

Curso de Introducción a la Química 2022

Descubrimiento de fármacos y desarrollo de medicamentos



Dra. Beatriz Munguía
Área de Farmacología
Depto. CIENFAR
Facultad de Química, Udelar
munguia@fq.edu.uy



Cápsula de *Papaver somniferum*

Exudado seco de la cápsula de
P. somniferum: OPIO



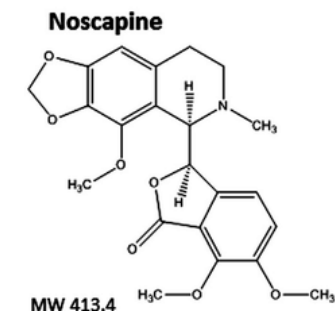
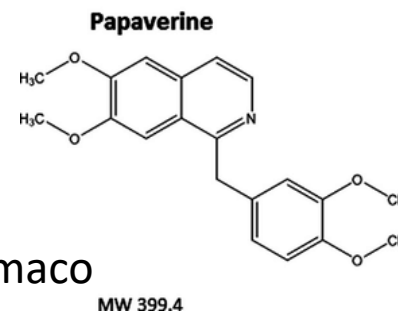
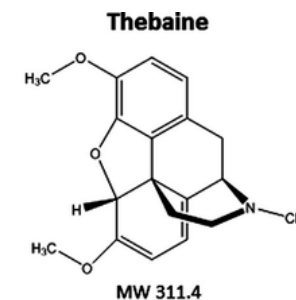
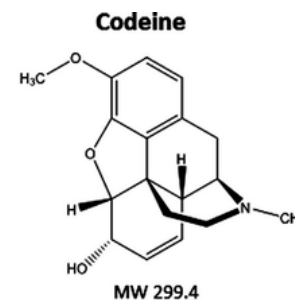
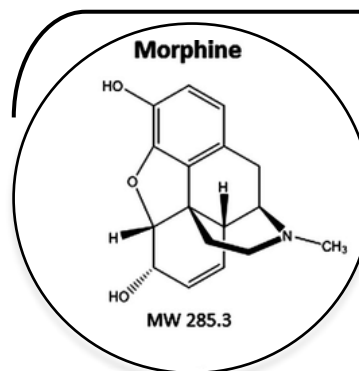
DROGA



DROGA



MEDICAMENTO



**PRINCIPIO
ACTIVO**

Principio activo= Fármaco

Otros ejemplos de drogas vegetales



Erythroxylum coca



Aloysia citrodora



Chamaemelum nobile



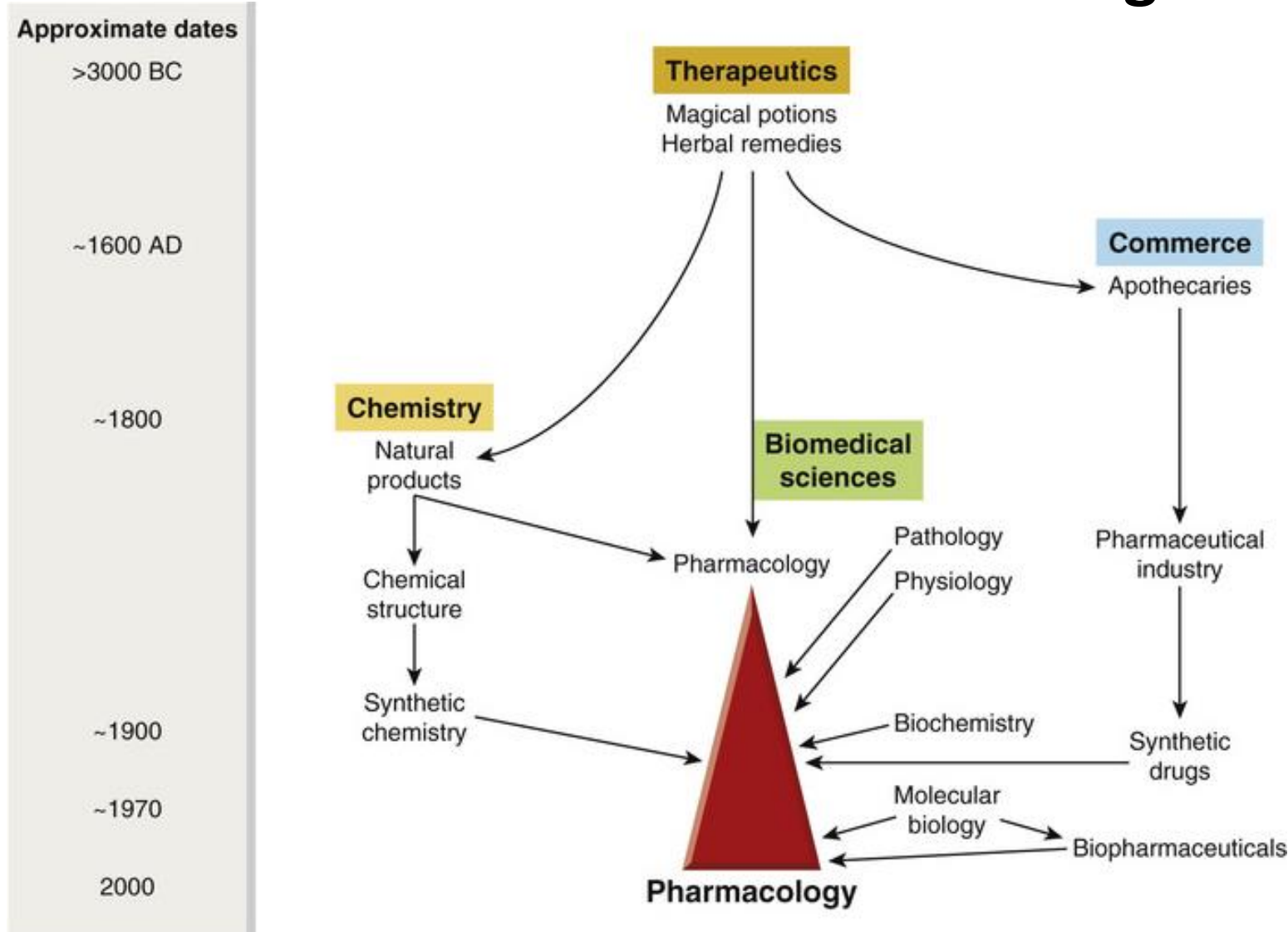
- **DROGA** es una materia prima de origen vegetal o animal, que contiene uno o varios principios activos y que no ha sufrido manipulación salvo la necesaria para su conservación.
- **FÁRMACO o PRINCIPIO ACTIVO** se define como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de fuentes naturales o sintetizada en el laboratorio, dotada de una acción biológica, que puede ser aprovechada por sus efectos terapéuticos
- **MEDICAMENTO**
 - Se presenta como una forma farmacéutica (inyectables, comprimidos, etc) constituída por uno o varios principios activos y generalmente por uno o varios excipientes
 - Ha sido comprobado oficialmente para su comercialización tras superar una serie de controles analíticos y farmacológicos-toxicológicos

