

TEMA 1.- Conceptos Básicos

Conceptos básicos. Clasificación de los Fármacos. Nomenclatura de Fármacos.

1. Conceptos Generales

Un *compuesto bioactivo* es toda aquella sustancia que tiene un efecto en un organismo vivo.¹ El adjetivo bioactivo procede del griego *bios*, vida y *activus*, con energía, y hace referencia a la generación de un efecto o la producción de una reacción en un tejido vivo por interacción con una sustancia.² Atendiendo a lo anterior, los compuestos bioactivos son entidades químicas que poseen una actividad biológica ya sea positiva o negativa. Dentro de esta definición tenemos sustancias tan dispares como la morfina (reacciona con el cuerpo reduciendo la sensación de dolor), el veneno de serpiente³ (reacciona con el cuerpo causando la muerte), la estricnina⁴ (reacciona con el cuerpo causando la muerte), el LSD⁵ (produce alucinaciones), la cafeína (actúa como estimulante), la penicilina (reacciona con las bacterias produciendo la muerte), el azúcar (reacciona con la lengua produciendo la sensación de gusto dulce y placentero). También los compuestos presentes en alimentos pueden considerarse bioactivos y son tanto beneficiosos como dañinos a los seres vivos. De todos los compuestos químicos citados, aquellos que pueden usarse como fármacos reciben un especial interés debido a su función médica.

La naturaleza de un compuesto bioactivo puede ser de carácter inorgánico u orgánico. El estudio de los compuestos bioactivos es multidisciplinar abarcando varias ramas de la química. Pueden tratarse dentro de la bioquímica, en general en química médica, en particular en la *química terapéutica*⁶ y la *química farmacéutica*⁷, así como en la química de los alimentos y cosmética. Dependiendo del enfoque funcional que se les dé a los compuestos bioactivos se trata en una u otra rama de la química. Los

¹ The American Heritage® Medical Dictionary Copyright © 2007.

² Mosby's Medical Dictionary, 8th edition. © 2009, Elsevier.

³ Del veneno de serpiente se obtuvo el fármaco captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA que regula la presión sanguínea) que actúa bloqueando la proteína peptidasa del centro activo de la misma. Se usa como antihipertensivo y en el tratamiento cardíaco tras infartos.

⁴ La estricnina es un antagonista del aminoácido glicina, neurotransmisor de las células de Renshaw. Al evitar la inhibición sobre las motoneuronas por parte de las células de Renshaw, la estricnina produce hipercontracción muscular. Al inmovilizar el músculo del diafragma el individuo muere por asfixia.

⁵ La dietilamida de ácido lisérgico, también llamada lisérgida y comúnmente conocida como ácido, es una droga semisintética de efectos psicodélicos que se obtiene de la ergolina y de la familia de las triptaminas. Los ensayos científicos realizados hasta el momento demuestran que el LSD no produce adicción y no es tóxico. Es conocida por sus efectos psicológicos, entre los que se incluyen alucinaciones con ojos abiertos y cerrados, sinestesia, percepción distorsionada del tiempo y disolución del ego.

⁶ La química terapéutica es la parte de la química que trata del estudio de los fármacos como especies químicas con la finalidad de determinar la relación existente entre su estructura, su reactividad, sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica.

⁷ La química medicinal o química farmacéutica estudia el diseño, la síntesis y el desarrollo de fármacos con fines terapéuticos.

compuestos bioactivos (fitoquímicos⁸) en alimentación son componentes que tienen una actividad biológica dentro del organismo, que se traduce en beneficios para la salud. Se encuentran en alimentos tanto de origen animal como vegetal. Algunos nutrientes, como la vitamina C, son además compuestos bioactivos; y todos ellos previenen trastornos de la salud. En farmacología, la actividad biológica o farmacológica de un compuesto bioactivo describe el efecto beneficioso o adverso de un fármaco en organismo vivo. Los compuestos químicos fitosanitarios también son compuestos orgánicos bioactivos.⁹

