

Diseño y Síntesis de Compuestos Orgánicos Bioactivos

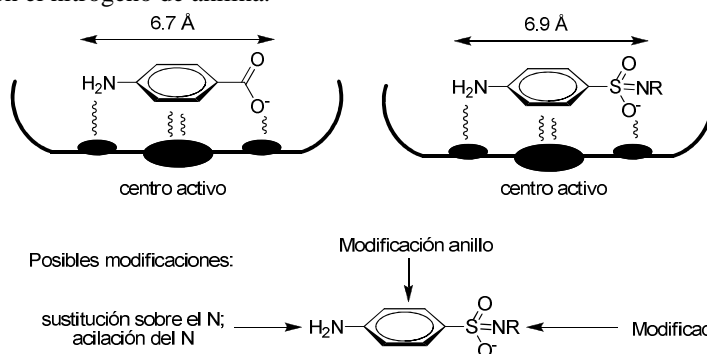
Tema 5.- Inhibidores enzimáticos

Cuestiones y Problemas

1.- Comparando estas dos estructuras: a) indicar las posibles modificaciones químicas necesarias para determinar los grupos funcionales activos (el farmacóforo); b) cómo se podría optimizar la actividad del fármaco.



Respuesta: a) el farmacóforo de las sulfanamidas viene determinado por la semejanza estructural con PABA. Las posibles modificaciones para determinar el farmacóforo se debería dar en modificar el ciclo, con incorporación de otros ciclos o sustituyentes en distintas posiciones, modificar el número de hidrógenos en el nitrógeno de anilina.

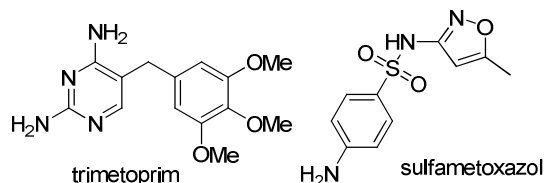


b) la optimización del fármaco solo puede darse en la incorporación de restos R sobre la función sulfanilamida que modifiquen la acidez del hidrógeno unido a nitrógeno en esta función.

2.- La dihidrofolato reductasa es una de las enzimas de la ruta del ácido fólico. Ésta enzima se encuentra tanto en células eucariotas como en procariontas. ¿Cuál es la utilidad de un compuesto orgánico bioactivo que actuase sobre la enzima inhibiendo su acción? ¿Cuál será el parámetro determinante en su potencial uso terapéutico? Dependiendo de éste parámetro, ¿cuáles serían sus aplicaciones terapéuticas como fármaco?

Respuesta: a) se trata de un fármaco quimioterápico; si la enzima es bacteriana se trataría de un antimicrobiano; si se tratara de una enzima humana se trataría, por la función de la enzima, de un antineoplásico o antitumorales.

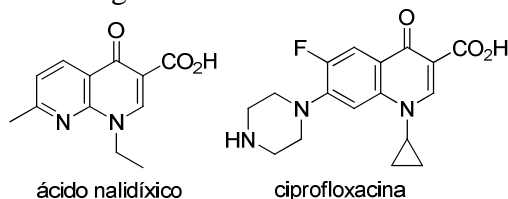
3.- Dos empresas farmacéuticas comercializan dos especialidades farmacéuticas distintas. Una de ellas distribuye un medicamento con nombre COTRIMOXAZOL LV cuyo principio activo es Sulfametoxazol 200 mg + Trimetoprim 40 mg. La segunda, comercializa otro fármaco, SULFAZOL FORTE, cuyo principio activo solo contiene Sulfametoxazol 500 mg. Ambos fármacos se distribuyen como antibacterianos de amplio espectro.



a) De qué tipo de fármacos se trata. b) Cuál es la diferencia entre ambos medicamentos. c) Si ambos medicamentos tienen la misma potencia como antibacterianos, ¿cuál de las especialidades farmacéuticas será más segura?

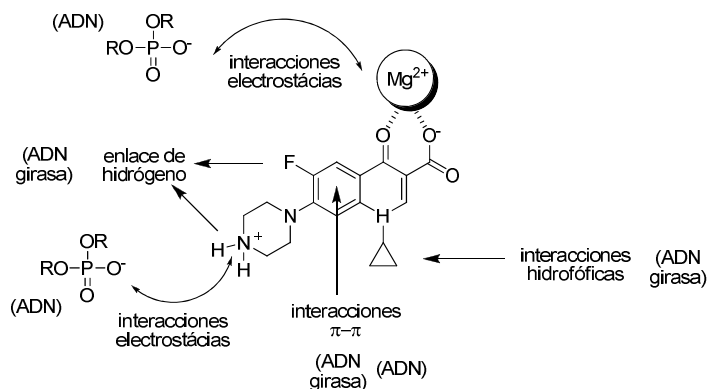
Respuesta: a) el sulfametoxazol es una sulfanilamida, inhibidor de la enzima dihidroterato sintetasa y por tanto un antimicrobiano. El trimetoprim es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa; b) aquel medicamento que tenga la menor cantidad de fármacos siempre será seguro porque producirá menos efecto secundario. El primer medicamento utilizada un bloqueo secuencial lo que facilita una menor administración de fármacos y por tanto es la más segura.

4.- El mecanismo de acción de las quinolonas incluye una interacción en la cual un ión Mg^{2+} juega un papel importante en la unión de la quinolona al complejo formado con ADN-girasa existiendo una interacción electrostática y/o covalente entre el ion Mg^{2+} y una molécula de quinolona junto con los grupos fosfato y las bases del ADN. Dibujar la estructura del complejo formado. Realizar una representación esquemática entre la quinolonas siguientes y la ADN-girasa.



La quelación ocurre con iones metálicos como: aluminio (III), magnesio (II), calcio (II), hierro (II y III) y cobre (II), originándose complejos insolubles en agua. ¿Cómo repercute este hecho con la forma de administrar el fármaco? Si se toma por vía oral junto con antiácidos ¿cómo será el nivel esperado en plasma?

Respuesta: las quinolonas tienen la capacidad de complejar cationes metálicos al ser ligandos bidentados. Si se administra el fármaco junto con fuentes de cationes como puede ser ciertos alimentos puede ocurrir la precipitación del complejo resultante y no absorberse el fármaco. Si se toma el fármaco junto con antiácidos, el pH del estómago será mayor dificultando la absorción de la quinolona y por tanto los niveles plasmáticos serán menores.



La interacción de la ciprofloxacina es mayor que la del ácido nalidíxico, es de esperar, por tanto, una mayor potencia del primero como así se observa según la actividad del fármaco.

