

**Ejemplo**  
**Desarrollo de fármacos de cobre**  
**Casiopeínas:**

**La aventura del diseño a la clínica**

**RESPONSABLES**  
 M. en C. Ma. Isabel Gracia Mora  
 Dr. Mario Altamirano Lozano  
 Dra. Inés Fuentes Noriega  
 Dra. Carmen Mejía Vázquez  
 Dra. Cristina Trejo Solís  
 Dr. Héctor Sumano López  
 Dr. Fernando Constantino Casas  
 Dra. Sara Rodríguez Enríquez  
 Dra. Karla Carvajal Aguilera  
 M. en C. Ernesto Rodríguez Aguilera  
 Dr. Rafael Moreno Esparza  
 Dra. Graciela Tapia Pérez  
 Dr. Vicente Madrid Marina  
 Dr. Erick Alexanderson Rosas  
 Dra. Ma. Josefa Bernard Bernard  
 M. en C. Matilde Breña Valle

**ASOCIADOS**  
 C. Dra. Ma. Elena Bravo Gómez  
 C. Dra. Araceli Tovar Tovar  
 MVZ. Lucía Macías Rosales  
 MVZ. Mabel Tinoco Méndez  
 MVZ. Marisol Rivera Huerta  
 M. en C. Héctor Rico Morales  
 Q.A. Jacqueline Sáenz Chuc  
 QFB. Celedonio Gómez Ruiz  
 Dr. Luis Ortiz Frade  
 M. en C. Jorge Luna del Villar Velasco  
 Dra. Ma. Del Carmen García Rodríguez  
 Dra. Lucila Álvarez Barrera

**ALUMNOS**  
 Francisco Carvallo Chaigneau  
 Radamés Alemón Medina  
 Francisco Sánchez Bartéz  
 Roberto Carlos Cañas Alonso  
 Guadalupe Vértiz Serrano  
 Marco Leal García  
 Luis Enrique García Ortuño  
 Juan Carlos García Ramos  
 Lidia Barrón Sosa  
 Nallely Chiapa Zavala  
 Dra. Ma. Del Carmen García Rodríguez  
 Fabiola Sánchez Peláez  
 Miguel Ángel Muciño Hernández  
 Amada Huerta Palacios  
 Gladys Janet Reyes Sánchez  
 Silvia Graciela Dávila Manzanilla  
 Javier Díaz Rivera  
 Ana Luisa alonso  
 Sandra Centeno




Logos of various institutions and organizations, including ININ, INP, INER, and others.

## INTRODUCCIÓN

- Quimioterapia
- Inaccesibilidad a algunos sectores de la población
- Existen 48 compuestos aprobados de los cuales sólo 5 son de origen inorgánico.
- Tumores refractarios, elevada toxicidad y costo

*Salud pública de México, Vol. 39, no. 4, julio-agosto 1997,  
 Salud México 2003: Informe para la rendición de cuentas.  
 Metal Compounds in cancer therapy, simon P. Fricker, Chapman & Hall.*

## Quimioterapia

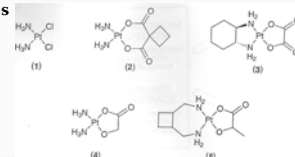
La razón para la búsqueda de nuevos antineoplásicos está basada en la necesidad de encontrar compuestos con:

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

## Quimioterapia con Pt

- Cisplatino (1), aprobado por la FDA en 1979.
- Otros compuestos aprobados para uso clínico:

- Carboplatino (2) mundialmente
- Oxaliplatino (3) algunos países
- Nedaplatino (4) en Japón
- Lobaplatino (5) en China



Lebwohl, D. & Canetta, R. (1998) *European Journal of Cancer*, 34, 1522-1534.  
McClevert, J.A. & Meyer, T.J. (2004) *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*. Vol.9

## Farmacos con Centro Metálico

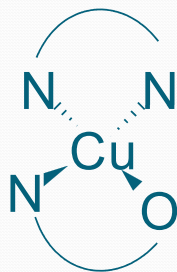
- ❖ Cisplatino
- ❖ Carboplatino
- ❖ Oxaliplatino
- ❖ Experimentales:  
Pt, Pd, Ti, Sn, Ru, Nb, Au, Cu

Ni	Cu
Pd	Ag
Pt	Au

## CASIOPEÍNAS

- Objetivos: Disminución de toxicidad y costo; Selectividad Tumoral.
- Demostración de actividad antiproliferativa en células tumorales
- Demostración de actividad antitumoral en ensayos *in vivo* con modelos murinos (NCT), tumor humano en ratón desnudo y tumores espontáneos
- Patente SECOFI 18801. P.I. (1990). Patente, enero 26, (1994) no. 172967. SECOFI 18802. P.I. (1990). Patente, Dic 9 (1993) no. 172248 U.S. patent, Ap21 (1992) Number 5,107,005. U.S. patent Re 35, 458, Feb 18 (1997). U.S. Patent, Patent No. 5, 576,326. Nov 19 (1996). Reg. 407543 SECOFI (1992)

## CASIOPEÍNAS



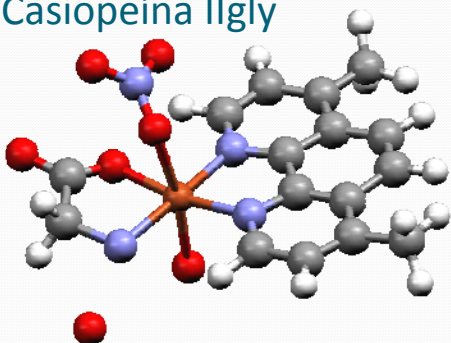
La familia de compuestos CASIOPEINAS® es un grupo de compuestos de coordinación de cobre (II) como centro metálico, que en la esfera de coordinación presentan un ligante bidentado del tipo diimina (N-N) y otro que puede ser aminoacidato (N-O) o donador (O-O)

## Compuestos Ternarios de Cobre(II), Casiopeínas®

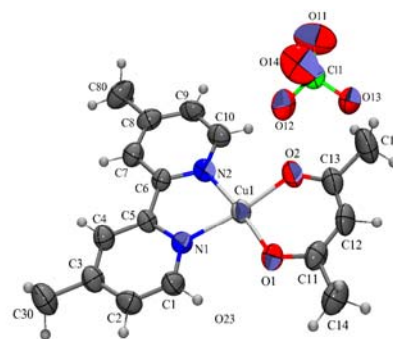
N-N	N-O (aa esencial)	O-O (acac, salal)	(N-O) <sub>n</sub> (péptidos)
4,7-df-fen	Cas I	Cas III	Cas X
4,7-dm-fen	Cas II	Cas III	Cas X
4,4-dm-bipi	Cas IV	Cas III	Cas X
5-R-fen	Cas V	Cas III	Cas X
5,6-dm-fen	Cas VI	Cas III	Cas X
fen	Cas VII	Cas III	Cas X
3,4,7,8-tm-fen	Cas VIII	Cas III	Cas X
3,8-dm,4,7-df-fen	Cas IX	Cas III	Cas X

L. Ruiz.U. S Patent Re35, 458, Feb. 18 (1997), U.S.Pat. No. 5,576,326, Nov. 19 (1996)

## Casiopeína IIgly



-Ruiz-Ramírez L., Solans X., et al. *Acta Crystallographica*, C49 (1993) 890-893.  $[\text{Cu}(\text{dmfen})(\text{gli})]\text{NO}_3$



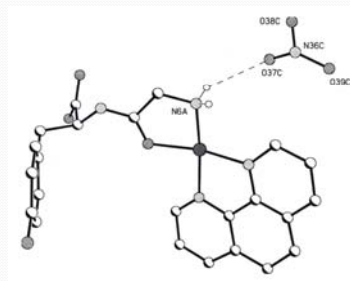
Casiopeína III-Ia  
 $[\text{Cu}(\text{dm-bipi})(\text{acac})]\text{NO}_3$

Tovar A, Ruiz-Ramírez, et al., *J. of Inorganic Biochemistry*, 2004

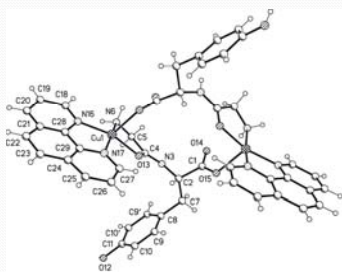
## Casiopeínas X

- **N-N**= 1,10-fenantrolina
  - **(N-O)n**= his-ser  
gli-gli-his,  
his-gli-gli
- También se han sintetizado los compuestos de **Zn**