Definición de medicamento- **Ley Nº 15.443** **(5/8/1983)**

Artículo 2º.- Se entiende por medicamento toda sustancia o mezcla de sustancia destinadas a ser usadas en:

- a) El tratamiento, mitigación, prevención o diagnóstico de una enfermedad, condición física o psíquica anormal o síntoma de ésta en el ser humano
- b) La restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas de un ser humano

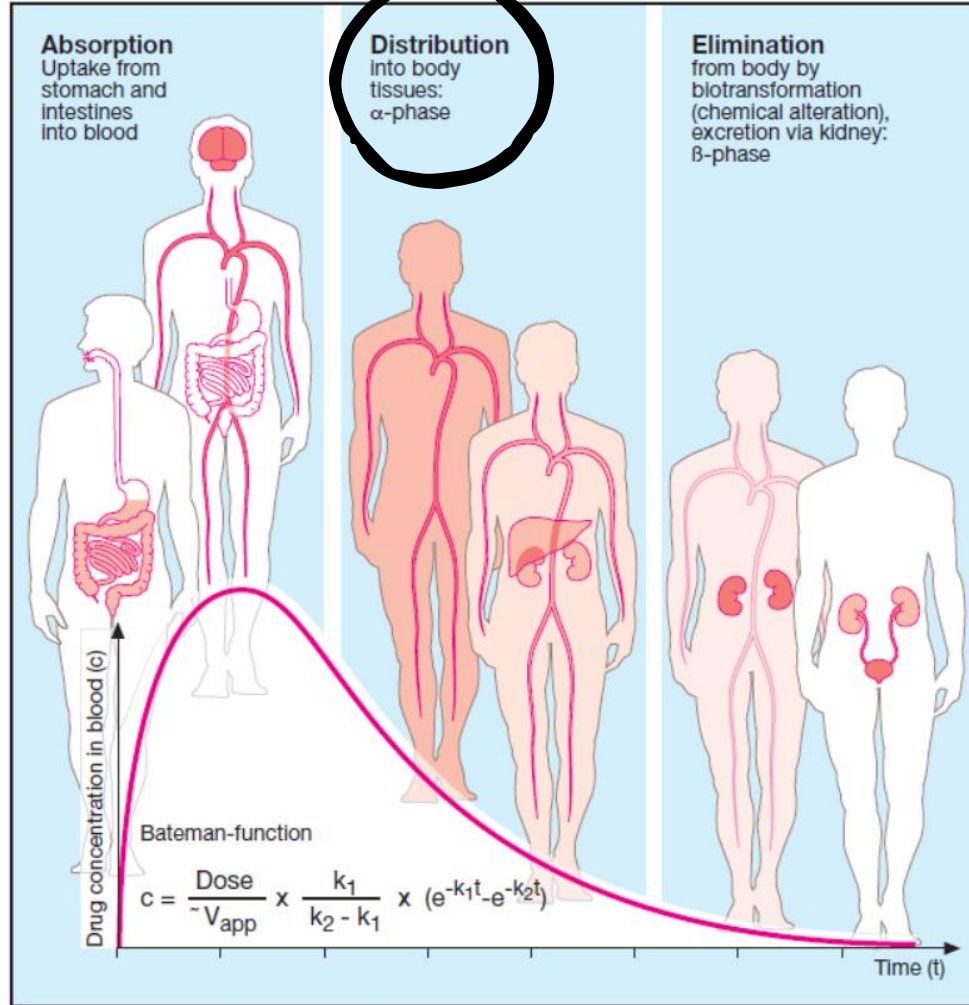
¿Cómo estudiamos lo que pasa en nuestro organismo cuando consumimos un medicamento o droga?: Farmacología



Estudia como los fármacos afectan los organismos vivos, y particularmente como esos efectos pueden ser explotados con un fin terapéutico.

Dos grandes áreas de la Farmacología: Farmacocinética y Farmacodinamia

Farmacocinética



A. Time course of drug concentration

Llegada al sitio de acción

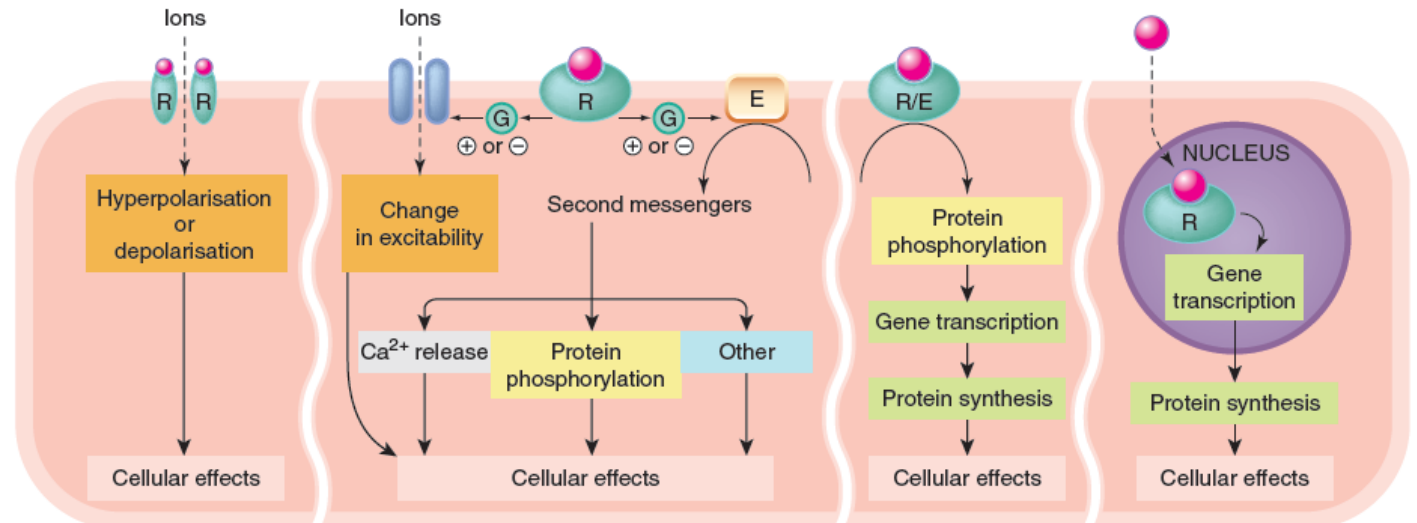
Farmacodinamia

Unión al **receptor farmacológico**

Macromolécula con la cual interacciona el fármaco para desencadenar una respuesta celular

