patentes en español y portugués que desde el año 2003 opera con información de las oficinas nacionales de propiedad intelectual-industrial de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, República Dominicana, Uruguay y Venezuela bajo el auspicio de Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI), la Oficina Europea de Patentes (OEP) y la Oficina Española de Patentes y Marcas (OEPM)

<https://lp.espacenet.com/>); en algunos casos específicos en los cuales no se localizó información para algún principio activo en las bases de datos anteriores se procedió a realizar una búsqueda por nombre del principio activo en la base de datos de la Oficina Europea de Patentes a nivel mundial, <https://worldwide.espacenet.com/patent/search>

Para los casos en donde no se localizan patentes de alguno de los principios activos de interés se realizó la búsqueda específica en la Oficina Norteamericana de Patentes y Marcas en la sección de patentes y búsqueda de patentes otorgadas desde 1976, búsqueda rápida <http://patft.uspto.gov/netahtml/PTO/search-bool.html>. Es importante mencionar que las búsquedas se realizaron entre el 1 y el 15 de

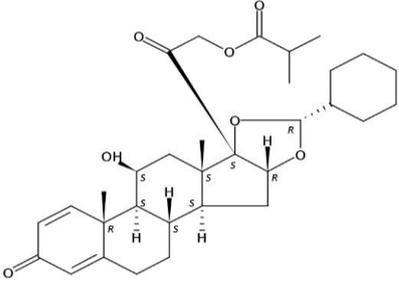
octubre de 2020.

Es importante mencionar que la búsqueda se realiza previamente con la finalidad de tener una opinión rápida para ser tomada en cuenta en el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de COVID-19, sin embargo cuando el proceso de desarrollo se lleva a cabo es necesario realizar una búsqueda profunda de cada una de las moléculas.

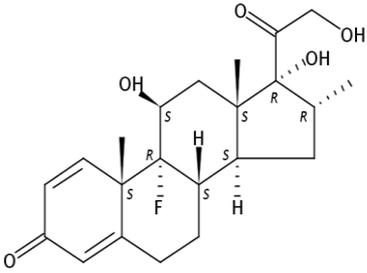
### Resultados

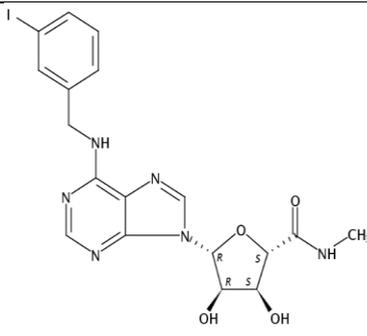
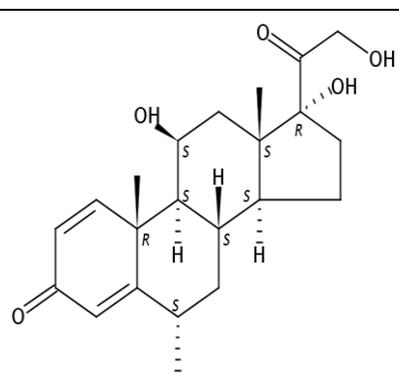
A continuación, se presentan los resultados, obtenidos después de seguir la metodología descrita, en cada cuadro se encuentran Medicamentos analizados, actividad farmacológica principal, su estructura, química, propiedades fisicoquímicas y patente de molécula con su vigencia.

**Cuadro 1.** Medicamentos Antiinflamatorios.

Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patente	Estructura y uso en COVID-19
	La ciclesonida es un profármaco que se hidroliza enzimáticamente a un metabolito farmacológicamente activo, C21-desisobutiril-ciclesonida (des-ciclesonida o RM1). La desciclesonida tiene actividad	Peso molecular 540,69 g/mol Punto de fusión (experimental) Valor: 209-211 ° C Punto de ebullición (previsto)	La patente de molécula es la US 5482934 con fecha de prioridad en 1992, por lo cual esta patente no esta vigente.	

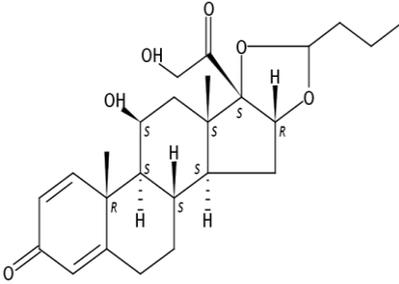
<p><b>Ciclesonida</b></p>	<p>antiinflamatoria con afinidad por el receptor de glucocorticoides que es 120 veces mayor que el compuesto original. Se ha demostrado que los corticosteroides tienen una amplia gama de efectos en múltiples tipos de células (p. Ej., Mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (p. Ej., Histamina, eicosanoides, leucotrienos y citocinas) involucrados en la inflamación alérgica.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Dolor de cabeza, nasofaringitis, epistaxis, dolor de oído, edema facial, urticaria, candidiasis oral, dolor de espalda, dolor extremo, conjuntivitis, infección de las vías respiratorias superiores, gastroenteritis, sinusitis.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad, tratamiento del asma aguda o estado asmático.</p> <p>Precauciones</p> <p>Precaución en infecciones graves activas, Pueden ocurrir infecciones secundarias como resultado del uso prolongado de corticosteroides. Evite la exposición a la varicela o</p>	<p>Valor: <math>665.0 \pm 55.0</math> ° C   Condición: Prensión: 760 Torr Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1,23 \pm 0,1</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensión: 760 Torr pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>14.25 \pm 0.70</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		<p>Uso en COVID-19:</p> <p>Suprime la réplica de MHV-2, de MERS-CoV, de los SARS-CoV, de HCoV-229E, y de SARS-CoV-2, por lo tanto, actúa como antiviral de amplio-espectro contra estas familia de virus.</p>
---------------------------	--	--	--	---

	<p>el sarampión No apto para el tratamiento del asma aguda.</p> <p>- Al cambiar de corticosteroides orales, puede ocurrir broncoespasmo después de la inhalación.</p>			
<p><b>Dexametasona</b></p>	<p>Los corticosteroides se unen al receptor de glucocorticoides, inhiben las señales proinflamatorias y promueven las señales antiinflamatorias. [A187463] La duración de la acción de la dexametasona varía según la ruta. [L10698, L10701, L10704, L10707, L10710, L10713, L10716, L10719, L10722, L10725].</p> <p>Efectos adversos.</p> <p>Reacciones alérgicas: reacción anafilactoide, anafilaxia, angioedema.</p> <p>Contraindicaciones.</p> <p>Infección fúngica sistémica, hipersensibilidad, paludismo cerebral.</p> <p>La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides.</p>	<p>Peso molecular 392,46 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental) Valor: 262-264 ° C</p> <p>Punto de ebullición (previsto) Valor: 568,2 ± 50,0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista) Valor: 1,32 ± 0,1 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto) Valor: 12,13 ± 0,70   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>La patente de molécula es la US 3007923, con prioridad de 1961, esta patente no está vigente.</p>	 <p>Uso en COVID-19: impide la acumulación de células inflamatorias como macrófagos y leucocitos, la fagocitosis, la liberación de enzimas lisosomales y de mediadores de la inflamación. Se utiliza en la etapa de inflamación.</p>

	Precauciones  Usar con precaución en cirrosis, diverticulitis, miastenia gravis, enfermedad ulcerosa péptica, colitis ulcerosa, insuficiencia renal, embarazo.			
<b>Piclidenoson</b>	Conocido como CF-101 es un agonista de adenosido A3 para el tratamiento de una variedad de trastornos autoinmunes inflamatorios, particularmente la artritis reumatoide.	Peso molecular 510,29 g/mol  Densidad (prevista) Valor: 1,98 ± 0,1 g / cm <sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr  pKa (previsto) Valor: 12,72 ± 0,70   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C	La patente de molécula es la US 3007923, con prioridad de 1961, esta patente no está vigente.	
<b>Metilprednisolona</b>	Los corticosteroides se unen al receptor de glucocorticoides, inhiben las señales proinflamatorias y promueven las señales antiinflamatorias.  Efectos adversos:  Acné, supresión suprarrenal, cicatrización tardía de heridas, diabetes mellitus, perforación GI, intolerancia a la glucosa, hepatomegalia, alcalosis	Peso molecular 374,47 g/mol  Punto de fusión (experimental) Valor: 228-237 ° C  Punto de ebullición (previsto) Valor: 571.8 ± 50.0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr	La patente de molécula es la US 3053832 de prioridad 1962 la cual no se encuentra vigente.	
				Uso en COVID-19:  Actúa por medio de la supresión de la

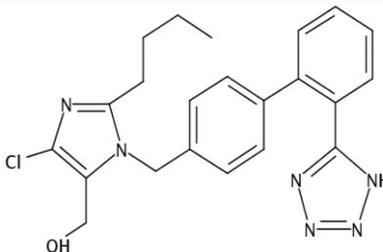
	<p>hipopotasémica. Aumento de transaminasas, Insomnio, irregularidad menstrual, miopatía, neuritis, osteoporosis, úlcera péptica, prurito perianal, Supresión del eje suprarrenal hipofisario, psicosis, incautación, esofagitis ulcerosa, urticaria, vértigo, aumento de peso, pueden ocurrir trastornos tromboembólicos o miopatía. Es posible la cicatrización retardada de heridas.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Infección fúngica sistémica, varicela, queratitis superficial por herpes simple.</p> <p>Precauciones</p> <p>Usar con precaución en cirrosis, diabetes, herpes simple ocular, hipertensión, diverticulitis, después de un infarto de miocardio, enfermedad de la tiroides, trastornos convulsivos, hipotiroidismo, miastenia grave, insuficiencia hepática, enfermedad ulcerosa péptica, osteoporosis, colitis ulcerosa, tendencias psicóticas, infecciones sistémicas no tratadas, insuficiencia renal, embarazo.</p>	<p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1,28 \pm 0,1</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>12,46 \pm 0,70</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		<p>tormenta de citoquinas.</p>
--	--	--	--	--------------------------------

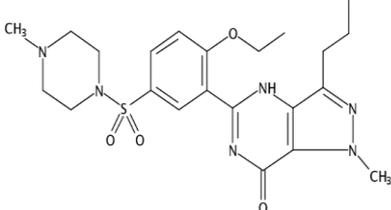
<p><b>Naproxeno</b></p>	<p>Al igual que otros AINE, la actividad farmacológica del naproxeno puede atribuirse a la inhibición de la ciclooxigenasa, que a su vez reduce la síntesis de prostaglandina. en varios tejidos y fluidos, incluido el líquido sinovial, la mucosa gástrica y la sangre.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Dolor abdominal, estreñimiento, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, acidez de estómago, náuseas, edema, sangrado gastrointestinal, perforación GI, ligereza, úlceras gastrointestinales, retención de líquidos, diarrea, estomatitis, diverticulitis, disnea, alteraciones auditivas.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Absoluto: alergia a la aspirina; dolor perioperatorio en el contexto de una cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG)</p> <p>Relativo: trastornos hemorrágicos, retraso del tránsito esofágico, enfermedad hepática, úlcera péptica, insuficiencia renal, estomatitis, embarazo tardío (puede causar el</p>	<p>Peso molecular 230,26 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental) Valor: 152-154 ° C</p> <p>Punto de ebullición (previsto) Valor: 403.9 ± 20.0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (experimental) Valor: 1.24 g / cm<sup>3</sup></p> <p>pKa (previsto) Valor: 4.84 ± 0.30   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>La primera patente de esta molécula es la US3904682 de 1973 de la empresa Syntex, actualmente está vencida.</p>	<div data-bbox="1029 231 1428 388" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Es utilizado ya que aliviaría los síntomas nocturnos y contribuiría a mejorar el sueño. Este efecto es relevante, si se tiene en cuenta la importancia del sueño sobre las defensas inmunológicas. Además, en pacientes con COVID-19, los AINE pueden ser necesarios para mejorar el dolor musculoesquelético.</p>
-------------------------	--	---	--	--

	<p>cierre prematuro del conducto arterioso)</p> <p>Precauciones</p> <p>Tenga precaución en caso de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hipertensión, insuficiencia renal / hepática o asma sensible a la aspirina. Puede aumentar el riesgo de meningitis aséptica, especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico y trastornos mixtos del tejido conectivo.</p> <p>El uso prolongado puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Puede provocar reacciones anafilactoides, incluso en pacientes sin exposición previa a AINE.</p>			
<p><b>Budesónida</b></p>	<p>La budesónida es un glucocorticoide que es una mezcla del epímero 22R y 22S que se usa para tratar afecciones inflamatorias de los pulmones y los intestinos, como asma, EPOC, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Dolor de cabeza, acné, náuseas, infección respiratoria, dolor de espalda, mareo, dolor abdominal, dispepsia, vómitos, fatiga.</p>	<p>Peso molecular: 430,5 g / mol</p> <p>Estado: sólido</p> <p>Color/forma: cristales</p> <p>Punto de fusión: 226°C</p> <p>Solubilidad: En agua , 10.7 mg / L a 25 ° C</p>	<p>La patente de molécula es la DE 2323215 equivalente a la US 3929768 con prioridad en 1973, actualmente son del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Reduce el riesgo de neumonía por CoVID-19 en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Los primeros datos microbiológicos también muestran que estos corticosteroides son eficaces para</p>

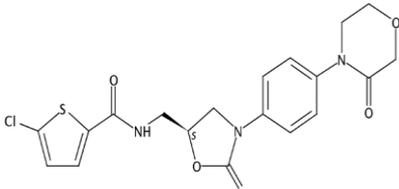
	<p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad.</p> <p>Precauciones</p> <p>Cuando se usa de forma crónica, pueden producirse efectos sistémicos (p. Ej., Hiperlordismo, supresión suprarrenal); los glucocorticosteroides pueden reducir la respuesta del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) al estrés; si los pacientes se someten a cirugía u otras situaciones de estrés, complementar con un glucocorticosteroide sistémico.</p>			<p>ralentizar la tasa de replicación del coronavirus en las células pulmonares.</p>
--	---	--	--	---

