

# Simposio 50 Aniversario del Premio “Andrés Manuel del Río” Investigación de la química de coordinación a la química inorgánica medicinal, antitumorales y antiparasitarios de base metálica

Lena Ruiz Azuara  
Facultad de Química, UNAM

## Introducción

El significado de haber sido considerada la ganadora del Premio Nacional de Química “Andrés Manuel del Río” en 1997, en el área Académica de Investigación me permitió reflexionar acerca de mi camino por la senda de la investigación y lo expongo en los siguientes párrafos.

Mi primer contacto con la investigación en Química fue por la invitación del doctor José Francisco Herrán Arellano, mi maestro de Química Orgánica 2 en el año 1966. En aquel entonces me inicié dentro del campo de los Productos Naturales, posteriormente pasé al área de la Síntesis Orgánica y algo de Química Analítica montando métodos para la identificación de grupos funcionales desde el punto de vista químico. Posteriormente, el doctor Francisco Esparza me invitó a participar en la impartición del curso de laboratorio de Química de Coordinación, materia impartida también por el doctor Antonio Campero, todo esto en la Facultad de Química de la UNAM.

El estudio de esta rama de la Química Inorgánica me apasionó y como consecuencia realicé los estudios de doctorado en este campo, mi asesor fue el doctor Anthony T. Stephenson en la Universidad de Edimburgo. A mi incorporación a la UNAM en 1975 di inicio al trabajo de investigación de manera independiente en la Química de Coordinación del rutenio y de metales de la primera serie de transición. Sirva este ensayo como un reconocimiento a mis asesores y a mis maestros de la Facultad de Química que no enumero por no caer en alguna omisión imperdonable.

## Antecedentes

La química es la ciencia que estudia la constitución y transformación de la materia, por lo que es ineludible su vínculo con diversas áreas del conocimiento. Por mencionar sólo algunas de ellas, se encuentra el desarrollo de nuevos materiales; la producción de energéticos a través combustibles fósiles o bio-combustibles como fuentes alternativas de energía mediante procesos limpios, ámbito que se conoce como química verde; y el procesamiento de alimentos y aditivos que mejoran las cosechas. Finalmente, el vínculo con la salud principalmente en el desarrollo de nuevos fármacos.

Para decidir qué tipo de fármacos se deben desarrollar es importante hacer un análisis de cuáles son los problemas de salud pública. Para nuestro país son la diabetes, problemas cardiovasculares, cáncer e infecciones por parásitos.

La cada vez más creciente incidencia de cáncer hace necesaria la labor conjunta de grupos multidisciplinarios e interinstitucionales de investigación, con un mismo objetivo: responder y resolver una demanda relevante para el país, a través del desarrollo de fármacos en todas las etapas que esto contempla. Los países que desarrollan y comercializan fármacos para el tratamiento del cáncer en mayor cantidad son Estados Unidos (61%, con un consumo de 18%) y Japón (18% con un consumo de 5%), la Unión Europea en segundo lugar (18%, con un consumo de 16%). Sin embargo, el resto del mundo, donde está incluido México, se produce 5% y se consume 61% [International Network for Cancer Treatment and Research, 2012]. Por esta situación es necesario desarrollar fármacos en México. Este proyecto va

encaminado a cubrir esta necesidad del desarrollo de fármacos a nivel nacional.

Por este motivo, en el grupo de trabajo hemos estudiado el desarrollo de nuevos fármacos de cobre que han cubierto las investigaciones químicas y preclínicas para lograr someter el estudio clínico del primer compuesto desarrollado en una universidad que inicia las etapas clínicas.

Por ejemplo, el cáncer constituye hoy día un problema de salud pública no sólo en México, sino en todo el mundo. Los tumores malignos exigen cada vez estructuras hospitalarias más complejas, tecnologías de diagnóstico avanzadas y tratamientos cuyos costos sean menos onerosos. Aunque la quimioterapia ocupa un lugar importante en el tratamiento del cáncer, muchos tumores son totalmente refractarios a ésta. Este hecho ha estimulado el diseño, la síntesis y la evaluación de muchos nuevos agentes en la búsqueda de compuestos con toxicidad reducida. Además, en México, la necesidad de importación de estos productos y su costo elevado hace que el desarrollo de productos antineoplásicos sea prioridad nacional.

