

TEMA 2.- Métodos de búsqueda y descubrimiento de fármacos

Daniel Collado Martín

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias

Origen histórico de los Fármacos

Productos Naturales

Los primeros medicamentos se obtuvieron de las fuentes más cercanas: la naturaleza. Los productos naturales han sido usados como remedios para males y enfermedades pero también como parte de rituales, cosméticos y venenos.

Fuente: <http://es.wikipedia.org>



Opio, Adormidera
Analgésico, narcótico
(Papaver somniferum)



Belladona
Belladona Solanácea
Analgésico, narcótico

Fuente: <http://es.wikipedia.org>



Quina
Quino rojo, Chinchona
Antipirético



Digital, dedalera
Digitalis purpurea
Estimulante cardiaco

Fuente: <http://es.wikipedia.org>



Curare
Hojas, raíces, bulbos
Veneno, parálisis muscular

Fuente: <http://es.wikipedia.org>

Uso medicinal de las plantas como medicamentos

Las propiedades terapéuticas y tóxicas de las hierbas se fueron conociendo mediante aproximaciones puramente empíricas. Especies minerales, animales y, sobre todo, plantas frescas o disecadas, se preparaban y prescribían en decocciones, infusiones, tisanas a las que se les agregaban edulcorantes y compuestos aromáticos al objeto de hacerlas agradables al gusto.

Fuente: <http://es.wikipedia.org>



El papiro de Ebers contiene próximamente 700 prescripciones con detalles de su composición así como de administración al paciente.

Medicina Tradicional China
2735 a.C.

Ayurveda
India, 6000 a. C.

Papiro Ebers
Egipto, 1500 a. C.

**Principales fuentes de información medicinal de la
Antigüedad Clásica**

Uso medicinal de las plantas como medicamentos

La medicina egipcia ejerció notable influencia sobre la griega y ésta sobre la cultura del Imperio Romano que unificó toda Europa.

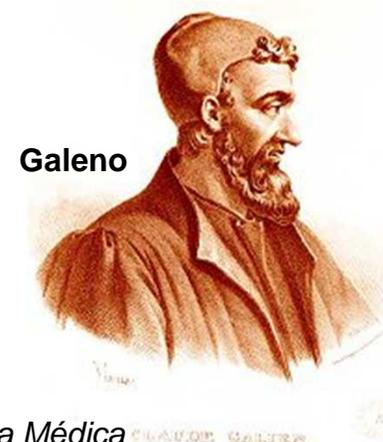
La Antigüedad Clásica



Fuente: <http://es.wikipedia.org>

Hipócrates, nacido en la isla de Cos el 460 a.C., es el padre de la medicina clásica griega. Hipócrates mostró gran interés en el registro detallado de las observaciones durante el tratamiento de las enfermedades, e hizo gran hincapié en la práctica de la higiene y la dieta o el ayuno.

A los naturalistas romanos **Dioscórides** y **Galeno** debemos el origen de la polifarmacia. Del primero su obra, *De Materia Médica*, fue escrita en griego entre los años 60 y 78, está dividida en cinco libros en los que describe más de 600 plantas. El naturalista Galeno (129-199) incorpora este conocimiento y su opinión de que mezclas de hierbas (formulaciones complejas, preparados llamados galénicos) podían proporcionar los elementos necesarios para la curación dominó el pensamiento durante la Edad Media.



Galeno
De Materia Médica CLAUDE GALIEN.

Fuente: <http://es.wikipedia.org>

Uso medicinal de las plantas como medicamentos

Con el Renacimiento las antiguas ideas rodeadas de magia y superstición caen en desuso y el *método científico* empieza a surgir a partir de la observación directa y la experimentación.

Fuente: <http://es.wikipedia.org>



Paracelso (1493-1541) que adopta el uso del antimonio en elixires *curatodo*, ya hace hincapié en la potencia de la medicación en relación a la dosis y a la vía de administración. Paracelso generaliza el uso del opio en Europa, utilizándolo como ingrediente principal de sus fórmulas, disoluciones alcohólicas de opio conocidas como **láudano**.



Fuente: <http://es.wikipedia.org>

El Nuevo Mundo

Las especias y las hierbas aromáticas (gingibre, pimienta, clavo, albahaca, hierba de sándalo, hierbabuena, pétalos de rosa) se utilizaban con mucha frecuencia con fines curativos

Árbol de quino rojo



Planta de coca

Fuente: <http://es.wikipedia.org>

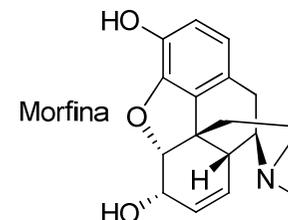
Uso medicinal de las plantas como medicamentos

Los avances en la *experimentación química* de finales del siglo XVIII y principios del XIX permitieron finalmente su uso en el descubrimiento de los fármacos.