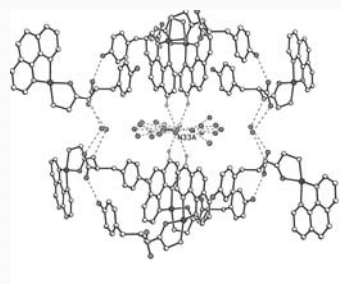
## [Cu(fen)(pept)]NO<sub>3</sub>

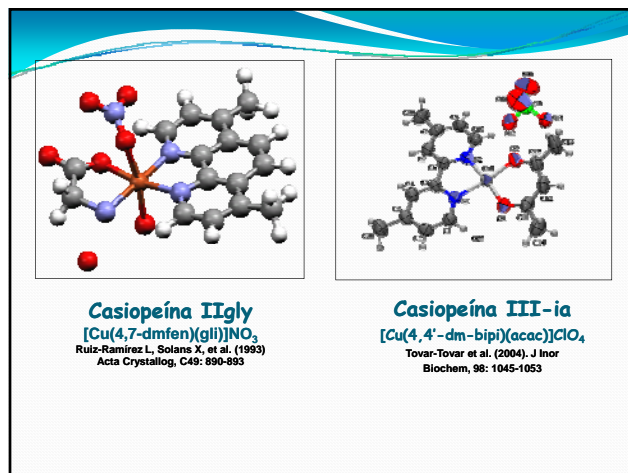
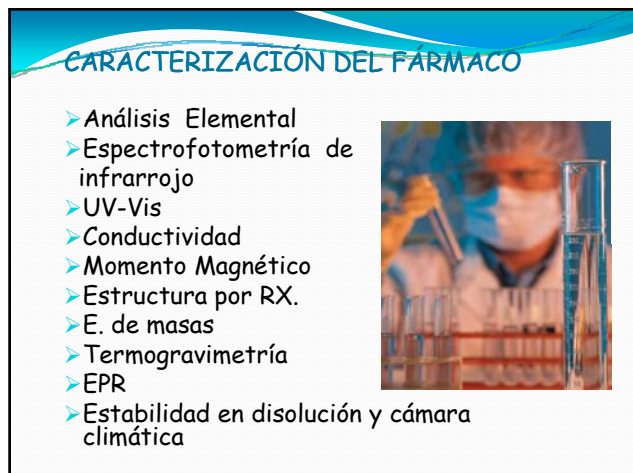
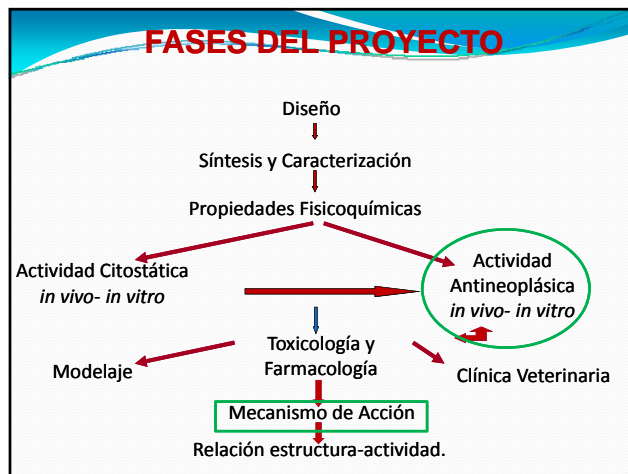


## [Cu(fen)(pept)]NO<sub>3</sub>



## [Cu(fen)(pept)]NO<sub>3</sub>

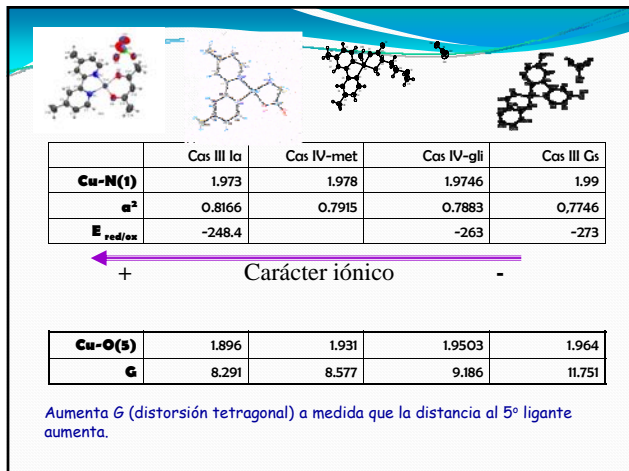
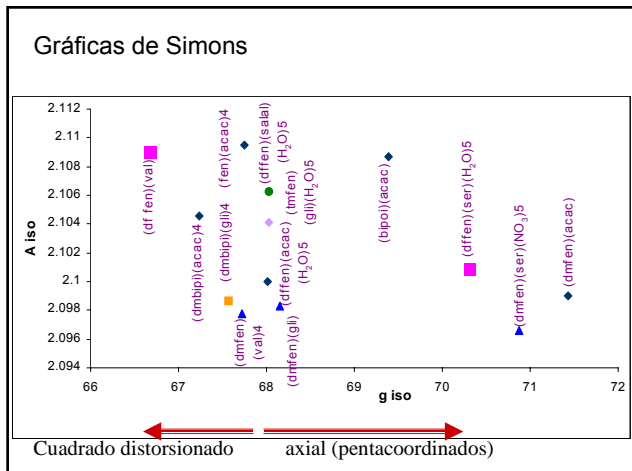
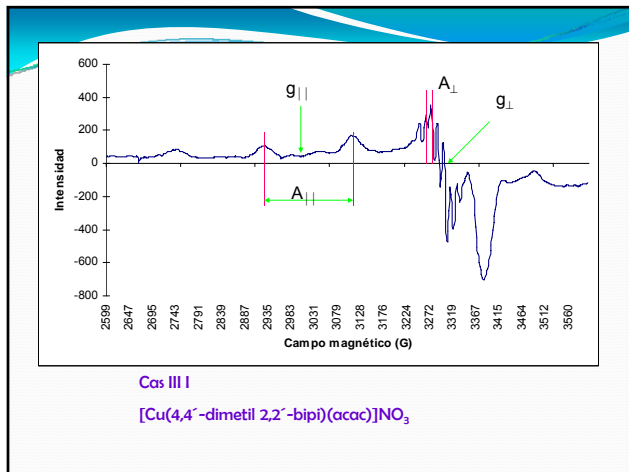




Grupo Bipiridina						
No	X	E. A.	Formula	FW (g/mol)	$\mu_{eff}$ (MB)	Cond. ( $\mu S$ )
1	H	10.65; 42.92; 4.24 (6.08; 43.23; 4.59) 9.97; 47.48; 5.07 (9.84; 47.53; 4.96)	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	416.54	1.74	46.90
2	4,4'-dMe		$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	426.92	1.80	40.23
Grupo Fenantrolina						
3	H	9.23; 45.93; 4.17 (9.33; 46.31; 4.34) 10.24; 51.16; 4.16 (10.03; 51.61; 4.09)	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	440.90	1.88	38.57
4	4-Me	9.31; 47.79; 5.29	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	454.91	1.89	40.10
5	5-Me	(9.24; 47.53; 4.65) 9.32; 49.92; 4.49	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	450.94	1.80	38.48
6	4,7-diMe	(9.33; 50.61; 4.69) 9.03; 48.82; 4.93	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	468.95	1.82	38.90
7	5,6-diMe	(8.96; 48.66; 4.94) 8.95; 52.79; 5.41	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	478.99	1.78	37.32
8	3,4,7,8-tetraMe	(8.77; 52.66; 5.26) 8.16; 57.43; 4.03	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	480.97	1.81	36.77
9	5-phenyl	(8.74; 57.44; 3.98) 7.52; 61.34; 4.48	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot 2H_2O$	575.06	1.87	36.00
10	4,7-diphenyl	(7.31; 60.57; 4.38) 9.41; 44.40; 3.49 (10.19; 44.65; 3.53)	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12} \cdot Cl \cdot H_2O$	457.31	1.83	39.74
11	5-Cl	12.26; 44.70; 3.05 (12.45; 45.39; 3.14)	$Cu_{12}N_{12}O_{24}H_{12}$	449.87	1.82	34.80
12	5-NO <sub>2</sub>					

[Regresar](#)

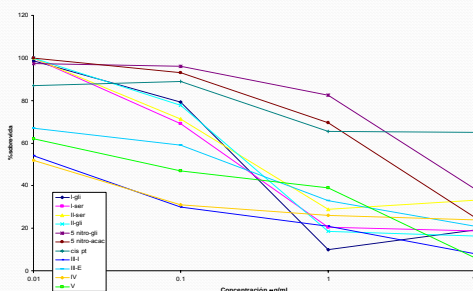
21



## Evaluación Preclínica

- Evaluación citotóxica *in vitro e in vivo* [Cito toxicidad ppt](#)
- Evaluación citostática *in vitro* [Cito toxicidad in vitro ppt](#)
- Evaluación Antineoplásica *in vitro-in vivo* [Cito toxicidad ppt](#)
- Potencial Mutagénico [Muta toxicidad ppt](#)
- Apoptosis y Ciclo Celular [Apoptosis y CC ppt](#)
- Farmacocinética básica [Farmacocinética ppt](#)
- Toxicidad Aguda [Toxicidad ppt](#), Cardiotoxicidad [Cardiotoxicidad ppt](#) y Reprotoxicidad [Repro toxicidad ppt](#)
- Mecanismos de acción [Mecanismos de acción ppt](#) [Link](#) [Doble Oxidativo ppt](#)
- Correlación estructura-actividad [QSAR ppt](#)

## Efecto de los fármacos sobre la línea tumoral SiHa



-Isabel Gracia-Mora, Lena Ruiz-Ramirez, et al., Metal Based Drugs, 2001,8,1,19-28

