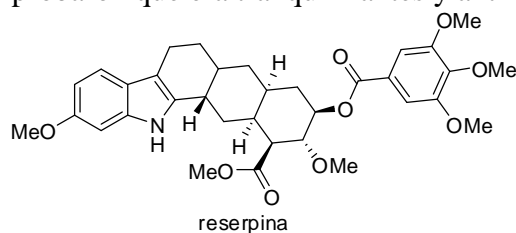


TEMA 2.- Métodos de búsqueda y descubrimiento de fármacos

Orígenes de los fármacos. Búsqueda de nuevos fármacos. Descubrimiento tradicional de prototipos. El descubrimiento de un cabeza de serie en la actualidad. Etapas en el desarrollo de un fármaco.

1. Orígenes de los fármacos

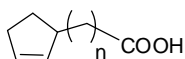
Desde la antigüedad los productos naturales han sido usados como remedios para males y enfermedades pero también como cosméticos, venenos y como parte importante de rituales religiosos. Ejemplos de tales productos incluyen al *opio*, la *belladona*, el *curare*, el *cornezuelo* (hongo parásito del centeno y otros cereales), la *corteza de la quino*, la *nuez vómica*, el *digital* (*digitalis purpurea*, planta herbácea), y la *escila* (planta herbácea). Desde la antigüedad, el hombre ha explorado la naturaleza para satisfacer sus dos necesidades primordiales: desde alimentos para combatir el hambre y proporcionarle nutrientes para su crecimiento y desarrollo y hierbas para aliviar el dolor y el sufrimiento. Las civilizaciones antiguas (como la de Egipto, la India y China) poseían verdaderos compendios en los que las hierbas constituían el *corpus therapeuticum* para el tratamiento de las enfermedades. Uno de estos compendios es el **Ayurveda** (ciencia y conocimiento de la vida) de 6.000 años antes de J.C. Es un amplio tratado en el que se incluyen multitud de hierbas que se usan solas o en mezclas y que ha sido utilizado por el sistema indígena de medicina en la India durante miles de años. Incluso hoy ésta práctica representa un gran porcentaje de los tratamientos en la India y otros países del mundo. Una de las hierbas incluida en el Ayurveda es la *Rauwolfia serpentina*,¹ utilizada desde tiempo antiguo en la India para el tratamiento de la hipertensión y de la demencia. En 1950, E. Schlittler y J. Müller de la compañía farmacéutica suiza Ciba, aislaron la *reserpina* (entre otros alcaloides) de extractos de raíz de *Rauwolfia* y comprobaron que era tranquilizantes y antihipertensora.



La actividad antileprosa del aceite de *chaulmoogra*² era también conocida en la antigua India. A principios del siglo XX se comprobó que su actividad era debida a su contenido en ácidos chaulmógrico e hidnocárpico.

¹ Esta planta floral es una de las 50 hierbas fundamentales de la fitoterapia china. Fuente: Wikipedia.

² Planta del género *Hydnocarpus wightiana* de donde se extrae el aceite de chaulmoogra que posee la actividad terapéutica. Fuente: Wikipedia.



n = 12 ácido chaulmógrico
n = 10 ácido hipnocárpico

El más importante tratado escrito del Antiguo Egipto fue el papiro de Ebers (1.500 años antes de J.C.) que contiene próximamente 700 prescripciones con detalles de su composición así como de administración al paciente. Debido a la influencia cultural, la medicina egipcia ejerció notable influencia sobre la griega. La narración que hace Platón en **Fedón** de la muerte de Sócrates por ingestión de zumo de frutos conteniendo cicuta y opio puede ser considerada, en cierto modo, como la primera descripción de un fenómeno tóxico en términos fisiológicos.