Friedrich W. A. Sertürner.

Fuente: <http://es.wikipedia.org>

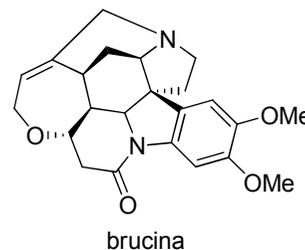


El gran descubrimiento que lanzó la primera generación de fármacos fue el aislamiento de la morfina del opio en 1806, por el farmacéutico Friedrich Wilhelm **Sertürner**. Fue el primer investigador en usar métodos químicos para aislar un principio activo, morfina, y realizar pruebas farmacológicas en animales, y determinar sus propiedades. **Gay-Lussacs** llamó la atención sobre la importancia del descubrimiento de la morfina como producto orgánico alcalino y predijo que otros compuestos alcalinos serían encontrados en plantas y estableció el uso del sufijo *-ina* para este tipo de compuestos. En 1818, **Meissner** introdujo el término *alcaloides* para denominar el extracto alcalino de plantas.

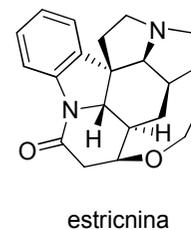


Pierre Joseph Pelletier

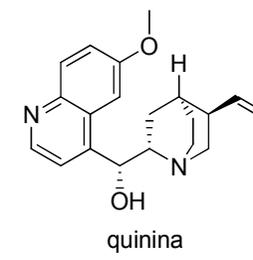
Fuente: <http://es.wikipedia.org>



brucina



estricnina

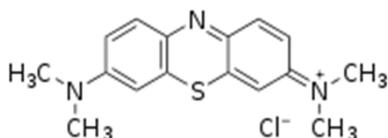
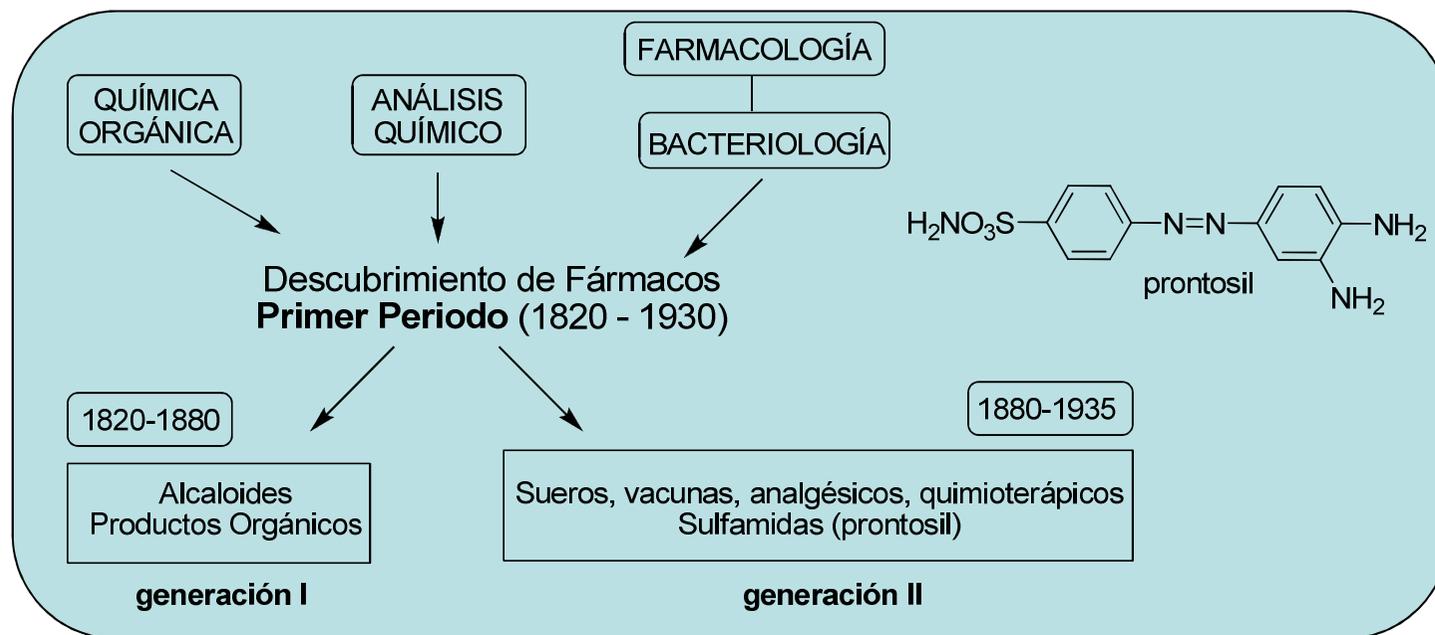


