

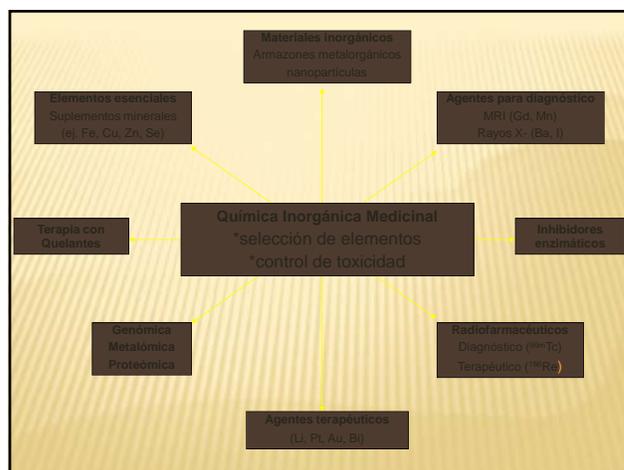
CYTED

Montevideo, Dic 2009

DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS**GENERALIDADES**

- **Química Medicinal:**

- Química medicinal es el diseño y la síntesis de nuevos fármacos, con base en el entendimiento de cómo éstos deben funcionar a un nivel molecular. Un fármaco útil debe interactuar con una molécula “blanco” en el cuerpo (farmacodinamia) y solo es capaz de alcanzar ese “blanco” (farmacocinética).



- **Químico Médico:** Un químico médico es aquel con habilidades en las áreas de síntesis orgánica e inorgánica, modelaje molecular y diseño de fármacos, y debe tener un conocimiento básico de temas relevantes tales como bioquímica y farmacología.

- **Fármaco:** Un fármaco es generalmente una molécula de bajo peso molecular que interacciona con macromoléculas “blanco” para producir un efecto farmacológico en el cuerpo. Este efecto puede ser benéfico o dañino dependiendo del tipo y dosis de fármaco utilizado.

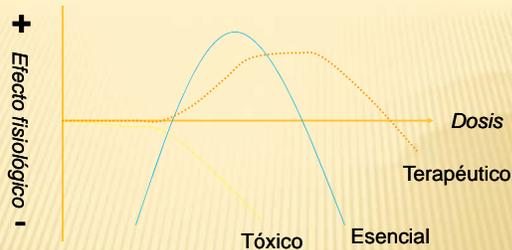


Diagrama de Bertrand adaptado de G. Bertrand, 8th Int. Congr. Appl. Chem 28 (1912) 30

"todas las sustancias pueden ser venenos, su dosificación hace la diferencia para que se comporte como un veneno o un remedio"

Paracelso (1493-1541)

- **Clasificación de los fármacos:**
- Los fármacos pueden clasificarse de acuerdo a:
 - Su efecto farmacológico
 - El proceso bioquímico particular que afecten
 - El tipo de estructura que presenten
 - La molécula “blanco “ con la que interactúan
 Esta última clasificación es muy utilizada en química medicinal.

DE LA IDEA AL MERCADO

- **Panorama:** En general, hay 3 etapas llevar un fármaco al mercado : a) el descubrimiento , b) el diseño y c) las pruebas y desarrollo del fármaco.
-
- **Etapa 1 – Descubrimiento del fármaco:** La mayoría de los proyectos en Química Medicinal empiezan identificando un blanco para el fármaco (enfermedad). Así se desarrolla un proyecto de investigación para obtener un compuesto con la actividad deseada – un compuesto "líder-".

- **Etapa 2 – Diseño del fármaco.** Se sintetizan y prueban análogos del compuesto líder, permitiendo la identificación de características estructurales que son relevantes para la actividad. Estas características se deben mantener en el diseño de los análogos del compuesto líder. Para mantener o mejorar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas.
- **Etapa 3 – Pruebas y desarrollo:** Los fármacos se deben patentar tan rápido como sea posible. Las pruebas preclínicas se llevan a cabo para comprobar la actividad y su seguridad como un nuevo fármaco . Si esto es satisfactorio , se llevan a cabo las pruebas clínicas . El escalamiento de la síntesis debe realizarse de manera paralela a las pruebas biológicas.
- Las autoridades regulatorias deben aprobar las pruebas clínicas , el registro y el lugar de comercialización.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS Y CLÍNICOS