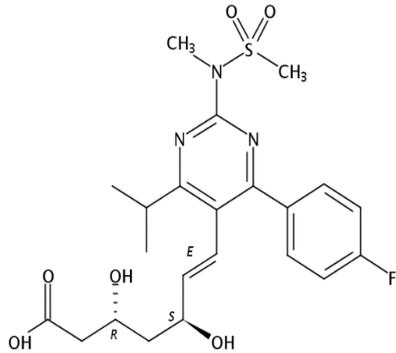
## Cuadro 2. Medicamentos Cardiovasculares

Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patente	Estructura
<p><b>Losartan</b></p>	<p>Losartan es un bloqueador del receptor de angiotensina II que se usa para tratar la hipertensión, la nefropatía diabética y para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular. [A1033, L7423, L7426]</p> <p>Efectos adversos Infección del tracto respiratorio superior, mareos, congestión nasal, dolor de espalda.</p> <p>Contraindicaciones</p>	<p>Peso molecular 422,91 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental) Valor: 184 ° C</p> <p>Punto de ebullición (previsto) Valor: 682.0 ± 65.0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p>	<p>La patente de esta molécula es la EP253310 de prioridad en 1987 otorgada a Du Pont. Actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p>

	<p>Hipersensibilidad, coadministración con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus.</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Suspenda tan pronto como sea posible cuando se detecte un embarazo; El fármaco afecta el sistema renina-angiotensina, provocando oligohidramnios, que puede provocar lesiones fetales o la muerte.</p>	<p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: 1,35 ± 0,1 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: 4.15 ± 0.10   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		<p>Se aloja en los receptores de las células inhibiendo la entrada del virus en la célula.</p>
<p><b>Sildenafil</b></p>	<p>El sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) de los cuerpos cavernosos, donde la PDE5 es la responsable de la degradación del GMPc.</p> <p>Relaja la pared arterial, permitiendo la disminución de la resistencia y presión arteriales. De esta manera, reduce la carga de trabajo del ventrículo derecho del corazón y disminuye la probabilidad de fallo cardíaco asociado a este ventrículo. Dado que la enzima PDE5 se encuentra principalmente en el endotelio del músculo liso de los pulmones y el pene, el fármaco actúa selectivamente en estas dos áreas sin inducir vasodilatación en otras áreas del cuerpo.</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>Peso molecular</p> <p>667,00 g/mol</p> <p>Solubilidad</p> <p>Poco soluble en agua y en metanol. Prácticamente insoluble en hexano.</p> <p>Punto inicial de ebullición e intervalo de ebullición:</p> <p>Valor 185-195 °C</p>	<p>La patente de esta molécula es la EP253310 de prioridad en 1987 otorgada a Du Pont. Actualmente es dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19: mejora de la oxigenación entre los pacientes hospitalizados con COVID19.</p>

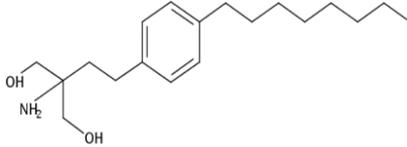
	<p>Dolor de cabeza, enrojecimiento, epistaxis, dispepsia, insomnio, eritema, diarrea, mareos, erupción cutánea.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>Hipersensibilidad, estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGC) (por ejemplo, riociguat); el uso concomitante puede causar hipotensión, Coadministración con nitratos.</p> <p>Coadministración con nitratos (ya sea de forma regular o intermitente) y donantes de óxido nítrico</p> <p>De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE5 sobre la vía del óxido nítrico / monofosfato de guanosina cíclica, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos.</p> <p>No se ha determinado un intervalo de tiempo adecuado después de la dosis de PDE5 para la administración segura de nitratos o donantes de óxido nítrico.</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p><b>Obtiene propiedades vasodilatadoras, lo que resulta en una disminución leve y transitoria de la presión arterial.</b></p>			
--	---	--	--	--

<p><b>Rivaroxaban</b></p>	<p>Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.</p> <p><b>Efectos adversos</b></p> <p>Hematoma, Dolor de espalda, Secreción de heridas, dolor abdominal, mareos, prurito, dolor en las extremidades, insomnio, ansiedad, ampolla, fatiga, espasmo muscular, síncope, espasmo muscular, depresión, sangrado mayor. Fibrilación auricular, profilaxis de TVP, tratamiento de TVP, profilaxis de TEV.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>Hipersensibilidad, sangrado patológico activo, pacientes que han tenido reemplazo de válvula aórtica transcáteter (Tavr).</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Anestesia neuroaxial, el riesgo de eventos trombóticos aumenta con la interrupción prematura. No se ha estudiado la seguridad</p>	<p>Peso molecular 435,88 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental) Valor: 230 ° C</p> <p>Punto de ebullición (previsto) Valor: 732,6 ± 60,0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista) Valor: 1.460 ± 0.06 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto) Valor: 13,36 ± 0,46   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>La patente de esta molécula es la WO 2001/04791, con prioridad en 2000 a nombre de Bayer, será del dominio público próximamente.</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Reduce la generación de trombina y la aparición de un evento tromboembólico venoso (ya sea una trombosis venosa profunda y/o una tromboembolia pulmonar). Además, es conocido que tiene propiedades antiinflamatorias, lo cual puede ayudar en el control de esta enfermedad, en la que se produce un marcado aumento de citocinas proinflamatorias.</p>
---------------------------	---	--	---	--

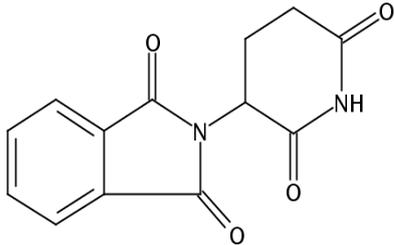
	y eficacia en pacientes con otras válvulas cardíacas protésicas u otros procedimientos valvulares; uso no recomendado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas.			
<b>Rosuvastatina</b>	<p>La rosuvastatina aumenta el nº de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y catabolismo de LDL e inhibe la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el nº total de partículas VLDL y LDL.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Artralgia , faringitis, dolor de cabeza, mialgia , náuseas, astenia, estreñimiento, mareos, artralgia, CPK aumentado, diabetes mellitus, dolor abdominal, ALT aumentado, enfermedad similar a la gripe, ictericia, miopatía, rabdomiólisis.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>Hipersensibilidad, enfermedad hepática activa (incluidas elevaciones persistentes inexplicables de LFT)</p> <p>Embarazo, lactancia</p> <p><b>Precauciones</b></p>	<p>Peso molecular 481,54 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental) Valor: 161.9 ° C</p> <p>Punto de ebullición (previsto) Valor: 745.6 ± 70.0 ° C  </p> <p>Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista) Valor: 1.368 ± 0.06 g / cm<sup>3</sup>  </p> <p>Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto) Valor: 4.25 ± 0.10  </p> <p>Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>La patente de molécula es la US5260440, con prioridad en 1992, actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19: tiene efectos antiinflamatorios directos al reducir la liberación de quimiocinas, las moléculas de adhesión y la modulación de la actividad de las células T y tienen el potencial de prevenir la disfunción endotelial relacionada con el SARS-CoV-2 y pueden reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con COVID-19.</p>

	<p>Pueden producirse efectos adversos cognitivos no graves y reversibles.</p> <p>Aumento de los niveles de glucosa en sangre y hemoglobina glicosilada (HbA1c) informados con la ingesta de estatinas; En algunos casos, estos aumentos pueden superar el umbral para el diagnóstico de diabetes mellitus.</p> <p>Tenga precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de etanol o tienen antecedentes de enfermedad hepática.</p> <p>Interrumpa el tratamiento si durante el tratamiento se produce hepatotoxicidad grave con síntomas clínicos y / o hiperbilirrubinemia o ictericia.</p>			
--	--	--	--	--

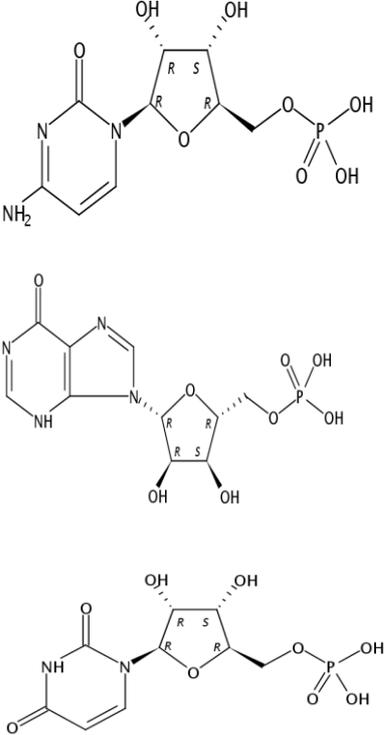
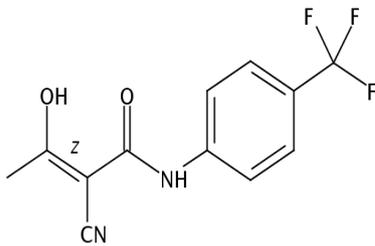
### Cuadro 3. Medicamentos Inmunomoduladores

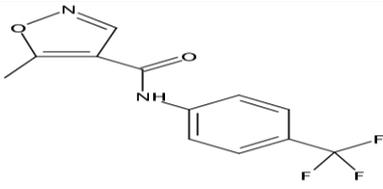
Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patente	Estructura
<p><b>Fingolimod</b></p>	<p>El fingolimod se une al receptor 1 de la esfingosina 1-fosfato (S1P) localizado en los linfocitos, y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica para unirse al receptor S1P1 localizado en las células neuronales del SNC. Al actuar como un</p>	<p>Peso molecular 307,47 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental)</p> <p>Valor: 121-124 °C</p>	<p>La patente de molécula es la US5604229 con prioridad en 1973, actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19: regulador del receptor de esfingosina-1-fosfato</p>

	<p>antagonista funcional del receptor S1P, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos, causando una redistribución y no una disminución de los linfocitos.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Dolor de cabeza , elevaciones de transaminasas hepáticas (ALT / GGT / AST), náuseas, infección viral de influenza, sinusitis, dolor abdominal, diarrea, tos. Dolor de espalda, dolor en una extremidad, Infecciones virales por herpes, disnea, depresión, hipertensión, bronquitis, sinusitis, mareos, linfopenia, hipertensión, migraña, gastroenteritis, disminución de peso, parestesia, infecciones por tiña, bradicardia, visión borrosa, dolor de ojos, alopecia, aumento de los triglicéridos en sangre, papiloma cutáneo, bradicardia, herpes zoster, tiña versicolor , astenia, queratosis actínica, leucopenia, carcinoma de células basales, convulsiones, edema macular.</p> <p>Contraindicaciones</p>	<p>Punto de ebullición (previsto)</p> <p>Valor: 479.5 ± 45.0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: 1.016 ± 0.06 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: 12.20 ± 0.20   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>Fingolimod ( FTY720 ) es un modulador inmunológico eficaz.</p>
--	---	---	---

	<p>Hipersensibilidad; las reacciones observadas incluyen erupción cutánea, urticaria y angioedema al inicio del tratamiento.</p> <p>Antecedentes en los últimos 6 meses de infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, AIT, insuficiencia cardíaca descompensada que requiera hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III / IV.</p> <p>Antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado Mobitz Tipo II o síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento.</p> <p>Intervalo QTc basal <math>\geq 500</math> ms</p> <p>Coadministración con fármacos antiarrítmicos de clase Ia o clase III.</p>			
<b>Talidomida</b>	<p>El efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de la talidomida se explica mediante la inducción en el incremento de la relación linfocitos T CD8/CD4 por disminución de los linfocitos T colaboradores circulantes, además inhibe la producción de</p>	<p>Peso molecular 258,23 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental) Valor: 270 ° C</p> <p>Punto de ebullición (previsto)</p>	<p>La patente de esta molécula es la GB768821 con prioridad en 1954 esta molécula es del dominio público</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p>

	<p>Interleucina 1 y 12, los factores de necrosis tumoral alfa.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Fatiga, Hipocalcemia, Edema, Estreñimiento, Neuropatía sensorial, Disnea, Debilidad muscular, Disminución de leucocitos, Edema periférico, Disminución de neutrófilos, Erupción / descamación, Confusión, Anorexia, Náuseas, Ansiedad / agitación, Temblor, Fiebre, Astenia, Pérdida de peso, Aumento de peso, Trombosis / embolia, Neuropatía-motora, Piel seca, Mareos / aturdimiento, Mialgia, Nivel de conciencia deprimido, Neumonía, Hiperglucemia, Bilirrubina, Artralgia, Trombosis venosa profunda, Sequedad de boca, Parestesia, Ansiedad, Dispepsia.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad</p> <p>El embarazo; altamente teratogénico (incluso una sola dosis)</p>	<p>Valor: 509.7 ± 43.0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: 1.503 ± 0.06 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: 10.70 ± 0.40   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		<p>Puede inhibir eficazmente el linfoma de células NK / T causada por la tormenta de citocinas.</p>
--	--	---	--	---