quinina

En 1818, **Pelletier** obtiene estricnina y la brucina de la nuez vómica y, en 1820, la quinina de la corteza de quino. En 1826 en sus oficinas de farmacia producían cerca de 3.600 kg/año de sulfato de quinina procedente del procesamiento de 160 toneladas de corteza de quina roja

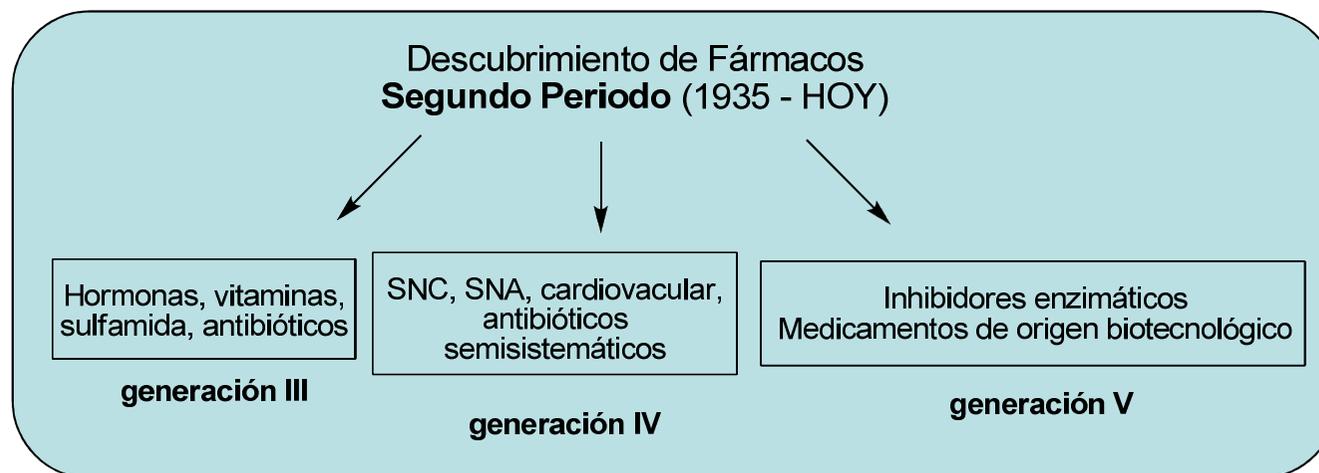
Los grandes periodos del descubrimiento de fármacos

La historia de la innovación y del descubrimiento de fármacos puede ser dividida, a grandes rasgos, en dos periodos. Durante el primer periodo, que empieza a principios del siglo XIX y termina hacia 1930, se adapta el método científico para aislar y purificar productos naturales, obtener productos sintéticos, estudiar sus propiedades fisiológicas, etc.



Paul Ehrlich (1854-1915), uno de los padre de la Quimioterapia demuestra que las enfermedades producidas por gérmenes patógenos pueden ser tratadas con compuestos químicos como el azul de metileno.

Los grandes periodos del descubrimiento de fármacos



El segundo período, (la Edad de Oro del descubrimiento de fármacos) empieza a partir de 1930 con la introducción de la tercera generación de medicamentos: **vitaminas, hormonas**, sulfamidas, **antibióticos** y sus derivados. Esta generación de medicamentos revolucionó la estructura y las prácticas de la industria farmacéutica. Le siguieron dos generaciones más. En la cuarta generación 1960-1980 podríamos incluir antibióticos semisintéticos, agentes que actúan sobre el SNC, sistemas Nervioso Autónomo (SNA), Cardiovascular, etc. Finalmente, la quinta generación en la que nos encontramos, incluye, entre otros, inhibidores enzimáticos (cardiovascular, virus, cáncer,...) medicamentos de origen biotecnológico, etc.

Descubrimiento de nuevos Fármacos

Los rápidos avances en las ciencias biológicas han permitido un mejor conocimiento de las funciones del organismo a niveles celulares y moleculares. Como resultado, la mayoría de los proyectos de investigación farmacéuticos empiezan en identificar el problema a nivel molecular en el organismo (**diana terapéutica**) y diseñar un fármaco que puede interactuar con este sistema objetivo. Se puede identificar los siguientes pasos en el descubrimiento y desarrollo de un fármaco.