El origen de los compuestos orgánicos bioactivos es en gran parte natural, ya sea proveniente de otros seres vivos simples como bacterias, hongos hasta más complejos como plantas, insectos y animales marinos. La rama de la química que estudia estos compuestos está relacionada con el aislamiento y caracterización de compuestos naturales una de la más activa y de mayor importancia histórica. La investigación en este área ha servido para hacer progresar aspectos fundamentales de la investigación química; tales como el desarrollo de métodos sensibles y fiables de aislamiento y caracterización estructural, proporciona herramientas útiles para la investigación bioquímica, y ha sido el motor de desarrollo de métodos y estrategias en síntesis orgánica. Los compuestos bioactivos de origen sintético o semisintético requieren de etapas de síntesis que permiten la modificación química de productos simples (con o sin actividad) para obtener productos similares a los naturales o totalmente sintetizadas que no existen en la naturaleza pero que tienen zonas análogas en su estructura molecular y presentan actividad biológica.

La principal aplicación de los compuestos orgánicos bioactivos es sin duda en *Química Médica* debido a su efecto positivo sobre la salud humana que ha permitido mejorar nuestra calidad de vida. En Química Médica, los químicos se esfuerzan en el diseño y síntesis de compuestos orgánicos bioactivos llamados *fármacos* o *principios activos*. Estos nombres se aplican a toda aquella sustancia pura y estructura química definida, de origen natural o sintético, que posee acción biológica que puede o no ser aprovechado por sus efectos terapéuticos. El término inglés *drug* tiene una definición difusa y hace referencia tanto al principio activo de un medicamento o fármaco como a una droga. Sin embargo, se debe entender *droga* como aquella materia prima de origen natural que posee uno o varios principios activos y que no ha sufrido manipulación química salvo la necesaria para su conservación.

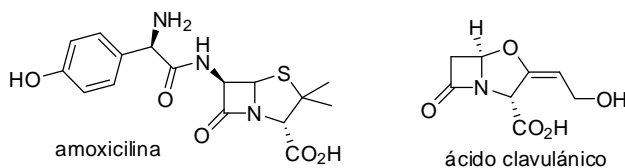
La combinación de un fármaco o varios y sus asociaciones o combinaciones destinadas a ser utilizadas en personas o animales se denomina *medicamento*. Sus propiedades están orientadas hacia el mejor efecto farmacológico de sus componentes con el fin de prevenir, aliviar o mejorar enfermedades, o para modificar estados fisiológicos.

Un ejemplo de principio activo es la amoxicilina derivado semisintético de la penicilina, y es usado como antibiótico. Actúa sobre un amplio espectro de

⁸ Compuestos producidos por plantas; el término se asocia a aquellos compuestos que pueden afectar a la salud, sin ser nutrientes esenciales.

⁹ El producto fitosanitario se define, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquella sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir la acción sobre la salud pública y para la agricultura. Principalmente insectos (insecticidas), ácaros (acaricidas), moluscos (molusquicidas), roedores (rodenticidas), hongos (fungicidas), malas hierbas (herbicidas) y bacterias (antibióticos y bactericidas).

microorganismos. Debido a su mejor absorción gastrointestinal, la amoxicilina ocasiona unos mayores niveles de antibiótico en sangre y unos menores efectos gastrointestinales. La amoxicilina tiene un espectro de actividad antibacteriana superior al de la penicilina, si bien no es estable frente a las β -lactamasas.



Los antibióticos β -lactámicos como la amoxicilina son *bactericidas*. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana uniéndose a unas proteínas específicas llamadas PBPs (Penicillin-Binding Proteins) localizadas en la pared celular. Al impedir que la pared celular se construya correctamente, la amoxicilina ocasiona, en último término, la lisis de la bacteria y su muerte. La amoxicilina no resiste la acción hidrolítica de las β -lactamasas de muchos estafilococos. La unión de la amoxicilina con ácido clavulánico forma el medicamento llamado Clamoxyl®. El ácido clavulánico no es antibiótico, su acción es la de inhibir la acción de las β -lactamasas que provocan la apertura del ciclo en la amoxicilina y por tanto la pérdida de su acción antibiótica.