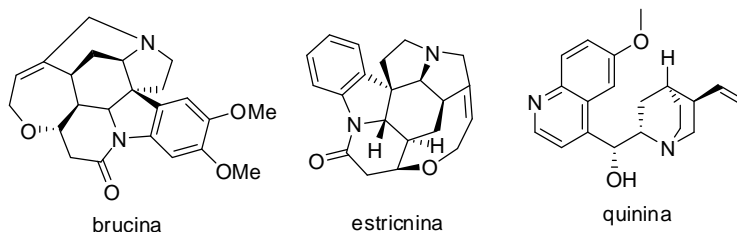
Las propiedades terapéuticas y tóxicas de las hierbas se fueron conociendo e incorporando al conocimiento previo mediante aproximaciones puramente empíricas. Especies minerales, animales y, sobre todo, plantas frescas o desecadas, se preparaban y prescribían en decocciones, infusiones, tisanas a las que se les agregaban edulcorantes y compuestos aromáticos al objeto de hacerlas agradables al gusto. A los naturalistas romanos Dioscórides y Galeno debemos el origen de la *polifarmacia*.³ 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, la mayoría de ellas científicamente identificadas posteriormente. Más que un tratado de Botánica constituye realmente un compendio de los conocimientos de Farmacia hasta el primer siglo de nuestra era. 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.

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. El alquimista suizo Paracelso (1493-1541) que adopta y glorifica el uso del antimonio en elixires *curatotodo*, 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. También extiende considerablemente el espectro de aplicaciones del opio pero sin ninguna consistencia terapéutica.

Los siglos posteriores representan una revisión del conocimiento anterior y la incorporación de nuevas drogas como la procedente de la corteza de la quina o cinchona (procedente del Nuevo Mundo). También nuevas sustancias descubiertas como el dióxido de carbono (descubierto por Priestly y conocido como aire flogisticado) en bebidas carbonatadas para disolver cálculos renales y el oxígeno (descubierto por Lavosier y conocido como aire desflogisticado) para reanimaciones. Otros experimentos con gases permitieron descubrir los efectos eufóricos del óxido nítrico y el éter que posteriormente fueron introducidos como anestésicos en cirugías.

³ Polifarmacia hace referencia a la prescripción de gran número de medicamentos. Actualmente, según la OMS, la polifarmacia es el consumo concomitante de tres o más medicamentos que puede ser perjudicial en la salud, sobre todo en ancianos.

Los avances en la experimentación química de finales del siglo XVIII y principios del XIX permitieron finalmente su uso en el descubrimiento de nuevos fármacos. El gran descubrimiento que lanzó la primera generación de fármacos fue el aislamiento de la morfina del opio mencionada en el papiro Egipcio de Ebers (y en la Iliada), en 1806, por el farmacéutico Friedrich Wilhelm Sertürner de 20 años de edad. Al compuesto aislado lo llamo *morphium* en relación al dios griego Morfeo, el dios de los sueños. 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 con propiedades alcalinas y predijo que otros compuestos también 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. Ese mismo año Pelletier obtienen estricnina y la brucina de la nuez vómica y, en 1820, la quinina de la corteza del quino rojo. 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, en lo que históricamente puede considerarse como el embrión de la primera industria farmacéutica.



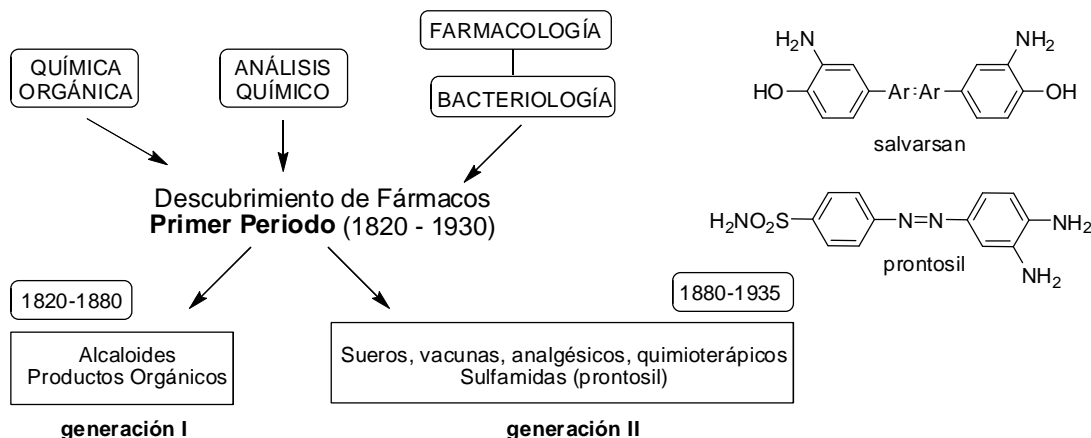
(-)-Morfina fue sintetizado por primera vez por Marshall Gates en la Universidad de Rochester en 1952. Aunque la síntesis tiene etapas estereoselectivas muy eficientes, debido a la estructura no puede competir con la obtención del alcaloide desde la fuente natural.