Los pasos involucrados con la investigación química son los pasos 4 a 10, en algunos casos muy relacionados con la farmacología. Estos pasos quedan dentro de la **Investigación Básica** en el descubrimiento y desarrollo de un fármaco.

Pasos para el descubrimiento y desarrollo de un fármaco

1. Elegir una enfermedad
2. Elegir diana terapéutica
3. Identificar un bioensayo
4. Encontrar el cabeza de serie (lead)
5. Aislar y purificar el prototipo si es necesario
6. Determinar la estructura del prototipo
7. Identificar la relación estructura-actividad
8. Identificar el farmacóforo
9. Mejorar la interacción objetivo-fármaco
10. Mejorar las propiedades farmacocinéticas
11. Patentar el fármaco
12. Estudio del metabolismo del fármaco
13. Estudio de toxicidad
14. Diseño del proceso de manufactura
15. Llevar a cabo los ensayos clínicos
16. Comercialización del fármaco

Descubrimiento de nuevos Fármacos

Pasos para el descubrimiento y desarrollo de un fármaco

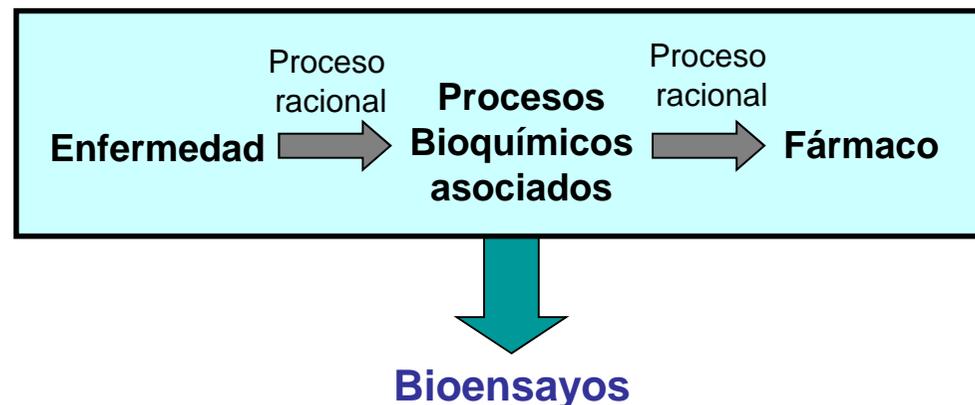
Descubrimiento de dianas	Genómica	Descubrimiento de principios activos	Química Medicinal	Farmacología celular y animal	Estudio preclínico	Candidatos a fármacos
Identificación de dianas	Bioinformática	Desarrollo de ensayos	Desarrollo de bibliotecas	Actividad farmacológica <i>in vitro</i>	Farmacocinética	
Validación	Genómica	Exploración HTS	Diseño estructural de fármacos	Modelos celulares de enfermedad	Farmacología <i>in vivo</i>	
Desarrollo de bioensayos	Proteómica	Bioquímica y enzimología	Química medicinal	Mecanismo de acción	Pruebas toxicidad y seguridad	
Etapa 2	Etapa 3	Etapas 4-5	Etapas 6-10	Etapas 12-13	Etapa 15	

Descubrimiento de nuevos Fármacos

En el pasado, la existencia del efecto de un fármaco solo se podía conocer si una droga o veneno producía un efecto biológico, revelando la interconexión con un sistema molecular relacionado en el organismo humano.



Después del descubrimiento de los mensajeros químicos del organismo humano se pudieron establecer los sistemas bioquímicos que operan en los distintos procesos celulares. Conociendo estos sistemas bioquímicos es posible determinar una mayor selectividad y especificidad de un fármaco.



Bioensayos

Un bioensayo es un proceso experimental mediante el cual se determinan las características y la fuerza de una sustancia bioactiva, a través del estudio de sus efectos sobre sistemas biológicos cuidadosamente escogidos y bajo condiciones específicas de laboratorio.

