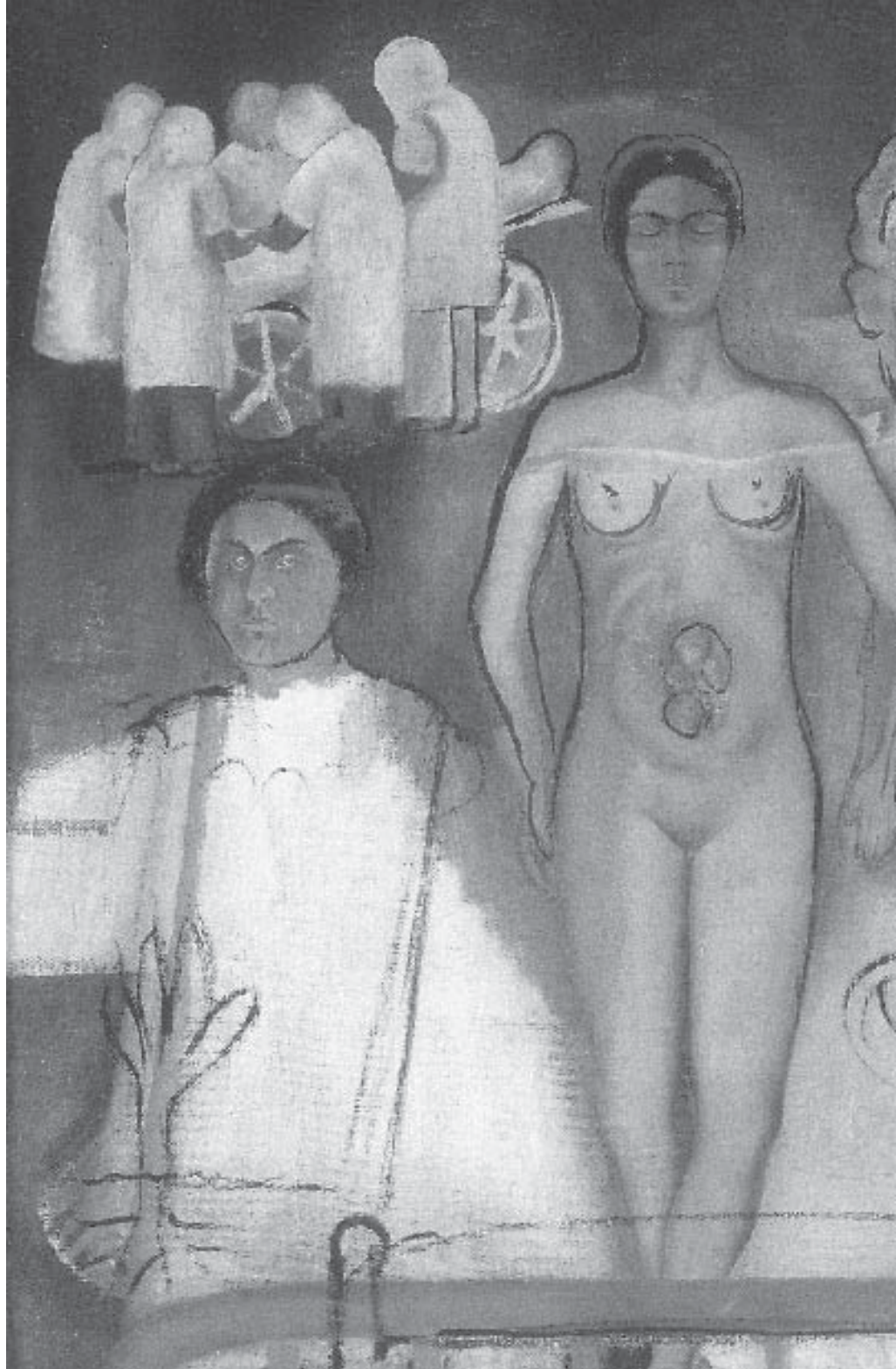


Estudié en la Escuela Nacional de Ciencias Químicas de la UNAM, en el pueblo de Tacuba —que después se convirtió en la Facultad de Química—, y allí hice la tesis en fisicoquímica con el doctor Ignacio Dondé. Pero cuando era estudiante del tercer año de la carrera de Química, uno de mis maestros de prácticas de laboratorio, el doctor Sandoval Landázuri, atraído por la gran habilidad que yo tenía para la experimentación química, en aquel tiempo podía hacer en unos meses prácticas que se tardaban un año, me invitó a colaborar a su lado en el Instituto de Química. En aquella época constaba de dos pisos con cuatro laboratorios, que financiaron los españoles refugiados. El primer director fue el doctor Reinaldo Orozco y, como director de investigación, se nombró al doctor Antonio. Yo trabajaba en un pequeño anexo, todo era química orgánica.

En ese entonces se vivía una revolución en la producción de hormonas esteroideas para la producción de anticonceptivos. Ya desde fines de la década de los años treinta, la demanda de esteroides para atender a pacientes con insuficiencia hormonal era cada vez mayor. Algunas hormonas sexuales como la progesterona, la testosterona y la estrona se aislaban de los ovarios de cerda, los testículos de toro y la orina de caballo, respectivamente. El proceso resultaba muy laborioso, ineficiente, costoso y la producción era escasa. Ante esta situación, la comunidad científica buscaba afanosamente procedimientos alternos. Algunos científicos intentaron duplicar las hormonas naturales sintetizando esteroides



La investigación química en la creación

Nina Hinke y César Carrillo Trueba



básicos a partir de otros que eran abundantes en la naturaleza, como el colesterol. Entre 1934 y 1940, los químicos de las compañías europeas crearon, a través de la síntesis orgánica, las principales hormonas sexuales a partir del colesterol, sin embargo, las hormonas obtenidas por este medio eran limitadas y muy costosas. Fue un científico japonés quien tuvo la idea, en 1935, de sintetizar diosgenina a partir de plantas, y esta vía fue retomada por Russell Marker, un químico de Estados Unidos, que terminó instalándose en México porque aquí encontró especies de barbasco con alta concentración de esta sustancia, a partir de la cual se obtenían esteroides.