El desarrollo de un nuevo fármaco puede basarse en compuestos derivados de productos naturales aislados, productos sintéticos con estructuras iguales o similares a los principios activos aislados de productos naturales (plantas, animales, algas), a productos sintéticos *de novo* —esta parte corresponde a la Química Orgánica Medicinal— o bien a aquellos compuestos que contienen iones metálicos en su composición que pueden simular grupos prostéticos de metaloproteínas o ser *de novo* (de novo, moléculas diseñadas y sintetizadas por los químicos, no existentes en la naturaleza) —esta parte se refiere a la Química Inorgánica Medicinal. Para el desarrollo de nuevos fármacos es necesario ser parte de un grupo multidisciplinario de investigación debido a las diversas subespecialidades que se requieren. En nuestro grupo nos dedicamos al desarrollo de nuevos fármacos y hemos diseñado compuestos de coordinación con centro metálico con posible actividad antineoplásica. Ejemplos comerciales de compuestos con centro metálico son el cisplatino y el carboplatino; este último, menos tóxico que el primero, se incorporó en la terapia

anticancerígena a finales de los años ochenta. El grupo se centra particularmente en los compuestos de metales esenciales que se seleccionaron por sus propiedades estructurales y por su actividad. Cabe mencionar que el desarrollo de las investigaciones en torno a los compuestos de cobre fue supervisado por el Centro para la Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), ya que los compuestos y su proceso de síntesis se patentaron, nacional e internacionalmente, a nombre de la UNAM con la fórmula general  $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{E-E})]\text{NO}_3$ .

### Desarrollo de nuevos fármacos de centro metálico

A la fecha se han sintetizado alrededor de 100 compuestos y con base en los experimentos *in vitro* se procedió al desarrollo de los ensayos *in vivo* probando algunos de estos compuestos que actualmente reciben el nombre de Casiopeínas®. Los compuestos han cubierto de forma más que satisfactoria los requisitos de actividad exigidos internacionalmente tanto *in vitro* (IC50, en líneas tumorales humanas, cérvix, colon, leucemia mieloide crónica, meduloblastoma, glioma, neuroblastoma y murinas) como en modelos animales de isotransplatación (LI210, leucemia linfoide; B16, melanoma; LL, carcinoma de pulmón de Lewis, SI80, sarcoma) y heterotransplatación (carcinoma de, mama, cérvix, colon y leucemia mieloide crónica), mostrando actividades comparables e incluso superiores al cisplatino; dos de ellas han cubierto casi en su totalidad las pruebas preclínicas exigidas para el registro de un fármaco (toxicología aguda en tres especies; toxicología reproductiva y genética; farmacocinética). Conjuntamente se han obtenido resultados sobre inducción de apoptosis, mecanismos de acción y correlación estructura-actividad. Se ha iniciado, asimismo, el estudio clínico Fase I de uno de ellos.

La atención de un problema de salud pública tan importante como el cáncer, de extrema relevancia no sólo en el país sino en el mundo, aunado a la generación de un fármaco *de novo* en nuestro país, es sin duda un logro de gran trascendencia, que ha requerido de la integración de un grupo de trabajo interdisciplinario con participantes de reconocido

prestigio trabajando de forma conjunta para ofrecer una alternativa más para uno de los grandes males que aquejan a la humanidad.

Con base en los resultados obtenidos a la fecha podemos afirmar que las Casiopeínas® presentan una contundente actividad antineoplásica y antitumoral comparable o superior a la del cisplatino; tienen un tiempo de eliminación más corto y la toxicidad mostrada, hasta ahora en especies menores, es baja. Aunado a esto, su costo de producción es considerablemente inferior. El grupo de investigación ha gestado la segunda generación de Casiopeínas, así como dos nuevos sistemas: el de N6 a base de poliaminas y el sistema pdto y sus compuestos mixtos.