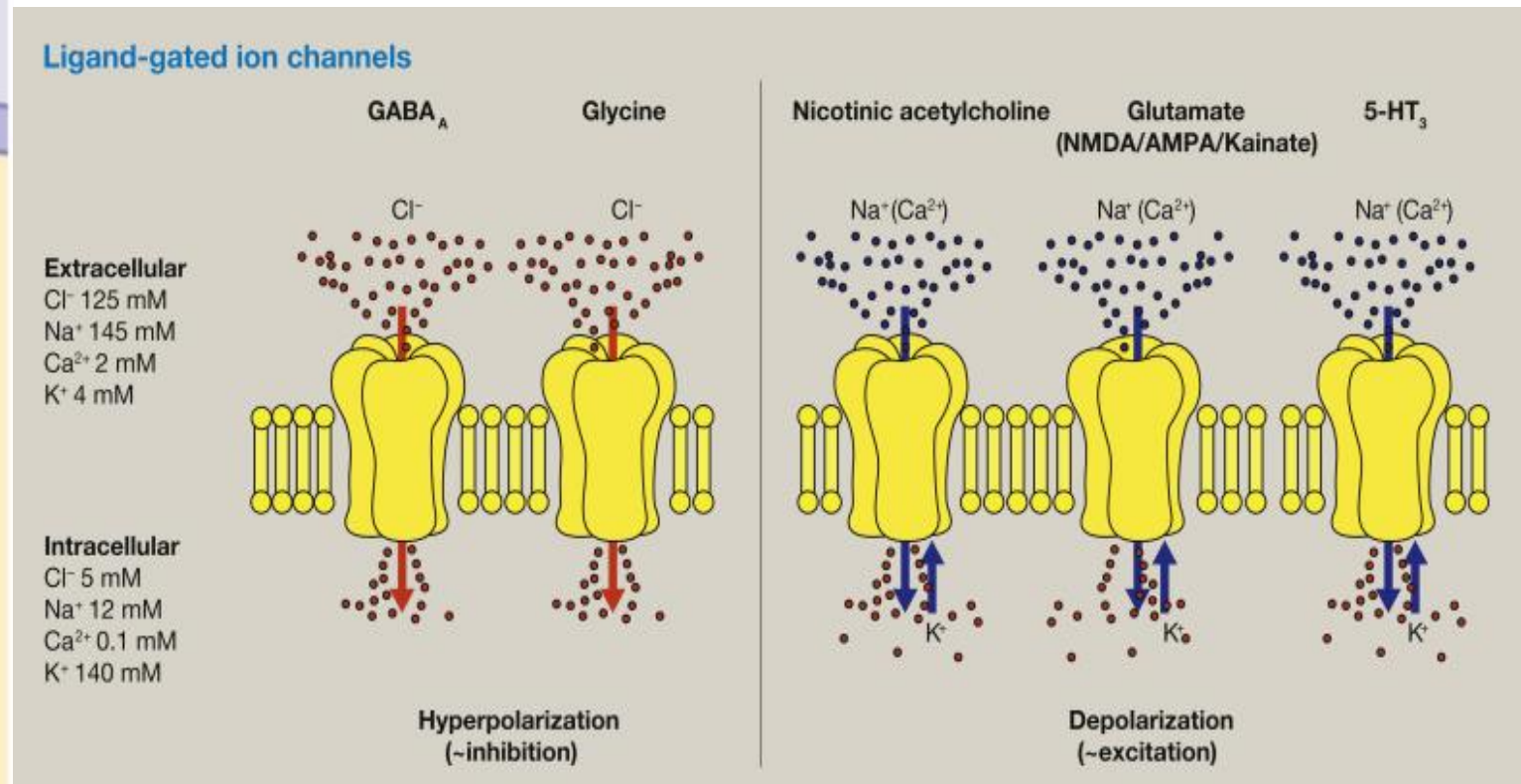
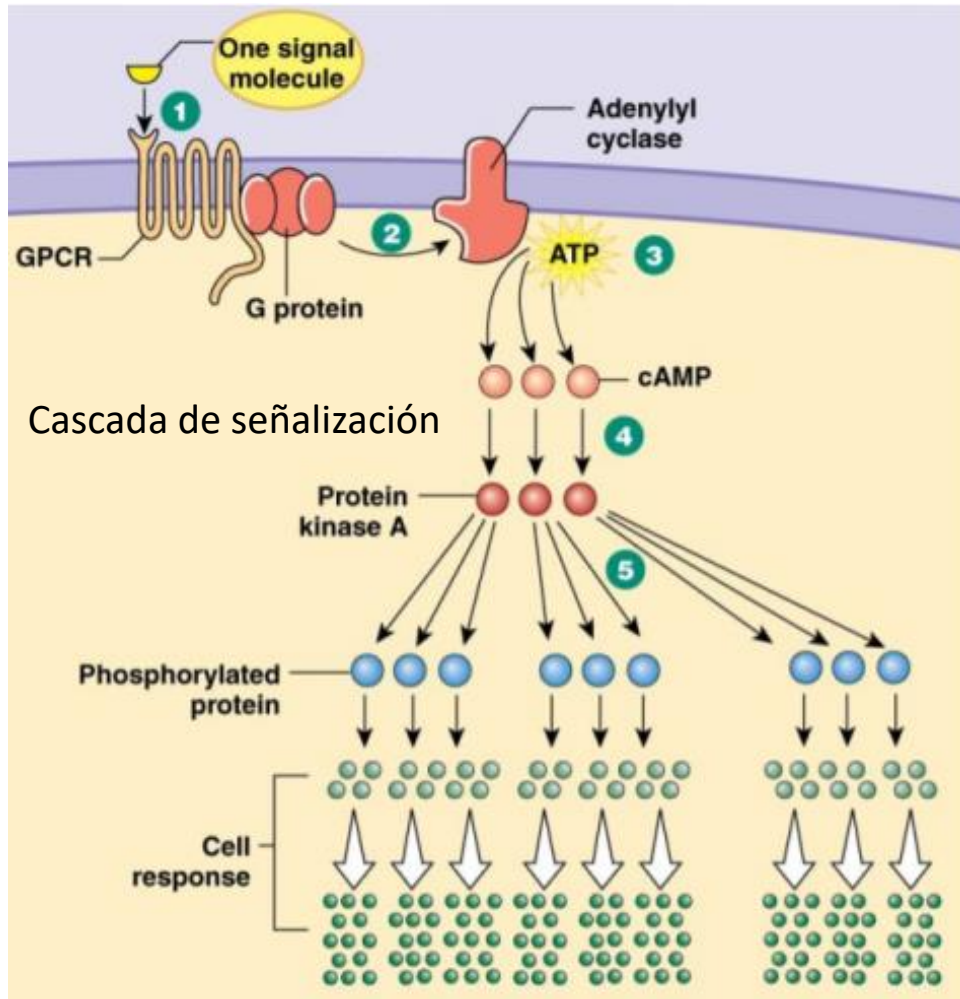
Mecanismo de acción

