

Diseño y Síntesis de Compuestos Orgánicos Bioactivos

Tema 2.- Métodos de búsqueda y descubrimiento de fármacos

Cuestiones y Problemas

1.- A partir de la tabla *Pasos para el descubrimiento y desarrollo de un fármaco*, indicar: a) ¿Cuáles son las etapas donde la Química Orgánica juega un papel relevante? b) ¿Cuáles son las etapas que son más costosas para una empresa farmacéutica? c) De todas las etapas señaladas, ¿cuáles son las más críticas y cuales las que implican una mayor inversión en fondos?

2.- A partir de la gráfica sobre Nuevas Entidades Química (NCE) durante el periodo 1981-2002, responder a las siguientes cuestiones: a) ¿Cuál es la fuente principal de NCE en el periodo descrito? b) ¿A qué crees que es debido? c) El número total de NCE es ese periodo fue de 1031 entidades, ¿piensas que es un número bajo o alto? d) ¿Cuál sería la distribución de productos en una supuesta gráfica aplicada al primer periodo de descubrimiento de fármacos (1820-1935)?

3.- La enzima *reductasa humana 12K*, es una reductasa citosólica NADPH dependiente que metaboliza una variedad de compuestos endógenos así como fármacos quimioterápicos. Actualmente se considera como factor clave responsable de la carcinogénesis y quimioresistencia en algunas líneas celulares cancerosas. Puede encontrarse en dos formas isomorfas como 1B10 (hígado) y 1B1 (estómago). Determinar cual de los siguientes compuestos será mejor candidato para: a) tratar el cáncer de estómago; b) tratar el cáncer hepático; c) cuales deberían ser los valores para un fármaco aún más seguro.

	IC ₅₀ (nM)	Potencia (mg)	Selectividad (1B1/1B10)	Eficacia
NCE A	6	12	150	100
NCE B	10	10	180	0
NCE C	15	80	0.012	80
NCE D	60	90	1370	20

Respuesta: a) Para tratar el cáncer es necesario que la enzima no funcione, es decir necesitamos una inhibición. Esto se consigue con una eficacia del 0%. De todos ellos los NCE B y D tienen efecto inhibitor. El que mejor valores muestra de selectividad es el D aunque tiene una menor potencia. Por tanto el mejor tratar el cáncer de estómago es el B. b) Aplicando el razonamiento anterior el C debe utilizarse pero no muestra un efecto inhibitor claro; c) Para un NCE más seguro que B debería tener un valor de selectividad mayor que 150.