Así pues, en ese entonces el problema a resolver era cómo obtener hormonas en cantidad y calidad suficientes a partir de materias primas abundantes para satisfacer la demanda. Al finalizar la década de los cuarenta, Syntex, el laboratorio fundado por Russell Marker, producía hormonas esteroides con una tecnología de punta que la convirtió en empresa líder en el ramo. Durante muchos años la industria farmacéutica centró sus esfuerzos en producir las hormonas por medio de la síntesis química. El mérito de Syntex reside en la propuesta para producir las hormonas a partir de la extracción de la diosgenina de la *Dioscorea compositae*, para producir hormonas esteroides.

El descubrimiento del primer antiovlatorio activo por vía oral ha tenido una influencia determinante para romper las viejas barreras ideológicas y transformar valores humanos en el ámbito mundial. Se originó la

planificación familiar a partir del hallazgo de un antiovlatorio que promovió un cambio positivo en el comportamiento humano: la paternidad responsable. No obstante, este descubrimiento también generó en muchos sectores sociales, profundos y graves cuestionamientos morales y, en otros, actitudes obtusas y reaccionarias.

Syntex contrató a los doctores Rosenkranz, Kauffman y Djerassi, quienes, a su vez, en 1949, buscaron investigadores en el Instituto de Química para resolver algunos problemas que tenía la empresa para sintetizar cortisona a partir del barbasco, así como con algunos intermediarios que provenían de la diosgenina.

Con el propósito de fortalecer la investigación científica, finalmente se estableció un convenio de colaboración y se contrató a Octavio Mancera, José Francisco Herrán, Jesús Romo, Alberto Sandoval y a los tesisistas de doctorado José Iriarte, Humberto Flores y a mí. Esto le convenía al Instituto porque venía de ser creado, no tenía fuentes de financiamiento importantes y tampoco temas de investigación en aquel entonces. Nos ayudaron mucho los de Syntex, nos proporcionaron sustancias, equipo, nos ayudaron realmente.