Respuesta-EFECTO



Mecanismos de acción de fármacos- Vías de transducción de las señales

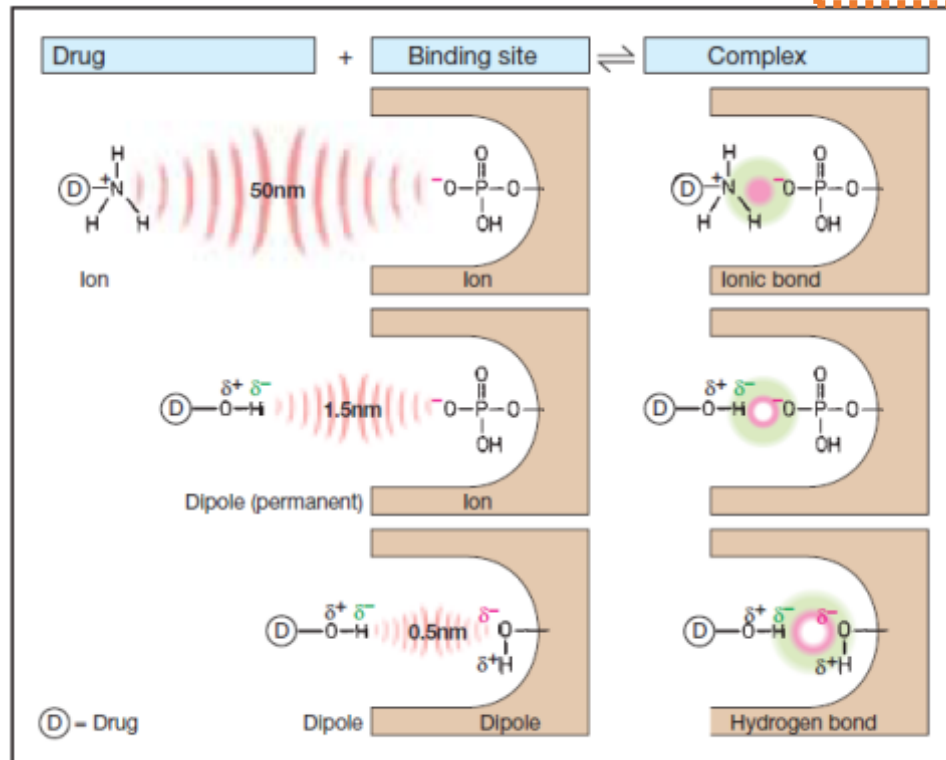
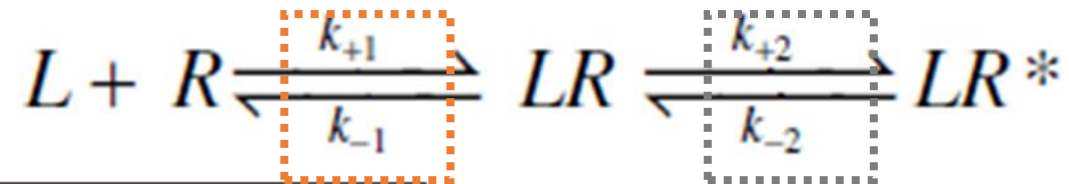
➤ **Receptor farmacológico**, dos funciones principales: **unión del ligando** (fármaco o un ligando endógeno como neurotransmisor, hormonas, etc) y **amplificación de la señal**



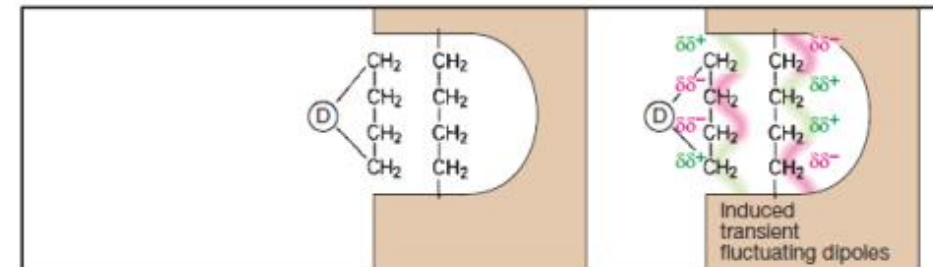
Weir, Cameron J., Ion channels, receptors, agonists and antagonists. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, Volume 21, Issue 1, 62 - 68

¿Y dónde entra la química en los mecanismos de acción de los fármacos?

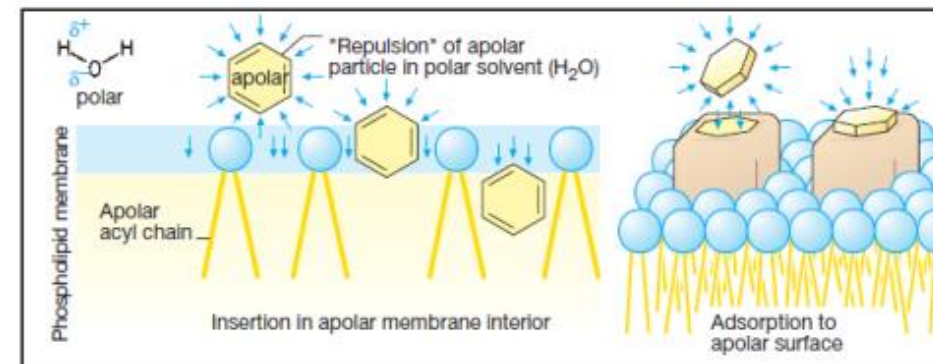
AFINIDAD (magnitud de la unión del fármaco a su receptor farmacológico) y **ACTIVIDAD INTRÍNSECA** (capacidad del fármaco, una vez unido al receptor, de desencadenar una respuesta celular) de un fármaco **son determinadas por su estructura química**