## Metalofármacos

### Generalidades

Numerosos esfuerzos se han llevado a cabo para encontrar tratamientos útiles contra el cáncer. A partir de 1969 Rosenberg reporta la actividad citostática de un compuesto sintético de origen inorgánico que marcó la pauta de una nueva serie de compuestos: Cisplatino (cis-diamino-dicloro-platino (II)).

Muchos tumores son refractarios a éste y por ende se inició la búsqueda de nuevos compuestos con las siguientes características:

- Ausencia de resistencia cruzada
- Espectro más amplio de actividad
- Mayor efectividad clínica antitumoral
- Disminución de efectos eméticos y renales
- Sinergismo en terapias combinadas.

La evidencia experimental del cisplatino ha demostrado que los compuestos de coordinación con actividad antineoplásica satisfacen los siguientes postulados: el descubrimiento del cis-diaminodicloroplatino (II) en los años sesenta; el compuesto metálico actúa como centro de coordinación para las proteínas y los ácidos nucleicos de las células cancerosas y se ha propuesto que el modo de acción del cisplatino sea semejante al de un agente alquilante

que se enlaza directamente con el nitrógeno de la posición 7 de las guaninas del ADN.

Como ejemplo de compuestos de coordinación comerciales con actividad antineoplásica tenemos, además del cisplatino, al carboplatino. Estos fármacos revolucionaron la quimioterapia a partir de la década de los setenta por ser activos ante tumores resistentes a los fármacos comerciales. Sin embargo, el cisplatino presenta una toxicidad importante sobre todo a nivel de nefrotoxicidad.

Recientemente el carboplatino ha resuelto algunos de los problemas de toxicidad del cisplatino, pero los costos de estos fármacos resultan aún excesivos para terapias que se puedan generalizar a las poblaciones afectadas.

La investigación sobre análogos del cisplatino ha proliferado desde los años setenta, así también la química del paladio, sin que aún se resuelvan los problemas originales de toxicidad.

## Casiopeínas

En México se han desarrollado compuestos de coordinación de cobre (II), con promisoría actividad biológica, en particular contra el cáncer.

Para el diseño de estos nuevos fármacos como compuestos de coordinación se consideraron las siguientes premisas:

- Utilizar metales de la primera serie de transición que son esenciales para los procesos vitales (Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn); de éstos el cobre (II) presentará la geometría más cercana a los compuestos de platino (II).
- El uso de elementos esenciales disminuiría de manera importante la toxicidad de los posibles fármacos, ya que los organismos tienen procesos homeostáticos para regular los excesos de elementos esenciales.
- Contener ligantes quelatos que aumenten la estabilidad de los sistemas y mantengan la geometría cis-, que ya ha sido demostrado por Rosenberg que era la más activa

- Los compuestos presentaran propiedades hidrofóbicas e hidrofílicas, por lo que debían ser quelatos mixtos.
- La variabilidad de sustituyentes químicos en los quelatos podrá generar selectividad preferencial sobre algunos tipos de tejidos tumorales.

Las fórmulas generales de las Casiopeínas (Cas) son:  $[Cu(N-N)(N-O)] NO_3$  o  $[Cu(N-N)(O-O)] NO_3$  donde, (N-N) = fenantrolinas o biperidinas sustituidas, (N-O) = aminoacidos ó péptidos y (O-O) = acetilacetato o salicilaldehidato.