Los esfuerzos para la aislar y purificar los principios activos de drogas naturales (morfina del opio, cocaína de las hojas de la coca, quinina de la corteza de la quina) fueron los gérmenes de las empresas farmacéuticas que conocemos hoy en día. Los modelos de descubrimiento y el desarrollo de fármacos evolucionó pero con un alto contenido de prueba y error en el proceso de desarrollo. El mecanismo por el cual el fármaco funcionaba a nivel molecular raramente se conocía y la investigación estaba orientada en los prototipos o arquetipos (los principios activos aislados de plantas).

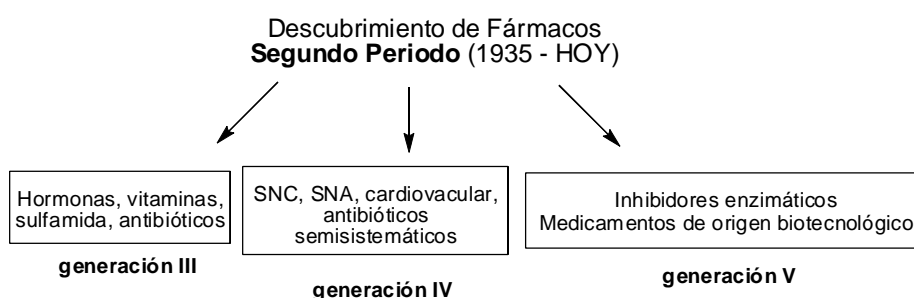
Los grandes periodos del descubrimiento de fármacos

La historia de la innovación y del descubrimiento de fármacos puede ser dividida, a grandes rasgos, en dos períodos. Durante el primer período, 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. Durante este período se introdujeron dos generaciones de medicamentos; entre 1820 y 1880, los alcaloides así como algunos productos inorgánicos y orgánicos y la segunda generación, que incluye sueros, vacunas, antiparasitarios, antipiréticos, analgésicos e hipnóticos. Es en este periodo donde comienza la era de la Química Farmacéutica cuando 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* (contra el plasmodium de la malaria) o el *salvarsan* (contra las espiroquetas de la sífilis) y plantea el concepto de *receptor*, una de los conceptos clave del pensamiento científico para la investigación y desarrollo de medicamentos. Este primer periodo termina hacia 1935. El descubrimiento del *prontosil* se considera como el punto de inflexión al segundo período.



El segundo período, que viene a ser como la Edad de Oro del descubrimiento de fármacos, se inicia, aproximadamente, en 1935-1940, en los inicios de la II Guerra Mundial. El segundo período empieza 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.



2. Búsqueda de nuevos fármacos

Los rápidos avances en las ciencias biológicas a partir del siglo XIX y especialmente en el siglo XX, 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 y diseñar un fármaco que puede interactuar con este sistema

objetivo (*diana terapéutica*). Se puede identificar los siguientes pasos en el descubrimiento y desarrollo de un fármaco.

1. Elegir una enfermedad
2. Elegir el objetivo molecular del fármaco (*diana terapéutica*)
3. Identificar un bioensayos
4. Encontrar el prototipo
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

Algunas de estas etapas dependen unas de otras y pueden desarrollarse de forma lineal o en paralelo. De esta manera el desarrollo farmacológico puede llevar 10 años o más, necesitar de la síntesis de 10.000 compuestos y de un coste en la mayoría de los casos enorme.

Una vez establecido la enfermedad a tratar, el siguiente paso es identificar el objetivo a nivel molecular del fármaco (receptor, enzima, o ácido nucleico). Un conocimiento de cuales son las enzimas o receptores involucrados en una enfermedad en particular es importante y permite identificar los agonistas⁴ o antagonistas⁵ que deben ser diseñados para un receptor o los inhibidores para una enzima en concreto. Por ejemplo, los agonistas de los receptores de serotonina son útiles para el tratamiento de la migraña mientras los antagonistas de los receptores de la dopamina pueden ser utilizados como antidepresivos.