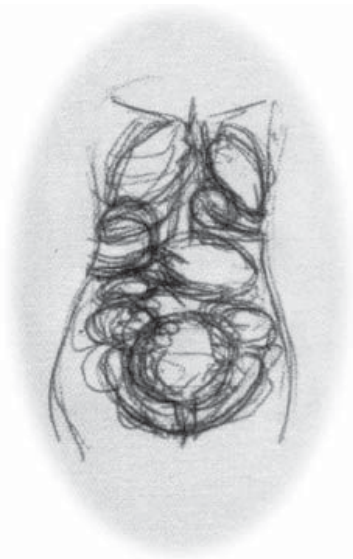
En el Instituto trabajamos en diversas cosas, por ejemplo, Djerassi estaba tratando de hacer sustitución en la tiroidina. El doctor Estrada hacía experimentos de fotoquímica y el doctor Herrán estaba sintetizando algo que nunca le salió; los doctores Romo Almería, Octavio Mancera, José Iriarte Guzmán y yo seguíamos trabajando esteroides.

de la píldora anticonceptiva

Una entrevista a Luis E. Miramontes

Antes de entrar en colaboración con Syntex, yo trabajaba con quinonas, era un estudio básico. Trabajaba como ayudante del doctor Sandoval, que después fue el director del Instituto de Química, pero a Djerassi le gustó la manera como yo trabajaba: si algo quería que saliera bien, o que se comprobara, me daba el trabajo. Yo no trabajé en aspectos de síntesis de la cortisona. Comencé a colaborar con Syntex cuando tenía 25 años. Antes de terminar la licenciatura entré al Instituto de Química.

Trabajaba exclusivamente con Djerassi, repetía los trabajos de Djerassi, ya que



pensaba que se estaba haciendo trampa en algunos de ellos, pero nunca se pudo comprobar.

A través de trabajar el mecanismo para hacer el naftaleno, Djerassi quería descubrir si Russell Marker había hecho trampa, esa era la intención. Sí, el dudaba mucho de que Marker fuera honesto, pero resultó que Marker era cien por ciento honesto, todo lo que publicaba era cierto, cien por ciento cierto, y no tenía los medios en Syntex para hacer investigación.

Yo también trabajaba en proyectos paralelos que quería Djerassi. Por ejemplo, un mecanismo de reacción que renueva el

rearrreglo de dienona fenol. Yo hice todo el trabajo experimental y, a propósito, es el único trabajo original que tenía Djerassi, los demás eran revolturas de publicaciones y una bola de cosas.

Marker trató de poner su propia fábrica de progesterona y terminó odiando a los esteroides, odiando la investigación, se dedicó a comprar artículos y venderlos. Vivió en México y en Estados Unidos, era un genio. En todas las publicaciones que hizo en México él aparece como autor y Josefina Sánchez, que era la muchacha que limpiaba el laboratorio, como autora. Le criticaban que era su amante pero nunca se comprobó. El día de su cumpleaños contrataba un mariachi y lo llevaba a tocar a su laboratorio, compraban carnitas y tequila y se ponían unas guarapetas, él con Josefina y todos los ayudantes, e invitaban a los vecinos de los laboratorios. Eso les caía como bomba a los doctores Lehman y Somlo; acostumbrados a la disciplina alemana, no concebían lo que pasaba, lo que contribuyó a que se pelearan. Lehmann era buen investigador, pero un poco ingenuo.

Entonces yo me fui con Djerassi, trabajé hasta que se fue. El llegó en 1950 y se fue en 1954 porque la síntesis de la cortisona fue un fiasco. Fue un éxito desde el punto de vista teórico, pero un fiasco desde el punto de vista práctico, porque el producto derivado de la cortisona sí tenía propiedades importantes, y los directivos de Upjohn y de Pfizer acortaron el proceso a la mitad aplicando fermentaciones industriales, a menos de la mitad, porque la introducción del oxígeno en el átomo de carbono 11 lo hacía en un paso, de fermentación, y así lo reducían a 30 o 40 pasos. Además, los microbios se ponían en huelga y exigían comer la materia prima, que era progesterona, la cual convertían en cortisona.

Cuando desarrollamos la noretisterona, Djerassi se fue a exponer el hallazgo y se enteraron algunos investigadores de la competencia. De no haber sido así, se hubieran hecho otros compuestos que nos maduraron.