A. Electrostatic attraction



B. van der Waals' bond



C. Hydrophobic interaction

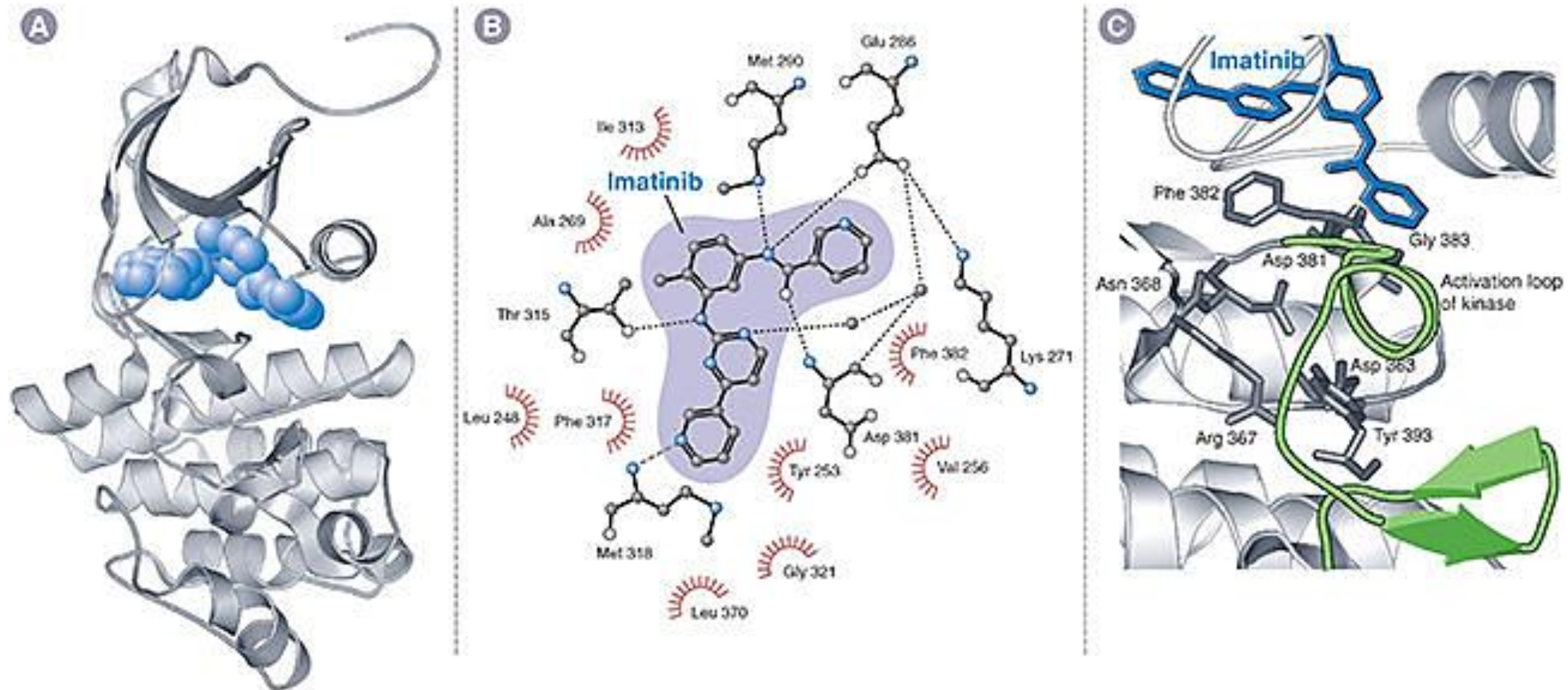


FIGURE 1-2. Structural basis of specific enzyme inhibition: imatinib interaction with the BCR-Abl kinase. **A.** The kinase portion of the BCR-Abl tyrosine kinase is shown in a ribbon format (gray). An analogue of imatinib, a specific inhibitor of the BCR-Abl tyrosine kinase, is shown as a space-filling model (blue). **B.** Detailed diagram of the intermolecular interactions between the drug (shaded in purple) and amino acid residues in the BCR-Abl protein. Hydrogen bonds are indicated by dashed lines, while van der Waals interactions (indicated by halos around the amino acid name and its position in the protein sequence) are shown for nine amino acids with hydrophobic side chains. **C.** The interaction of the drug (blue) with the BCR-Abl protein (gray) inhibits phosphorylation of a critical activation loop (green-highlighted ribbon format), thus preventing catalytic activity.

Estructura química de un fármaco y selectividad en la respuesta farmacológica

- La estructura química de un fármaco contribuye a la selectividad por un determinado receptor farmacológico
- La selectividad es recíproca, un grupo de fármacos se une a un cierto grupo de receptores farmacológicos, y determinados receptores reconocen solo cierta clase de fármacos o ligandos endógenos.
 - **Ningún fármaco es completamente específico en su acción, hablamos de SELECTIVIDAD**

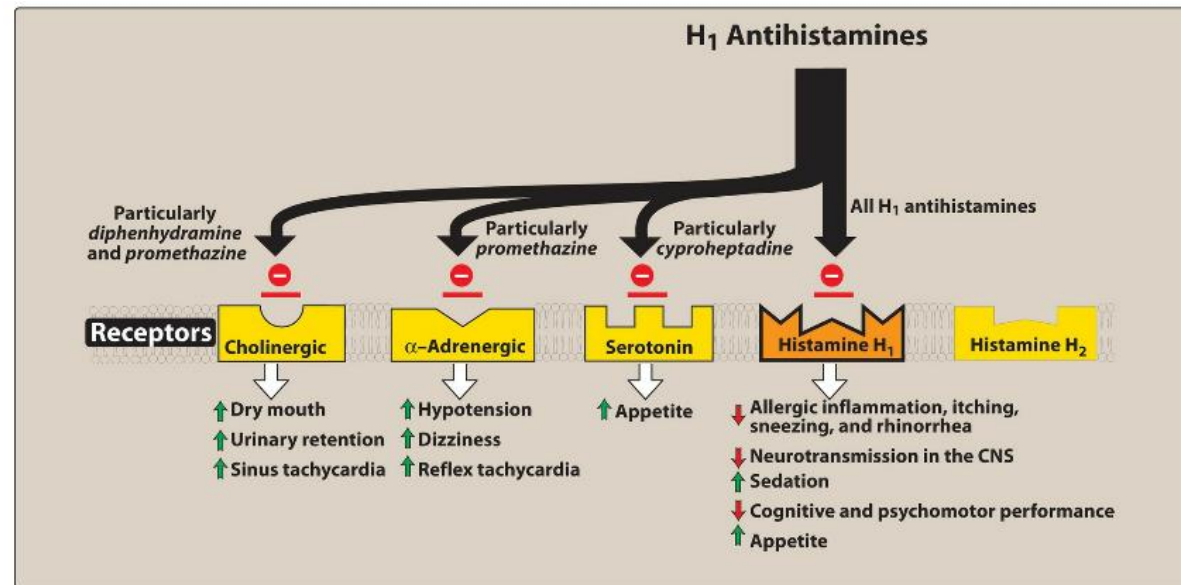


Figure 37.6 Effects of H₁ antihistamines at histamine, adrenergic, cholinergic, and serotonin-binding receptors. CNS = central nervous system.