La *especialidad farmacéutica* es un medicamento de composición definida y dosificación concreta listo para ser usado. Es el preparado completo del medicamento con excipientes que se adquiere en farmacias.

2. Clasificación de los fármacos

Los fármacos pueden clasificarse de diversa forma según una serie de parámetros como son la estructura química, los efectos farmacológicos, sitio de acción y el sistema biológico objetivo.

a) Efecto farmacológico

Los fármacos son agrupados según el efecto biológico que provocan, por ejemplo, analgésicos, antipsicóticos, antihipertensivos, antiasmáticos, antibióticos, etc. Esta clasificación es útil si se desea conocer los fármacos disponibles para una cierta dolencia. Sin embargo, estas agrupaciones contienen un abanico grande y sumamente variado de fármacos. Este es debido a que muy raramente existe sólo modo de tratar un problema como el dolor o una enfermedad cardíaca. Muchos fármacos no están representados en una u otra categoría y algunos pueden tener más de un uso. Por ejemplo, un sedante también podría tener usos como un anticonvulsivo.

Tipos de fármacos según su efecto farmacológico

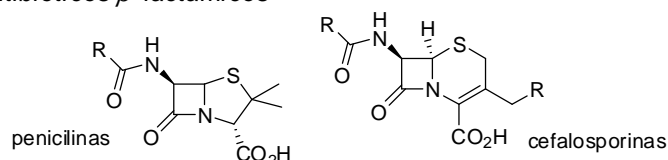
Antibióticos	Inhibir el crecimiento de los microorganismos		
Analépticos	Estimular la respiración	Antihelmínticos	Destruir las lombrices de las vías digestivas
Analgésicos	Aliviar el dolor	Antiespasmódicos	Aliviar el espasmo de la musculatura lisa involuntaria
Anestésicos	Disminuir la sensibilidad	Antidepresivos	Contrarrestar la depresión
Anticonvulsivantes	Disminuir la actividad epileptógena	Anticoagulantes	Aumentar el tiempo de coagulación
Antiácidos	Neutralizar la acidez gástrica	Hipnóticos	Inducir sueño
Antiamebianos	El tratamiento de la Disentería y la Hepatitis amebiana	Hipotensores	Reducir la presión sanguínea
Desinfectantes	Destruir microorganismos	Diaforéticos	Aumentar la sudoración
Colagogos	Aumentar el flujo de bilis	Carminativos	Aliviar el meteorismo
Astringentes	Precipitar las proteínas en la superficie de la piel	Antitoxinas	Neutralizar las toxinas bacterianas
Antitiroideos	Inhibir la actividad de la hormona tiroidea	Antisépticos	Prevenir la multiplicación de los micro-organismos
Antihistamínicos	Contrarrestar la Alergia	Antipiréticos	Reducir la temperatura
Diuréticos	Aumentar la secreción urinaria	Midriáticos	Dilatar la pupila
Ecbólicos	Estimular las contracciones uterinas	Mióticos	Contraer la pupila
Eméticos	Producir vómitos	Narcóticos	Inducir sueño y aliviar el dolor
Estimulantes	Aumentar la actividad del sistema nervioso	Purgantes	Estimular la actividad intestinal
Expectorantes	Estimular la secreción bronquial	Sedantes	Reducir la actividad del sistema nervioso
Fungicidas	Inhibir el crecimiento de los hongos	Tónicos	Estimular el apetito
Hematínicos	Tratar la anemia	Tranquilizantes	Reducir la tensión nerviosa

b) Estructura química

Muchos fármacos que poseen un esqueleto común son agrupadas juntos, por ejemplo penicilinas, barbitúricos, opiáceos, esteroides, catecolaminas, etc. En algunos casos (penicilinas) esta clasificación es útil ya que la actividad biológica (la actividad como antibiótico de las penicilinas) es el mismo. Sin embargo, no todos los compuestos con un mismo esqueleto químico tienen la misma acción biológica. Por ejemplo, los barbitúricos pueden parecer muy parecidos y aún tener usos completamente diferentes en medicina. Según su estructura, los fármacos se pueden subdividir en:

- Fármacos estructuralmente específicos: su acción está muy relacionada con su estructura y pequeños cambios en la misma dan a lugar a compuestos inactivos o con una acción totalmente diferente.