En Upjohn sí tenían un grupo muy poderoso de bioquímicos y químicos expertos en fermentación, y en Pfizer también, ellos habían producido toda la penicilina que se utilizó durante la guerra y la posguerra por fermentación, tenían más experiencia. Yo creo que los de Syntex se quedaron un poco estancados frente a los cambios, fueron un poco ciegos por no invertir más en bioquímica y en fermentación. Ya había reportes publicados con rendimientos bajos, entonces se necesitaba encontrar un microbio que elevara los rendimientos. Los microbios se encuentran en el suelo, sí, es otra cosa muy curiosa cómo se encuentran. Sí, en el suelo de una refinería, en el suelo de jardín. Se hace un cultivo, se aíslan y caracterizan las colonias, después vemos qué microbio hace qué cosa.

Respecto de las patentes que obtuvieron, como Syntex no era una transnacional, tenía problemas para comercializar el producto, no hizo lo que pudo haber hecho. Como Syntex no tenía empresas en muchos países de Europa, o en Canadá, Japón, India, etcétera, dejó de ganar lo que pudo haber ganado. Sí otorgó una licencia para Smith Kline & French, me parece que otorgó una licencia, y el presidente de esa empresa, que era católico creyente, cuando el papa prohibió la píldora regresó la licencia de patente.

Quienes hicieron negocio después, y lo hacen ahora, fueron Schering, que por tradición ha sido una empresa de esteroides, Upjohn, Pfizer y Searle, pero no Syntex. Todos ellos trabajaron a partir del proceso que habíamos desarrollado nosotros.



Djerassi no vivió de la patente porque se separó de Syntex, con acciones de Syntex, pero después nada más fue consultor de la empresa. Las empresas no hacen tan malos negocios. Se registra la patente con el nombre del químico pero es propiedad de la empresa; la autoría es del químico, pero los dueños son la empresa patrocinadora. Una patente vence a los 20 años.

Djerassi tiene un centro para promover las artes en San Francisco. Él hizo fortuna y escribió un libro que se llama *Los esteroides lo permitieron*, donde explica que fue gracias a los esteroides que hizo su fortuna inicial, porque después entró en la bolsa y obtuvo buenas utilidades. Y un profesor de química en Estados Unidos gana un dineral, él fue profesor titular.

También es autor de cuatro novelas y recientemente escribió para el cincuentenario de la noretisterona. Todas sus obras están publicadas en el Fondo de Cultura Económica. Cuando salió de Syntex, lo único importante que hizo fue hacerse rico, de química ya no hizo nada. Realizó sólo algunas investigaciones en la Universidad de California.

En Syntex había otros químicos ayudantes de Djerassi trabajando en cortisona. Era un personal bastante reducido para llevar la investigación que era más o menos particular de Djerassi, porque lo de la cortisona lo trabajaba con una docena de doctores y laboratorios. El grupo es bastante numeroso, hay una foto de él, pero yo no aparezco porque mientras ellos se retrataban yo trabajaba.

Syntex patentó una bola de cosas, pero nunca se aplicaron. Vendió todo el conjunto de patentes a una empresa estadounidense, pero prácticamente las regaló. No me acuerdo a qué compañía, creo que está en el libro de Djerassi, porque eso lo supimos



hasta que él lo publicó, la empresa nunca tuvo el cuidado de informar a sus químicos acerca de sus movimientos, jamás. Al parecer a Djerassi lo corrieron.

Djerassi y Kauffman, quien llegó junto a Djerassi, tenían las acciones de Syntex y, desde luego, Rosenkranz. Éste último se llevó la pachocha de acciones cuando se vendió Syntex. Rosenkranz se quedó como asesor, consultor, de hecho sigue siendo asesor de Roche, el gigante farmacéutico suizo.

La patente es del producto y del proceso, porque las patentes de marca duran toda la vida. Mientras paguen los derechos al gobierno, sigue valiendo la patente.

Pero para obtener un producto similar al Synalar, por ejemplo, deben transcurrir 20 años, tiempo de expiración de la patente. Cuando se vencen las patentes las absorben compañías más grandes, así ocurrió con el Synalar de Syntex.