Bioensayos

En el pasado, la existencia del efecto de un fármaco solo se podía conocer si un compuesto bioactivo producía un efecto fisiológico, revelando así la interconexión con un sistema molecular en el organismo humano. Según esto, el descubrimiento de un fármaco dependía del hallazgo inicial del efecto del compuesto bioactivo. Muchas drogas antiguas procedían de plantas sin embargo, estos productos naturales no han sido sintetizados en la planta para interactuar con los receptores o enzimas del organismo humano. Los efectos beneficiosos de estas drogas eran debidos más a coincidencias que a una planificación. Después del descubrimiento de los mensajeros químicos del

⁴ Un agonista es aquella sustancia que es capaz de unirse a un receptor y provocar una respuesta en la célula.

⁵ Un receptor antagonista es un tipo de fármaco receptor o ligamento que no provoca una respuesta biológica por sí sola uniéndose a un receptor, pero bloquea o detiene respuestas mediadas por agonistas.

organismo humano se pudieron conocer los sistemas bioquímicos que operan en los distintos procesos celulares. Conociendo estos sistemas bioquímicos es posible determinar una mayor selectividad y especificidad para un fármaco. En el campo de los agentes antimicrobianos, los mejores sistemas bioquímicos objetivos son aquellos que son únicos de los microbios y que no están presentes en el hombre. Por ejemplo, el objetivo de la penicilina es una enzima que participa en la construcción de la pared celular de las bacterias. Las células de los mamíferos carecen de pared celular y de esta enzima por lo que las penicilinas tienen muy pocos efectos secundarios.

Hoy en día es posible identificar enzimas o receptores que juegan un papel importante en una enfermedad o disfunción a nivel molecular. Sin embargo, el organismo humano es un sistema altamente complejo. Para una función dada hay multitud de mensajeros, receptores y enzimas que participan en el proceso. Para ciertas enfermedades es necesario usar varios fármacos con distintos objetivos moleculares. Por ejemplo para el tratamiento del asma se usa una combinación de broncodilatadores y agentes antiinflamatorios. A fin de poder localizar y conocer el efecto de un fármaco o compuesto químico en la actualidad se hace uso extensivo de 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*. Estos test deben ser simples, rápidos y permitir la aplicación de muchos compuestos. En general, los bioensayos se realizan *in vitro* (células, enzimas, receptores, tejidos), o *in vivo* (en animales). Actualmente se usan técnicas automatizadas que permiten comprobar el efecto de miles de compuestos sobre diferentes sistemas biológicos objetivo. Técnicas de RMN son muy útiles para determinar la interacción con sistemas proteicos debido a que los tiempos de relajación cambian drásticamente si un compuesto está o no unido a una proteína. La definición exacta de un bioensayo es fundamental para discriminar los compuestos químicos que tienen la actividad buscada contra una cierta enfermedad.

El descubrimiento de un cabeza de serie en la actualidad

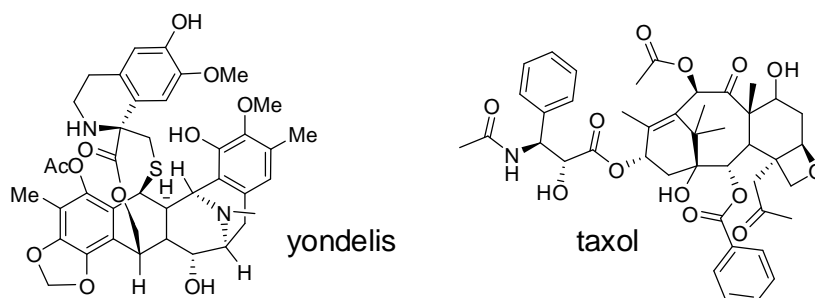
Una vez conocido el sistema bioquímico objetivo y los bioensayos necesarios para determinar si hay o no el efecto buscado, el siguiente paso es encontrar el prototipo o cabeza de serie (compuesto que muestra la actividad farmacéutica deseada). Hay muchos medios para encontrar el prototipo o cabeza de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

1. Cribado sistemático de productos naturales
2. Cribado sistemático de compuestos orgánicos sintéticos
3. A partir de fármacos conocidos
4. Etnofarmacología⁶
5. Síntesis combinatoria
6. Diseño asistido por ordenador

Los test de cribado sistemático de productos naturales se hicieron muy populares desde el descubrimiento de la penicilina a partir del moho del género *Penicillium*. Las plantas,