- **La contribución del químico:** Un graduado con un grado en Química o Química Medicinal tiene habilidades que se aplican en varios campos dentro de la industria farmacéutica, tales como el descubrimiento de fármacos y su diseño, control de calidad, síntesis y fabricación

HISTORIA DE LA QUIMICA MEDICINAL

- **LA ÉPOCA DE LAS HIERBAS, LAS POCIONES Y LA MAGIA**
- **Remedios antiguos :** Las civilizaciones antiguas alrededor del mundo han utilizado extractos de plantas como medicinas. Muchas de éstas han sido simples placebos, pero algunos remedios antiguos son realmente efectivos.
- **Ceremonias y magia:** En muchas culturas la administración de remedios estaba acompañada de rituales mágicos o religiosos que tendían a enfatizar el efecto placebo .

EL SIGLO XIX

- **El nacimiento de la Química:** El siglo XIX fue testigo del nacimiento de la Química como una ciencia. Los químicos desarrollaron la práctica de procesos de separación y purificación de compuestos puros de mezclas complejas, realizaron el aislamiento de principios activos . Desarrollaron procedimientos analíticos y sintéticos, que permitían la identificación de compuestos simples y desarrollaron la habilidad de sintetizar compuestos análogos.
- **El principio activo:** El principio activo es el compuesto responsable de un efecto biológico , que fue observado en un extracto de una planta, o algún tipo de mezcla.

- **Análisis estructural:** Los grupos funcionales en una molécula se identifican por su reactividad característica. La estructura general se identifica por medio de la degradación e identificación de los fragmentos, con los cuales se propone una estructura. Entonces se sintetiza un compuesto que debe tener esta estructura y las mismas propiedades del compuesto desconocido.
- **Fármacos semi-sintéticos:** Son aquellos sintetizados a partir de productos naturales .
- **Fármacos sintéticos:** Algunos de los primeros ejemplos de fármacos sintéticos fueron los gases y líquidos volátiles utilizados como anestésicos

- **La jeringa hipodérmica:** La introducción de la jeringa hipodérmica, permitió que los fármacos se pudieran administrar directamente en sangre y fue muy útil para fármacos que se absorbían pobremente por el sistema digestivo.
- **El "lado oscuro":** Aunque la actividad del principio activo fuera mayor a la del extracto original, del cual se derivaban, los efectos colaterales también se incrementaban. El daño de la adicción a un fármaco y de su tolerancia se reconocen hasta el final de este siglo.

EL SURGIMIENTO DE LA CIENCIA (1900-1930)

- **Quimioterapia:** Los principios de la quimioterapia se establecieron cuando se diseñaron compuestos venenosos (tóxicos) para atacar microorganismos, pero no células huésped (la mágica teoría de la bala). El principio de la acción se estableció desde entonces en la química médica. La dosis utilizada de un fármaco es la que determina si actúa como “veneno” o como “medicamento”.
- **Fármacos sintéticos:** Al principio del siglo XX se desarrollan los barbitúricos y los anestésicos.

- **Compuestos Endógenos :** Se aislaron e identificaron algunos de los compuestos naturales del organismo. Se investigaron las reglas de funcionamiento de los neurotransmisores, las hormonas y las vitaminas. Lo que llevó a una comprensión del funcionamiento químico del cuerpo humano.
- **Reglamentación:** Se introdujeron las leyes para la restricción del uso de fármacos, narcóticos que producían adicción. Se reglamentó el uso de etiquetas que contuvieran correctamente los requerimientos para cada fármaco.

LA ÉPOCA DEL ABATIMIENTO DE LAS BACTERIAS (1930 - 1945)

- **Sulfonamidas:** Las Sulfonamidas son compuestos que se sintetizan a partir de ácido fólico en cultivos de bacterias evitando su crecimiento. Las células de mamíferos no se afectan ya que no sintetizan ácido fólico, sino que se obtiene de la dieta.
- **Penicilina:** La Penicilina se descubre en la época de los 1920s y se purificó a principios de la segunda Guerra Mundial. Se tuvieron cantidades suficientes el Día D en 1944. La estructura de la penicilina varía dependiendo de las condiciones de la fermentación

LA ERA DEL ANTIBIÓTICO (1945-1970S)

- **La batalla contra las infecciones:** Se desarrollaron un gran número de antibióticos incluyendo las tetraciclinas, los aminoglicósidos, las cefalosporinas y los macrólidos. Se prepararon Penicilinas semi sintéticas y el ácido clavulánico se administró con la penicilina para proteger un decaimiento enzimático. Fármacos sintéticos tales como las quinolonas y las fluoroquinolonas fueron descubiertos en esta era.