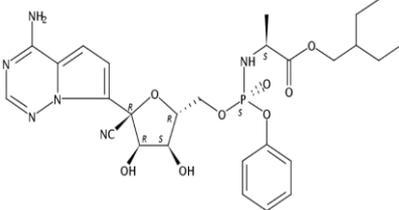
<p><b>Rintatolimod</b></p>	<p>Rintatolimod se une a los receptores Toll-like 3 (TLR-3) y activar los Receptores TLR-3 para respuesta inmune de amplio espectro.</p> <p>Cuando el rintatolimod se une a los receptores TLR-3, el virus no puede hacerlo, y el cuerpo puede reunir sus defensas y lanzar un ataque contra el virus.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Escalofríos, Fiebre, Malestar, Leucopenia, Neutropenia y Leucocitosis.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Síndrome de fatiga crónica</p>	<p>Peso Molecular</p> <p>995.6 g / mol</p>	<p>La patente donde aparece por vez primera esta molécula es la US 7,678,774 con fecha de prioridad en 2007, estará vigente hasta 2027.</p>	 <p>Uso en COVID-19: es un ácido ribonucleico (ARN) bicatenario diseñado para imitar la infección viral al estimular las vías inmunes que normalmente se activan durante la infección viral. La administración de rintatolimod puede activar el sistema inmunológico para limitar la replicación y propagación del virus.</p>
<p><b>Teriflunomida</b></p>	<p>Es un agente inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias que inhibe de forma selectiva y reversible la enzima mitocondrial dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH), necesaria para la síntesis de novo de la pirimidina. Como consecuencia, bloquea la</p>	<p>Peso molecular</p> <p>270,21 g/mol</p> <p>Punto de ebullición (previsto)</p> <p>Valor: 410.8 ± 45.0 ° C  </p> <p>Condición:</p> <p>Prensa: 760 Torr</p>	<p>Esta molécula tiene la patente WO 9117748 equivalente a la US 5494911 de 1991, actualmente esta molécula es del dominio público.</p>	

	<p>proliferación de linfocitos B y T activados que necesitan la síntesis de novo de la pirimidina para expandirse. El mecanismo exacto por el cual teriflunomida ejerce un efecto terapéutico en la EM no se comprende del todo, pero puede estar relacionado con la reducción del número de linfocitos.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Dolor de cabeza, Diarrea, ALT aumentado, Alopecia, Influenza, Náuseas, Parestesia, Fosfatemia.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad al fármaco o cualquiera de los ingredientes inactivos, Insuficiencia hepática grave, El embarazo.</p> <p>Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces, Tratamiento actual con leflunomida.</p>	<p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1.424 \pm 0.06 \text{ g / cm}^3</math>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>5.20 \pm 0.50</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		<p>Uso en COVID-19:</p> <p>Modula la respuesta inmunológica reduciendo selectivamente el nivel de linfocitos T y B activados sin suprimir la respuesta inmunológica completa del cuerpo. Previene una respuesta inmune excesiva mientras mantiene una defensa adecuada contra el virus.</p>
<p><b>Leflunomida</b></p>	<p>El metabolito activo (A771726) inhibe al enzima dihidroorotato deshidrogenasa humana y ejerce una actividad antiproliferativa.</p>	<p>Peso molecular 270,21 g/mol</p> <p>Punto de ebullición (previsto)</p>	<p>Esta molécula fue protegida por la patente DE 2854439 equivalente a la patente US 4284786 en 1980 por la empresa</p>	

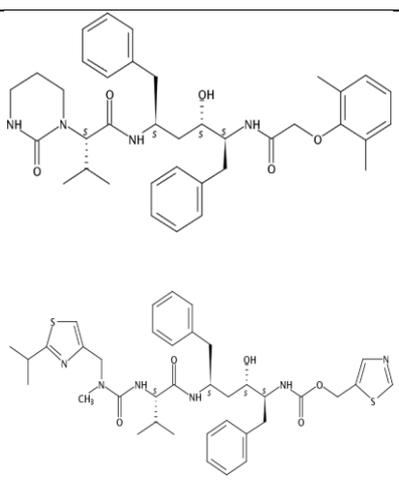
	<p>Efectos adversos</p> <p>Diarrea, Infecciones respiratorias, Alopecia, Hipertensión, Erupción, Náuseas, Bronquitis, Dolor de cabeza, Dolor abdominal, LFT anormales, Lesión accidental, Dolor de espalda, Dispepsia, ITU, Mareos, Infección, Trastorno articular, Prurito, Pérdida de peso, Anorexia, Tos, Gastroenteritis, Faringitis, Estomatitis, Tenosinovitis, Vómitos, Debilidad, Reacción alérgica, Dolor de pecho, Piel seca, Eccema, Dolor, Parestesia, Neumonía, Rinitis, Sinusitis, Sinovitis.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>El embarazo, hipersensibilidad, deficiencia háptica severa, tratamiento actual con teriflunomida.</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Hepatotoxicidad reportada, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas.</p> <p>Riesgo de aumento potencial de malignidad, aumento de la presión arterial informado con la terapia; controlar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y</p>	<p>Valor: <math>289.3 \pm 40.0</math> ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1.392 \pm 0.06</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>11,45 \pm 0,70</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>Hoechst, actualmente es del dominio público.</p>	<p>Uso en COVID-19:</p> <p>El coronavirus usa ácido ribonucleico (ARN), una molécula que contiene información genética que es como un modelo para hacer más copias de sí mismo. La leflunomida inhibe la formación de ARN del coronavirus.</p>
--	---	--	---	--

	<p>periódicamente a partir de entonces.</p> <p>Se informaron casos raros de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); interrumpir la terapia; se recomienda un procedimiento de eliminación de medicamentos.</p> <p>No se recomienda la coadministración de teriflunomida con leflunomida, ya que la leflunomida es el compuesto original de teriflunomida.</p>			
--	--	--	--	--

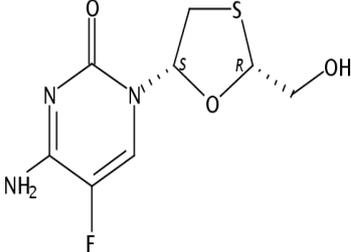
#### Cuadro 4. Medicamentos Antivirales

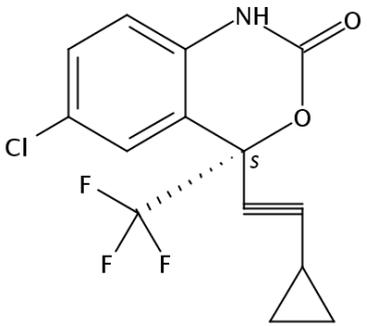
Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patente	Estructura
<b>Remdesivir</b>	<p>Como inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), puede inhibir replicación de múltiples coronavirus en células epiteliales respiratorias. Un estudio reciente informó que remdesivir compite con su contraparte natural ATP. Una vez que remdesivir se agrega a la cadena de crecimiento (posición), no puede causar una parada inmediata. Por el contrario, continuará</p>	<p>Peso molecular 602,58 g/mol</p> <p>Densidad (prevista) Valor: <math>1,47 \pm 0,1</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto) Valor: <math>12,00 \pm 0,70</math>   Condición:</p>	<p>Esta molécula está protegida por la patente WO 2009/132123, con fecha de prioridad 2009, la cual estará vigente hasta el año 2029.</p>	 <p>Uso en COVID-19: Actúa inhibiendo una enzima del virus indispensable para su multiplicación.</p>

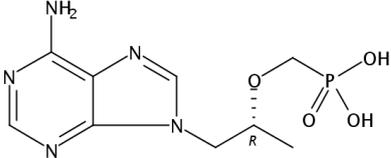
	<p>extendiendo tres más nucleótidos hacia abajo para detener el filamento en la posición (i + 3).</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Disminución de CrCl, Aumento de creatinina, Disminución de la hemoglobina, Aumento de glucosa, Disminución de linfocitos, Aumento del tiempo de protrombina, ALT aumentado, AST aumentado, Náuseas, Aumento de la bilirrubina, Reacciones de hipersensibilidad, Convulsión generalizada, Erupción.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad al fármaco o cualquier ingrediente.</p> <p>Hipersensibilidad, incluidas las reacciones relacionadas con la perfusión observadas durante y después de la administración, Los signos y síntomas pueden incluir hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, hipoxia, fiebre, disnea, sibilancias, angioedema, erupción cutánea, náuseas, diaforesis y escalofríos, Considere reducir la velocidad de infusión</p>	<p>Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		
--	--	--------------------------------------	--	--

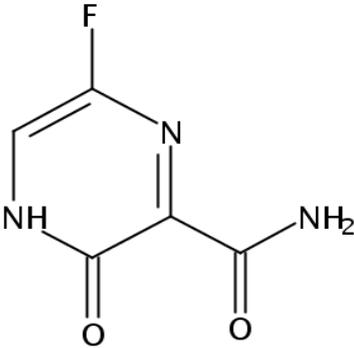
	(hasta 120 minutos) para prevenir potencialmente estos signos y síntomas, Si se produce una reacción clínicamente significativa, suspenda inmediatamente e implemente el tratamiento adecuado.			
<b>Lopinavir/Ritonavir</b>	<p>Esta combinación es inhibidora de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene el corte de la poliproteína gag-pol, dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Diarrea, hiperlipidemia, náuseas, erupción, dolor abdominal, náuseas, ALT aumentado, dolor de cabeza, LFT elevados, debilidad, hiperuricemia, flatulencia, neutropenia, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad a ritonavir, lopinavir, Inductores concomitantes de CYP3A4 y / o sustratos principales.</p> <p>Los fármacos que están contraindicados con lopinavir / ritonavir incluyen agonistas de</p>	<p><b>Lopinavir</b></p> <p>Peso molecular</p> <p>628,80 g/mol</p> <p>Punto de ebullición (previsto)</p> <p>Valor: <math>924.1 \pm 65.0</math> ° C   Condición: Prensas: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1.163 \pm 0.06</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensas: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>13.89 \pm 0.46</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p> <p><b>Ritonavir</b></p> <p>Peso molecular</p> <p>720,94 g/mol</p> <p>Punto de ebullición (previsto)</p>	<p>La patente de molécula del ritonavir es la WO9414436, con prioridad en 1992 actualmente es del dominio público. La patente de la molécula Lopinavir es la WO 9721685 con prioridad de 1997, ambas patentes son del dominio público.</p> <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Lopinavir / ritonavir tienen actividad antiviral contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).</p>	

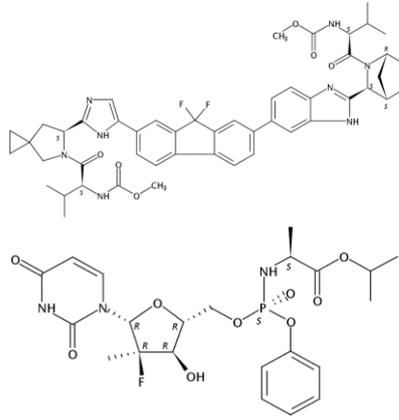
	<p>adrenorreptor alfa1 (p. Ej., Alfuzosina), antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina, dronedarona), rifampicina, lomitapida, voriconazol, erhidroergotina, derivados de erhidrogotinaamina ), cisaprida, hierba de San Juan, lovastatina, simvastatina, lurasidona, ranolazina, pimizida, sildenafil (cuando se usa para HAP), midazolam y triazolam, apalutamida, colchicina, elbasvir / grazoprevir</p> <p>Precauciones</p> <p>Se informó pancreatitis; han ocurrido muertes; suspender la terapia según sea clínicamente apropiado.</p> <p>Riesgo de síndrome de reconstitución inmune si se usa con HAART.</p> <p>Se informó hepatotoxicidad; han ocurrido muertes; controlar la función hepática antes y durante el tratamiento, especialmente en pacientes con enfermedad hepática subyacente, como hepatitis B y hepatitis C, o elevaciones marcadas de las transaminasas.</p>	<p>Valor: <math>947.0 \pm 65.0</math> ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1.239 \pm 0.06</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>11,47 \pm 0,46</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		
--	--	--	--	--

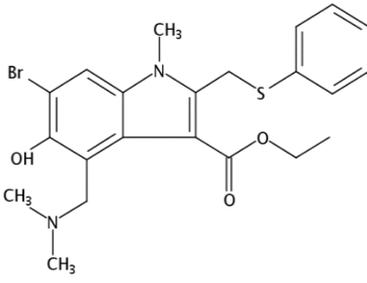
	Pueden producirse elevaciones de colesterol total y triglicéridos; monitorear antes de la terapia y periódicamente a partir de entonces.			
<b>Emtricitabina</b>	<p>Inhibe de forma competitiva la transcriptasa inversa de VIH-1, produciendo la interrupción de la cadena de ADN.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Frecuencias basadas en tratamientos combinados, diarrea, Mareos, dolor de cabeza, insomnio, erupción, astenia, náuseas, rinitis, dolor abdominal, sueños anormales, aumento de CK, aumento de la tos, neuritis, parestesia, síntomas depresivos, dispepsia, vómitos, aumento de triglicéridos, mialgia.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p><b>Hipersensibilidad</b></p> <p>Precauciones</p> <p>Todos los pacientes con VIH-1 deben someterse a pruebas de presencia del virus de la hepatitis B crónica (VHB) antes de iniciar la terapia antirretroviral; seguridad y eficacia de</p>	<p>Peso molecular 247.25 g/mol</p> <p>Punto de ebullición (previsto) Valor: 443.3 ± 55.0 ° C   Condición: Prensión: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista) Valor: 1,82 ± 0,1 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensión: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto) Valor: 13.83 ± 0.10   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>La patente de molécula es la WO 9214743 de prioridad en 1992 fue solicitada por la Emory University actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19: Inhibe la síntesis viral de ARN.</p>

	<p>emtricitabina no establecidas en pacientes coinfectados con VHB y VIH-1; en los pacientes infectados por el VHB y tratados con emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática; La función hepática debe controlarse estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB y suspender el tratamiento; si procede, se puede justificar el inicio de la terapia contra la hepatitis B.</p>			
<p><b>Efavirenz</b></p>	<p>Es un inhibidor no competitivo de transcriptasa inversa del VIH-1.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Aumento del colesterol total, Diarrea, Aumento de HDL, Mareos, Erupción, Fiebre, Depresión, Insomnio, Tos, Vómitos, Ansiedad, Náuseas, Neutropenia, Pruitis, Concentración alterada, Aumento de las transaminasas, Somnolencia, Sueños anormales, Aumento de amilasa, Hiperglucemia, Dispepsia, Dolor</p>	<p>Peso molecular 315,67 g/mol</p> <p>Punto de fusión (experimental) Valor: 139-141 °C</p> <p>Punto de ebullición (previsto) Valor: 340,6 ± 42,0 °C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista) Valor: 1,53 ± 0,1 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20</p>	<p>Este principio activo fue protegido por la patente EP 582455 equivalente a la US 5519021 de prioridad en 1994, fue presentada por la empresa Merck, actualmente está molécula es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19: Inhibe la síntesis viral de ARN.</p>