Cuando concluí con la noretisterona se dio por terminado mi trabajo y me fui a un lugar que estaba por la salida a la carretera de Toluca, donde estuve a cargo de una planta piloto, una partecita, como director de investigación en producción de esteroides. El problema es que mi hallazgo, el que se encuentra inscrito en la placa que consagra nuestro trabajo en un salón donde están los grandes inventos, en Estados Unidos, es un proceso de laboratorio. El proceso que desarrollé no era industrialmente viable. Era muy elaborado, muy primitivo. En el que se hizo industrialmente ya no participé. Era primitivo porque fue la primera síntesis que se nos ocurrió y que produjo el compuesto y ya, se analizó para hidrógeno, el espectro de masas, el espectro en infrarrojo, se caracterizó y se encontró que su estructura era correcta, eso fue todo. Luego nada más hice una preparación adicional para pruebas

biológicas, alrededor de 50 gramos.

Después, los de Schering introdujeron un etilo en el acetileno de la noretisterona y resultó un compuesto también activo. Luego lo hicieron en Alemania, como diez años después de que apareció la publicación de la noretisterona. Cuando producen su propio producto ya no pagan a nadie. Los de Searle hicieron un desarrollo para el mismo proceso y lo patentaron. Creo que ese es el proceso que ahora se utiliza industrialmente.

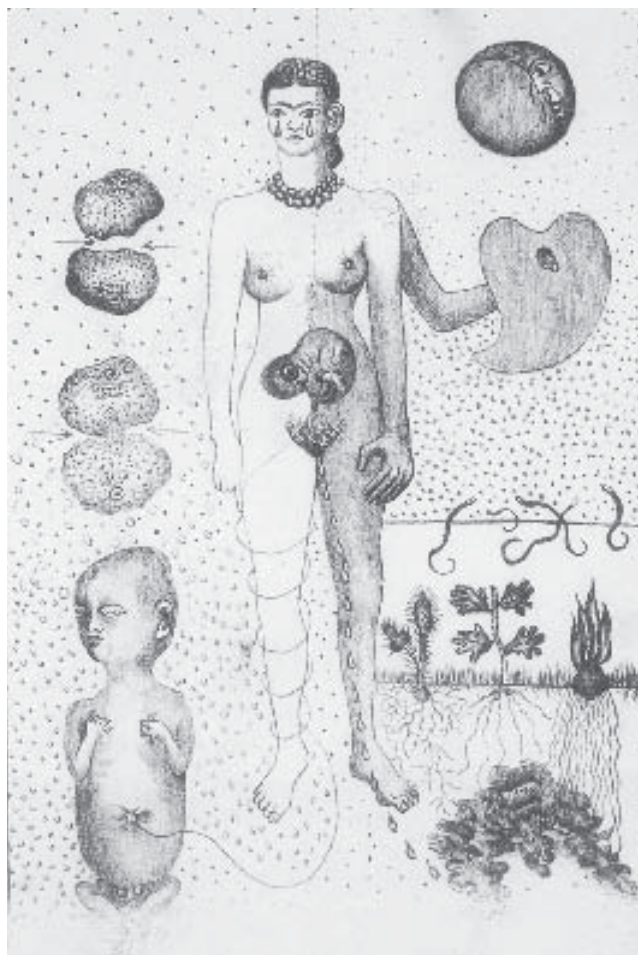
Cuando me fui a la parte industrial, en la planta piloto se producían los compuestos (compuesto F, compuesto S, progesterona) en cantidades fabulosas, porque Upjohn le pidió 50 toneladas de progesterona a Syntex. Entonces se armó una revolución en Syntex y yo me fui a ayudar en la producción. A partir de ese momento ellos siguieron investigando pero en

obtener sus antiinflamatorios y esas cosas, como el Synalar, que es un derivado de la cortisona para la artritis, con lo que Syntex ganó mucho dinero. Entonces Syntex se dedicó a más bien producir el compuesto básico que luego empleaban las industrias farmacéuticas para hacer la firma, ese era su negocio, la producción en masa.