Antibióticos β -lactámicos



- Fármacos estructuralmente inespecíficos: su acción no está relacionada directamente con su estructura, o esta relación se desconoce. Su acción se explica por su capacidad de modificar las propiedades fisicoquímicas de un medio biológico normalmente la membrana celular.¹⁰

c) Por el sistema biológico objetivo

Los fármacos son clasificados según el sistema biológico objetivo. Aquellos que se usan para la defensa del organismo frente a microorganismos o parásitos se denominan *agentes quimioterápicos*. Su acción se centra en alterar los procesos bioquímicos de estos microorganismos aprovechando las diferencias existentes entre estos y los del organismo humano. En el tratamiento contra el cáncer se puede considerarse las células cancerosas como elementos externos puesto que tienen un metabolismo distinto al resto de células normales. Podemos distinguir como agentes quimioterápicos los antibacterianos, antiparasitarios, antifúngicos, antivirales y antitumorales o antineoplásicos.

Los *agentes farmacodinámicos* modulan las funciones fisiológicas y por tanto afectan al organismo humano. Podemos encontrarnos hormonas (insulina), neurotransmisores (anestésicos, analgésicos, antihistamínicos, colinérgicos, etc.), esteroides (afectan al sistema cardiovascular).

Esta clasificación es un poco más específica que la primera, ya que esta identifica un sistema biológico con el cual los fármacos se relacionan.

d) Por el sitio de la acción

Los fármacos son agrupados según la enzima o receptor con el cual se relacionan. Por ejemplo, *anticolinesterasas* son un grupo de medicinas que actúan por la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa. Esta es una clasificación más específica de los fármacos ya que identifican el objetivo preciso sobre el cual actúan.

3. Nomenclatura de fármacos

La nomenclatura de los fármacos es bastante compleja. Por una parte, un mismo fármaco tiene varios nombres como el nombre químico sistemático o la Denominación

¹⁰ Estos tres han sido usados como anestésicos, actúan como depresores del SN. Debido a que interactúa con ciertos receptores del SN, el *cloroformo* tiene las características de un depresor del sistema nervioso central y genera de suaves a severas alucinaciones psicodélicas en jóvenes y adultos. Ya se utilizaba como anestésico en la práctica médica en 1847. En el caso del éter produce inflamación de las vías respiratorias y fuerte tos.

Común Internacional (DCI). Además, otros nombres incluyen no sólo el principio activo, sino también los excipientes que le acompañan en la forma farmacéutica como es el nombre registrado o de marca, que incluso puede contener varios principios activos diferentes. Se pueden establecer:

1.- **Nombres "con propietario"**: nombres registrados bajo patentes por empresas farmacéuticas.

a) Códigos de fabricante: es una combinación de letras y cifras que utilizan las compañías farmacéuticas y laboratorios para identificar cada uno de los compuestos ensayados durante las etapas de investigación y desarrollo de un nuevo fármaco. Deja de tener utilidad después de la comercialización del producto.

b) Nombres comerciales: este nombre suele corresponder a un medicamento y no a un fármaco, ya que puede incluir uno o varios principios activos, además de los excipientes. Son nombres que establecen los laboratorios que los comercializan, y son de su propiedad. Detrás del nombre y en superíndice llevan la abreviatura [®] o TM que indican nombre licenciados. Pueden comercializarse (registrarse) medicamentos con el mismo principio activo bajo formas farmacéuticas con nombres diferentes. Mientras la patente tenga vigencia, el medicamento puede recibir exclusivamente el nombre o los nombres de marca. Una vez que la patente haya vencido, el medicamento puede comercializarse bajo la Denominación Común Internacional y se denomina "Equivalente Farmacéutico Genérico (EFG)". Sin embargo, el propietario inicial del producto conserva los derechos del nombre de su marca.