A partir de 1980 se inician trabajos de constatación biológica *in vitro* con base en el postulado de que pueden tener actividad citotóxica sobre cultivo de bacterias y microorganismos. En 1988 se comprueba la actividad citostática sobre cultivo de linfocitos. A la fecha, de los compuestos con cobre, Casiopeínas, se han sintetizado alrededor de 100 nuevos compuestos y con base en los experimentos *in vitro* de las siguientes casiopeínas, Cas Igly, Cas IIgly, Cas IVgly, Cas VIgly, Cas Iser, Cas IIser, Cas Vser, Cas III-ia= 4,4-dm bipi acac, Cas III-Ea= 4,7-dm fen acac, se procedió al desarrollo de los ensayos in vivo evaluando algunos de estos compuestos. Actualmente, varias de estas han demostrado actividad antineoplásica *in vivo* en los ensayos exigidos dentro del panel de cernimiento del Cancer Chemotherapy National Service Center del National Cancer Institute de Estados Unidos y que contemplan el uso de líneas tumorales murinas transplantables en cepas singénicas como: leucemia L1210, sarcoma S180,

melanoma B16. Estos resultados indican de manera que la sustitución en las diiminas modifica el grado de actividad y la modificación del ligante iónico (N-O u O-O) es responsable de la selectividad del fármaco hacia el tipo de tumor. Asimismo, se han llevado a cabo ensayos de toxicidad obteniéndose las dosis letales 50 (DL50) agudas en ratones y ratas de ambos sexos por dos vías de administración para las casiopeínas IIgly y/\* III-ia.

Vale la pena señalar que las Casiopeínas han sido patentadas y registradas a nombre de la UNAM (Ruiz, 1992, 1996, 1997) y son los primeros compuestos de cobre patentados con actividad anticancerosa.

*El proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco*  
 Los primeros pasos en el proceso de descubrimiento de un nuevo fármaco inician cuando se tiene un compuesto químico interesante y útil para propósitos médicos. Sin embargo, se necesitan datos físico-químicos disponibles que sugieran que el compuesto promete tener suficiente garantía para seguirlo como un proceso de fármaco nuevo. Desde el momento en que se decide seguirlo como nueva entidad química (IND) para propósitos de nuevo fármaco se solicita información concerniente a su eficacia y seguridad.

El desarrollo de nuevas moléculas para ser fármacos y posteriormente medicamentos, puede verse resumido en la Figura 1, así como los costos requeridos (600 millones de dólares).

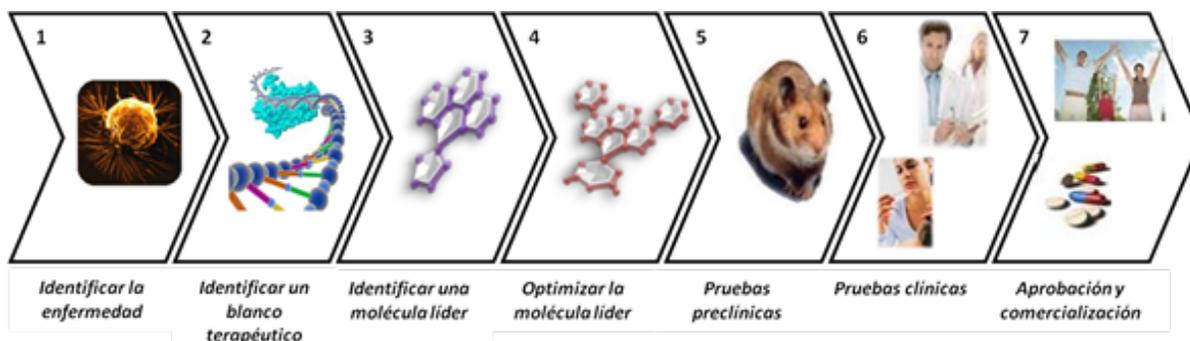


Figura 1. Diagrama a seguir para el desarrollo de nuevos fármacos (NIH)