▪ **Descubrimiento y diseño de un fármaco:** Un fármaco diseñado se basa en una estructura de un compuesto líder. Los análogos se sintetizan con el propósito de mejorar la actividad o la selectividad de un fármaco utilizando diversas estrategias.

- ✘ **Procesos regulatorios:** A partir del desastre de la talidomida, los organismos regulatorios establecieron mecanismos para probar que un fármaco que se va a utilizar como medicamento y utilizar en pruebas clínicas y subsecuentemente llevar al mercado debe ser regulado, tanto en los aspectos de seguridad, y efectos secundarios, en procesos de manufactura además de ser efectivo.
- ✘ **Sociedad y efectos sociales:** Los fármacos han producido consecuencias sociales además de incrementar la salud y la expectativa de vida .

LA ERA DE LA RAZÓN (1970 ´S AL PRESENTE)

- ✘ **Diseño de fármacos:** el enfoque del diseño de un fármaco se modificó de la investigación hacia la orientación de escoger una estructura a orientarlo hacia el "blanco" a atacar. Algunos ejemplos de de diseño de fármacos racional es el desarrollo de la cimetidina .
- ✘ Encontrar un fármaco selectivo es ahora la prioridad en diseño de fármacos.

- ✘ **La revolución biológica:** Los avances en biología han permitido un mejor entendimiento de cómo el cuerpo trabaja a un nivel molecular. La estructura macromolecular de un fármaco se puede estudiar ahora y encontrar su "blanco", permitiendo el diseño de un fármaco que actúe más eficientemente. Nuevos "blancos" se han podido ahora conocer con el proyecto del genoma humano .
- ✘ **La revolución química:** Los nuevos reactivos y nuevos procedimientos de síntesis permiten obtener moléculas más complejas. La síntesis asimétrica, se ha desarrollado para obtener determinados enantiómeros selectivamente. La robótica y la síntesis de fase sólida, han desarrollado la química combinatoria. La posibilidad de minitizar la síntesis y el análisis, ha abierto caminos importantísimos para el desarrollo de nuevas moléculas.

- ✘ **La revolución computacional:** Es ahora parte integral del desarrollo de fármacos.
- ✘ **Remedios Herbolarios:** Los remedios herbolarios pueden ofrecer ventajas sobre los medicamentos convencionales . Una combinación de diferentes compuestos activos farmacológicamente pueden mostrar efectos benéficos a través de un efecto sinérgico que es mayor a la suma de los efectos individuales .Sin embargo, es un error conceder que los remedios herbolarios son seguros porque son "naturales".

EL COMPUESTO LÍDER

- ✘ **Definición:** Un compuesto líder es aquel del cual se parte para diseñar un nuevo fármaco y tener las propiedades deseadas.
- ✘ **Búsqueda de un compuesto nuevo:** Las pruebas para investigar estos compuestos deben mostrar las propiedades que se desean

FUENTES DE NUEVOS FÁRMACOS

- Productos naturales
- Flora, fauna, microorganismos etc

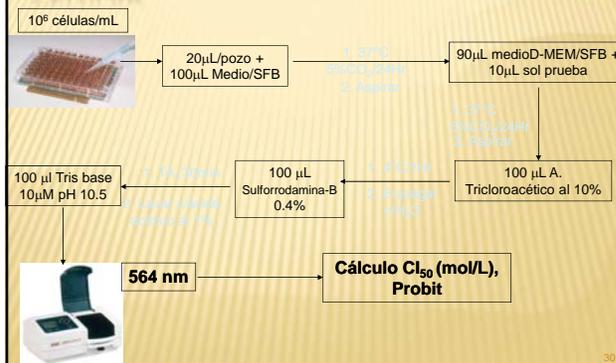
ESTEREOQUIMICA

- ✘ QUIRALIDAD
- ✘ ISOMEROS
- ✘ RACEMATOS

PRUEBAS BIOLÓGICAS

- *In vitro* e *in vivo*

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR



DISTRIBUCIÓN

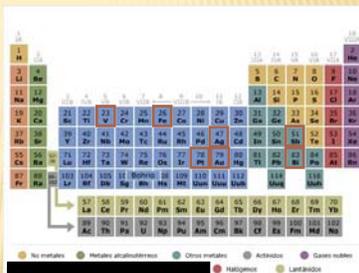
- × Farmacocinética
- × Mecanismos de interacción