Schering obtiene todas las materias primas de esteroides a partir de barbasco, todo lo que manejan sigue siendo directamente del barbasco, no es una vía química, siempre hay que partir de la diosgenina, no necesariamente del barbasco, sino de un producto natural. Los chinos encontraron una dioscorea que produce el doble de diosgenina, y más pura. Syntex y Schering comenzaron a importar diosgenina de China y disminuyeron su compra de barbasco a México.

Searle utiliza el estigmasterol que se obtiene de la soya, un producto de la refinación del aceite de la soya. El aceite de soya, una vez que se le separa la proteína y todo eso, se destila al súper alto vacío y queda un residuo que tiene estigmasterol que ahora usan Upjohn y Searle para fermentar (contiene oxi hidroxí progesterona directamente). Searle obtiene oxi hidroxí dehidro esterol que es lo que mantiene a la compañía.

Searle le compró dextrona en cantidades importantes a Russel, una empresa que produce esteroides por síntesis total, todo tiene mercado, porque ha aumentado mucho el consumo de la píldora en el mundo. Ahora hay versiones inyectables, el efecto de una inyección dura cuatro meses y no se tiene la molestia de estar tomando una píldora todos los días. En Japón ya se permitió el uso de la píldora, y de los anticonceptivos en general, porque anteriormente se usaba el aborto y los médicos que eran aborteros impedían que se abriera el mercado de los anticonceptivos, sí es un mercado. China produce su propia noretisterona; los chinos con su dioscorea incluso venden la diosgenina



excedente. Las condiciones de mercado juegan un papel importante en el desarrollo de un método, y una vez que se produce no puede quedarse estático, tiene que continuar la investigación siempre, para mejorarlo o encontrar otra manera de hacerlo.

Roche también utiliza los laboratorios de producción de Syntex para diversos productos, subproductos. Todo lo referente a los anticonceptivos se lo vendió Roche a Searle, Syntex ya no tiene anticonceptivos. Creo que en la actualidad Searle y Schering son los más grandes en el mercado de anticonceptivos. Los de Schering parecen tener la cantidad de hormonas más baja, lo producen con etisterona. También se descubrió que la noretisterona, tomada sola, en cantidades pequeñísimas, es mejor que usada con estrógenos en cantidades

fuertes. La formulación ya no la hacen los químicos, la hacen médicos clínicos. Hacen pruebas con animales y con pacientes.

Los 50 gramos que yo preparé eran nada, sin embargo, se hizo una prueba a diez mil mujeres en Puerto Rico; aunque de nada servía una cantidad tan pequeña, yo creo que alguien maquilló los resultados. Sí hubo pruebas en animales, con conejos, con perros, con gorilas, en Chicago y en Boston, pero yo ya no tenía nada que ver, alguien más siguió produciendo el compuesto químico; yo creo que lo hacían en otro laboratorio, pero que yo sepa nunca produjeron cantidades significativas de noretisterona. Es que el noretinordel, que fue el compuesto de Searle, es un isómero de la fenol tiesterona; el noretinordel en el estómago, con el ácido clorhídrico del jugo

gástrico, se convierte. Lo trataron con fluido y con solución y obtuvieron la noretisterona para todas las pruebas, pero no lo podían vender, no le hubiera dado el visto bueno la FDA. Lo probaban en Puerto Rico y después en Estados Unidos. Siempre que se hace un fármaco, un medicamento, hay que pasar por pruebas farmacológicas, pruebas en animales, pruebas en humanos y luego pedir autorización a la FDA que exige un contrato de pruebas, de reacciones secundarias, por eso cuesta un dineral de dólares tener un compuesto nuevo en el mercado.


Se hacían pruebas sobre todo después de lo que ocurrió con la talidomina y sus efectos en los años cincuentas; antes era obligatorio hacer las pruebas, pero no eran tan duras. Se endureció mucho la FDA, exigió más pruebas, pruebas en embarazadas, por ejemplo, para todos los medicamentos.