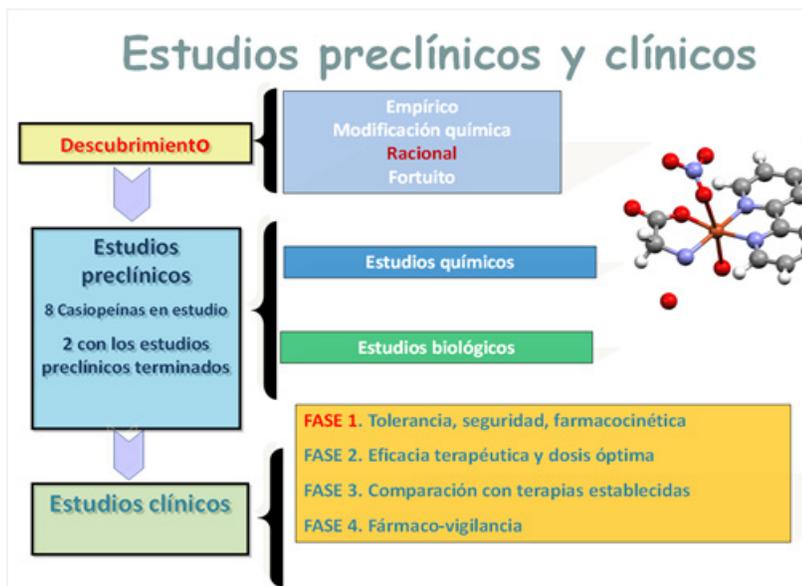


Figura 2. Desarrollo de Metalofármacos de Cu, Casiopeínas

En el proceso de desarrollo de un fármaco en su fase preclínica se busca conducir los ensayos toxicológicos y farmacológicos más relevantes en animales. Basados en estos resultados, con una adecuada interpretación y con la ayuda de farmacocinética de manera integral, se hace una proyección razonable a humanos.

Aunque la mayoría de los estudios preclínicos consisten en pruebas *in vivo* en varias especies animales, es conveniente realizar experimentos *in vitro* como la determinación de unión a proteínas plasmáticas. Bajo las regulaciones actuales de la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, se requieren datos preclínicos para la propuesta de IND (Propuesta de Nuevo Fármaco), como son los resultados farmacológicos en animales, disposición del fármaco y estudios toxicológicos para probar adecuadamente el conocimiento sobre los antecedentes y experiencias para guiar la decisión hacia las investigaciones clínicas pertinentes.

Los estudios de ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) se realizan por lo menos en dos especies, comúnmente rata y perro —pudiendo ser otras especies como conejo y cerdo—; a veces se conducen en la fase pre-IND y por lo menos los resultados generalmente incluyen pruebas en dosis orales e intravenosas.

Actualmente existen variaciones considerables dentro de la industria farmacéutica en la conducta específica de estos estudios y en el tipo y extensión de los datos obtenidos. Para facilitar el proceso de evaluación de un fármaco hay un interés creciente, por parte de las agencias regulatorias y la industria, de contar con una guía práctica para las pruebas preclínicas sobre metabolismo de fármacos y estudios de disposición. Muchas guías se han reportado conteniendo recomendaciones específicas y han sugerido procedimientos implementados por compañías farmacéuticas en varias etapas. Para mejorar el entendimiento racional de los estudios que constituyen el paquete ADME preclínico es apropiado primero establecer los objetivos generales de investigación farmacocinética aplicados al desarrollo del fármaco en las pruebas preclínicas.

A la fecha, el avance del proyecto ha generado publicaciones y patentes. Se han formado decenas de estudiantes realizando tesis tanto a nivel licenciatura como en posgrado.

De las varias decenas de Casiopeínas estudiadas con base a los estudios correlación estructura-actividad se han seleccionado ocho para continuar con los estudios preclínicos necesarios; de esos ocho compuestos dos cuentan con los estudios preclínicos terminados y en breve se iniciarán los estudios