Tipo de Bioensayos:

1. **In vitro** (células, enzimas, receptores, tejidos)
2. **In vivo** (animales, plantas)

Estos test deben ser:

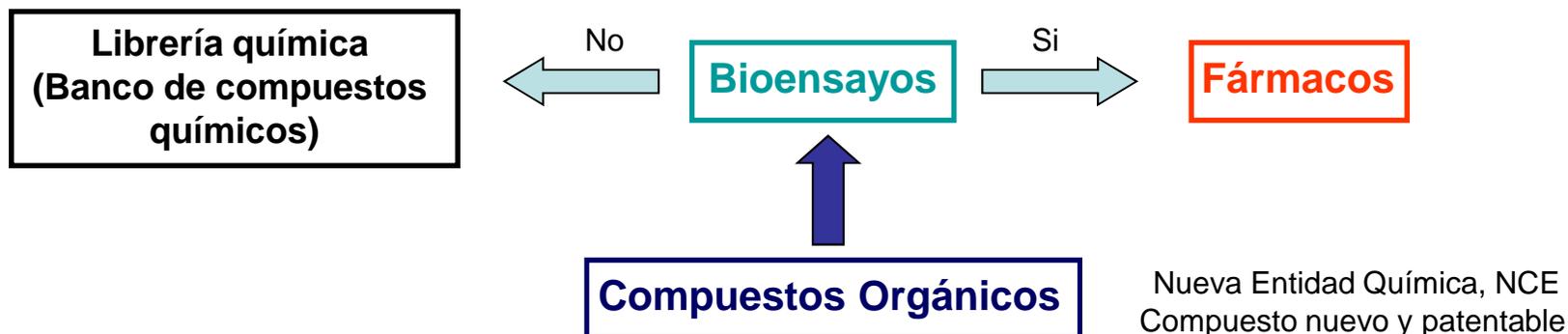
1. simples,
2. rápidos
3. permitir la aplicación de muchos compuestos

Cribado sistemático de alta productividad (HTS)

Permite realizar bioensayos con grandes cantidades de productos químicos con concentraciones fijas que proporcionan una respuesta tipo si/no en términos de actividad. Se han desarrollado sistemas de 96, 384, 1536 reactores que admiten cribados de librerías de 300.000 a 400.000 muestras en un periodo de 6 meses.

El descubrimiento de un prototipo en la actualidad

Una vez conocido el sistema bioquímico objetivo y los bioensayos necesarios para determinar si hay o no el efecto buscado, el siguiente paso es encontrar el cabeza de serie (compuesto que muestra la actividad farmacéutica deseada).