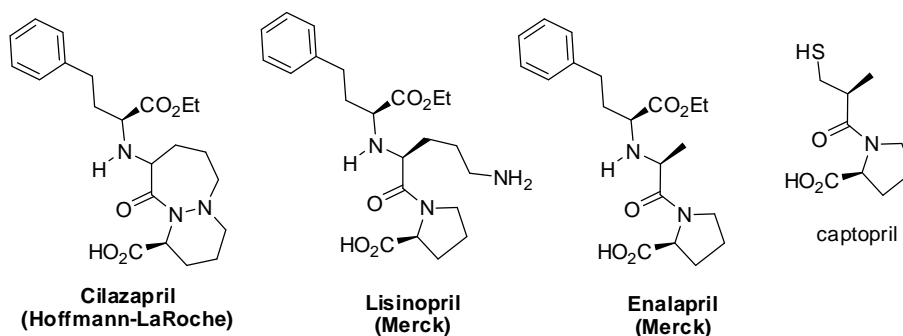
⁶ La etnofarmacología trata del uso tradicional y los efectos de las sustancias naturales dotadas de actividad biológica (tanto plantas como animales y minerales medicinales).

los hongos, y cepas de bacterias fueron coleccionados alrededor de todo el mundo en un esfuerzo para encontrar nuevos metabolitos con actividades biológicas útiles. La prospección de productos naturales de plantas y fuentes microbianas sigue hoy en la búsqueda interminable para encontrar nuevos prototipos. Un ejemplo de búsqueda sistemática de productos bioactivos fue el programa desarrollado por Estados Unidos para encontrar agentes anticancerígenos de fuente natural y del que surgió el taxol. En años recientes, los organismos de las fuentes marítimas han dado compuestos nuevos con actividad biológica interesante. Un ejemplo es el producto farmacéutico Yondelis comercializado por la empresa Farmamar.



Los miles de compuestos orgánicos sintetizados por las empresas farmacéuticas en el desarrollo de un fármaco forman un banco enorme de moléculas sintéticas (librerías sintéticas). El cribado sistemático de estos productos en otros bioensayos distintos de los inicialmente usados permite a las empresas farmacéuticas la búsqueda de nuevos prototipos para otros fármacos.

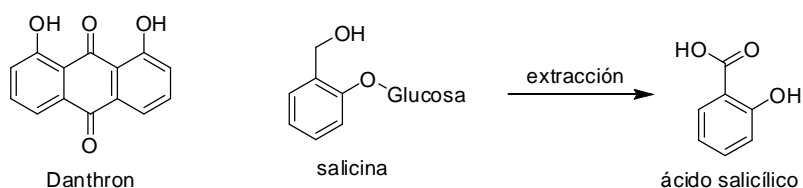
Muchos de los actuales medicamentos que se comercializan están desarrollados a partir de otros anteriores. Modificaciones en las estructuras químicas permiten obtener formulaciones que evitan restricciones en ciertos pacientes manteniendo la acción terapéutica. Por ejemplo los antihipertensivos derivados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



Otros son fármacos estructuralmente muy similares a otros ya conocidos, únicamente diferenciados por variaciones farmacológicas menores, son los llamados medicamentos *me-too*.

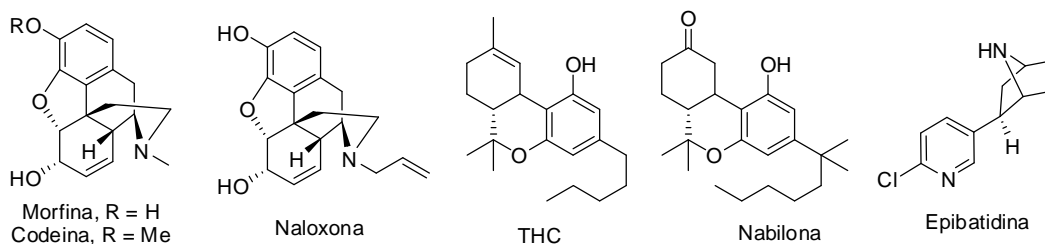
El conocimiento adquirido por la humanidad a lo largo de siglos de experimentación recogida en el campo de la medicina tradicional representa una importante información a partir de la cual obtener prototipos. Toda esta información se recoge en la *etnofarmacología*; información científica interdisciplinaria de compuestos

bioactivos tradicionalmente usados por el hombre. Por ejemplo, la raíz de *ruibarbo*⁷ ha sido usada como purgativo en China desde hace siglos. Los principios activos de la raíz son antraquinonas que se usaron como compuestos cabeza de serie para el diseño del laxativo *danthron*.