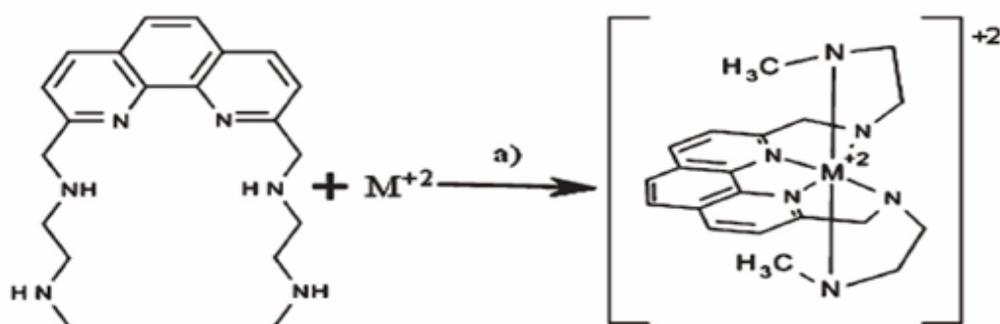


Figura 3: Esquema de síntesis de metalofármacos del ligante N6 con iones metálicos  $M^{2+}$  ( $M = \text{Mn, Fe, Co, Ni y Zn}$ ) y su estructura general.

clínicos Fase I. En la figura 2 se indican los pasos necesarios para llegar a las fases clínicas y registrar un fármaco de manera comercial.

### Metalofármacos para el tratamiento de enfermedades parasitarias desatendidas

Hoy en día, más de mil millones de personas —un sexto de la población mundial— están afectados por enfermedades tropicales causadas por parásitos; sin embargo, el desarrollo de medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades es prácticamente nulo. Claramente hay una necesidad urgente de desarrollar y entregar nuevas terapias eficaces.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud enfermedades como la de Chagas, tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño), leishmaniasis, amibiasis, cisticercosis/teniasis y tuberculosis son las principales causantes de muerte debido a un agente infeccioso; la tuberculosis es la segunda causa de muerte después del sida.

Estas enfermedades se presentan principalmente en las poblaciones más pobres, siendo endémicas en 149 países generando gastos por miles de millones de dólares cada año. En México las parasitosis, principalmente las intestinales, se encuentran entre las primeras 20 causas de enfermedad. La amibiasis, las helmintiasis, la ascariasis, giardiasis y oxiuriasis

son las más frecuentes con tasas tan altas como  $>1500/100,000$  habitantes.

El tratamiento de la gran mayoría de estas enfermedades está limitado al empleo de nitroimidazoles como el metronidazol, y otros nitroderivados, como el nifurtimox; sin embargo, estos compuestos presentan efectos secundarios que van desde vómitos y diarrea hasta alucinaciones, encefalopatías, cáncer y la aparición de cepas resistentes a estos fármacos.

Todos los parásitos comparten la característica de vivir y proliferarse dentro de un organismo huésped, siendo la proliferación una consecuencia de su capacidad para evitar el sistema inmunitario del hospedero.

En diversos trabajos se ha mostrado que los parásitos son mucho más susceptibles a la inducción de estrés oxidante o a modificaciones del balance redox que las células del organismo huésped. Esta estrategia ha sido empleada ya por nuestro grupo de trabajo para producir la muerte en otro tipo de células que también son susceptibles al estrés oxidante: las células tumorales.

En nuestra experiencia hemos encontrado que el emplear compuestos que involucren metales de transición permite modular las propiedades redox de los compuestos generados, lo que asegura tener un abanico de compuestos para diferentes blancos