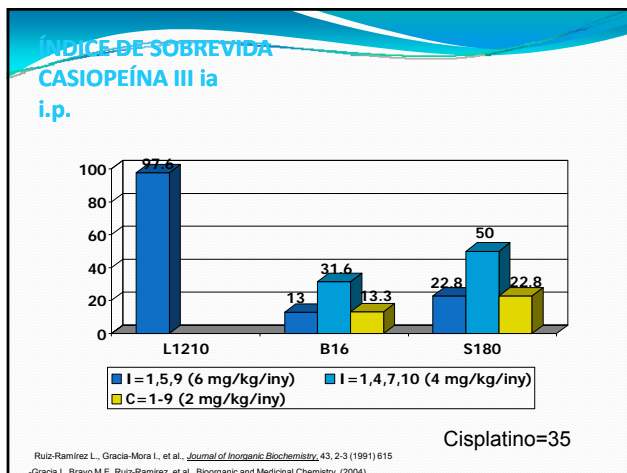
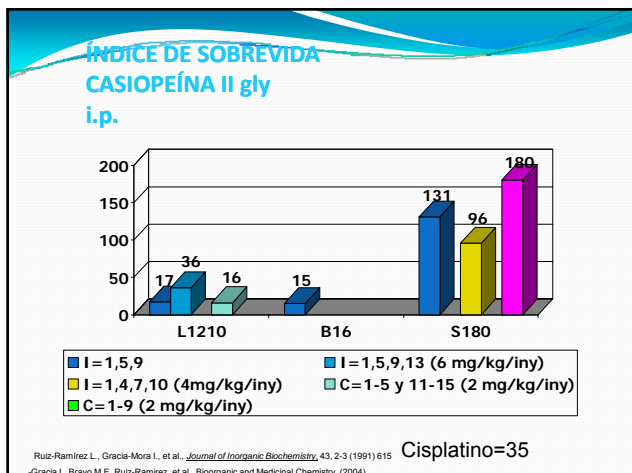
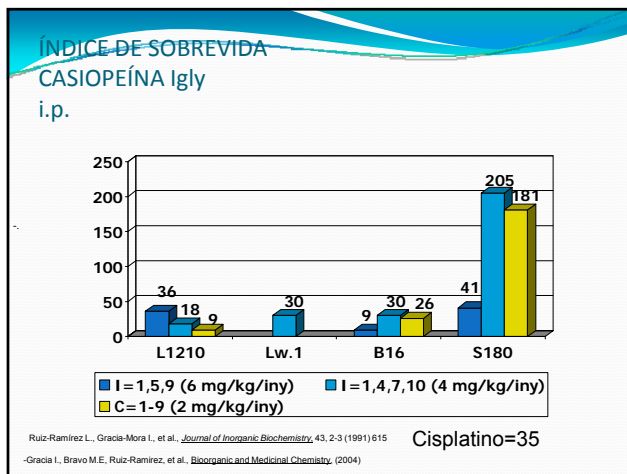
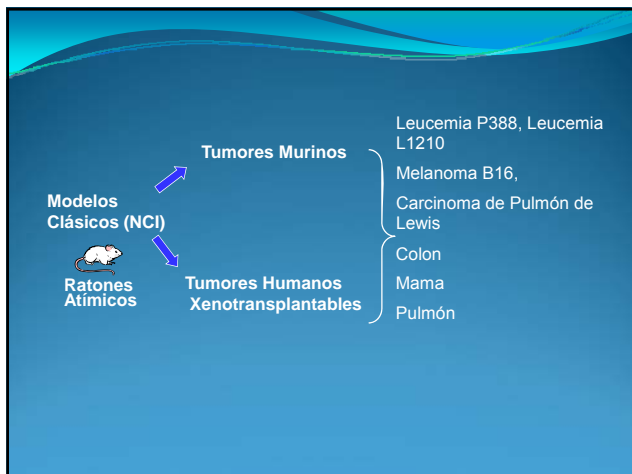
N-N	Lsecundario	Log D	E <sub>1/2</sub>	LD50	Hct-9	SiHa	IC50	MCF-7	HCT-15
H	Acac	-1.3778	-318 ± 4.09	71.73 ± 6.53	42 ± 3.07	40.5 ± 1.96	103.7	9.60	67.3 ± 1.63
4,4-diMe	Acac	-0.9506	-338 ± 2.92	51.43 ± 2.38	18.2 ± 2.69	14.5 ± 1.52	15.9	1.76	40.5 ± 4.59
H	Acac	-1.1828	-271 ± 1.02	29.18 ± 1.63	10.7 ± 0.88	6.8 ± 0.91	8.1	0.48	7.3 ± 0.70
4-Me	Acac	-1.1828	-290 ± 4.20	28.21 ± 1.58	1.8 ± 0.12	3.4 ± 0.45	5.6	0.72	6.0 ± 0.86
5-Me	Acac	-1.0579	-282 ± 1.59	25.78 ± 1.74	6.2 ± 0.72	3.2 ± 0.24	4.4	0.51	2.6 ± 0.35
4,7-diMe	Acac	-0.8138	-318 ± 1.94	22.92 ± 1.82	1.4 ± 0.12	0.96 ± 0.09	4.9	0.55	2.1 ± 0.07
5,6-diMe	Acac	-0.8084	-298 ± 2.98	26.38 ± 1.39	3.4 ± 0.49	1.7 ± 0.17	3.9	0.43	1.9 ± 0.28
3,4,7,8-tetraMe	Acac	-0.4921	-307 ± 1.15	16.25 ± 2.63	1.9 ± 0.23	1.2 ± 0.08	2.2	0.25	1.4 ± 0.19
5-phenyl	Acac	0.06 ± 0.006	-248 ± 3.73	28.38 ± 3.33	3.9 ± 0.31	3.0 ± 0.27	3.9	0.44	2.5 ± 0.33
4,7-diphenyl	Acac	1.0977	-222 ± 1.08	24.93 ± 1.79	4.2 ± 0.56	3.2 ± 0.47	2.2	0.28	3.2 ± 0.42
5-Cl	Acac	-0.74 ± 0.06	-236 ± 3.37	33.60 ± 1.84	4.5 ± 0.52	8.8 ± 0.57	9.8 ± 0.52	12.9 ± 0.50	
5-NO <sub>2</sub>	Acac	-0.84 ± 0.04	-	51.66 ± 0.78	21.3 ± 2.56	10.2 ± 1.09	14.7 ± 1.40	35.0 ± 2.35	
H	Gly		290 ± 230		13.9 ± 1.31	27.3 ± 2.22	9.6 ± 1.07	21.2 ± 2.53	
4-Me	Gly		281 ± 1.15		6.7 ± 0.69	10.2 ± 0.97	7.7 ± 0.59	5.1 ± 0.46	
5-Me	Gly		273 ± 0.77		5.2 ± 0.52	6.7 ± 0.58	4.7 ± 0.22	3.7 ± 0.36	
4,7-diMe	Gly		310 ± 4.25		5.5 ± 0.72	5.5 ± 0.84	4.8 ± 0.36	2.0 ± 0.19	
5,6-diMe	Gly		292 ± 3.13		5.3 ± 0.10	3.1 ± 0.32	4.4 ± 0.25	2.1 ± 0.06	
3,4,7,8-tetraMe	Gly		302 ± 5.18		1.8 ± 0.04	1.4 ± 0.15	2.6 ± 0.17	1.8 ± 0.39	
4,7-diphenyl	Gly		278 ± 1.97		5.1 ± 0.23	6.8 ± 0.94	4.1 ± 0.36	7.6 ± 0.69	
5-Cl	Gly		102 ± 4.06		14.5 ± 0.49	15.9 ± 1.06	23.2 ± 2.31	22.3 ± 1.63	
5-NO <sub>2</sub>	Gly				14.8 ± 1.46	17.9 ± 2.17	28.64 ± 3.39	47.3 ± 6.46	
Clept					6.1 ± 0.43	5.4 ± 0.47	5.6 ± 0.76	21.8 ± 2.41	

27

1 2 3 4

## ENSAYOS IN VIVO

TUMORES MURINOS





## ENSAYOS IN VIVO

TUMORES XENOTRANSPLANTADOS EN RATONES  
DESNUDOS

### HCT-15. Adenocarcinoma de colon

**1. Volumen tumoral:**

$$VT = a b^2 \pi / 6$$

**2. Volumen relativo tumoral**

$$VRT: \text{Vol. Día } x / \text{Vol. Día } 0 \times 100$$

**Función antitumoral:**  
(VRT trat./ VRT test.) \*100

Función antitumoral	Cisplatino n=6	Casiopéina n=6
Día 7	72.48	61.66
Día 14	100.97	55.52
Día 21	78.98	57.60
Día 28	90.30	69.73

**VRT HCT-15 días 7, 14, 21, 28.**

VRT	Testigo n=6	Cisplatino n=6	Casiopéina n=6
Día 7	749.75	543.43	462.31
Día 14	1838.54	1856.52	1020.87
Día 21	3890.52	3072.90	2241.12
Día 28	6613.58	5972.26	4612.20

### Inhibición del crecimiento

D Testigo n=6	D Cisplatino n=6	D Casiopeína n=6
3.16	3.66	6.40

D: Días que toma el tumor en doblar su tamaño

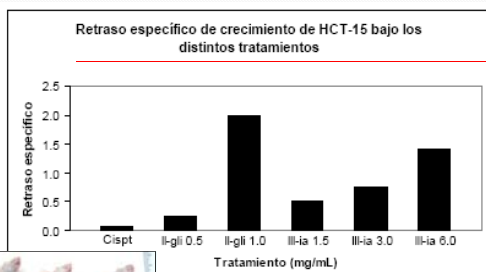
### Inhibición del crecimiento:

D tratados- D testigo/D testigo

I. C. Cisplatino	I. C. Casiopeína
2.66	5.40

La inhibición del crecimiento es la variable que indicará actividad antitumoral. Para considerar que un fármaco posee potencial antineoplásico, el valor de este índice debe ser igual o mayor a 2.