Descubrimiento de nuevos fármacos: la naturaleza como fuente de inspiración

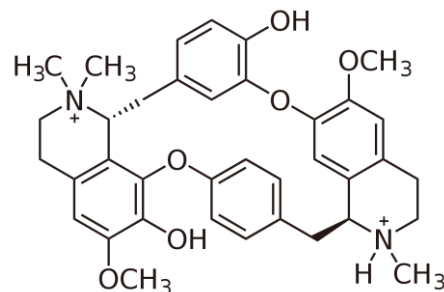
La historia de los bloqueantes neuromusculares, de la selva al quirófano



En el **siglo XV** se describe el uso del Curare en la caza de animales por poblaciones indígenas de la selva Amazónica

Claude Bernard en **1846**, haciendo experimentos en ranas, demuestra que el Curare produce parálisis actuando sobre la placa motora

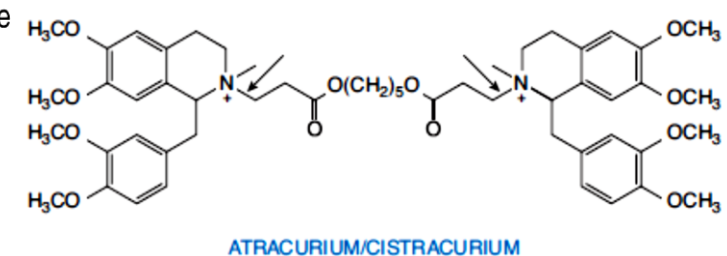
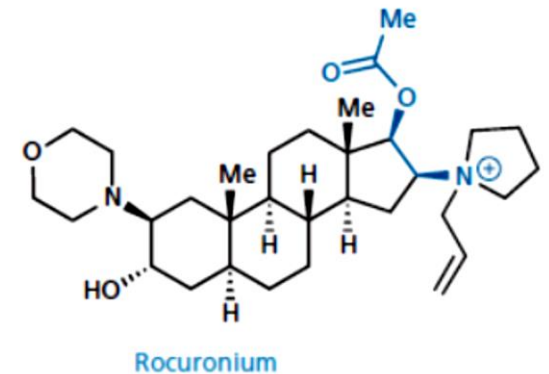
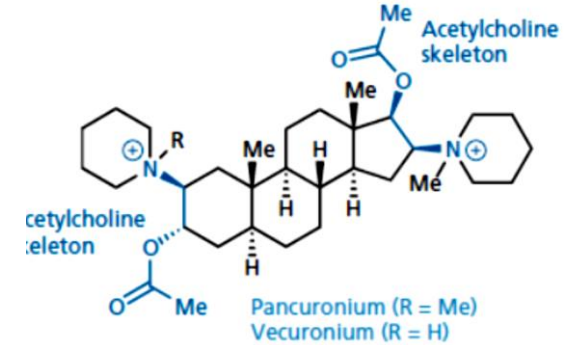
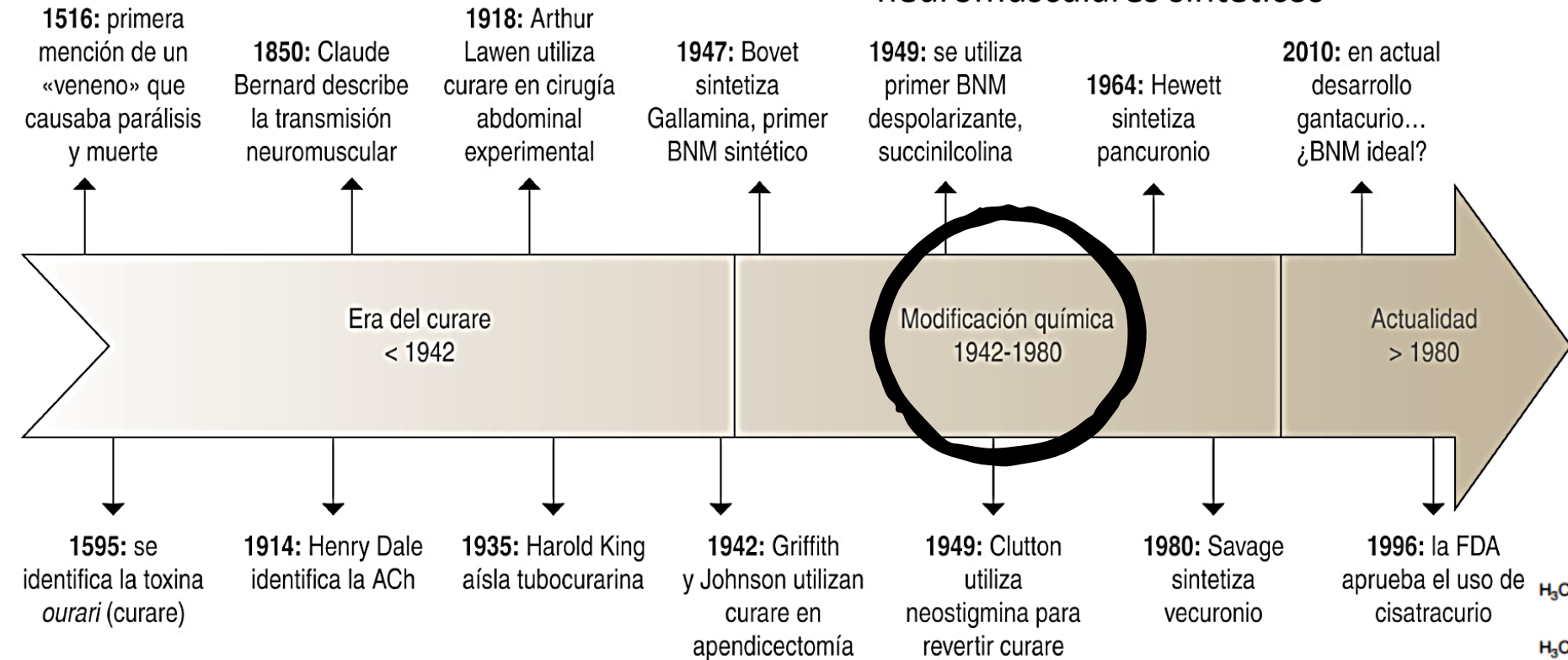
Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. J R Soc Med. 2002 Jul;95(7):363-7.