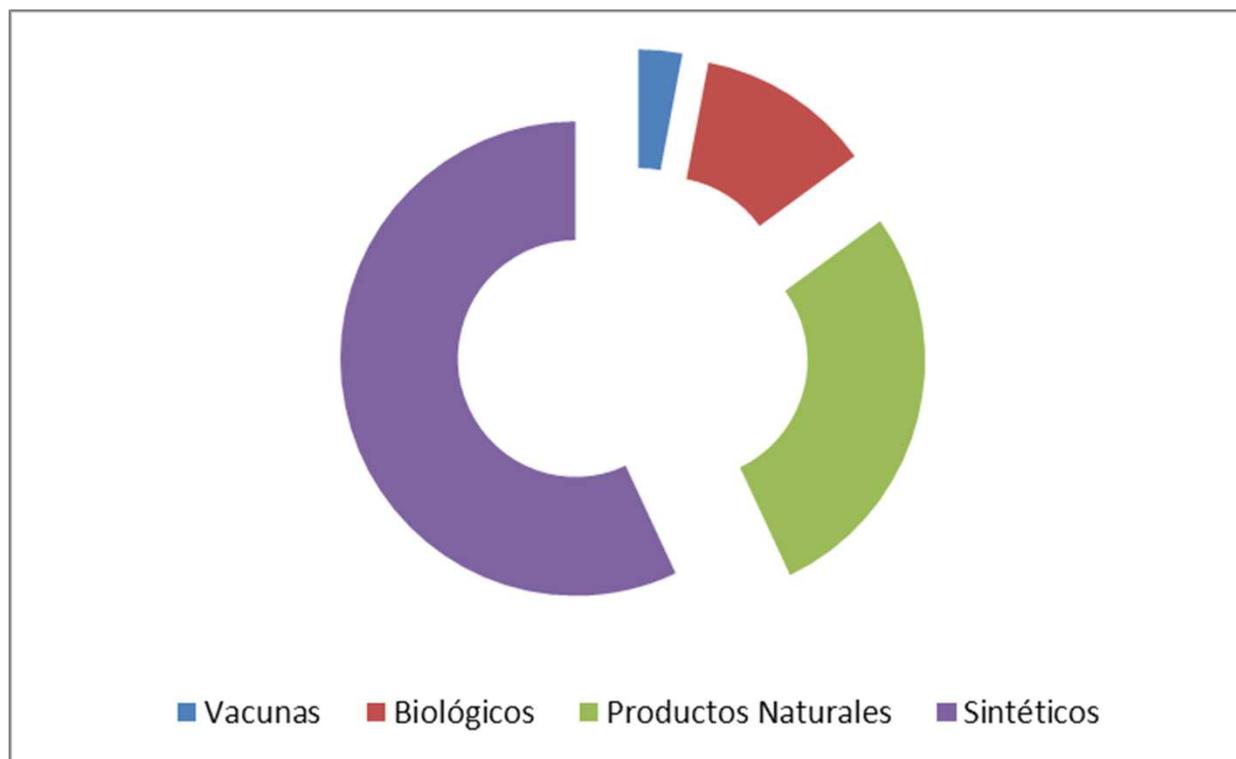


Los NCE orgánicos se pueden obtener de las siguientes fuentes:

1. *Cribado sistemático de productos naturales*
2. *Cribado sistemático de compuestos orgánicos sintéticos*
3. *A partir de fármacos conocidos*
4. *Etnofarmacología*
5. *Síntesis combinatoria*
6. *Diseño asistido por ordenador*

El descubrimiento de un prototipo en la actualidad

Tipos de Nuevas entidades químicas desarrollados durante el periodo 1981-2002 para un total de 1031 NCEs

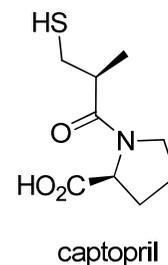
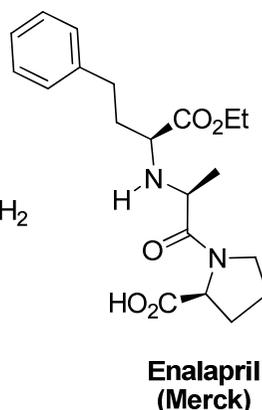
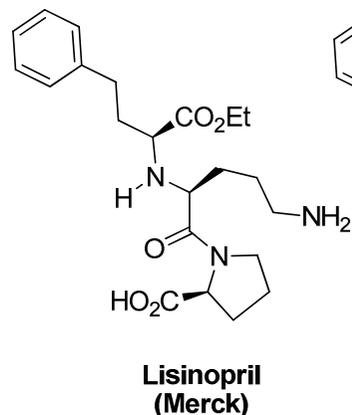
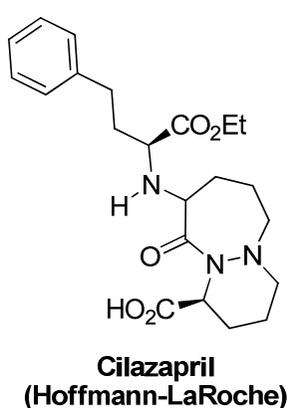


Fuente: *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1022

El descubrimiento de un prototipo en la actualidad

2. A partir de fármacos conocidos

Muchos de los actuales medicamentos que se comercializan están desarrollados a partir de otros anteriores. Modificaciones en las estructuras químicas permiten obtener formulaciones que evitan restricciones en ciertos pacientes manteniendo la acción terapéutica. Por ejemplo los antihipertensivos derivados de captopril.