### Cáncer de colon humano en ratas desnudas



## TRATAMIENTO DE TUMORES ESPONTÁNEOS

Adenocarcinoma Mamario  
RATAS WISTAR  
CASIOPEÍNA III-ia

# TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (PET)

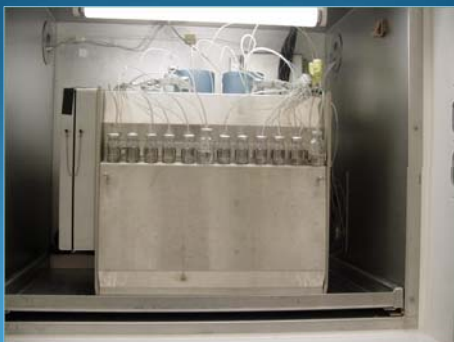
FDG  
GLUCOSA -F\*

Ciclotrón



Cortesía: UNAM, Fac. de Medicina, Unidad Pet-Ciclotrón (2003)

Módulo de síntesis

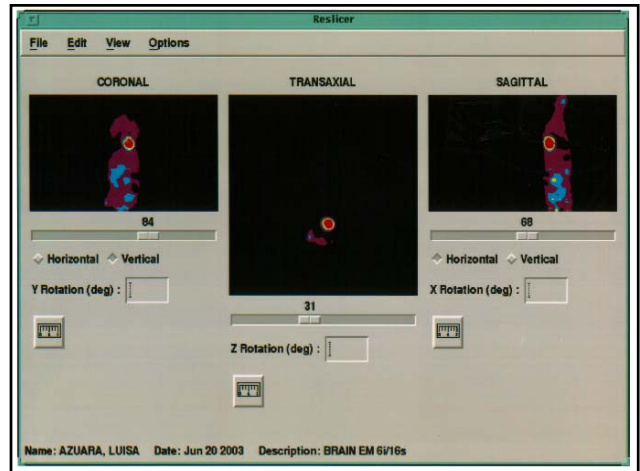
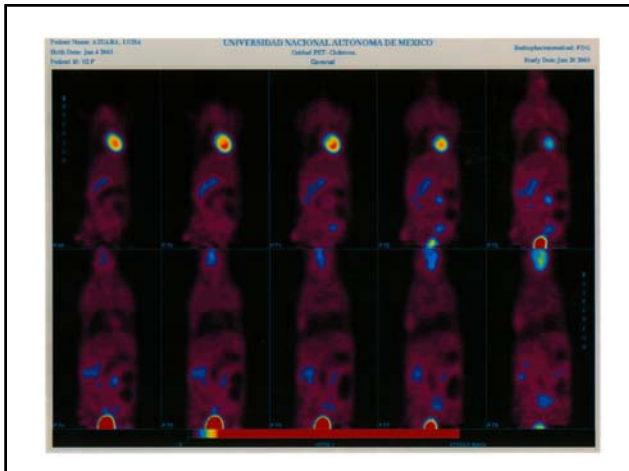
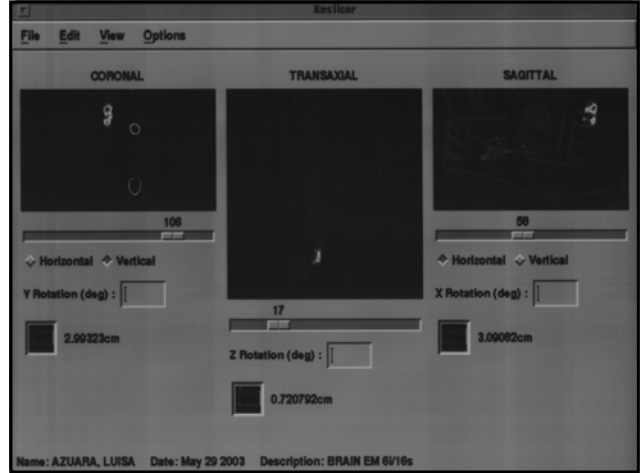
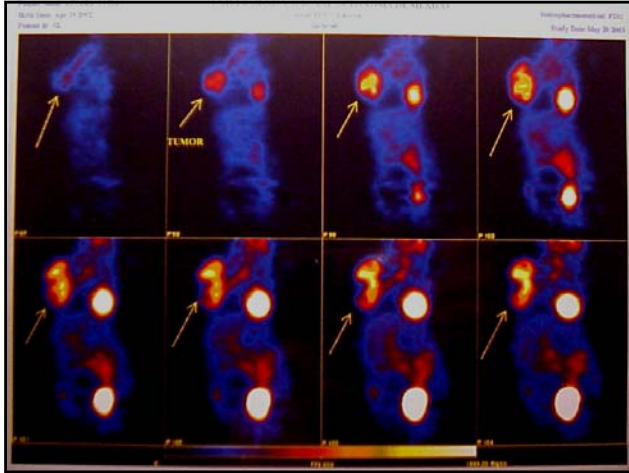


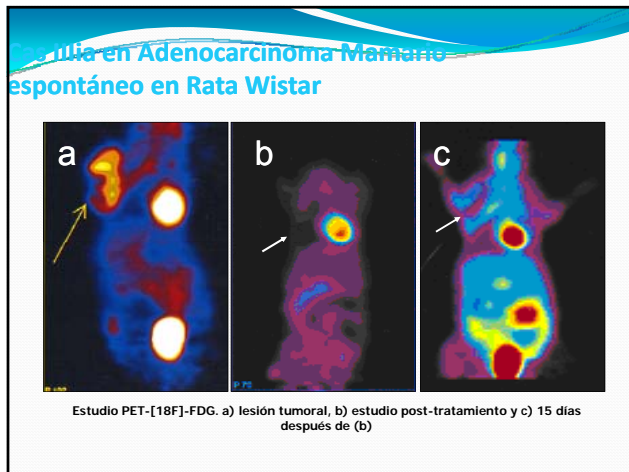
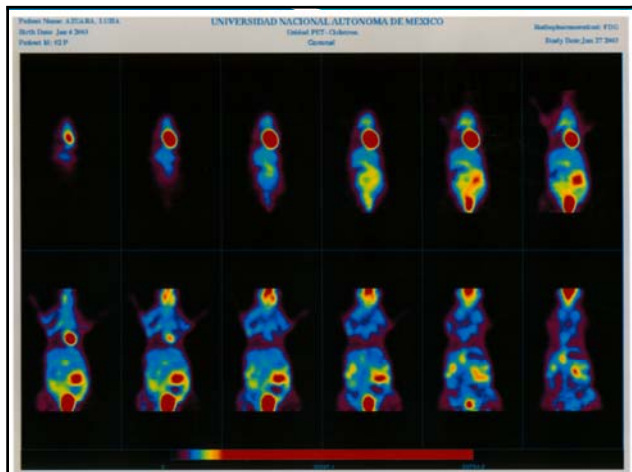
Cortesía: UNAM, Fac. de Medicina, Unidad Pet-Ciclotrón (2003)

Cámara de positrones: Cámara PET



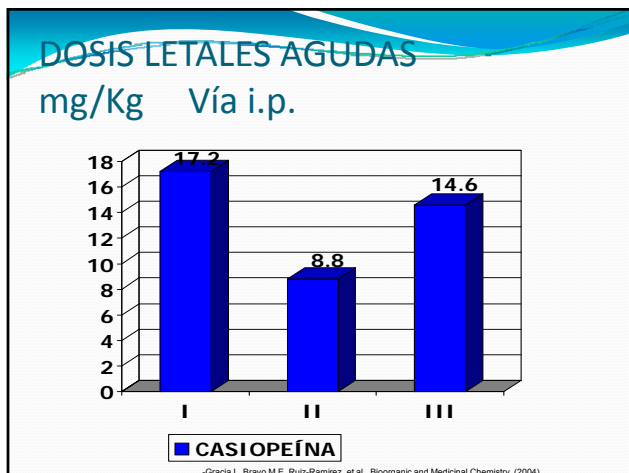
Cortesía: UNAM, Fac. de Medicina, Unidad Pet-Ciclotrón (2003)