2.- **Nombres "sin propietario"**: son nombres comunes no patentables.

a) Denominación Común Internacional (DCI): es la denominación oficial de los fármacos, determina los principios activos y no los medicamentos ya terminados. Estos nombres son asignados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a propuesta de los laboratorios farmacéuticos "inventores" (también se denominan en EEUU como I.N.N. "international nonproprietary name"). En España, la regulación de estos nombres es competencia del Ministerio de Sanidad y Consumo. Se emplea el término de Denominación Oficial Española (DOE) que coincide con la DCI convenientemente adaptada al español.

b) Nombres químicos o sistemáticos: es un nombre formado de acuerdo con las reglas descritas en las diferentes secciones de la Nomenclatura de la Química Orgánica (IUPAC) de la edición de 1979 y que han sido modificadas posteriormente mediante las Recomendaciones de 1993. El nombre sistemático describe la estructura molecular del fármaco y describe e identifica al compuesto de manera precisa, pero resulta demasiado complejo y engorroso para su uso general. Por ello, es preferible utilizar las Denominaciones Comunes Internacionales mucho más simples. Puede utilizarse una nomenclatura semisistemática que utiliza el nombre de un esqueleto básico o característico en la estructura molecular.

Tomemos como principio activo de referencia la aspirina. Este fármaco puede nombrarse de las siguientes maneras.

	Nombre sistemático	ácido 2-acetoxibenzoico
--	---------------------------	-------------------------

	Nombre semisistemático	ácido acetilsalicílico
	Nombre genérico	Aspirina
	Nombres comerciales	A.A.S. [®] Adiro [®] Aspirina [®] Solusprin [®]

Alguno de estos nombres comerciales llegó a aceptarse como nombre oficial o genérico cuando no había restricciones legales. Por ejemplo, Aspirina llegó a ser nombre genérico en los EE UU en 1963, sustituyendo a ácido acetilsalicílico.

Otra nomenclatura de los fármacos utiliza el sistema Anatómico-terapéutico-químico (ATQ o ATC en inglés). En este sistema se asocia una letra a un grupo anatómico.

<u>Grupo</u>	<u>Descripción</u>
<i>A</i>	<i>Tracto alimentario y metabolismo</i>
<i>B</i>	<i>Sangre y órganos formadores</i>
<i>C</i>	<i>Sistema cardiovascular</i>
<i>D</i>	<i>Agentes dermatológicos</i>
<i>G</i>	<i>Genito-urinario y hormonas sexuales</i>
<i>H</i>	<i>Hormonas no sexuales</i>
<i>J</i>	<i>Antiinfecciosos sistémicos</i>
<i>L</i>	<i>Antineoplásicos y agentes inmunosupresores</i>
<i>M</i>	<i>Sistema muscular y esqueleto</i>
<i>N</i>	<i>Sistema Nervioso Central (SNC)</i>
<i>P</i>	<i>Agentes antiparasitarios</i>
<i>R</i>	<i>Sistema respiratorio</i>
<i>S</i>	<i>Órganos sensoriales</i>
<i>V</i>	<i>Varios</i>

Dentro de cada letra, de A-V, podemos encontrarnos una subdivisión según el grupo terapéutico indicado por dos dígitos. También puede haber subgrupos terapéuticos. Finalmente se indica el grupo químico al cual pertenece el fármaco. Por ejemplo el diacepam.¹¹

	N	Ejerce su acción sobre el grupo anatómico SNC
	N05	Pertenece al grupo terapéutico “Agentes Psicolépticos (1ue deprime la actividad mental)”
	N05B	Pertenece al subgrupo terapéutico “Tranquilizantes”
	N05B A	Pertenece al grupo químico derivados de diacepam
	N05B A01	Nombre específico diacepam

El código ATC lo proporciona el Centro Colaborador de la OMS para Metodologías en Medicamentos y Estadísticas (WHO Collaborating Centre for Drugs and Statistics Methodology) con sede en Oslo (Noruega).

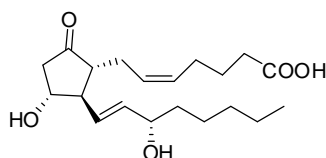
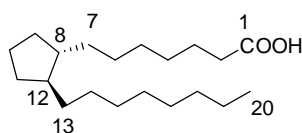
¹¹ El *diazepam* es un fármaco derivado de la 1,4-benzodiazepina, con propiedades ansiolíticas, miorrelajantes, anticonvulsivantes y sedantes.