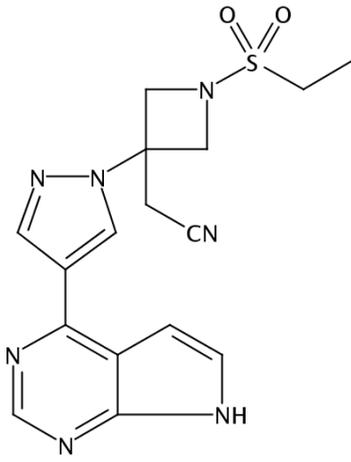
	<p>abdominal, Anorexia, Alucinaciones.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad clínicamente significativa previamente demostrada (p. Ej., Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme o erupciones cutáneas tóxicas).</p> <p>Coadministración de efavirenz con elbasvir y grazoprevir.</p>	<p>° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: 10,24 ± 0,40   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>		
<p><b>Tenofovir</b></p>	<p>El tenofovir disoproxilo se absorbe y transforma al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por</p>	<p>Peso molecular</p> <p>287,21 g/mol</p> <p>Punto de ebullición (previsto)</p> <p>Valor: 616.1 ± 65.0 ° C   Condición: Prensa: 760 Torr</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: 1.79 ± 0.1 g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: 2,36 ± 0,10   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>La patente de molécula es la WO 9804569 equivalente a la US 5922695 con fecha de prioridad en 1998, actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Puede unirse fuertemente al complejo RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) de SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación viral.</p>

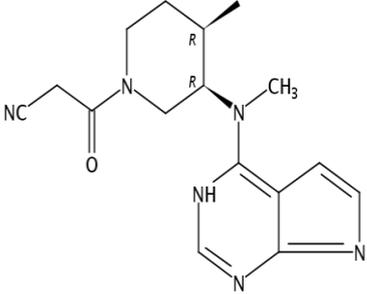
	<p>el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Astenia, Diarrea, Náuseas, Dolor, Anorexia, Depresión, Mialgia, Neuropatía periférica, Dispepsia, Erupción, Dolor de cabeza, Vómitos, Flatulencia, Dolor abdominal, Neutropenia, Aumento de transaminasas.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Ninguna.</p>			
<b>Favipiravir</b>	<p>Favipiravir actúa inhibiendo la acción de la enzima RNA polimerasa, esencial para la replicación del virus. Favipiravir se convierte en ribofuranosil-trifosfato por enzimas celulares, esta sustancia inhibe de forma selectiva la RNA polimerasa de los virus ARN.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Potencial teratogenicidad y embriotoxicidad</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Sinergismo: favipiravir + oseltamivir</p>	<p>Peso molecular</p> <p>157,10 g/mol</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1,78 \pm 0,1</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>8,77 \pm 0,60</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>La patente de molécula es la WO 2000/010569 con prioridad en 1998 actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Tiene la característica de actuar sobre los virus de ARN, incluidos el ébola y los coronavirus, especialmente el coronavirus nuevo (2019-nCoV).</p>

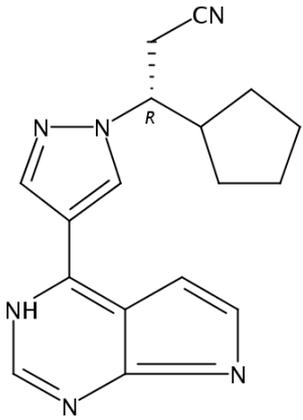
<p><b>Sofosbuvir/Ledispavir</b></p>	<p>El sofosbuvir es un inhibidor pangénico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Astenia, Fatiga, Dolor de cabeza, Tos, Náuseas, Diarrea, Mareos, Disnea, Insomnio, Aumento de bilirrubina, Aumento de lipasa, Mialgia, Irritabilidad.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Si se coadministra con ribavirina, las contraindicaciones de ribavirina también se aplican a este régimen combinado.</p>	<p>Sofosbuvir</p> <p>Peso molecular</p> <p>529,45 g/mol</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1,41 \pm 0,1</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>9.39 \pm 0.10</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p> <p>Ledispavir</p> <p>Peso molecular</p> <p>889.00 g/mol</p> <p>Densidad (prevista)</p> <p>Valor: <math>1,42 \pm 0,1</math> g / cm<sup>3</sup>   Condición: Temperatura: 20 ° C Prensa: 760 Torr</p> <p>pKa (previsto)</p> <p>Valor: <math>11.20 \pm 0.10</math>   Condición: Temperatura más ácida: 25 ° C</p>	<p>Patentes</p> <p>7964580</p> <p>8088368</p> <p>8273341</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Puede unirse fuertemente al complejo RdRp (RNA-dependant RNA polymerase) de SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación viral.</p>
-------------------------------------	--	--	--	---

<p><b>Umifenovir</b></p>	<p>El umifenovir inhibe la fusión de membranas. Umifenovir evita el contacto entre el virus y las células huésped objetivo. Se inhibe la fusión entre la cápside viral y la membrana celular de la célula objetivo. Esto evita la entrada viral a la célula objetivo y, por lo tanto, la protege de la infección.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>En los niños incluyen sensibilización a la droga. Las reacciones alérgicas se limitan a personas con hipersensibilidad.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Ninguna</p>	<p>Peso Molecular</p> <p>477.4 g / mol</p> <p>Solubilidad</p> <p>Se espera que sea poco soluble</p>	<p>La patente de molécula es la RU 2008004 con fecha de prioridad en 1986, actualmente es del dominio público.</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">• HCl</p> <p>Uso en COVID-19:</p> <p>ha demostrado una eficacia positiva en la inhibición de la unión del virus a la célula huésped en COVID-19 de moderado a severo.</p>
--------------------------	---	---	--	---

### Cuadro 5. Medicamentos Inmunosupresores

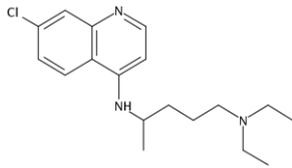
Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patentes	Estructura
<p><b>Baricitinib</b></p>	<p>El baricitinib es un inhibidor biodisponible por vía oral de las Janus quinasas 1 y 2 (JAK1 / 2), con posibles actividades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antineoplásicas. Tras la administración, baricitinib se une a JAK1 / 2, que inhibe la activación de JAK1 / 2 y conduce a la inhibición de los transductores de señal JAK y los activadores de la vía de señalización de transcripción (STAT). Esto disminuye la producción de citocinas</p>	<p>Peso molecular: 371,4 g / mol</p> <p>Punto de ebullición: 707.2 °C</p> <p>Solubilidad en agua prevista: 0,357 mg / ml</p> <p>logP: 1.08</p> <p>pKa (ácido más fuerte): 13,89</p> <p>pKa (básico más fuerte): 3,91</p>	<p>La patente de molécula es la WO 2009/114512, solicitada en 2009, por lo que estará vigente hasta 2029.</p>	<div style="text-align: center;">  </div>

	<p>inflamatorias y puede prevenir una respuesta inflamatoria. Además, baricitinib puede inducir apoptosis y reducir la proliferación de células tumorales que expresan JAK1 / 2. Las quinasas JAK son enzimas intracelulares involucradas en la señalización de citocinas, inflamación, función inmune y hematopoyesis; También están regulados al alza y / o mutados en varios tipos de células tumorales.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Infecciones del tracto respiratorio superior, Náuseas, Aumento de LFT, Elevaciones de plaquetas, Infección por herpes zoster, Acné, Infección por herpes simple, Neutropenia.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Ninguna.</p>			<p>Uso en COVID-19:</p> <p>El baricitinib ejerce un potencial papel para reducir la inflamación sistémica y el daño pulmonar.</p> <p>El baricitinib, además, podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor, al inhibir la AAK1.</p>
<b>Tofacitinib</b>	<p>El tofacitinib es un inhibidor de Janus quinasas (JAK) disponible por vía oral, con actividades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Tras la administración, tofacitinib se une a JAK y evita la activación de los transductores de señal JAK y los activadores de la vía de señalización de transcripción (STAT). Esto puede disminuir la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) -6, -7, -15, -21, interferón alfa y</p>	<p>Sólido cristalino blanco. MP: 199-206 ° C / monocrato de tofacitinib /</p> <p>Peso molecular: 312,37 g / mol</p> <p>Color/forma: espuma amarilla</p> <p>Solubilidad: En agua , 155.1 mg / L a 25 ° C (est)</p> <p>Presión de vapor: 1.32X10<sup>-10</sup> mm Hg a 25 ° C</p>	<p>La patente de esta molécula es la WO 2001/042246 con fecha de solicitud en 2000, actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Suprime la señalización proinflamatoria que puede ser importante desde el punto de vista patogénico para la progresión a una enfermedad pulmonar más</p>

	<p>beta, y puede prevenir tanto una respuesta inflamatoria como el daño inducido por la inflamación causado por ciertas enfermedades inmunológicas. Las quinasas JAK son enzimas intracelulares involucradas en las vías de señalización que afectan la hematopoyesis, la inmunidad y la inflamación.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis, Diarrea, Dolor de cabeza, Hipertensión, Niveles de colesterol elevados, Dolor de cabeza, Infección del tracto respiratorio superior, Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, Erupción, Diarrea, Herpes zoster, Gastroenteritis, Anemia, Náuseas.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Ninguna.</p>	<p>(est)</p> <p>Coefficiente de partición (octanol/agua): 1.808</p> <p>Constante de disociación: pKa1 = 8.46 (ciano); pKa2 = 13.56 (amina secundaria)</p>		<p>grave y al síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) en pacientes con COVID-19.</p>
<p><b>Ruxolitinib</b></p>	<p>Ruxolitinib es un inhibidor de la quinasa asociado a Janus (JAK) biodisponible por vía oral con posibles actividades antineoplásicas e inmunomoduladoras. Ruxolitinib se une e inhibe específicamente a las proteínas tirosina quinasas JAK 1 y 2, lo que puede conducir a una reducción de la inflamación y una inhibición de la proliferación celular. La vía JAK-STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) desempeña un</p>	<p>Color/forma: Aceite incoloro</p> <p>Peso molecular: 306,4 g / mol</p> <p>Solubilidad: Soluble en tampones acuosos con un pH de 1-8, En agua , 100.8 mg / L a 25 ° C</p> <p>Presión de vapor: 1.27X10<sup>-10</sup> mm Hg a 25 ° C</p> <p>Constante de disociación: pKa1 =</p>	<p>La patente de molécula es la WO 2007/070514 con fecha de solicitud 2006, esta patente es del dominio público.</p>	

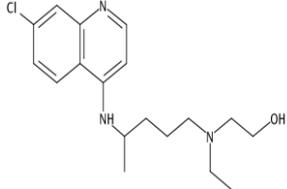
	<p>papel clave en la señalización de muchas citocinas y factores de crecimiento y está implicada en la proliferación celular, el crecimiento, la hematopoyesis y la respuesta inmune; Las quinasas JAK pueden estar reguladas al alza en enfermedades inflamatorias, trastornos mieloproliferativos y diversos tumores malignos.</p> <p>Efectos Adversos</p> <p>Anemia, Trombocitopenia, Aumento de ALT, Moretones, Neutropenia, Mareos, Aumento de AST, Aumento del colesterol, Dolor de cabeza, Anemia, Trombocitopenia, Trombocitopenia, Neutropenia, Infecciones, Edema, Hemorragia, Infecciones, Neutropenia, Fatiga.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Ninguna.</p>	<p>0,91 (imina); pKa2 = 5.51 (imina secundaria); pKa3 = 13.89 (amina secundaria).</p>		<p>Uso en COVID-19:</p> <p>Controla la respuesta inflamatoria desmedida en el síndrome respiratorio agudo severo por COVID-19 y, de esa manera, disminuye la proporción de pacientes que progresan y se agravan.</p>
--	--	---	--	--

### Cuadro 6. Medicamentos Antimaláricos

Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patentes	Estructura
<b>Cloroquina</b>	<p>La cloroquina es una 4-aminoquinolina con actividades antimalariales, antiinflamatorias y potenciales de quimiosensibilización y radiosensibilización. Aunque el mecanismo no se entiende bien, se ha demostrado que la cloroquina inhibe la enzima hem polimerasa parasitaria que convierte el hemo tóxico</p>	<p>Color/forma: POLVO CRISTALINO BLANCO A LIGERAMENTE AMARILLO</p> <p>Peso molecular: 319,9 g / mol</p> <p>Punto de fusión: 87-89.5 °C</p> <p>Solubilidad: muy ligeramente sol</p>	<p>La patente de molécula es la US5229496 con prioridad de 1985, actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p>

	<p>en hemazóina no tóxica, lo que resulta en la acumulación de hemo tóxico dentro del parásito. Este agente también puede interferir con la biosíntesis de ácidos nucleicos. Las posibles actividades quimiosensibilizantes y radiosensibilizantes de la cloroquina en el cáncer pueden estar relacionadas con su inhibición de la autofagia, un mecanismo celular que involucra la degradación lisosómica que minimiza la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) relacionadas con la reoxigenación tumoral y la exposición tumoral a agentes quimioterapéuticos y radiación.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Trastornos oculares: maculopatía, degeneración macular, alteraciones visuales, nictalopía, visión escotomatosa con defectos de campo de los tipos de anillos paracentrales y pericentrales, típicamente escotomas temporales (p. Ej., Dificultad para leer con palabras que tienden a desaparecer, ver la mitad de un objeto, visión borrosa y niebla ante los ojos), opacidades corneales reversibles.</p> <p>Trastornos del sistema inmunológico: urticaria, reacción anafiláctica (p. Ej., Angioedema)</p> <p>Trastornos del oído y del laberinto: sordera de tipo nervioso, tinnitus,</p>	<p>en agua ; sol en ácidos dil, cloroformo , éter</p> <p>pka: 10,1</p>		<p>Provoca acidificación endosómica alterada, así como la alteración de la glicosilación del ACE2.</p>
--	---	--	--	--