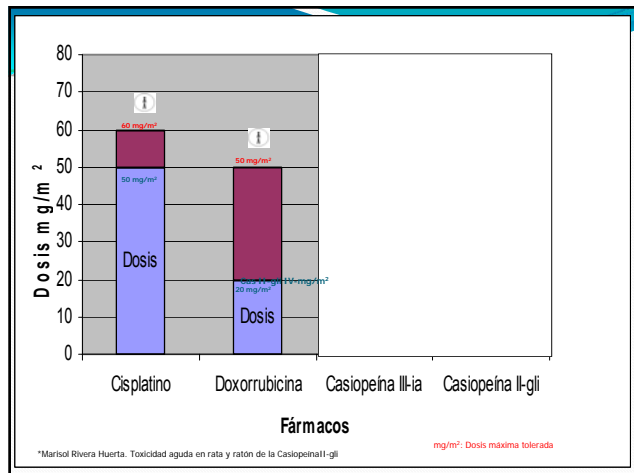
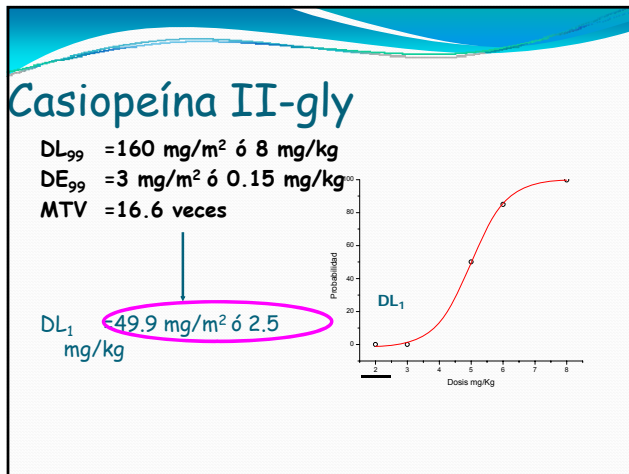
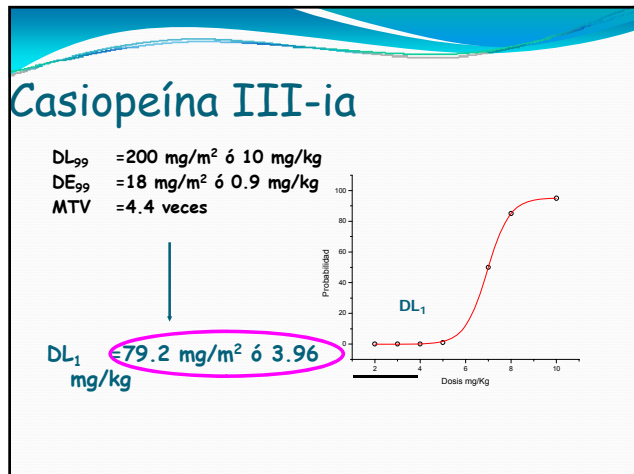




## TOXICIDAD AGUDA

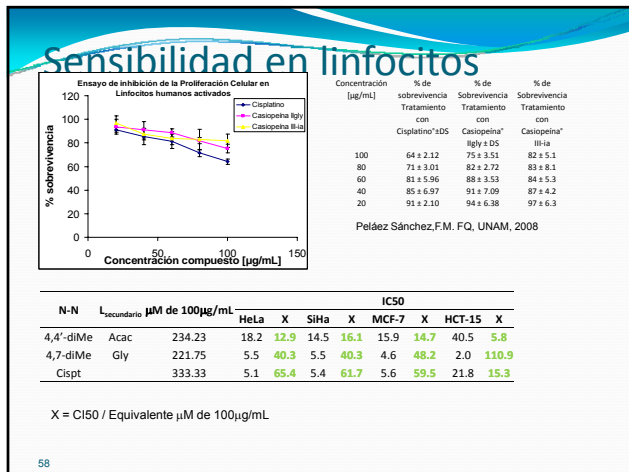
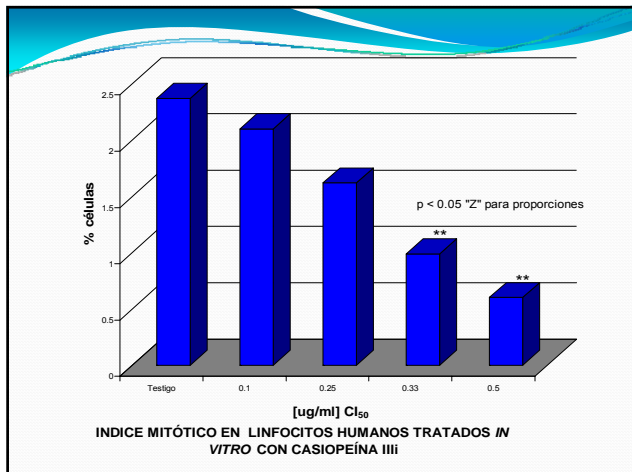
RATONES EXOGÁMICOS  
ICR





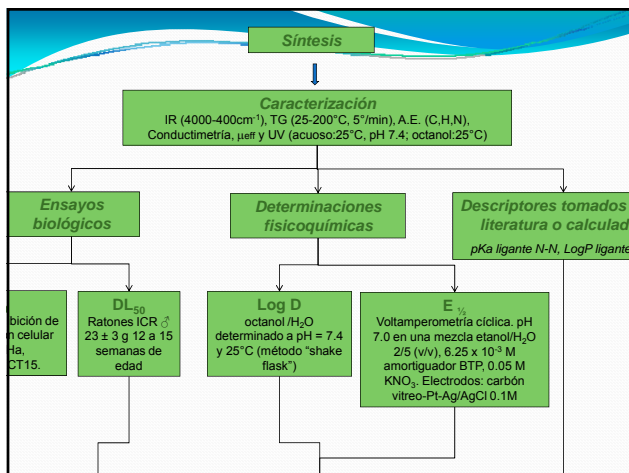
## CITOSTATICIDAD Y GENOTOXICIDAD

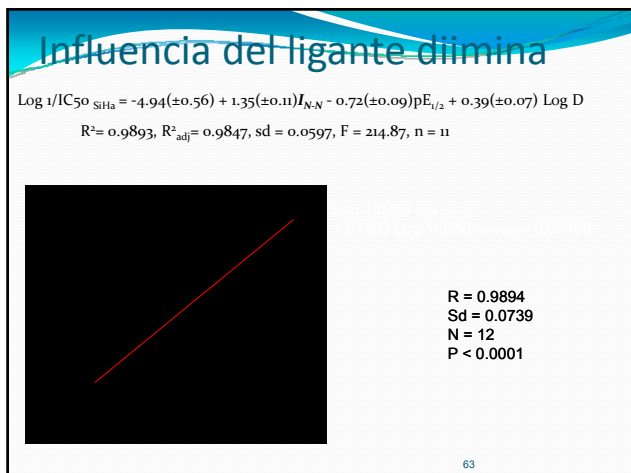
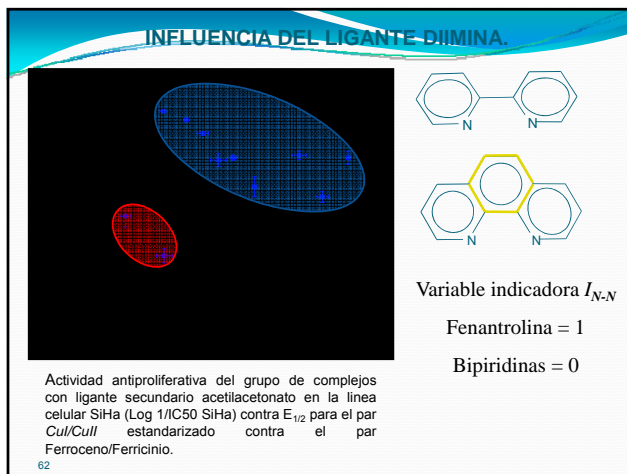
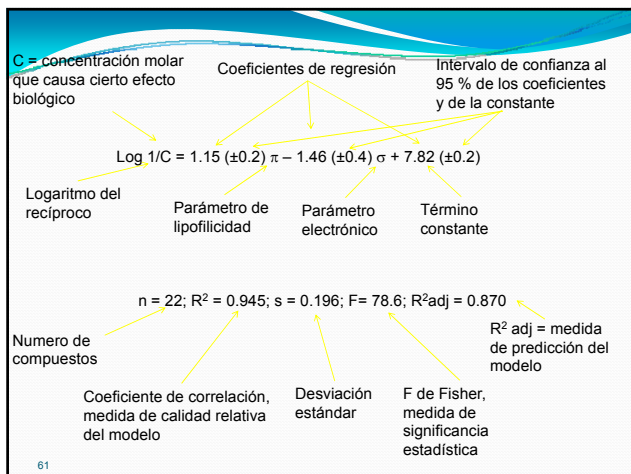
CULTIVO DE LINFOCITOS HUMANOS DE SANGRE PERIFÉRICA



## Correlaciones estructura actividad

- QSAR





**Influencia del ligante diimina**

Log 1/C	Intercepto	$I_{N-N}$	$pE_{1/2}$	Log D	n = n
HeLa	-3.78(±1.71)	+1.19(±0.41)	-0.47(±0.33)	+0.23(±0.26)	R <sup>2</sup> = 0.8262, R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> = 0.7517, sd = 0.2263, F = 11.09,
SiHa	-4.94(±0.56)	+1.35(±0.11)	-0.72(±0.09)	+0.39(±0.07)	R <sup>2</sup> = 0.9893, R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> = 0.9847, sd = 0.0597, F = 214.87,
MCF-7	-3.37(±1.31)	+1.08(±0.32)	-0.40(±0.25)	+0.42(±0.20)	R <sup>2</sup> = 0.9046, R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> = 0.8636, sd = 0.1742, F = 22.11, n = 11
HCT-15	-4.57(±1.18)	+1.49(±0.29)	-0.59(±0.23)	+0.39(±0.18)	R <sup>2</sup> = 0.9449, R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> = 0.9212, sd = 0.1565, F = 39.98, n=11
<b>DL50</b>	-2.63(±0.49)	+0.47(±0.12)	-0.17(±0.09)	+0.11(±0.07)	R <sup>2</sup> = 0.9373, R <sup>2</sup> <sub>adj</sub> = 0.9104, sd = 0.0519, F = 34.87,