Nombres Semisistemáticos

Los nombres semisistemáticos utilizan la denominación de subestructuras dentro de una serie de fármacos para facilitar la nomenclatura. En las prostaglandinas esta subestructura corresponde a un ciclopentano sustituido en disposición *trans* con dos cadenas carbonadas, una de ellas terminada en un grupo ácido carboxílico (ácido prostanoico). Las prostaglandinas se pueden nombrar en función de la sustitución en el ácido prostanoico con una letra (desde A hasta I) dependiendo de la naturaleza y estereoquímica de los oxígenos en las posiciones C9, C11 y C15 y con un número según tres series:

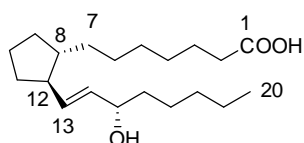
- Serie 1: posee un enlace doble *trans* en C13-C14
- Serie 2: posee otro doble enlace *cis* entre C5-C6
- Serie 3: posee los anteriores y otro doble enlace *cis* en posiciones C17-C18

La presencia de un grupo hidroxilo orientado por debajo del plano molecular se indica por la letra α .



Nombre Comercial: Cervidil, Prostín
E2 y Propess
DCI: Dinoprostona
Prostaglandina E₂ α (PGE₂ α)

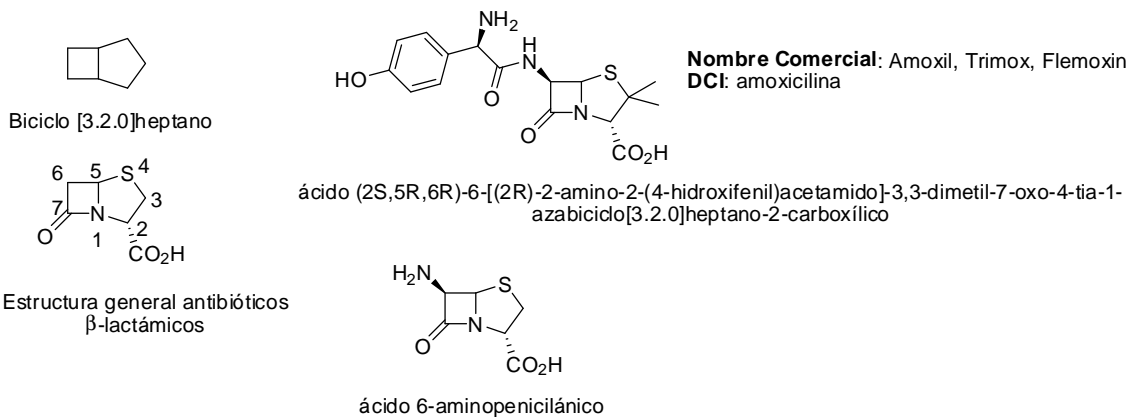
ácido (5Z,13E,15S,11 α)-11,15-dihidroxi-9-oxo-5,13-protandienoico