## Actividad amebicida

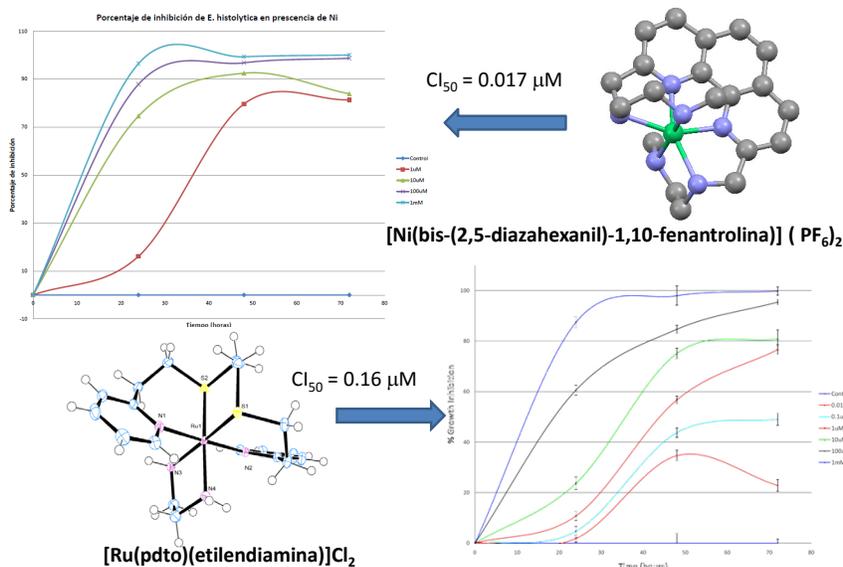


Figura 4. Sistemas NiN6 comparado con Ru pdto. Estructura y Actividad amebicida [Dalton Trans (2012)].

moleculares. Estos blancos moleculares pueden ser más específicos si se cambian los ligandos secundarios que conforman la esfera de coordinación del metal, generando una nueva estructura tridimensional al modificar las propiedades fisicoquímicas que influirán en su biodistribución.

En nuestro grupo de investigación se han generado compuestos que han presentado una actividad amebicida muy importante en cultivos de trofozoitos de *Entamoeba histolytica* de la cepa HMI:IMSS asociada con el desbalance redox en el parásito. Entre los compuestos que han presentado la mayor actividad tanto *in vitro* como *in vivo* se encuentran los compuestos [Ru(pdto)(acetilacetato)]PF<sub>6</sub>, [Ru(pdto)(glicina)]PF<sub>6</sub> y [Ru(pdto)(etilendiamina)]PF<sub>6</sub> donde pdto = 1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano. Estos compuestos han presentado una potencia de inhibición *in vitro* de casi 100 veces más que el compuesto de primera elección para el tratamiento de amibiasis en humanos, el metronidazol, y han disminuido la población parasitaria en los ensayos *in vivo* en un tercio del tiempo de lo que lo hace el metronidazol. Se sugiere que estos compuestos también tienen

como blanco molecular el ADN del parásito además del desbalance redox. Para conocer la capacidad de estos compuestos para interactuar con el ADN se plantean estudios espectrofotométricos, así como estudios teóricos que incluyen DFT y dinámica molecular.

Dado que muchos de los parásitos son susceptibles al desbalance redox antes mencionado se propone el estudio de los compuestos antes mencionados en otros sistemas parasitarios como *Trypanozoma cruzi*, *Leishmania mexicana*, *Giardia lamblia*, *Cysticercus cellulosae*, entre otros.

Los sistemas N6 y pdto se encuentran en la etapa de síntesis, caracterización y pruebas de evaluación antiproliferativa y antiparasitaria.

El grupo de derivados de pdto son metalofármacos con rutenio (Ru<sup>2+</sup>) con ligandos bidentados secundarios, donde hemos encontrado actividad amebicida importante. Se han estudiado tanto *in vitro* como *in vivo*, con mejores resultados que el medicamento de elección metronidazol (Figura 4).

## CONCLUSIONES

El impacto de la investigación química en los últimos cien años ha sido de fundamental importancia para el desarrollo social del mundo. Los descubrimientos químicos han permitido que la sociedad cuente con objetos en su vida cotidiana que han modificado la manera de importante sus hábitos. Los nuevos materiales, que han modificado el vestir, la construcción, las comunicaciones, los procesos industriales a través de catalizadores, la agricultura y la tecnología de alimentos. Recientemente la nanotecnología que ha impactado a muchas áreas de producción. La remediación y el cuidado del medioambiente. En los aspectos de la salud tanto los nuevos materiales quirúrgicos y el desarrollo de nuevos fármacos. A nivel personal la experiencia de haber obtenido el Premio Andrés Manuel del Río me permitió impartir una conferencia de mi propio punto de vista de la investigación en química bioinorgánica y la química inorgánica medicinal con un enfoque de divulgación, como consecuencia de esta experiencia, a partir de 1999 inicié una serie de conferencias titulada “La Ciencia más allá del Aula” como un método alternativo de docencia y vinculación con la investigación.

**SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.**
  
**50° Congreso Mexicano de Química**
  
**34° Congreso Nacional de Educación Química**

**DEL 07 AL 10 DE OCTUBRE DE 2015**

SEDE:  
**La Central**  
 Centro Educativo y Cultural del Estado de Querétaro

Informes:  
 Sociedad Química de México, A. C.  
 Tel: (55) 5662-6837  
 congresos@sqm.org.mx  
[www.sqm.org.mx](http://www.sqm.org.mx)

## Bibliografía general de metalofármacos

- Bravo, Ma Elena and Lena Ruiz Azuara, “New approaches in the treatment of cancer”, en *Metals in cancer treatment*. Nova Sciences Publishers (35 pp.) 139-172, 2010, ISBN 978-1-617298-304-8.
- Breña Valle, Matilde, Jorge Serment Guerrero, Lena Ruiz Azuara. *Mecanismos de acción de antineoplásicos de nueva síntesis y su posible en terapia combinada con radiación. Contribuciones del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares al avance de la ciencia y la tecnología en México*, edición conmemorativa, noviembre, pp. 53-66 (2010).
- García Ramos, Juan Carlos; Toledo-Magaña, Yanis; Talavera-Contreras, Luis Gabriel; Flores-Alamo, Marcos; Ramírez-Delgado, Vanessa; Morales-León, Emmanuel; Ortiz-Frade, Luis Antonio; Vázquez-Aguirre, Adriana; Gutiérrez, Anlley; Mejía, Carmen; Carrero, Julio Cesar; Laclette San Román, Juan Pedro; Ruiz-Azuara, Lena. Potential antitumor and amoebicide activity of first row transition metals compounds with 2, 9-Bis-(2', 5'-diazahexanyl)-1, 10-phenanthroline (LI). *Dalton Transactions* 31(34), 10164-10174 (2012).
- García Ramos, Juan Carlos, Virtudes Moreno y Lena Ruiz Azuara. “Compuestos Inorgánicos en el tratamiento en cáncer”, en *Aplicaciones de compuestos metálicos*, pp. 1-78 (2012).
- Mejía, Carmen, Alberto Serrano-Olivera, Lena Ruiz-Azuara. “Second Primary Cancer in Children and Adults: A Comparison”. *Horizons in Cancer Research*. Volume 45, pp. 133-151 (2011).
- Rivera Guevaral, Claudia, María Elena Bravo Gómez, Lena Ruiz Azuara, “Chemotherapy and Design of New Antineoplastic Compounds”. *Molecular Oncology: Principles and Recent Advances*, Javier Camacho X. (ed.) Bentham Science Publishers (2011).
- Ruiz Azuara Lena. ¿“Metal o no metal?, el enigma de la vida”. *La ciencia más allá del aula*, vol. I (2006) 9-23. ISBN: 970-32-4013-5.
- Ruiz Azuara, Lena and Ma. Elena Bravo, “Copper Compounds in Cancer Chemotherapy”, *Current Medicinal Chemistry* 17(31), 3606-3615 (2010).
- Ruiz Azuara, Lena, “La química y sus ámbitos de acción en las próximas décadas”, en *Hacia dónde va la ciencia en México*, *Ciencia Química*. CCC, 2014, pp. 83-94.
- Van Rijt, Sabine H. and Peter J. Sadler, “Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs”. *Drug Discovery Today*, Volume 14, Numbers 23/24, 1089-1097 (2009).

*El Boletín de la Sociedad Química de México es una publicación cuatrimestral que lleva información de calidad a sus socios e instituciones especializadas del sector químico. Por considerarlo de interés de la comunidad química, invita a empresas, universidades y laboratorios, a anunciarse en sus páginas. Si les interesa comunicarse con nosotros a los siguientes teléfonos:*

55 5662 6823                      55 5662 68 37

*o bien escribanos al siguiente correo:*

*soquimex@sqm.org.mx*