64



**Reacción de Fenton y Ciclo de Haber Weiss**

**Reacción de Fenton**  $Cu^{1+} + H_2O_2 \rightarrow Cu^{2+} + OH^{\bullet} + OH^{-}$

**Ciclo Haber Weiss**

$$H_2O_2 + OH^{\bullet} \rightarrow H_2O + O_2^{\bullet-} + H^+$$

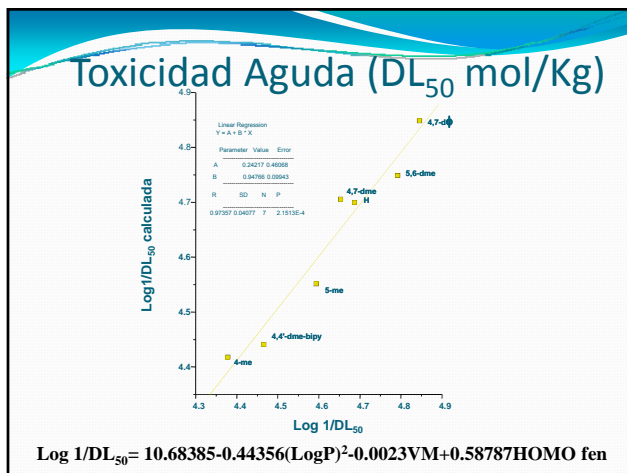
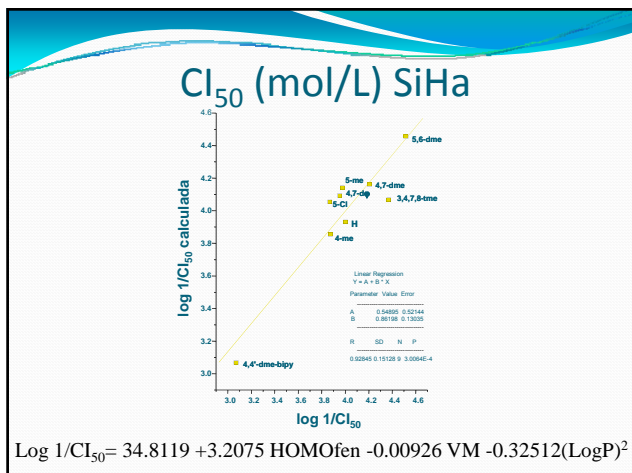
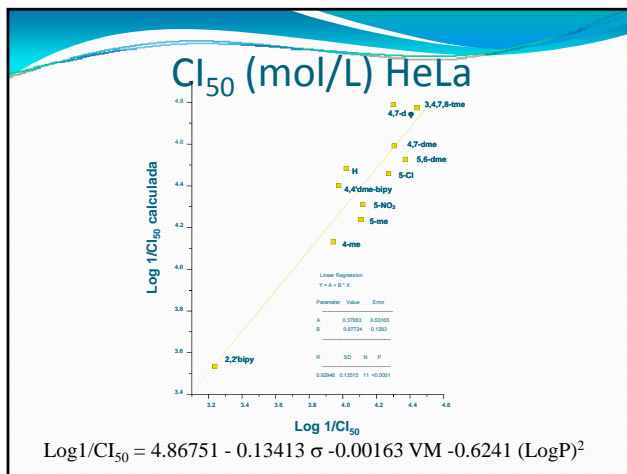
$$Cu^{2+} + O_2^{\bullet-} \rightarrow Cu^{1+} + O_2$$

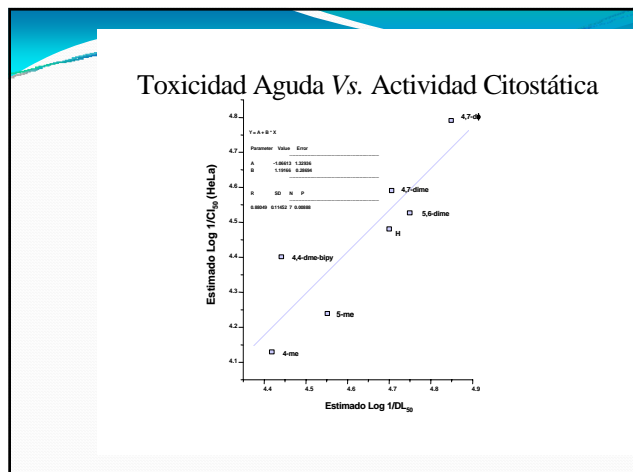
$$Cu^{1+} + H_2O_2 \rightarrow Cu^{2+} + OH^{\bullet} + OH^{-}$$


---


$$H_2O_2 + O_2^{\bullet-} \rightarrow O_2 + OH^{\bullet} + OH^{-}$$
  

IUPAC Compendium of Chemical Terminology 2003





### QSAR's empleando solamente descriptores teóricos.

Log 1/C	Intercepto	$I_{N-N}$	$pE_{1/2} / pK_a$	Log D / $CLogP_{N-N}$	n = 11
HeLa	-3.78 ( $\pm 1.71$ ) -2.94 ( $\pm 0.72$ )	+1.19 ( $\pm 0.41$ ) +0.73 ( $\pm 0.30$ )	-0.47 ( $\pm 0.33$ ) +0.31 ( $\pm 0.14$ )	+0.23 ( $\pm 0.26$ ) +0.31 ( $\pm 0.14$ )	R <sup>2</sup> = 0.8262, R <sup>2</sup> = 0.8348
SiHa	-4.94 ( $\pm 0.56$ ) -3.11 ( $\pm 0.54$ )	+1.35 ( $\pm 0.11$ ) +0.82 ( $\pm 0.23$ )	-0.72 ( $\pm 0.09$ ) +0.35 ( $\pm 0.10$ )	+0.39 ( $\pm 0.07$ ) -----	R <sup>2</sup> = 0.9893, R <sup>2</sup> = 0.9218
MCF-7	-3.37 ( $\pm 1.31$ ) -2.87 ( $\pm 0.55$ )	+1.08 ( $\pm 0.32$ ) +0.70 ( $\pm 0.25$ )	-0.40 ( $\pm 0.25$ ) +0.19 ( $\pm 0.11$ )	+0.42 ( $\pm 0.20$ ) +0.16 ( $\pm 0.09$ )	R <sup>2</sup> = 0.9046, R <sup>2</sup> = 0.9269
HCT-15	-4.57 ( $\pm 1.18$ ) -3.81 ( $\pm 0.61$ )	+1.49 ( $\pm 0.29$ ) +1.04 ( $\pm 0.26$ )	-0.59 ( $\pm 0.23$ ) +0.43 ( $\pm 0.12$ )	+0.39 ( $\pm 0.18$ ) -----	R <sup>2</sup> = 0.9449, R <sup>2</sup> = 0.9325
DL50	-2.63 ( $\pm 0.49$ ) -2.44 ( $\pm 0.14$ )	+0.47 ( $\pm 0.12$ ) +0.30 ( $\pm 0.06$ )	-0.17 ( $\pm 0.09$ ) +0.12 ( $\pm 0.03$ )	+0.11 ( $\pm 0.07$ ) +0.03 ( $\pm 0.02$ )	R <sup>2</sup> = 0.9373, R <sup>2</sup> = 0.9811

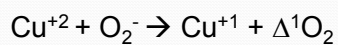
70

- ### Conclusiones
- Las ecuaciones modelan adecuadamente la actividad de los complejos.
  - Validez en el uso de descriptores únicamente teóricos.
  - El tercer anillo aromático es necesario para incrementar la actividad del complejo.
  - Citotoxicidad esta directamente relacionada con la toxicidad *in vivo*
  - El centro metálico esta involucrado en el mecanismo de acción.
  - Sustituyentes electrodonadores desplazan el  $E_{1/2}$  hacia potenciales más negativos e incrementan la actividad antiproliferativa.
  - La hidrofobicidad de los ligantes podría facilitar el transporte no regulado de cobre.
- 71

### MECANISMO DE ACCIÓN

- DNA
  - INTERCALACION
  - INTERALACION de Bases
  - Radicales Libres

## Posible mecanismo



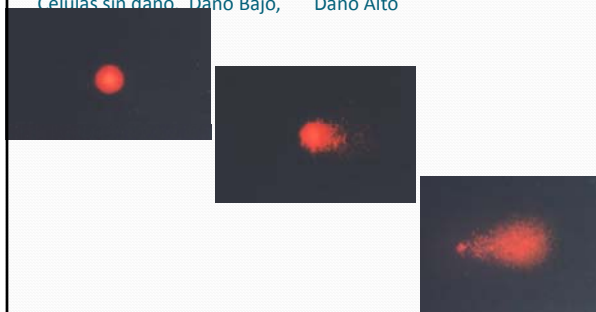
(Haber-Weiss)



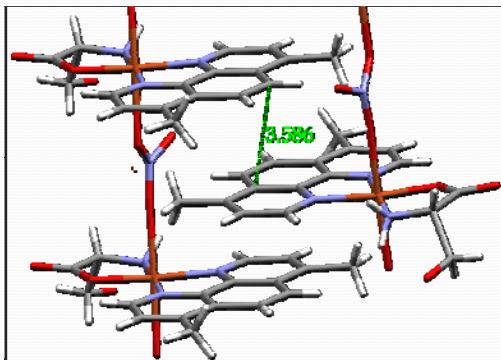
(Fenton)