	<p>disminución de la audición en pacientes con daño auditivo preexistente.</p> <p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: trastornos sensoriomotores, miopatía o neuromiopatía del músculo esquelético, depresión de los reflejos tendinosos, conducción nerviosa anormal.</p> <p>Trastornos gastrointestinales: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales.</p> <p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, erupciones cutáneas pleomórficas, cambios en la pigmentación de la piel y mucosas, erupciones similares al liquen plano, prurito, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), fotosensibilidad, caída del cabello.</p> <p>Contraindicaciones</p> <p>Hipersensibilidad a la cloroquina, 4-aminoquinolonas</p> <p>Psoriasis, porfiria, cambios en la retina o el campo visual.</p> <p>Precauciones</p> <p>Pueden producirse trastornos extrapiramidales agudos; Las reacciones generalmente se resuelven después de la</p>			
--	---	--	--	--

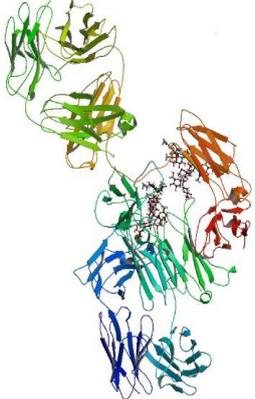
	<p>interrupción del tratamiento y /o el tratamiento sintomático.</p> <p>No es efectivo en la mayoría de las áreas; Los CDC recomiendan mefloquina o atovacuona / proguanil; consulte la información del viajero de los CDC para obtener recomendaciones específicas para la región</p> <p>Puede causar hemólisis en la deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (G-6-PD); Puede ser necesario un control de la sangre ya que puede ocurrir anemia hemolítica, en particular en asociación con otros medicamentos que causan hemólisis.</p> <p>Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas; no hay datos suficientes en humanos para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.</p>			
<p><b>Hidroxicloroquina</b></p>	<p>La hidroxiclороquina es una 4-aminoquinolina con actividades inmunosupresoras, antiautofágicas y antipalúdicas. Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso, la hidroxiclороquina puede suprimir la función inmune al interferir con el procesamiento y la presentación de antígenos y la producción de citocinas. Como agente lisosomotrópico, la</p>	<p>Estado: Sólido</p> <p>Peso molecular: 335,9 g / mol</p> <p>Punto de fusión: 90.0 ° C</p> <p>Solubilidad: 2,61e-02 g / L</p> <p>Pka: 9.67</p>	<p>La patente de molécula es la norteamericana US25446658 con prioridad en 1951, es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>INTERFIERE con la replicación del SARS-nCov-2.</p>

	<p>hidroxicloroquina eleva el pH intralisosómico, lo que perjudica la degradación de la proteína autofágica; La acumulación mediada por hidroxicloroquina de autofagosomas ineficaces puede provocar la muerte celular en células tumorales que dependen de la autofagia para la supervivencia. Además, este agente es altamente activo contra las formas eritrocíticas de <i>P. vivax</i> y <i>malariae</i> y la mayoría de las cepas de <i>P. falciparum</i>, pero no contra los gametocitos de <i>P. falciparum</i>.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático: insuficiencia de la médula ósea, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia y trombocitopenia; hemólisis reportada en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD)</p> <p>Trastornos cardíacos: miocardiopatía, prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares y torsade de pointes.</p> <p>Trastornos del oído y del laberinto: vértigo, tinnitus, nistagmo, sordera nerviosa, sordera.</p> <p>Trastornos oculares: retinopatía irreversible con cambios de pigmentación retiniana (apariencia de ojo de buey), defectos del campo visual (escotomas paracentrales) y alteraciones</p>			
--	---	--	--	--

	<p>visuales (agudeza visual), maculopatías (degeneración macular), disminución de la adaptación a la oscuridad, anomalías en la visión de los colores, cambios en la córnea (edema y opacidades ) incluido el depósito de fármaco en la córnea con o sin síntomas acompañantes (halo alrededor de las luces, fotofobia, visión borrosa)</p> <p>Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.</p> <p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga.</p> <p>Trastornos hepato biliares: pruebas de función hepática anormales, insuficiencia hepática aguda.</p> <p>Trastornos del sistema inmunológico: urticaria, angioedema, broncoespasmo.</p> <p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, hipoglucemia, porfiria, disminución de peso.</p> <p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Trastorno sensoriomotor, miopatía o neuromiopatía del músculo esquelético que produce debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales, depresión de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.</p> <p>Contraindicaciones</p>			
--	---	--	--	--

	<p>Hipersensibilidad a los derivados de 4-aminoquinolina</p> <p>Precauciones</p> <p>No es eficaz contra cepas de <i>P. falciparum</i> resistentes a la cloroquina</p> <p>Se ha informado de miopatía o neuropatía del músculo esquelético que conduce a debilidad progresiva y atrofia de los grupos de músculos proximales, reflejos tendinosos deprimidos y conducción nerviosa anormal.</p>			
--	--	--	--	--

### Cuadro 7. Anticuerpos monoclonales

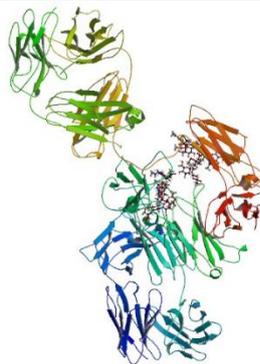
Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patentes	Estructura
<p><b>Nivolumab</b></p>	<p>Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.</p> <p>Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>AST aumentado, Hiperonatremia, Aumento de la fosfatasa alcalina, Erupción, Prurito, Tos,</p>	<p>Peso medio proteico: 143597.3811 Da</p> <p>Punto de fusión: 80-90 °C (basado en propiedades de IgG)</p> <p>Punto de ebullición: Los dominios Fab y Fc se desnaturalizan a 60 y 70 °C respectivamente</p> <p>Solubilidad en agua: 50 mg / ml</p> <p>Punto isoeléctrico: 6.1-8.5</p> <p>Secuencias:</p>	<p>La patente de molécula es la WO 2006/121168, con prioridad en 2006, actualmente del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Se utiliza en inmunoestimulación, en individuos obesos hospitalizados en riesgo de evolucionar hacia formas graves de infección por COVID-19.</p>

	<p>ALT aumentado, Hiperpotasemia, Fatiga, Linfopenia, Disnea, hiponatremia, Dolor musculoesquelético, Tos, Náuseas, Aumenta la creatinina, Hipercalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, Vómitos, astenia, Hipocalcemia, hiperpotasemia, diarrea, Edema, pirexia, Dolor abdominal, erupción cutánea, aumento de AST, Aumento de fosfatasa alcalina, trombocitopenia, Dolor de pecho, artralgia, disminución del apetito y peso, ALT aumentado.</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Pueden producirse reacciones graves relacionadas con la perfusión; suspender en pacientes con reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales</p> <p>La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) mortal o grave puede ocurrir en pacientes que reciben un anticuerpo bloqueador del receptor CTLA-4 antes o después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH); vigilar de cerca la evidencia de EICH e intervenir con prontitud; considerar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un</p>	<p>Secuencia de cadena pesada</p> <p>QVQLVESGGGV VQPGRSLRLDC KASGITFSNSG MHWVR</p> <p>QAPGKGLEWV AVIWYDGSKRY YADSVKGRFTIS RDNSK</p> <p>NTLFLQMNSLR AEDTAVYYCAT NDDYWGGQTL VTVSSA</p> <p>STKGPSVFPLAP CSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEP VTV</p> <p>SWNSGALTSGV HTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPS SSLG</p> <p>TKTYTCNVDPK PSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPA PEFL</p> <p>GGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSQED PEV</p> <p>QFNWYVDGVE VHNAKTKPREE QFNSTYRVVSV LTVLHQ</p> <p>DWLNQKEYKC KVSNGKLPSSIE KTISKAKGQPR EPQVY</p> <p>TLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWES NGQP</p>		
--	---	---	--	--

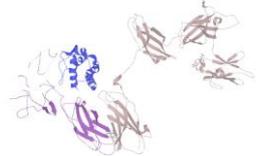
	<p>anticuerpo bloqueante del receptor CTLA-4 después de un TCMH alogénico</p> <p>Puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.</p> <p>Cuando se usa en combinación con ipilimumab, consulte la información de prescripción para obtener información adicional sobre el riesgo que se aplica al tratamiento de uso combinado.</p>	<p>ENNYKTPPVL DSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSC</p> <p>SVMHEALHNH YTQKSLSLSLG K</p> <p>Secuencia de cadenas ligeras</p> <p>EIVLTQSPATLS LSPGERATLSCR ASQSVSSYLAW YQ</p> <p>QKPGQAPRLLI YDASNRTGIP ARFSGSGSGTD FTLT</p> <p>ISSLEPEDFAVY YCQQSSNWPRT FGQGTKVEIKR TVA</p> <p>APSVFIFPPSDE QLKSGTASVVC LLNNFYBREAK VQW</p> <p>KVDNALQSGNS QESVTEQDSKD STYLSSTLTLS KAD</p> <p>YEKHKVYACE VTHQGLSSPVT KSFNRGEC</p>		
--	--	--	--	--

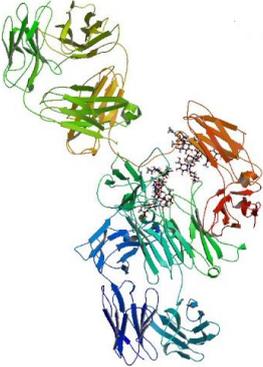
<p><b>Adalimumab</b></p>	<p>Adalimumab se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluidos cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Dolor en el lugar de la inyección, Infección del tracto respiratorio superior, aumento de creatina fosfoquinasa, dolor de cabeza, erupción, sinusitis, náuseas, infección del tracto urinario (ITU), dolor abdominal, síndrome de gripe, hiperlipidemia, dolor de espalda, hipercolesterolemia, hematuria, hipertensión, aumento de la fosfatasa alcalina, reacciones alérgicas, trastorno hematológico (leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica).</p>	<p>Peso medio proteico: 144190,3 Da</p> <p>Punto isoeléctrico: 8.25</p> <p>Hidrofobicidad: -0,441</p> <p>Punto de fusión (°C): N / A</p> <p>Secuencias:</p> <p>Cadena ligera de adalimumab:</p> <p>DIQMTQSPSSLS ASVGDRVITC RASQGIRNYLA WYQQ</p> <p>KPGKAPKLLIY AASTLQSGVPS RFSGSGSGTDFT LTIS</p> <p>SLQPEDVATYY CQRYNRAPYTF GQGTKVEIKRT VAAPS</p> <p>VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDN</p> <p>ALQSGNSQESV TEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADY EKHK</p> <p>VYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGE C</p> <p>Cadena pesada de adalimumab:</p> <p>EVQLVESGGGL VQPGRSLRLSC</p>	<p>La patente de molécula de este producto es la US 6090382, que tiene fecha de prioridad en 1997, por lo que venció en 2017.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Modula el síndrome de tormenta de citocinas (CSS).</p>
--------------------------	--	--	---	---

		AASGFTFDDYA MHWVRQ  APGKGLEWVSA ITWNSGHIDYA DSVEGRFTISR NAKNS  LYLQMNSLRAE DTAVYYCAKVS YLSTASSLDYW GQGTLV  TVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPE  PVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVV TVPSS  SLGTQTYICNV NHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTH TCPPCP  APELLGGPSVFL FPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVD VSHE  DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTV  LHQDWLNGKE YKCKVSNKALP APIEKTISKAKG QPREPQ  VYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEW ESNGQ  PENNYKTPPV LDSGDGFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSC		
--	--	---	--	--

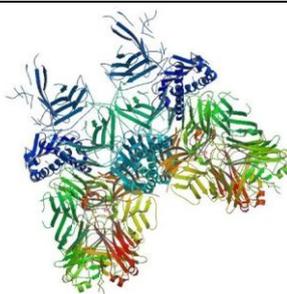
		SVMHEALHNNH YTQKSLSLSPG K		
<b>Bevacizumab</b>	<p>Se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la unión a sus receptores. Al neutralizar la actividad biológica se reduce la vascularización del tumor.</p> <p>Efectos adversos Fatiga, náuseas, artralgia, diarrea, dolor de cabeza, hipertensión, epistaxis, disnea, estomatitis, dolor en las extremidades, debilidad muscular, disartria.</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Los productos de bevacizumab pueden provocar una hemorragia menor, más comúnmente epistaxis de grado 1; y eventos hemorrágicos graves y en algunos casos fatales.</p> <p>Eventos tromboembólicos arteriales (ATE) graves, a veces fatales, que incluyen infarto cerebral, ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio, angina y una variedad de otros ATE; suspender el bevacizumab por TEA grave. Aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos (TEV) informado en pacientes</p>	<p>Peso medio proteico: 149000.0 Da</p> <p>Punto de fusión: 61 ° C (fragmento FAB), 71 ° C (mAb completo)</p> <p>Punto isoeléctrico: N / A</p> <p>Hidrofobicidad: N / A</p> <p>Secuencias:</p> <p>Cadena ligera de bevacizumab</p> <p>DIQMTQSPSSLS ASVGDRTITCS ASQDISNYLNW YQQ</p> <p>KPGKAPKVLII FTSSLHSGVPSR FSGSGSGTDFTL TIS</p> <p>SLQPEDFATYY CQQYSTVPWTF GQGTVKVEIKRT VAAPS</p> <p>VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDN</p> <p>ALQSGNSQESV TEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADY EKHK</p> <p>VYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGE C</p>	<p>La patente de este principio activo es la WO 9845331 con prioridad en 1998 por lo cual es actualmente del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Modulan la autofagia, promueven otros mecanismos efectores inmunes y la producción de péptidos antimicrobianos.</p>