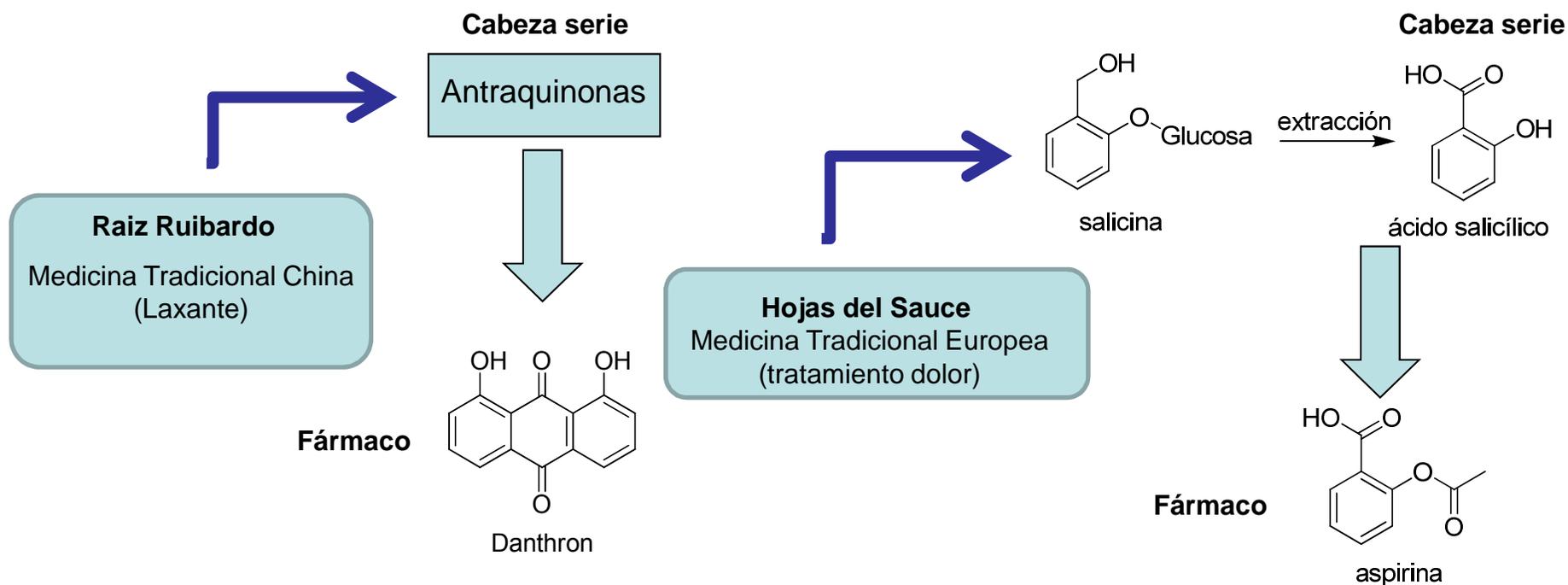
Fármacos Me-Too

Aproximadamente el 75% de los nuevos fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) son clasificados como medicamentos “me-too”, esto quiere decir que solo el 25% de los medicamentos que salen al mercado presentan mejoras terapéuticas nuevas soluciones a enfermedades; además la mayor parte de incentivos están destinados a los fármacos “me-too”, disminuyendo así los incentivos para la innovación en medicamentos pioneros que son necesarios para curar otras patologías.

El descubrimiento de un prototipo en la actualidad

3. Etnofarmacología

Información científica interdisciplinaria de compuestos bioactivos tradicionalmente usados por el hombre.

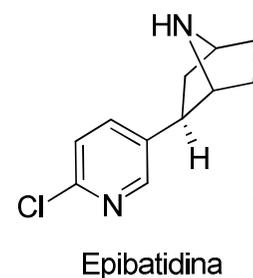
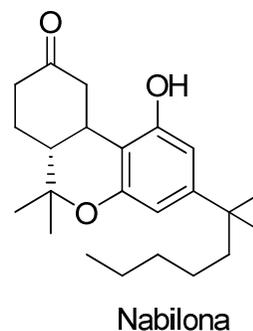
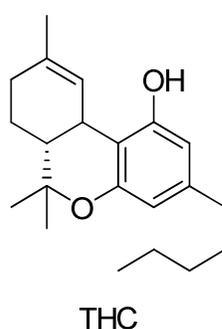
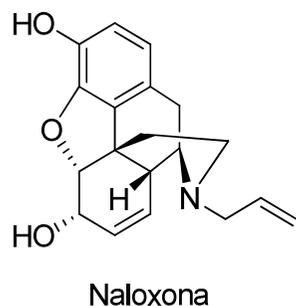
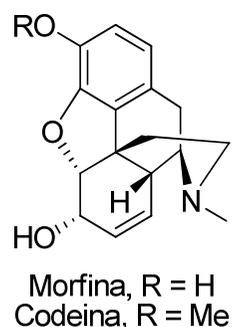


El descubrimiento de un prototipo en la actualidad

4. Etnofarmacología

Los ejemplos de modificación química de productos naturales (usados como prototipos) para ser convertidos en fármacos más seguros (optimización del prototipo) es amplia.

Codeína y morfina (opio)	Tetrahidrocannabinol (marihuana)	Prototipo
Naloxona	Nabilona	Fármaco



Epipedobates tricolor

Fuente: <http://es.wikipedia.org>

El alcaloide epibatidina piridínico, aislado de la piel de una rana *Epipedobates tricolor*, encontrada en Ecuador, activa los receptores nicotínicos y tiene un efecto analgésico 200 veces más potente que la morfina. El uso potencial de la epibatidina está limitado por su alta toxicidad pero puede considerarse como prototipo para el desarrollo futuro de nuevos analgésicos con menos adictividad que los derivados opiáceos.