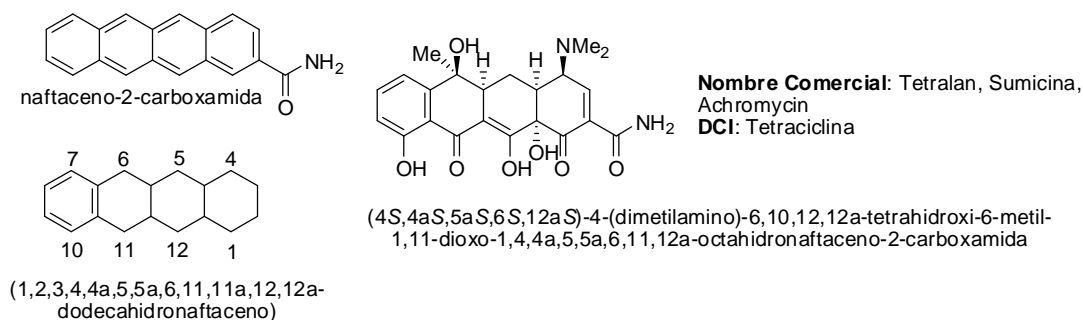
Estructura general postaglandinas

La dinoprostona es una forma natural de la prostaglandina E₂ (PGE₂). Funciona enlazándose al receptor de la prostaglandina E₂ y activándolo. Tiene efectos importantes en el parto (para preparar el cuello del útero en el parto) y también estimula a los osteoblastos para que liberen factores implicados en la resorción ósea por parte de éstos. Al igual que otras prostaglandinas, la dinoprostona puede ser utilizada como abortivo.

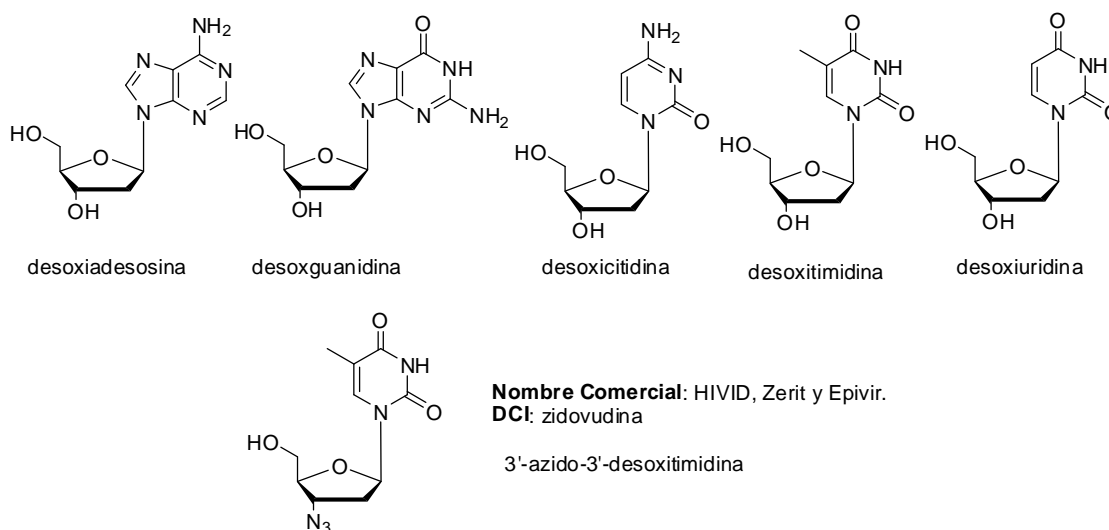
Los antibióticos β -lactámicos son el grupo más ampliamente usado entre los antibióticos disponibles, siendo los más comunes los derivados de penicilina. Su estructura química se caracteriza por la presencia de un anillo betalactámico y un anillo de tiazolidina, formando el ácido 6-aminopenicilánico, estructura que deriva de la condensación de una molécula de valina y una de cisteína para dar lugar al doble anillo característico. Además tienen una cadena lateral, que varía de unas antibióticos betalactámicos a otras en la posición 6 del anillo betalactámico y que es la que define sus propiedades.



Las tetraciclinas constituyen un grupo de antibióticos de origen bacteriano que abarca un amplio espectro en su actividad antimicrobiana. Químicamente son derivados de la naftacenocarboxamida policíclica, núcleo tetracíclico, de donde deriva el nombre del grupo.



Otro grupo importante de fármacos son aquellos derivados de nucleósidos y nucleótidos. Uno de los más importantes es la Zidovudina o AZT fue el primer medicamento antirretroviral, como un medicamento para personas infectadas con el VIH. Este fármaco es un análogo de la timidina.



Biografía utilizada

1) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.

2) An introduction to Medicinal Chemistry, G. L. Patrick, Ed. Oxford, 2001. ISBN: 0-19-850533-7.

3) Introducción a la Química Terapéutica, A. Delgado Cirilo, C. Minguillón Llombart, J. Joglar Tamargo, Ed. Díaz de Santos, 2004. ISBN: 84-7978-601-9.