	<p>tratadas con bevacizumab por cáncer de cuello uterino; suspender el bevacizumab para la TEV potencialmente mortal.</p> <p>Controle la presión arterial y trate la hipertensión; mayor riesgo de hipertensión grave; suspender temporalmente el tratamiento; suspender si hay crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.</p> <p>El aumento del riesgo relativo de insuficiencia cardíaca se ha asociado con la terapia.</p>	<p>Cadena pesada de bevacizumab</p> <p>EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGYTFTNYG MNVWR</p> <p>QAPGKGLEWV GWINTYTGEPT YAADFKRRFTF SLDTSK</p> <p>STAYLQMNSLR AEDTAVYYCA KYPHYYGSSH WYFDVWG</p> <p>QGLTLTVSSAS TKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAAL GCLV</p> <p>KDYFPEPVTVS WNSGALTSGVH TFPAVLQSSGL YSLSS VVTVPSSSLGT QTYICNVNHKP SNTKVDKKVEP KSCDK</p> <p>THTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPE VT</p> <p>CVVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNS</p> <p>TYRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALPA PIEKTI</p> <p>SKAKGQPREPQ VYTLPPSREEM</p>		
--	--	--	--	--

		TKNQVSLTCLV KGFYP  SDIAVEWESNG QPENNYKTPP VLDSGDGSFFLYS KLTV  DKSRWQQGNV FSCSVMHEALH NHYTQKSLSL PGK		
<b>Mavrilimumab</b>	<p>Es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos humanos (GM-CSF-R). El anticuerpo monoclonal se dirige al receptor alfa del factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSFR<math>\alpha</math>) e inhibe la señalización del factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF).</p> <p>GM-CSF es un factor de crecimiento clave y una citocina que puede gobernar el desarrollo y la función de las células dendríticas, monocitos, macrófagos y granulocitos (p. Ej., Neutrófilos, basófilos y eosinófilos).</p>	<p>Peso medio proteico: 143200 Da</p> <p>Punto isoeléctrico: N / A</p> <p>Hidrofobicidad: N / A</p> <p>Punto de fusión: N / A</p>	<p>La patente de molécula es la WO 2007/110631 con prioridad en 2007, actualmente esta molécula es del dominio público</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Es un anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor <math>\alpha</math> del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). GM-CSF es una citoquina inmunorreguladora con un papel fundamental en la iniciación y perpetuación de enfermedades inflamatorias.</p>

<p><b>Tocilizumab</b></p>	<p>Se une a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-Rm) e inhibe la señalización mediada por ambos.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Reacciones en el lugar de la inyección subcutánea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor de cabeza, hipertensión, ALT aumentado, bronquitis, erupción, mareos, ulceración de la boca, dolor abdominal superior, gastritis, herpes simple oral, estomatitis, úlcera gástrica, aumento de peso, aumento de la bilirrubina total, leucopenia, edema periférico, disnea, tos, conjuntivitis.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>Hipersensibilidad</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Riesgo de infecciones graves (consulte Advertencias de recuadro negro)</p> <p>No administrar a pacientes con infección activa, incluidas infecciones localizadas; considerar el riesgo versus los beneficios antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o</p>	<p>Peso medio proteico: 148000.0 Da</p> <p>Punto isoeléctrico: N / A</p> <p>Hidrofobicidad: N / A</p> <p>Punto de fusión: N / A</p> <p>Secuencias:</p> <p>Cadena ligera de tocilizumab:</p> <p>DIQMTQSPSSLS ASVGDRTVITC RASQDISSYLN WYQQ</p> <p>KPGKAPKLLIY YTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDFT FTIS</p> <p>SLQPEDIATYYC QQGNTLPYTFG QGTVKVEIKRTV AAPS</p> <p>VFIFPPSDEQLK SGTASVCLLN NFYPREAKVQ WKVDN</p> <p>ALQSGNSQESV TEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADY EKHK</p> <p>VYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGE C</p> <p>Tocilizumab de cadena pesada:</p> <p>QVQLQESGPGGL VRPSQTLSTCT</p>	<p>La patente de molécula es la WO 9219759; con prioridad de 1992 actualmente del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Modula el síndrome de tormenta de citocinas (CSS).</p>
---------------------------	--	---	--	---

	<p>recurrente, que han estado expuestos a la tuberculosis, con antecedentes de infección grave u oportunista, que han residido o viajado en áreas de tuberculosis o micosis endémicas, o con condiciones subyacentes que puede predisponerlos a la infección.</p>	<p>VSGYSITSDHA WSWVR</p> <p>QPPGRGLEWIG YISYSGITTYNP SLKSRVTMLRD TSKNQ</p> <p>FSLRLSSVTAAD TAVYYCARSLA RTTAMDYWGQ GSLVTV</p> <p>SSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYF PEPV</p> <p>TVSWNSGALTS GVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVT VPSSSL</p> <p>GTQTYICNVNH KPSNTKVDKKV EPKSCDKTHC PPCPAP</p> <p>ELGGPSVFLFP PKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVS HEDP</p> <p>EVKFNWYVDG VEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVV SVLTVLH</p> <p>QDWLNGKEYK CKVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVY</p> <p>TLPPSREEMTK NQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWES NGQPE</p> <p>NNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSV</p>		
--	---	--	--	--

		MHEALHNHYT QKSLSLSPG		
<b>Sarilumab</b>	<p>Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano (subtipo IgG1) que se une específicamente a los receptores IL-6 (IL-6R) tanto solubles como unidos a membrana, e inhibe la transmisión de señales mediadas por IL-6 lo que implica a la glicoproteína 130 transductora de señales (gp130), de distribución ubicua y al transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT-3).</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Neutropenia, Eritema en el lugar de la inyección, Prurito en el lugar de la inyección, Infección del tracto respiratorio superior, Infección del tracto urinario, Hipertrigliceridemia, Leucopenia, Disminución del recuento de plaquetas.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>Hipersensibilidad documentada al fármaco o ingredientes inactivos</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Se han informado infecciones graves y, a veces, mortales debido a bacterias, micobacterias,</p>	<p>Peso medio proteico: 150000.0 Da (143900 Da en ausencia de N-glicosilación en cadenas pesadas (Asn296))</p> <p>Punto de fusión: 69 ° C (transición de punto medio), 80 ° C (IgG1 completa).</p> <p>Punto isoeléctrico: 6,6 - 7,2</p> <p>Hidrofobicidad: N / A</p> <p>Secuencias:</p> <p>Cadena pesada</p> <p>EVQLVESGGGL VQPGRSLRLSC AASRFTFDDYA MHWVR</p> <p>QAPGKGLEWVS GISWNSGRIGY ADSVKGRFTISR DNAE</p> <p>NSLFLQMNGLR AEDTALYYCAK GRDSFDIWGQG TMVTV</p> <p>SSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYF PEP</p> <p>VTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQ SSGLYSLSVVT VPSS</p>	<p>La patente de molécula es la WO 2007/143168 de prioridad 2007, actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Se utiliza como un anticuerpo monoclonal humano que se une a receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana para inhibir la señalización de IL-6.</p>

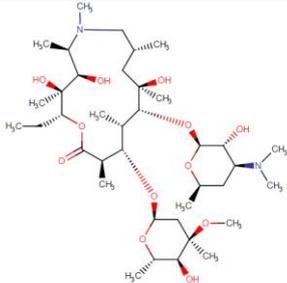
	<p>hongos invasores, virus u otros patógenos oportunistas (ver Advertencias de recuadro negro).</p> <p>Perforaciones GI reportadas en estudios clínicos, principalmente como complicaciones de diverticulitis; El riesgo de perforación gastrointestinal puede aumentar con diverticulitis concurrente o con el uso concomitante de AINE o corticosteroides.</p> <p>La inmunosupresión puede resultar en un mayor riesgo de neoplasias malignas.</p>	<p>SLGTQTYICNV NHKPSNTKV KVEPKSCDK TCPPC</p> <p>PAPPELLGGPSV LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVS</p> <p>HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNST YRVVSV</p> <p>LTVLHQDWLN GKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISK AKGQP</p> <p>REPQVYTLPPSR DELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIA VEW</p> <p>ESNGQPENNYK TPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKS RWQQ</p> <p>GNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSL SLSPGK</p> <p>Cadena ligera</p> <p>DIQMTQSPSSVS ASVGDRTITC RASQGISSWLA WYQQ</p> <p>KPGKAPKLLIY GASSLESGVPSR FSGSGSGTDFTL TIS</p>		
--	--	--	--	--

<p><b>Siltuximab</b></p>	<p>Anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con las formas solubles de la IL-6 humana. Siltuximab impide la unión de la IL-6 humana tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6 (IL-6R), inhibiendo así la formación del complejo hexamérico de señalización con gp130 en la superficie de la célula.</p> <p>Efectos adversos Prurito, erupción, edema, infección del tracto respiratorio superior, aumento de peso, dolor/distensión abdominal, hiperuricemia, trombocitopenia, infección del tracto respiratorio inferior, estreñimiento, dolor orofaríngeo, insuficiencia renal, dolor de cabeza, hipertrigliceridemia, hipertensión, hipercolesterolemia, hiperpigmentación cutánea, eccema, psoriasis, piel seca, disminución del apetito, deshidratación.</p> <p><b>Contraindicaciones</b> Hipersensibilidad severa</p> <p><b>Precauciones</b></p>	<p>Peso medio proteico: 145000.0 Da</p> <p>Punto isoeléctrico: N / A</p> <p>Hidrofobicidad: N / A</p> <p>Punto de fusión: N / A</p> <p>Secuencias:</p> <p>Secuencia de cadena pesada</p> <p>EVQLVESGGKL LKPGGSLKLS AASGFTFSSFA MSWFR</p> <p>QSPEKRLEWVA EISSGGSYTYYP DTVTGRFTISR NAK</p> <p>NTLYLEMSSLR SEDTAMYYP GLWGYALDY WGQGT</p> <p>VTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVK DYF</p> <p>PEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTV</p> <p>PSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDK THTC</p> <p>PPCPAPPELLGGP SVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCV VV</p>	<p>La patente de molécula es la WO 2004/039826 con prioridad en 2002, será del dominio público en 2022.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>bloquea la vía de la interleucina-6 y la vía de la interleucina-1 para mejorar la oxigenación y el resultado a corto y largo plazo de COVID-19. Pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica aguda y síndrome de liberación de citocinas sistémicas.</p>
--------------------------	---	--	---	--

	<p>No administrar a pacientes con infecciones graves hasta que la infección se resuelva; Puede enmascarar signos y síntomas de inflamación aguda, incluida la supresión de la fiebre y de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva.</p> <p>Vigile de cerca las infecciones; instituir una terapia antiinfecciosa inmediata y no administrar más terapia con siltuximab hasta que la infección se resuelva.</p> <p>No administrar vacunas vivas a pacientes o bebés nacidos de pacientes que reciben medicamentos porque la inhibición de IL-6 puede interferir con la respuesta inmune normal a nuevos antígenos.</p> <p>Detenga la infusión si aparecen signos de anafilaxia; si la reacción es leve o moderada, puede reiniciarse con una velocidad de perfusión más baja; considere la premedicación con antihistamínicos, acetaminofén y corticosteroides; suspender si la infusión no se tolera después de estas intervenciones.</p>	<p>DVSHEDPEVKF          NWYVDGVEVH          NAKTKPREEQY          NSTYRV</p> <p>VSVLTVLHQD          WLNGKEYKCK          VSNKALPAPIEK          TISKAK</p> <p>GQPREPQVYTL          PPSRDELTKNQ          VSLTCLVKGFY          PSDIA</p> <p>VEWESNGQPEN          NYKTTTPVLDS          DGSFFLYSKLT          VDKSR</p> <p>WQQGNVFSCSV          MHEALHNHYT          QKSLSLSPGK</p> <p>Secuencia de cadenas ligeras</p> <p>QIVLIQSPAIMS          ASPGEKVTMTC          SASSSVSYMYW          YQQK</p> <p>PGSSPRLLIYDT          SNLASGVPVRF          SGSGSGTSYSLT          ISR</p> <p>MEAEDAATYY          CQQWSGYPTYF          GGGTKLEIKRT          VAAPSV</p> <p>FIFPPSDEQLKS          GTASVVCLLNN          FYPREAKVQW          KVDNA</p> <p>LQSGNSQESVT          EQDSKDSTYSL</p>		
--	---	--	--	--

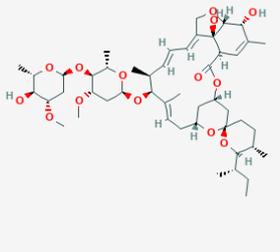
		SSTLTLSKADYE KHKV  YACEVTHQGLS SPVTKSFNRGE C		
--	--	---	--	--