PRUEBAS CLÍNICAS

- × Desarrollo registro
- × Comercialización

IMPORTANCIA DE LOS METALES EN MEDICINA

- ✗ Pt (antitumoral)
- ✗ Ag (antimicrobiano)
- ✗ Au (antiartrítico)
- ✗ Bi (antiulceroso)
- ✗ Sb (antiprotozoico)
- ✗ V (antidiabético)
- ✗ Fe (antimalárico)



Ruili Huang, Anders Wallqvist, David G. Covell. Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action. *Biochemical Pharmacology* 69 (2005) 1009-1039.

33

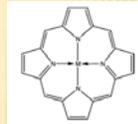
CITOTOXICIDAD Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL

1. Metales pesados que se unen a grupos sulfhidrilos



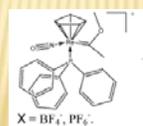
Rh, Pd, Ag, Ir, Pt, Au, Hg, Sn, Pb, Sb, Bi.

2. ROS y estrés oxidante



V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu

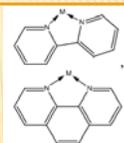
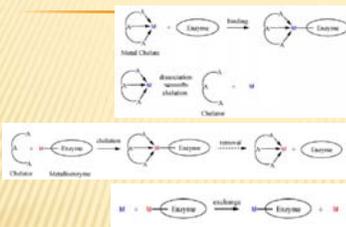
3. Iones lipofílicos.



Ruili Huang, Anders Wallqvist, David G. Covell. Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action. *Biochemical Pharmacology* 69 (2005) 1009-1039.

34

4. Quelantes y complejos metálicos de quelantes



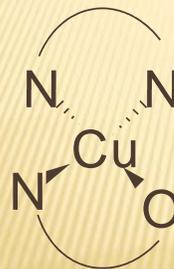
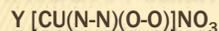
La, Nd, Ce, Nb, Pt, Mo, Sn, Co, Ru

- ✗ Metal y estado de oxidación
- ✗ Ligantes
- ✗ Ambos.

Ruili Huang, Anders Wallqvist, David G. Covell. Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action. *Biochemical Pharmacology* 69 (2005) 1009-1039.

35

CASIOPEÍNAS:



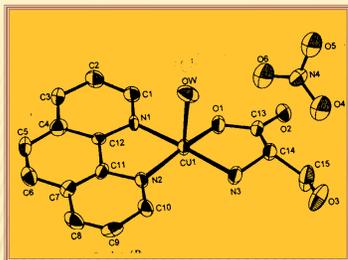
N-N : diimina aromática (fenantrolina, biperidina)

N-O : α-L-amino acidato

O-O : acetilacetonato, salicilaldehidato.

Ruiz-Azuara, L. México Patent 172967, 1994. Ruiz-Azuara, L. México Patent 172248, 1993. Ruiz-Azuara, L. U.S. Patent 5,107,005, 1992. U.S. Patent Re 35,458, 1997. Ruiz-Azuara, L. U.S. Patent 5,576,326, 1996. Ruiz-Azuara, L. México Trade Mark: Casiopeína. SECOP/1 407543, 1992. Ruiz-Azuara, L. E.P. 434444, 1997. Ruiz-Azuara, L. E.P. 314073, 1999.

36



Acta Cryst. (1995), C51, 1505-1508

• Planaridad en la esfera de coordinación, y planaridad de la diimina = interacciones $\pi-\pi$ = *intercalante*.¹

• Puede o no intercambiar el α -a.a o donador O-O para coordinarse con las bases del ADN.¹

• **Generación de ROS**.^{2,3}

1. Chikira, M. et al. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *89*, 183. 2. Trejo-Solis, C. et al. *Neoplasia*, Vol 7, No. 6, June **2005**, pp. 563-574. 3. Alemón-Medina, Radamés et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* **2006**.

37