## Ensayo Cometa

Células sin daño Daño Bajo Daño Alto



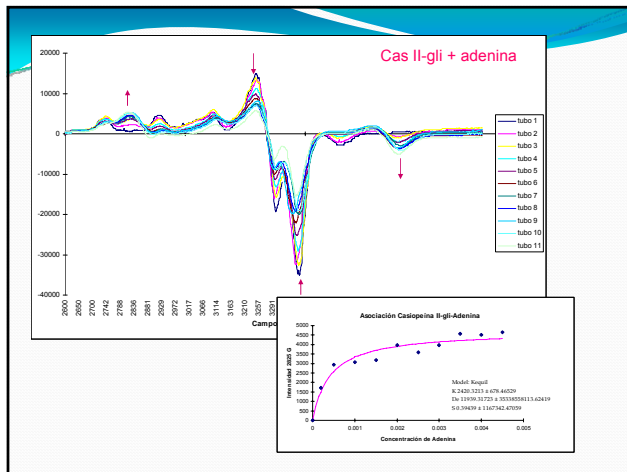
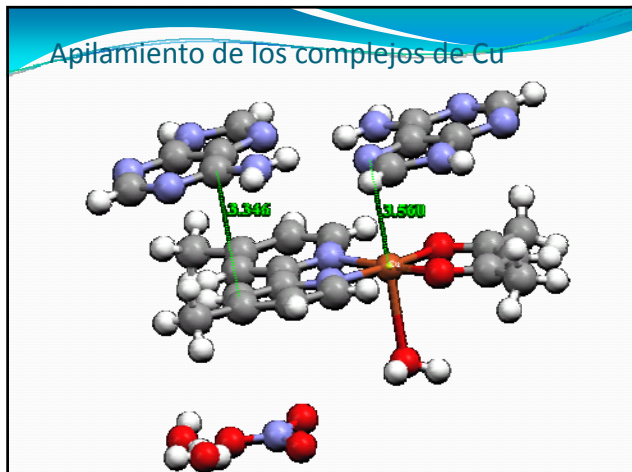
## Apilamiento de los complejos de Cu



## Propiedades cristalográficas

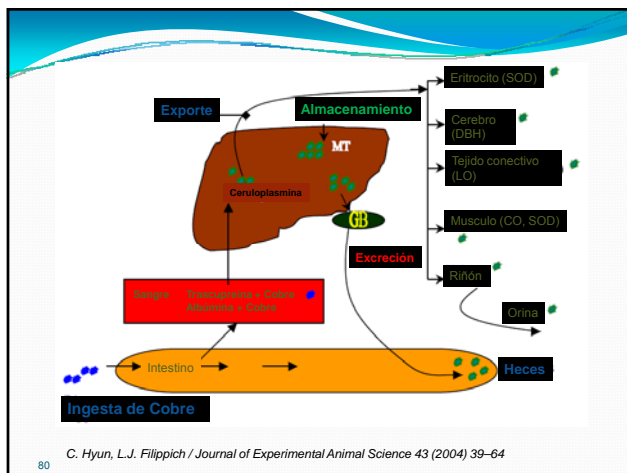
Durante el estudio cristalográfico de estos complejos, hemos encontrado, que muchos de ellos tienen estructuras cristalinas que presentan apilamiento anti-paralelo de sus componentes aromáticos en donde:

- La distancia entre los planos es menor que 3.6 Å.



## MECANISMO DE ACCIÓN

- Interacción con DNA
- Intercalación entre Bases
- Generación de Radicales Libres
- Inhibición de la cadena respiratoria en mitocondria
- Apoptosis

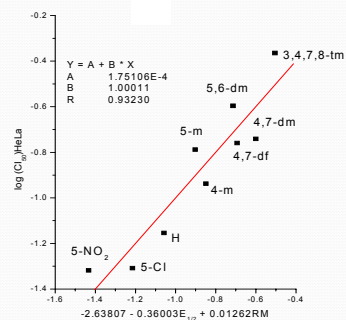


## Correlaciones estructura actividad

• QSAR

(Quantitative Structure Activity Relationship)

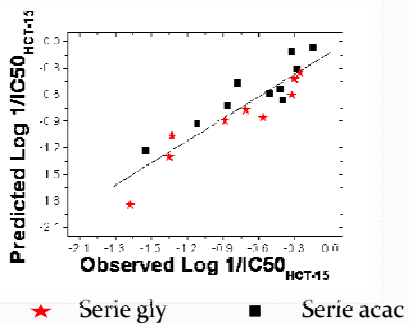
$\log(1/CI_{50})_{HeLa}$  experimental  
vs.  
 $\log(1/CI_{50})_{HeLa}$  calculado



07/12/2010

82

## Influencia del ligante secundario



83

## Conclusiones

- ✓ Patentes
- ✓ Altos rendimientos en síntesis
- ✓ Actividad antineoplásica contuyente
- ✓ Baja toxicidad y genotoxicidad
- ✓ Interacción con el ADN
- ✓ Inducción de apoptosis
- ✓ Inhibición de la cadena respiratoria en mitocondria
- ✓ Generación de radicales libres (ROS)
- ✓ Validación de métodos analíticos (FC)

# Estudios preclínicos

Farmacocinética

## FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA ENSAYOS PRECLÍNICOS

**FÁRMACOS**

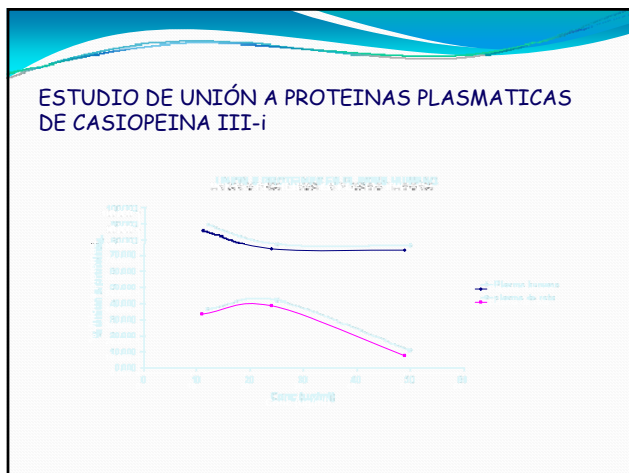
- Dos especies roedores y una no-roedor
- Vía y esquemas de administración
- Farmacocinética

### ESTUDIO DE UNIÓN A PROTEINAS PLASMATICAS DE CASIOPEINA III-i

Conc. (µg/ml)	% unión en plasma de rata	% Unión en plasma de humano
12	36.71	89.049
25	41.84	77.138
50	10.80	76.433

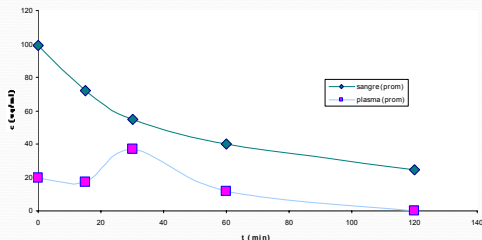
  

Conc (ug/mL)	% en albumina
50	37.4
25	32.8



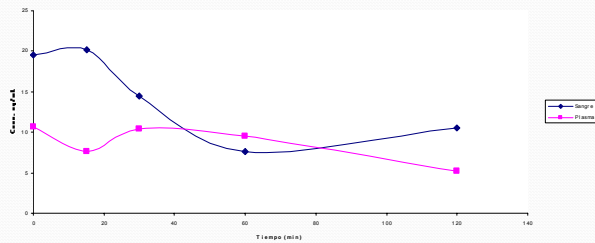
### Distribución Cinética *in vitro* de Casiopeína III-ia en sangre de rata

Cinética en sangre y plasma, conc 150 ug/mL

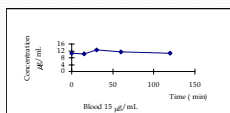


### Distribución Cinética *in vitro* de Casiopeína IIIi en sangre de rata

Cinética *in vitro*, 25 ug/mL

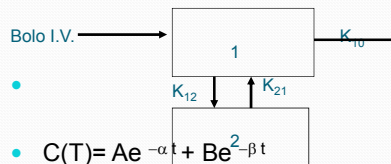


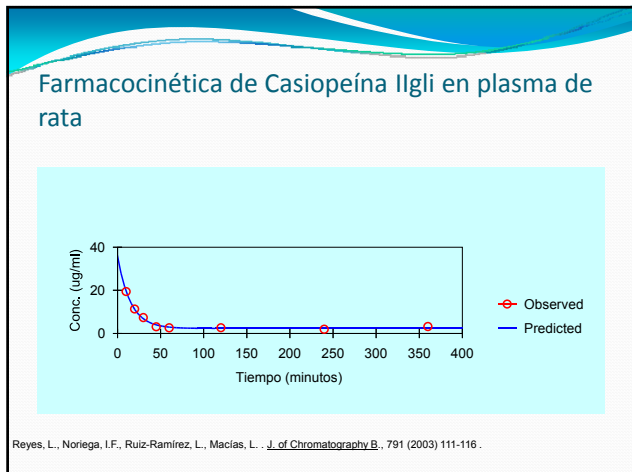
### Distribución Cinética *in vitro* de Casiopeína IIIi en sangre de rata



### Modelo farmacocinético, ratas Wistar, 9 mg/Kg

2 compartimentos, Bolo I.V., microconstantes, sin tiempo lag, eliminación de 1er orden