### Cuadro 8. Medicamentos Antibióticos

Molécula	Propiedades farmacológicas	Propiedades fisicoquímicas	Patentes	Estructura
<b>Azitromicina</b>	<p>Para replicarse, las bacterias requieren un proceso específico de síntesis de proteínas, habilitado por proteínas ribosomales. La azitromicina se une al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S bacteriana. Detiene la síntesis de proteínas bacterianas inhibiendo el paso de transpeptidación / translocación de la síntesis de proteínas e inhibiendo el ensamblaje de la subunidad ribosómica 50S. Esto da como resultado el control de diversas infecciones bacterianas. La fuerte afinidad de los macrólidos, incluida la azitromicina, por los ribosomas bacterianos, es consistente con sus actividades antibacterianas de amplio espectro.</p> <p>La azitromicina es muy estable a pH bajo, lo que le confiere una vida media sérica más prolongada y aumenta sus concentraciones en los tejidos en comparación con la eritromicina.</p> <p>Efectos adversos</p>	<p>Peso molecular: 748.98 g/mol</p> <p>Punto de fusión: 126°C</p> <p>Solubilidad: soluble en etanol y DMSO, mínimamente soluble en agua</p> <p>logP: 3,03</p> <p>pKa: 8.5</p>	<p>La patente de esta molécula es la US 4517359 con fecha de prioridad en 1962, actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19: se emplea para prevenir el agravamiento de los síntomas con el desarrollo de insuficiencia respiratoria.</p>

	<p>Diarrea, náuseas, dolor abdominal, heces blandas, creatinina elevada, LDH elevada, bilirrubina, diarrea, náuseas, inflamación local, dolor abdominal, vómitos.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>Hipersensibilidad a la azitromicina, eritromicina, macrólidos y cetólidos.</p> <p>Historia de ictericia colestásica / disfunción hepática asociada con el uso previo de azitromicina.</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Se han notificado casos de función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestásica, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de los cuales han provocado la muerte; interrumpir el tratamiento inmediatamente si aparecen signos y síntomas de hepatitis.</p> <p>Se ha informado de estenosis hipertrófica pilórica infantil (IHPS); avisar directamente a los padres y cuidadores si se producen vómitos o irritabilidad con la alimentación.</p>			
--	--	--	--	--

## Cuadro 9. Antiparasitarios

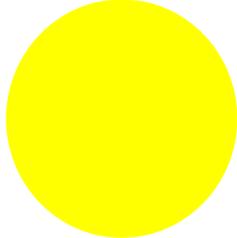
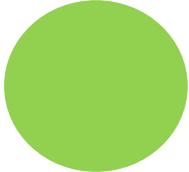
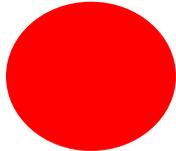
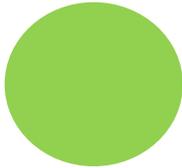
<p><b>Ivermectina</b></p>	<p>La ivermectina es una lactona macrocíclica derivada de <i>Streptomyces avermitilis</i> con actividad antiparasitaria. La ivermectina ejerce su efecto antihelmíntico a través de la activación de glutamato -gated cloruro canales expresados en las neuronas de nematodos y células musculares faríngeos. A diferencia de la apertura de la canal inducida por el transmisor de glutamato endógeno, los canales activados por ivermectina se abren muy lentamente pero esencialmente de manera irreversible. Como resultado, las neuronas o las células musculares permanecen en estado de hiperpolarización o despolarización, lo que resulta en parálisis y muerte de los parásitos. La ivermectina no pasa fácilmente la barrera sangre-cerebro mamífero en el sistema nervioso central donde glutamato -gated cloruro de los canales se ubican, por lo tanto, los anfitriones son relativamente resistentes a los efectos de este agente.</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Dolor abdominal, astenia, hipotensión, cambios leves en el electrocardiograma, edema periférico y facial, taquicardia transitoria, mareo, dolor de cabeza, hipertermia, insomnio, somnolencia, vértigo, prurito, erupción, urticaria, diarrea, náusea, vómitos, eosinofilia, leucopenia, aumentado, limbitis, mialgia, temblor, visión borrosa, conjuntivitis leve, opacidad</p>	<p>Peso molecular: 875,1 g / mol</p> <p>Punto de fusión: 155 ° C</p> <p>Solubilidad en agua: Insoluble</p> <p>logP: 5.83</p> <p>pKa (ácido más fuerte): 12.47</p> <p>Polarizabilidad: 96,87 Å<sup>3</sup></p>	<p>La patente de molécula es la JP 79 61198 de 1979 por lo tanto actualmente es del dominio público.</p>	 <p>Uso en COVID-19:</p> <p>Los estudios sobre el SARS-CoV sugieren que la actividad inhibidora del transporte nuclear de ivermectina podría ser eficaz contra el SARS-CoV-2.</p>
---------------------------	---	---	--	--

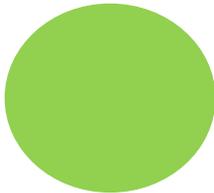
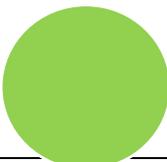
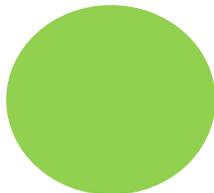
	<p>puntual, reacción de mazzotti (con oncocercosis), edema, fiebre, linfadenopatía, daño ocular, erupción prurito, hemorragia conjuntival (con oncocercosis), hepatitis.</p> <p><b>Contraindicaciones</b></p> <p>Hipersensibilidad a la ivermectina.</p> <p><b>Precauciones</b></p> <p>Estrongiloidiasis: se debe recordar al paciente la necesidad de repetidos exámenes de heces para documentar la eliminación de la infección por Strongyloides stercoralis; no activo contra Strongyloides diseminado, solo intestinal.</p> <p>Oncocercosis: se debe recordar al paciente que el tratamiento no mata al parásito adulto Onchocerca volvulus y, por lo tanto, generalmente se requiere un seguimiento y retratamiento repetidos.</p>			
--	--	--	--	--

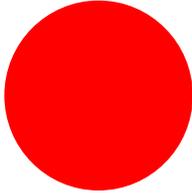
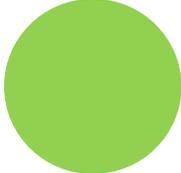
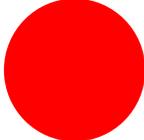
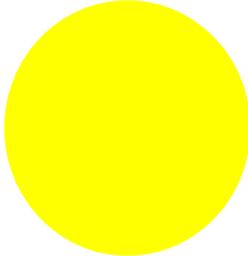
A continuación, se presentan los resultados en relación a las patentes encontradas con base en la posibilidad de desarrollo sin infringir patentes o bien utilizarlas como fuente de información para el trabajo principalmente de medicamentos genéricos se les asigno el código del semáforo, donde se indican a manera de semáforo; verde hay buenas posibilidades, amarillo hay posibilidades

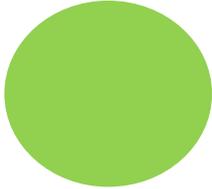
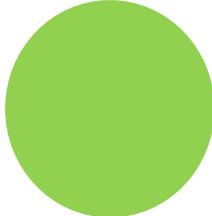
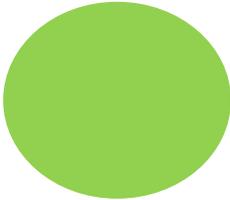
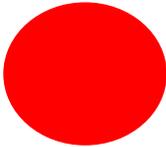
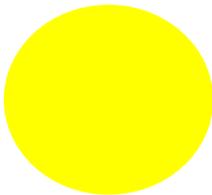
de desarrollo pero se debe ser muy cuidadoso con las patentes relacionadas al principio activo en cuestión, rojo cuando existe alguna patente de molécula, composición o uso que impide el desarrollo de un producto genérico o contra el COVID 19 por lo menos en los próximos 4 años.

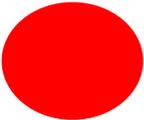
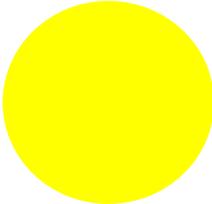
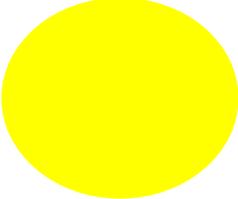
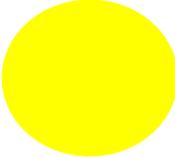
**Cuadro 9.** Estado de las patentes de los principios activos seleccionados por grupo terapéutico.

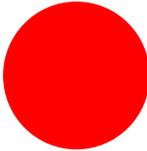
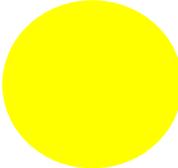
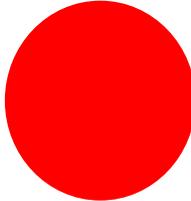
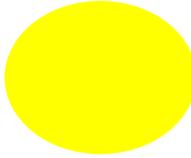
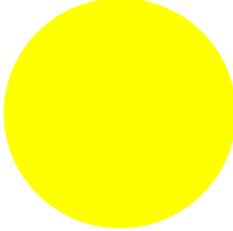
Fármaco	Estado de patente
<b>Antiinflamatorios</b>	
Ciclesonida 	Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, se encuentran 4 productos para aplicación en aerosol en la base de datos Orange Book de la FDA que están protegidas por patentes y 50 patentes de composición, combinación con otros fármacos y uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias en la base de datos LATIPAT de la EPO, por lo cual es posible con el estudio de las patentes vigentes y vencidas para este principio activo desarrollar un medicamento con este principio activo con aplicación en COVID 19.
Dexametasona 	Verde, existen 148 varias formulaciones citadas en el Orange book, que incluye suspensión, elixir, implantes, tabletas e inyectables, en la base de patentes de LATIPAT aparecen más de 100 patentes para la dexametasona, encontramos entre ellas composiciones de películas orales, diluciones acuosas, oftálmicas y algunos usos en terapia antineoplásica.
Piclidenoson 	Rojo, la patente de molécula estará vigente hasta 2026, no se reportan patentes de composición ni de segundo uso.
Metilprednisolona 	Verde, la patente de molécula es del dominio público, se comercializa en forma de tabletas o de solución inyectable, hay 44 patentes relacionadas en la base de LATIPAT, algunas de ellas referentes a composiciones novedosas y sus usos en tratamiento de cáncer y en cicatrización.
Naproxeno 	Verde, la patente de molécula esta vencida, se comercializa en tabletas, no se encontraron patentes de composición para esta forma farmacéutica, en espacenet se encuentran 122 patentes relacionadas que tienen que ver con combinaciones con otros fármacos y usos en el tratamiento de trastornos de la vejiga.

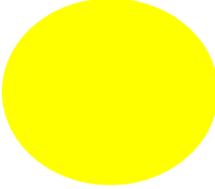
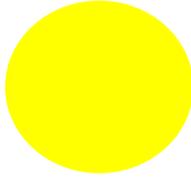
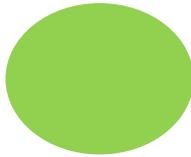
Budesonida		Verde, existen 49 registros de medicamentos genéricos en la base de datos de la FDA, incluyen aerosol, cápsulas, cápsulas de liberación controlada, suspensión y spray. Se localizaron 158 patentes en la base de datos fundamentalmente se refieren a formas farmacéuticas específicas y composiciones de formas farmacéuticas innovadoras.
<b>Cardiovascular</b>		
Losartan		Verde, la patente de molécula no está vigente, existen medicamentos equivalentes registrados en la FDA para tabletas, en la base de datos LATIPAT existen 29 patentes la mayoría son combinaciones con otras moléculas farmacéuticas.
Sildenafil		Verde, la patente de molécula y de segundo uso para la disfunción eréctil son del dominio público, existen medicamentos genéricos en forma de solución y de tabletas, se localizaron 118 patentes de sistemas de dosificación novedosos, procesos de síntesis.
Rivaroxabán		Amarillo, la patente de molécula esta vigente hasta este año, no hay medicamentos intercambiables en Estados Unidos de Norteamérica, existen 19 patentes en la base de datos Latipat, fundamentalmente sobre síntesis y polimorfos.
Rosuvastatina		Verde, la patente de molécula está vencida, existen medicamentos en tabletas y cápsulas en el mercado de medicamentos genéricos de Estados Unidos de Norteamérica, se localizaron 179 patentes relacionadas en la base de datos Latipat, que comprenden fundamentalmente combinaciones con otros principios activos y patentes de segundos usos.
<b>Inmunomodulador</b>		
Fingolimod		Verde, la patente de molécula es del dominio público, existen genéricos en tabletas en Estados Unidos de Norteamérica, existen 26 patentes de composición, procedimientos de síntesis, forma cristalina y combinación con otros principios activos.
Talidomida		Verde, la patente de molécula está vencida, existen medicamentos genéricos en cápsulas en Estados Unidos de Norteamérica, se encontraron 84 patentes

		de composición, combinación con otros principios activos y una de dosis.
Rintatolimod		Rojo, la patente de molécula está vigente, no existen medicamentos genéricos registrados en Estados Unidos de Norteamérica, en la base de datos de latipat existen 26 patentes que incluyen fundamentalmente composiciones y combinaciones con otros principios activos.
Teriflunomida		Verde, la patente de la molécula es del dominio público, existen 27 productos genéricos registrados en Estados Unidos de Norteamérica, hay 15 patentes registradas en la base de datos Latipat que incluyen fundamentalmente composiciones.
Leflunomida		Verde, la patente de molécula está vencida, existen 23 productos genéricos en tabletas registrados en Estados Unidos de Norteamérica, existen 29 patentes en la base de datos de Latipat que incluyen patentes de síntesis, combinaciones con otros fármacos y usos en el tratamiento de cáncer.
<b>Antivirales</b>		
Remdesivir		Rojo, la patente de molécula esta protegida hasta 2029, no hay medicamentos genéricos registrados en la FDA, en la base de patentes Latipat no se registran patentes.
Lopinavir/Ritonavir		Amarillo, las patentes de estas moléculas son del dominio público, existen medicamentos genéricos registrados en Estados Unidos de Norteamérica en forma farmacéutica sólida y líquida, se localizo la patente WO 2005039551, que estará vigente hasta 2024 y que protege la combinación de estos principios activos con un excipiente soluble, esta patente ha sido particularmente importante para la protección de esta combinación farmacéutica; se localizaron 29 patentes de Lopinavir en la base de datos de espacenet, sin embargo para el Ritonavir se localizaron 129 patentes relacionadas.
Emtricitabina		Verde, la molécula de patente de molécula es del dominio público, en los Estados Unidos de Norteamérica se encuentran registros para productos en tableta fundamentalmente (25) y un par de