Muchos pueblos antiguos han utilizado y se siguen utilizando las hojas de plantas de sauce para aliviar problemas relacionados con el dolor. La *salicina* cuando se extrae de la planta se oxida a ácido salicílico que es el principio activo. Este tiene una alta solubilidad en agua por lo que es muy poco absorbida en el intestino siendo necesaria la toma de una alta dosis para originar un efecto. Esto está limitado por el sabor muy amargo del ácido salicílico. La modificación química de la estructura a ácido acetilsalicílico produce una menor solubilidad y reduce su sabor. Este producto se comercializó con el nombre de aspirina por la empresa Bayer en 1899.⁸

Los ejemplos de modificación química de productos naturales (usados como prototipos) para ser convertidos en fármacos más seguros (optimización del prototipo) es amplia. Los alcaloides del opio, codeína y morfina sirvieron como modelos para la síntesis de la **naloxona**, un importante análogo usado tratamiento de la adicción al opio. De igual forma, el tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), componente del *Cannabis Sativa* responsable de los efectos sobre el SNC de la marihuana, ha sido usado para reducir los mareos asociados en los tratamientos quimioterápicos contra el cáncer. El esfuerzo para diseñar agentes sintéticos o semisintéticos que imitar los efectos antieméticos al tiempo que se reduce los efectos sobre el SNC, ha permitido el desarrollo de *nabilona*, un agente antiemético ampliamente usado.



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.

⁷ El ruibarbo, *Rheum rhabarbarum*, es una planta originaria del noreste de Europa. Fuente Wikipedia.

⁸ Fuente: <http://www.aspirina-ca.com>.

El creciente número de potenciales nuevos sistemas bioquímicos determinados a partir de los proyectos de genómica hace necesario encontrar con urgencia nuevos prototipos que interactúen con ellos. La química tradicional no permite la preparación de compuestos químicos a la velocidad requerida para el alto número de pruebas en bioensayos. La síntesis combinatoria es un procedimiento automatizado en fase sólida que produce el mayor número de estructuras en el menor tiempo posible. Las reacciones son llevadas a cabo a muy pequeña escala y son diseñadas para que proporcionen mezclas de productos. A menudo estas reacciones mimetizan procesos bioquímicos que ocurren en sistemas biológicos como plantas. El 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. Los HTS usan radioligandos que proporcionan información de la afinidad del ligando en reconocer el receptor biológico. Relacionado con el avance tecnológico está el desarrollo de fármacos asistido por ordenador. La información obtenida a partir de rayos X de enzimas y proteínas permite conocer la estructura de los sitios de unión y diseñar las moléculas mediante programas de modelización molecular que mejor interactúen con ellos.

La eficacia en el descubrimiento de un fármaco depende de la habilidad de identificar un compuesto nuevo y patentable (conocido coloquialmente como Nueva Entidad Química, NCE) que tenga potencial en el tratamiento de una enfermedad de una manera eficiente y segura. La preponderancia de una compañía farmacéutica dependerá de la eficacia con la que llega a obtener NCEs. Una vez obtenido un NCE por las vías descritas es necesario determinar su *afinidad*, *potencia*, *eficacia* y *selectividad*. La *afinidad* hace referencia a la habilidad del nuevo compuesto a unirse con las moléculas del sistema bioquímico objetivo y se mide en unidades molares. La afinidad de un ligando por un receptor se mide en términos de competición con un radioligando conocido y selectivo a ese receptor (proceso de inhibición) y se denomina K_i . La concentración del ligando experimental requerido para inhibir la unión del 50% del radioligando se conoce como índice IC_{50} . Este parámetro está relacionado con la constante de afinidad mediante la ecuación:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[S]}{K_D}}$$