Descubrimiento de nuevos fármacos: la naturaleza como fuente de inspiración

La historia de los bloqueantes neuromusculares, de la selva al quirófano

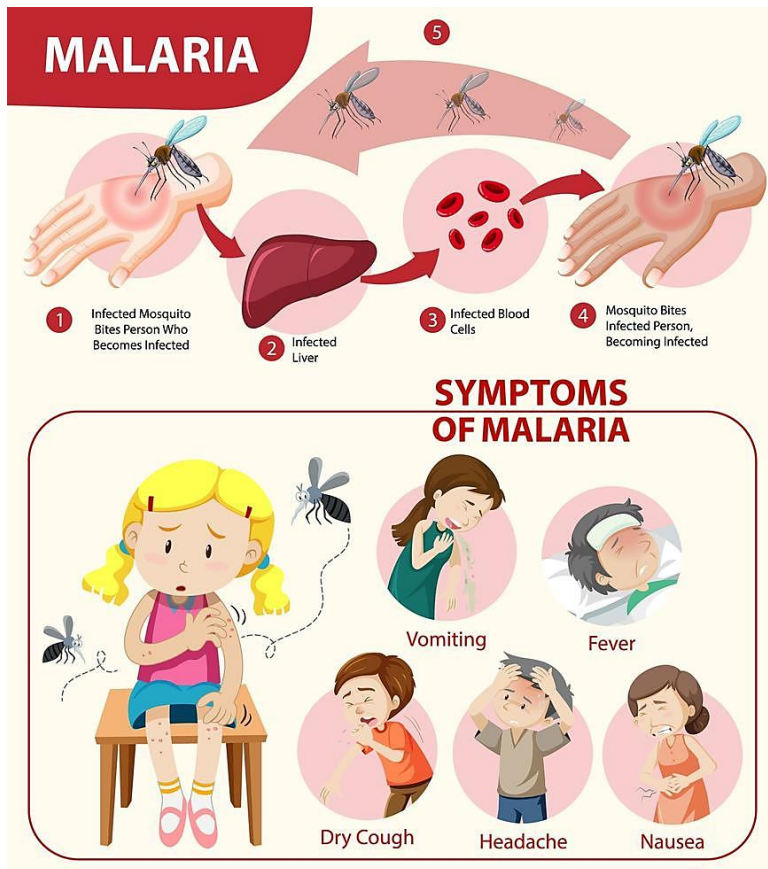
Empieza la era de los bloqueantes neuromusculares sintéticos



Descubrimiento de nuevos fármacos: la naturaleza como fuente de inspiración

Artemisinina en el tratamiento de la malaria, un regalo de la Medicina Tradicional China

Proyecto 523: encomendado por Mao Tse Tung para el descubrimiento de fármacos contra la malaria, enfermedad que estaba azotando a soldados chinos en la guerra de Vietnam



Artemisia annua

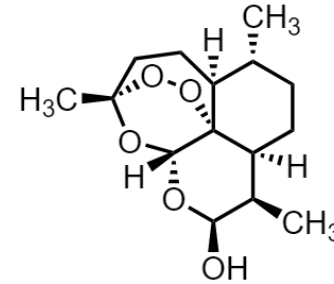
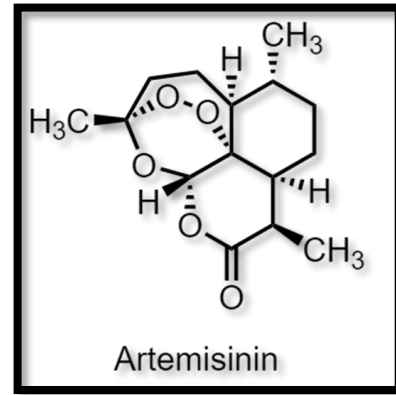


“Manual de práctica clínica y remedios de emergencia”, de GE hong., año 340

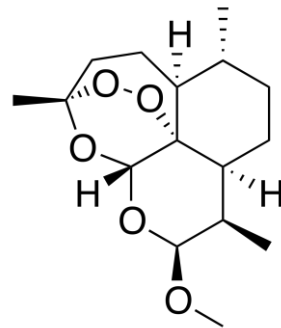
Tu, Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine. Nat Med 17, 1217–1220 (2011)

Descubrimiento de nuevos fármacos: la naturaleza como fuente de inspiración

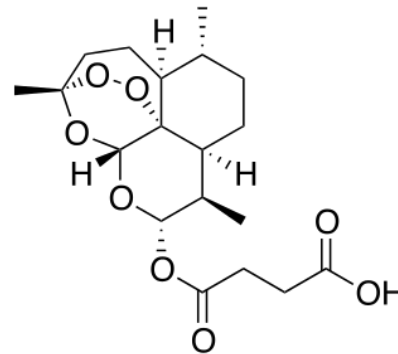
Artemisinina en el tratamiento de la malaria, un regalo de la Medicina Tradicional China



Dihydroartemisinin



Artemether
(Rhône-Poulenc)

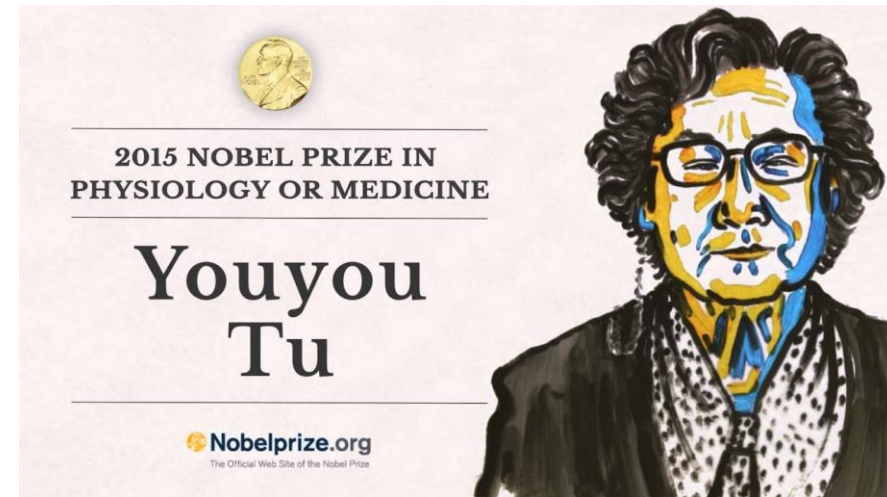


Artesunate (Guilin
Pharmaceutical)