		productos en solución oral y solamente uno en cápsulas, de manera directa no se encuentran patentes en la base de datos Latipat, por lo que se realizó una búsqueda en la base de datos espacenet donde se localizaron 50 patentes relacionadas.
Efavirenz		Verde, la patente de molécula es del dominio público, existen 24 registros de medicamentos genéricos en Estados Unidos de Norteamérica, existen 35 patentes en la base de datos de Latipat algunas de ellas de composición y de uso en el tratamiento del cáncer.
Tenofovir		Verde, la patente de molécula es del dominio público, existen 62 productos genéricos registrados en la base de la FDA en forma farmacéutica de tabletas, se encontraron 111 patentes en la base de datos Latipat, que se relacionan con composiciones, destaca la patente ES2757560 que se refiere composiciones terapéuticas para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana, vigente hasta 2036.
Favipiravir		Verde, la patente de molécula es del dominio público, no se encuentran medicamentos registrados en la base de datos de la FDA, se localizaron solo dos patentes relacionadas en la base de datos Latipat, en la base de datos de Espacenet de la Oficina Europea de Patentes se encuentran 22 patentes relacionadas, fundamentalmente de síntesis.
Sofosbuvir/Ledispavir		Rojo, las patentes de estas moléculas están vigentes.
Abacavir		Amarillo, la patente de esta molécula es del dominio público, se localizaron 20 productos genéricos registrados en la base de datos de la FDA, en Latipat aparecen 32 patentes relacionadas que se refieren a composiciones sólidas y su uso en tratamiento de VIH y tratamientos antivirales.
Umifenovir		Verde, esta molécula es del dominio público, no se localizan medicamentos genéricos registrados en la FDA, no se localizaron patentes en la base de Latipat, solo se localizaron dos patentes relacionadas en la

		base de datos espacenet y ocho patentes fundamentalmente para el uso en el tratamiento de la influenza en la base de datos norteamericana.
Oseltamivir		Verde, la patente de molécula es del dominio público, existen 41 productos genéricos en cápsulas registrados en la FDA y 23 patentes relacionadas en Latipat.
<b>Inmunosupresor</b>		
Baricitinib		Rojo, la patente de esta molécula estará vigente hasta 2029.
Tofacitinib		Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, existen 4 productos registrados en la FDA que usan la sal de citrato, no se localizan patentes relacionadas en la base de datos Latipa, se encontraron 128 patentes, destaca la patente WO2015051738A1, la cual protege la sal de citrato, con vigencia hasta 2033, por lo cual es recomendable usar otra sal.
Ruxolitinib		Amarillo, la patente de esta molécula es del dominio público, existen cinco registros de diferente dosis del mismo fabricante en la base de datos de la FDA, no se encontraron patentes relacionadas en la base de datos Latipat, se localizaron 25 patentes en la base de datos Espacenet fundamentalmente de formulaciones.
Sargramostim		Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, no se localizaron registros en la base de datos de la FDA, tampoco se localizaron patentes en la base de datos Latipat, se localizó una patente en Espacenet sobre el uso en procesos antiinflamatorios, se localizaron 4281 patentes relacionadas en la base norteamericana de patentes y marcas USPTO.
<b>Antimaláricos</b>		
Cloroquina		Verde, la patente de molécula es de dominio público, existen 32 registros de productos en la FDA en la forma farmacéutica de tableta, se localizaron 30 documentos de patente en la base de datos de Latipat.

Hidroxicloroquina 	Verde, la patente de molécula es del dominio público, existen 16 registros de productos en la FDA en la forma farmacéutica de tableta, se localizaron 17 documentos de patente en la base de datos de Latipat.
<b>Anticuerpos Monoclonales</b>	
Adalimumab 	Rojo, la patente de molécula es del dominio público, existen 6 registros en la FDA (purple book), se localizaron 48 documentos de patente en la base de datos de espacenet, 26 documentos en la base de datos de espacenet y 4967 documentos de patente otorgada en la base de datos uspto, existen patentes de formulación y de proceso que protegen el producto.
Bevacizumab 	Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, existen 2 registros en la FDA (purple book), no se localizaron documentos de patente en la base de datos de espacenet, 67 documentos en la base de datos de espacenet y 11300 documentos de patente otorgada en la base de datos uspto, existen patentes de formulación y de proceso que protegen el producto.
Mavrilimumab 	Rojo, existen 113 documentos de patente otorgada y 285 solicitudes de patente en la base de datos USPTO como patentes de formulación y de proceso que protegen el producto. La patente de molécula es del dominio público, sin embargo no existen registros en la FDA (purple book), no se localizaron documentos de patente en la base de datos de espacenet,
Nivolumab 	Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, existen 2 registros en la FDA (purple book), no se localizaron documentos de patente en la base de datos de espacenet, 6 documentos en la base de datos de espacenet y 1699 documentos de patente otorgada en la base de datos uspto, existen patentes de formulación y de proceso que protegen el producto.
Sarilumab 	Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, no existen registros en la FDA (purple book), no se localizaron documentos de patente en la base de datos de espacenet, no se encontraron documentos en la base de datos de espacenet; se encontraron 226 documentos de patente otorgada y 657 solicitudes de patente en la base de datos uspto, existen patentes de formulación y de proceso que protegen el producto.

<p>Tocilizumab</p> 	<p>Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, no existen registros en la FDA (purple book), no se localizaron documentos de patente en la base de datos de espacenet, 5 documentos en la base de datos de espacenet y 4547 documentos de patente otorgada en la base de datos uspto, existen patentes de formulación y de proceso que protegen el producto.</p>
<p>Siltuximab</p> 	<p>Amarillo, la patente de molécula es del dominio público, no existen registros en la FDA (purple book), no se localizaron documentos de patente en la base de datos de Latipat, se localizó la solicitud LU92544312 la base de datos de espacenet y 533 documentos de patente otorgada en la base de datos uspto, existen patentes de formulación y de proceso que protegen el producto.</p>
<b>Antibióticos</b>	
<p>Azitromicina</p> 	<p>Verde, se encontraron 76 registros de medicamentos genéricos en la base de datos de la FDA fundamentalmente formas farmacéuticas orales e inyectables, se localizaron 162 patentes relacionadas en la base de datos latipat, que comprenden principalmente composiciones.</p>
<b>Antiparasitarios</b>	
<p>Ivermectina</p> 	<p>Verde, la patente de molécula es del dominio público, existen 8 registros de productos en la FDA solo uno en la forma farmacéutica de tableta, se localizaron 148 documentos de patente en la base de datos de Latipat.</p>

**Fuente:** <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information>

## 9. Discusión

La enfermedad por SARS COVID-19 se produce por un virus desconocido hasta ahora, con lo cual se trata de una nueva enfermedad, para la cual no existe cura, esto significa que los principios activos del arsenal farmacéutico actual son parcialmente eficientes para tratar esta enfermedad, los principios activos estudiados permiten el tratamiento de la sintomatología

asociada a la infección y ayudan a la recuperación del paciente, pero ninguno de ellos ataca directamente al virus ni evitan la infección, esto mismo desata una importante actividad de investigación sobre todo en el uso de estas moléculas en el tratamiento de esta enfermedad, misma que se considera que puede generar varias patentes de segundo uso o de composición específica.

Una de las primeras observaciones, es que las moléculas de origen químico sintético analizadas en este documento se encuentran en una fase avanzada de la curva S, es decir la tecnología ya está en el techo tecnológico y casi todas las patentes de éstas están vencidas en los diferentes grupos de moléculas con actividad farmacológica antiinflamatoria, cardiovascular y antimalárica. Por lo mencionado anteriormente en el caso de los analgésicos y la mayoría de las moléculas estudiadas, su patente ya venció y existe un gran número de medicamentos genéricos. Existe un caso, el piclidenoson cuya patente estará vigente hasta el año 2026, por lo tanto, se reportaron medicamentos genéricos hasta después de esa fecha.

Posiblemente una de las mejores alternativas terapéuticas son los inmunomoduladores, debido a que actúan de manera preventiva, durante la infección y son particularmente útiles, ya que pueden mediar la respuesta agresiva de las citocinas, dentro de este grupo de moléculas se encuentra la molécula Rintatolimod con patente vigente al igual que el Baricitinib.

En el caso de los medicamentos antivirales que son la alternativa que más se explorará por la naturaleza viral de la infección, encontramos que las moléculas con actividad antiviral como el caso del Remdesivir, cuya patente de molécula estará

vigente hasta el año 2029 y debido a ello hoy día no existen medicamentos genéricos de este principio activo registrados en Estados Unidos de América.

Por otro lado los medicamentos biotecnológicos, por su mecanismo de acción, son particularmente importantes ya que han presentado actividad contra el COVID-19, sin embargo su fabricación no es fácil y en muchos países aún no existe la tecnología para llevarla a cabo, además la intercambiabilidad, tiene implicaciones importantes, se dice que el proceso de producción tiene un componente esencial en la bioequivalencia del producto final, razones por las cuales no existe prácticamente la bioequivalencia y se denominan biosimilares.

## 10. Conclusiones

El coronavirus como agente etiológico nuevo, mortal y altamente infeccioso analizando el comportamiento por analogía con la curva “S” podemos observar que tiene su propia tendencia de I&D en el ámbito de la tecnología farmacéutica, médica y epidemiológica. Provocando de forma por demás agresiva la búsqueda de moléculas que tengan actividad contra la enfermedad por COVID-19. Las patentes sin duda nos permiten contribuir a estas tendencias, además de mostrar los derroteros de la investigación y desarrollo tecnológico. Como se

puede ver a través de la PI podemos determinar hacia dónde va la tecnología y la solución a problemas y satisfacción de necesidades que permitirán a muchos investigadores de diversos centros, empresas e instituciones por donde buscar. Se pudo apreciar que para contrarrestar al SARS-COV-2, las moléculas que se han estado manejando en los diversos tratamientos tienen patentes cuya vigencia han vencido, ya sea solos o en combinación. La punta de lanza del desarrollo tecnológico en materia de antivirales aún tiene un largo camino hasta que se venzan las patentes y se conozca más de ellos.

Asimismo, los esfuerzos en materia de investigación en vacuna aún hemos visto a través de la PI son profundos cambiando los paradigmas existentes hasta ahora ya que hoy día la ingeniería genética ha provocado el uso de material genético cambiando el concepto a vacunas vectorizadas que transportan cadenas pequeñas de adenovirus por ejemplo, y cuya información está contenida en las patentes, que se han podido encontrar.

### Agradecimientos

QFB Yurihelem Jacobo Cruz

Consultor en propiedad intelectual farmacéutica  
Research Pro SC

QFB Felix Lugo Trejo

Consultor en propiedad intelectual farmacéutica  
Research Pro SC

ISSN VIRTUAL: 2708-0315

ISSN de enlace (ISSN-L) Impreso: 2225-8787

Revista Ciencia, Tecnología e Innovación.

Todos los derechos reservados.

### Referencias

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Jiang S., Shi Z., Shu Y., Song J., Gao GF, Tan W., Guo D. Se necesita un nombre distinto para el nuevo coronavirus. Lanceta. 2020; 395 : 949. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30419-0.

Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, Yuen K-Y (2020) Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microb Infect 9:221–236

Yoshimoto, F.K. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. Protein J 39, 198–216 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>

Xu X, Chen P, Wang J et al (2020) Evolución del nuevo coronavirus a partir del brote en curso de Wuhan y el modelado de su proteína espiga para el riesgo de transmisión humana [J]. Sci China Life Sci 63 (3): 457–60

Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. y col. Infección por COVID-19: las perspectivas sobre las respuestas inmunes. *Cell Death Differ* 27, 1451–1454 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>

Sharma R., Agarwal M., Gupta M., Somendra S., Saxena SK (2020) Características clínicas y diagnóstico clínico diferencial de la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). En: Saxena S. (eds) Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Virología médica: de la patogénesis al control de enfermedades*. Springer, Singapur

Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

Tai, W., He, L., Zhang, X. et al. Caracterización del dominio de unión al receptor (RBD) del nuevo coronavirus 2019: implicación para el desarrollo de la proteína RBD como inhibidor de la unión viral y vacuna. *Cell Mol Immunol* 17, 613–620 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>

Li, M., Li, L., Zhang, Y. et al. Expresión del gen

del receptor de células SARS-CoV-2 ACE2 en una amplia variedad de tejidos humanos. *Infect Dis Poverty* 9, 45 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>

Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Infecciones por coronavirus y respuestas inmunes. *J Med Virol*. 2020; <https://doi.org/10.1002/jmv.25685> .

Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies [published online ahead of print, 2020 Mar 14]. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):1. doi:10.23812/CONTI-E

Thompson T., Chambers RC, Liu KD, Acute Respiratory Distress Syndrome, [J]. *N. ENGL J MED*, 2017, 377(6) 562-572. DOI:10.1056/NEJMra1608077

Lingeswaran, M., Goyal, T., Ghosh, R. et al. Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review. *Ind J Clin Biochem* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00897-3>

Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front Microbiol*. 2019;10(10):1057.

Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. En el ojo de la tormenta de citoquinas. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012; 76 (1): 16–32.

Ong EZ, Chan YFZ, Leong WY, Lee NMY, Kalimuddin S, Haja Mohideen SM, et al. Una respuesta inmune dinámica da forma a la progresión de COVID-19. *Cell Host Microbe.* 2020 abr; S1931312820301852.

Medscape Drugs & Diseases [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://reference.medscape.com/>

Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>

ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/in dex.cfm>

EPO - Espacenet: patent database with over 120 million documents [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.epo.org/searching-for-patents/technical/espacenet.html>

United States Patent and Trademark Office [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://www.uspto.gov/>