donde [S] es la concentración del radioligando usado en el ensayo y K_D es la constante de disociación del radioligando para ese receptor. Tanto K_i como IC_{50} pueden ser usados para determinar *potencia* la interacción del ligando con el receptor. Los valores de IC_{50} o K_i son del rango nanomolar (10^{-9} M). La *eficacia* hace referencia a la habilidad del ligando para producir un efecto que puede medirse en términos de respuesta bioquímica o fisiológica. Para un receptor, un ligando puede actuar como agonista, mimetizando el efecto de un ligando endógeno, o como antagonista, bloqueando el efecto de un ligando endógeno. Por definición, un agonista tiene una eficacia del 100% y un antagonista una eficacia de 0%. Cuando la interacción es especialmente eficiente, solo una pequeña parte de los receptores necesitan ser activados para obtener una respuesta. Así es común encontrar compuestos que tienen una alta

especificad por un receptor en términos de alta afinidad pero que muestran actividad en otros receptores a los cuales tienen poca afinidad pero una alta y eficiente unión. **Potencia** es una función de la cantidad de sustancia requerida para que ocurra un efecto específico. La **eficacia** es el máximo valor del efecto en sí mismo, a concentraciones saturadas del fármaco.

Selectividad hace referencia a la habilidad de un compuesto en reconocer a su objetivo sin interactuar con otros (efectos secundarios). La relación estructura-actividad para una nueva serie de compuestos puede ser desarrollada mediante bioensayos. Normalmente, se prueba la habilidad de unión sobre 100 diferentes clases de receptores y enzimas para determinar un perfil de unión y así establecer la especificidad del futuro fármaco.

Una molécula que es establecida como potencialmente un fármaco debe tener muchos requisitos. 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: etapa de investigación básica, desarrollo preclínico y ensayos clínicos.

1) **Investigación básica.**

Incluye la búsqueda e identificación de un prototipo o cabeza de serie, la determinación de su actividad (efecto biológico o farmacológico) 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.

2) **Desarrollo preclínico**

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. 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. Este último hace referencia a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco en el organismo humano.

3) **Ensayos clínicos**

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

La fase I está definida por el estudio farmacocinético y farmacodinámico en sujetos sanos a fin de determinar aspectos negativos y de seguridad. En investigaciones con fármacos para enfermedades graves en las que los tratamientos suelen tener importantes efectos adversos (por ejemplo cáncer, SIDA), no se considera ético someter a individuos sanos a los riesgos inherentes a tratamientos agresivos y tóxicos. Teniendo en cuenta,

además, que hay muchos pacientes que han agotado sus opciones terapéuticas, suele llevarse a cabo los estudios de fase I en pacientes con cáncer o SIDA. En esta etapa se identifica una dosis segura, para realizar ulteriores estudios. En pacientes con cáncer (y bajo la premisa más es mejor, es importante identificar la dosis máxima tolerada). Describir la toxicidad en humanos (por primera vez), e identificar la toxicidad limitante. Describir (por primera vez) la farmacocinética de la nueva droga en humanos.

La fase II se aplica sobre pacientes que padecen la enfermedad para determinar la relación dosis-respuesta. Es importante obtener una estimación de la actividad clínica de una droga, y de su toxicidad. La actividad se expresa como el porcentaje de los pacientes tratados que alcanza un cierto nivel de respuesta (desaparición del tumor, negativización de la carga viral, desaparición de la fiebre, etc.), sin implicar ningún tipo de comparación. La toxicidad se analiza en términos descriptivos. Por lo tanto, los objetivos de una fase II son: evaluar actividad y toxicidad del fármaco, en un ensayo clínico no-controlado.

La fase III permite evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones habituales de administración del fármaco. En ella, se desea comparar eficacia y seguridad (o toxicidad, según como desee mirarla) del nuevo fármaco contra un fármaco estándar para el mismo fin terapéutico.

La fase IV implica a todos aquellos ensayos que se realicen después de la comercialización del producto como nuevas aplicaciones. Se estudian nuevos temas de seguridad de la droga. Este último punto es fundamental, ya que efectos adversos raros pero dramáticos pueden no haber sido detectados antes de la aprobación.

Bibliografía utilizada

- 1) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.
- 2) Introducción a la Química Terapéutica, A. Delgado Cirilo, C. Minguillón Llombart, J. Joglar Tamargo, Ed. Díaz de Santos, 2004. ISBN: 84-7978-601-9.
- 3) Introducción a la Síntesis de Fármacos, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ed. Síntesis, 2002. ISBN: 84-9756-029-9.
- 4) An introduction to Medicinal Chemistry, G. L. Patrick, Ed. Oxford, 2001. ISBN: 0-19-850533-7.