El descubrimiento de un prototipo en la actualidad

Problemas a los que se enfrenta las empresas farmacéuticas:

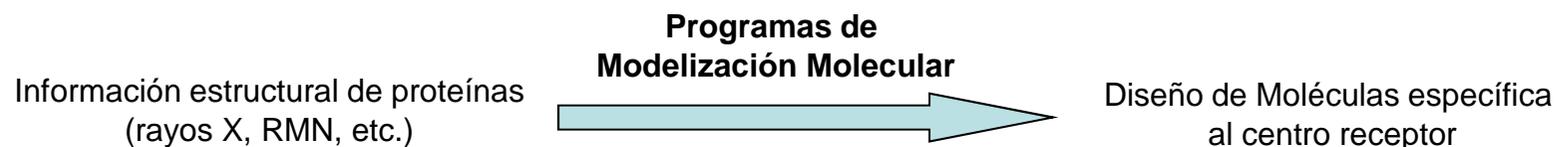
4. Síntesis Combinatoria

- Necesidad de muchos compuestos orgánicos para los bioensayos
- Proceso sintético tradicional muy caro

Síntesis combinatoria:

- Proceso automatizado
- Pequeña escala
- Reacciones que reproduzcan procesos bioquímicos
- Síntesis de muchos productos
- Fase sólida

5. Diseño asistido por ordenador



El descubrimiento de un prototipo en la actualidad

Factores importantes en un compuesto orgánico para convertirse en fármaco

Afinidad	<p>La <i>afinidad</i> hace referencia a la habilidad del nuevo compuesto a unirse con las moléculas del sistema bioquímico objetivo.</p> <p>La afinidad de un ligando por un receptor se mide en términos de competición con un radioligando conocido y selectivo a ese receptor. La concentración del ligando experimental requerido para inhibir la unión del 50% del radioligando (IC_{50}) o la constante de afinidad (K_i) puede ser usado para determinar <i>potencia</i> la interacción del ligando con el receptor. Los valores de IC_{50} o K_i son del rango nanomolar (10^{-9} M).</p>
Eficacia	<p>La <i>eficacia</i> hace referencia a la habilidad del ligando para producir un efecto que puede medirse en términos de respuesta bioquímica o fisiológica</p>
Potencia	<p>La <i>potencia</i> mide la intensidad con la que un NCE produce un efecto. A mayor potencia, menor es la cantidad necesaria de fármaco</p>
Selectividad	<p>La <i>Selectividad</i> es la habilidad de un compuesto en reconocer a su objetivo sin interaccionar con otros (efectos secundarios).</p>

Además de la potencia, eficacia y selectividad debe ser **biodisponible**, **química** y **metabolitamente estable**. La biodisponibilidad es dependiente de muchos factores entre los que destaca la solubilidad, la habilidad para atravesar barreras biológicas, unión a las proteínas del plasma sanguíneo, susceptibilidad a transformación enzimática y propiedades de excreción.

Etapas en el desarrollo de un fármaco

El desarrollo de un fármaco se puede dividir en tres etapas fundamentales:

1) Investigación básica

Incluye la búsqueda e identificación de un prototipo o cabeza de serie, la determinación de su afinidad, eficacia, y potencia (fortaleza con la que se da la actividad frente a un control) mediante bioensayos in vitro o in vivo. Otra etapa clave es la optimización del prototipo.

Durante esta etapa se realiza el estudio de las **propiedades físico-químicas**, su estabilidad, solubilidad, etc. Se debe desarrollar un método razonablemente eficiente para su producción en gran escala.

2) Desarrollo preclínico

Se realizan estudios in vitro:

- Efectos sobre sistemas acelulares (preparaciones enzimáticas purificadas)
- Efectos sobre células animales o humanas en cultivo

Se estudia el **perfil farmacológico** (dosis mínimas para obtener efecto terapéutico, interacciones con otros fármacos), **perfil toxicológico** (determina los márgenes seguros de administración), **perfil ADME** (procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco en el organismo humano)

Etapas en el desarrollo de un fármaco

3) **Ensayos clínicos**

Estos ensayos se realizan sobre pacientes humanos. Se distinguen cuatro fases denominadas fases I, II, III, y IV.

- fase I** estudio farmacocinético y farmacodinámico en sujetos sanos a fin de determinar aspectos negativos y de seguridad
- fase II** se aplica sobre pacientes que padecen la enfermedad para determinar la relación dosis-respuesta
- fase III** evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones habituales de administración del fármaco
- fase IV** implica a todos aquellos ensayos que se realicen después de la comercialización del producto como nuevas aplicaciones