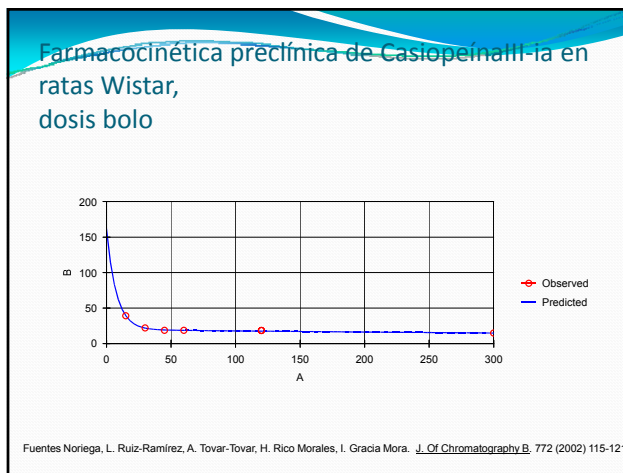


Casiopeína III-ia  
 Modelo abierto de dos compartimentos con eliminación de primer orden :  
 $C_p = Ae^{\alpha t} + Be^{-\beta t}$

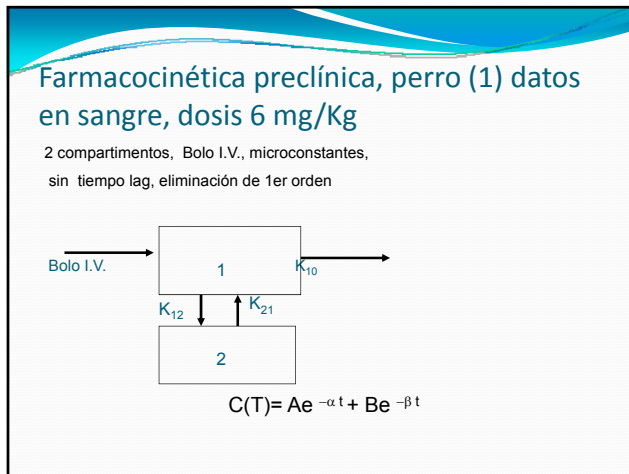
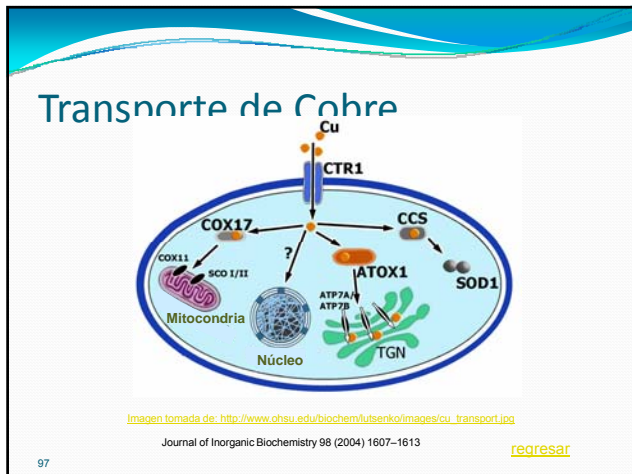
Área bajo la curva	22277.14 ug/mL-min
Vida media (beta)	748.12 min (12.46 h)
Cmax	157.37 ug/mL
Cl (Depuración)	$1.15 \cdot 10^{-4}$ ng/min
TMR (Tiempo medio de residencia)	1028.79 min (17.14 h)
Vss (Volumen de distribución)	0.118 L

### Parámetros farmacocinéticos, dosis 10 mg/Kg

Parámetro	Estimado	Error std	%CV
• ABC	22264.66755	1991.128449	8.94
• K10-HL	95.530863	30.115185	31.52
• Alpha	0.131402	0.024512	18.65
• Beta	0.000929	8E-005	8.62
• Alpha-HL	5.274995	0.983182	18.64
• <b>Beta-VM(min)</b>	<b>746.137</b>	<b>64.35</b>	<b>8.62</b>
• A	141.866155	54.805	38.63
• B	19.680502	0.4101	2.08
• <b>Cmax (ug/mL)</b>	<b>161.547</b>	<b>54.940</b>	<b>34.01</b>
• <b>Cl (ug/min)</b>	<b>0.000115</b>	<b>1E-005</b>	<b>8.95</b>
• AUMC	4020248.344	17.62	
• MRT	1024.619202	91.610468	8.94
• <b>Vss (L)</b>	<b>0.118179</b>	<b>0.003633</b>	<b>3.07</b>







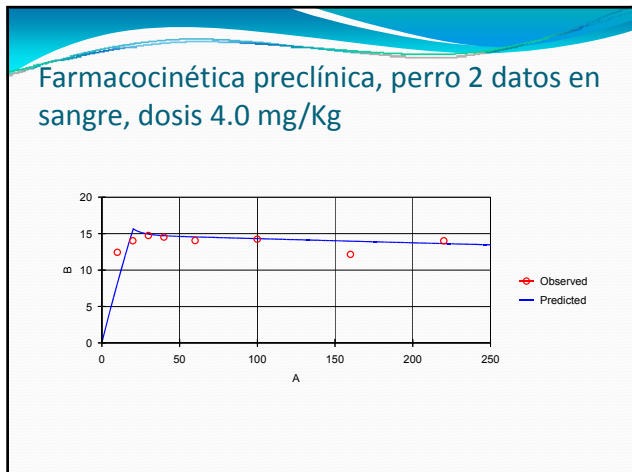
Casiopeína III-ia  
 Parámetros farmacocinéticos perro con administración por infusión iv y una dosis de 3.5 mg/Kg de CIIIi

Modelo abierto de dos compartimentos, con infusión iv. y eliminación de primer orden y sin tiempo de retardo (lag time).  
 $C_p = A(e^{-\alpha T} - e^{-\alpha T_1}) + B(e^{-\beta T} - e^{-\beta T_1})$

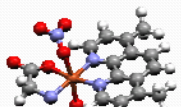
Área bajo la curva	451149.77 ug/mL·min
Vida media beta	14804.34 min (246.74 h)
Cmax	88.76 ug/mL
Cl	$9 \approx 10^{-5}$ ug/min
TMR	21129.94 min (352.16 h)
Vss	1.91 L

### Parámetros farmacocinéticos

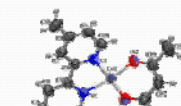
Parámetro	Estimado	Error std	%CV
• ABC	36531.44388	118593.6911	324.63
• K10-HL (min)	1441.743695	5450.4366	378.04
• Alpha	0.14479	1.363338	941.6
• Beta	0.000407	0.001387	341.05
• Alpha-HL	4.787274	45.045939	40.95
• Beta-HL(min)	1704.539	5806.653	340.66
• Cmax(ug/mL)	15.673489	1.961562	12.52
• A	2.715418	16.432348	605.15
• B	14.847805	2.722063	18.33
• Cl (ug/min)	0.002858	0.009287	324.96
• AUMC	*****	*****	663.47
• MRT	2457.871488	8372.423806	340.64
• Vss (L)	7.024135	1.278562	18.2



### Casiopéinas



**Casiopeína II-gly**



**Casiopeína III-ia**

**Abstract and key findings** on 4,4'-diaminobiphenyl-2,2'-bis(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl) malonate (CASIOPEINA III-ia<sup>2</sup>) with mechanism, *in vivo* activity and *in vivo* activities<sup>1</sup>

**Induction of Apoptosis by a Nickel Coproporphyrin Anticancer Compound, Casiopeína II, in U2281 Human Glioma Carcinoma Cells**

**Cas II-gly Induces Apoptosis in Glioma C6 Cells *in Vitro* and *in Vivo* through Caspase-Dependent and Caspase-Independent Mechanisms<sup>3</sup>**

**Toxic effects of copper-based metallophthalocyanines (Casiopeínas<sup>4</sup>) on mitochondrial function**



### Protocolo de Investigación Clínica FASE I

DESIGN

**Diseño**

- 1.- Estudio aleatorio y controlado
- 2.- 30 sujetos con:
  - a.- la enfermedad a que se dirige la aplicación
  - b.- ausencia de respuesta al tratamiento estándar
- 3.- Se formarán 5 grupos, que serán estudiados en forma secuencial, esto es, una vez que el primer grupo ha sido observado por el tiempo establecido, se iniciará con el siguiente grupo.

### Protocolo de Investigación Clínica FASE I

- 4.- Se administrará el compuesto por vía intravenosa por goteo continuo, disuelto en 500 ml de solución salina fisiológica, durante 60 minutos (8 ml/min)
- 5.- Se iniciará con la administración de 1/600 de  $DL_{50}$  en ratón, las siguientes dosis seguirán incrementos logarítmicos.
- 6.- En caso de identificar signos o síntomas adversos antes de cumplir la secuencia logarítmica, se seleccionarán dosis intermedias

### Protocolo de Investigación Clínica FASE I

Actividad	Pre	Día de la administración (horas)														Seguimiento (semanas)			
		0	0.2	0.5	0.7	1	1.2	3	4	1.2	2.4	4.8	7.2	1	2	3	4		
1.- Examen físico exploratorio																			
2.- Registro de signos vitales																			
3.- Toma de muestra para exámenes de laboratorio. Condiciones control																			
4.- Administración de la dosis de prueba																			
5.- Registro de cualquier observación del paciente durante la administración																			
6.- Monitoreo post administración																			
7.- Toma de muestra de sangre																			
8.- Recolección de muestra de orina																			