Para hacer todos estos fármacos es necesario obtener el principio activo. Cuando se trabaja con plantas, los químicos aíslan los compuestos que tiene la planta y lo prueban, hacen un barrido para

aislar productos naturales. Luego aplican a la familia de compuestos la cromatografía, que es un método de purificación. Entonces los compuestos que entran por cromatografía se envían a prueba farmacológica. Entonces se conocen familias de medicamentos, las quinilonas, son familias enormes que tienen una estructura química básica y variantes según el compuesto. De los catálogos enormes de variantes que poseen, deben probar cuáles tienen acción química y acción clínica.

En este caso, fue una lotería porque lo que me pagaron a mí fue para ver si podía hacerse un reconocimiento automático, teórico, para que se redujera el número de compuestos que se iban a prueba química. De quinientos y tantos compuestos se busca reducir a 10, por lo que hacer

las pruebas químicas resulta mucho más económico. Yo lo que hice fue un reconocimiento matemático y funcionó con una red de neuronas que reconocen cuáles son los rasgos de las variantes de las moléculas y cuáles son sus efectos, eso está publicado en la revista *Ciencia*. El problema es que si tú dices aquí le pongo un radical y aquí otra cosa, no es la suma de los componentes de los elementos por separado, o sea que tienen muchos radicales, entonces a mí lo que me preocupaba era hacer un modelo matemático, buscaba optimizar. Tú sabes, por ejemplo, más o menos cuál es el porcentaje cuando lo haces sin un modelo. De quinientos compuestos puede ser que tengan acción química cinco, y para todos tienes que hacer pruebas químicas, pero yo tenía la experiencia necesaria.

Al final regresé a hacer la tesis de doctorado al Instituto de Química pero lo que yo quería era trabajar en las empresas. Luego me fui al Instituto Mexicano del Petróleo al área de petroquímica y refinación. Estuve dando clases sobre estos temas. Trabajé 20 años y me jubilé en 1991. 



Nina Hinke*

César Carrillo Trueba

Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional Autónoma de México.

NOTA

Agradecemos a Alicia Villela la información proporcionada para lograr la transcripción de esta entrevista, y a Irama Nuñez su colaboración en el trabajo de transcripción y edición de la misma.

IMÁGENES

Pp. 68-67: *Frida y la cesárea*, 1932. P. 70: *Entrañas*, 1930; *Esfinge*, 1937. P. 70: *El abrazo del universo, mi tierra de México*, *Diego y yo*. P. 72: *El aborto*, 1932. P. 73: *Maternidad*, ca. 1932.

Palabras clave: píldora anticonceptiva, diosgenina, noretisterona, Syntex, Carl Djerassi, Luis E. Miramontes.

Key words: birth control pill, diosgenin, norethisterone, Syntex, Carl Djerassi, Luis E. Miramontes.

Resumen: México fue escenario de la investigación que llevó a la creación de la píldora anticonceptiva. Russell Marker encontró en el sureste las plantas que contenían compuestos de los que se podía derivar esteroides, y fundó un laboratorio, Syntex, en donde Carl Djerassi dirigió la investigación química para la obtención de estos últimos. Luis E. Miramontes, joven químico mexicano, fue quien se encargó de realizar la síntesis en el laboratorio.

Abstract: Mexico was the site of the investigation that led to the creation of the birth control pill. Russell Marker found plants in southeastern Mexico containing compounds from which steroids could be derived and founded a laboratory, Syntex, where Carl Djerassi headed the chemical investigation to obtain them. Luis E. Miramontes, a young Mexican chemist, synthesized them in the laboratory.

Nina Hinke realizó la licenciatura en Investigación Biomédica Básica en la UNAM, una maestría en Fisiología del Desarrollo y otra en Epistemología e Historia de la Ciencia en la Universidad de París-7, donde cursó el doctorado en Epistemología e Historia de la Ciencia. Falleció en 2004 cuando preparaba la presentación de su tesis doctoral. Fue editora de la revista *Ciencias*.

César Carrillo Trueba es Biólogo por la Facultad de Ciencias de la UNAM y actualmente cursa estudios de doctorado en Antropología en la École des Hautes Études en Sciences Sociales de París, publicó *Pluniverso, un ensayo sobre el conocimiento indígena contemporáneo*, UNAM, 2006. Es editor de la revista *Ciencias* desde 1987.

Recibido el 20 de agosto de 2007, aceptada el 3 de octubre de 2007.