Qinghaosu (Artemisinin): An Antimalarial Drug from China

Daniel L. Klayman

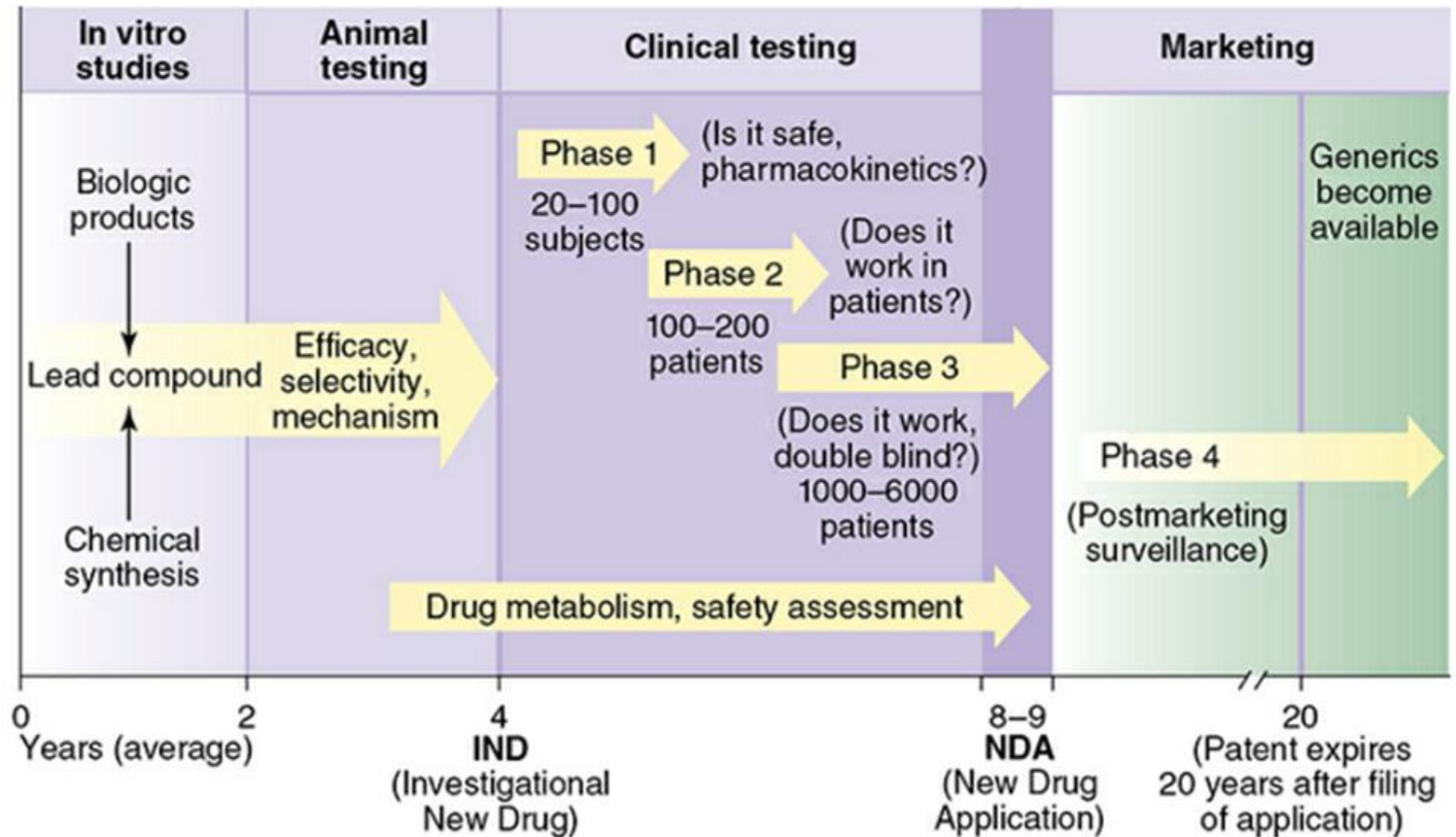
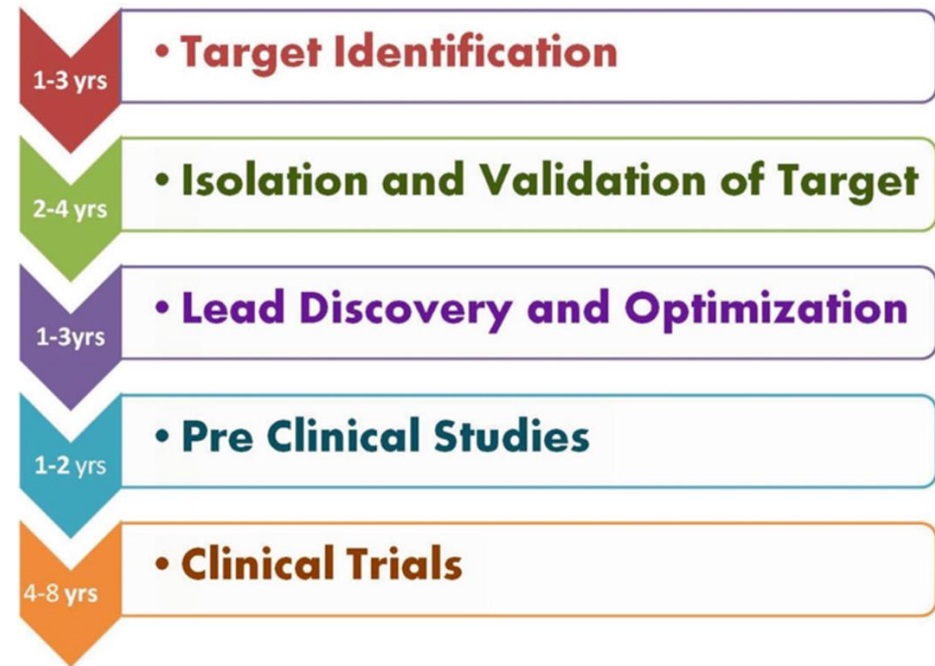
Science, 1985, 228, 1049-1055



<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/case-management/treatment/country-antimalarial-drug-policies-by-who-regions>

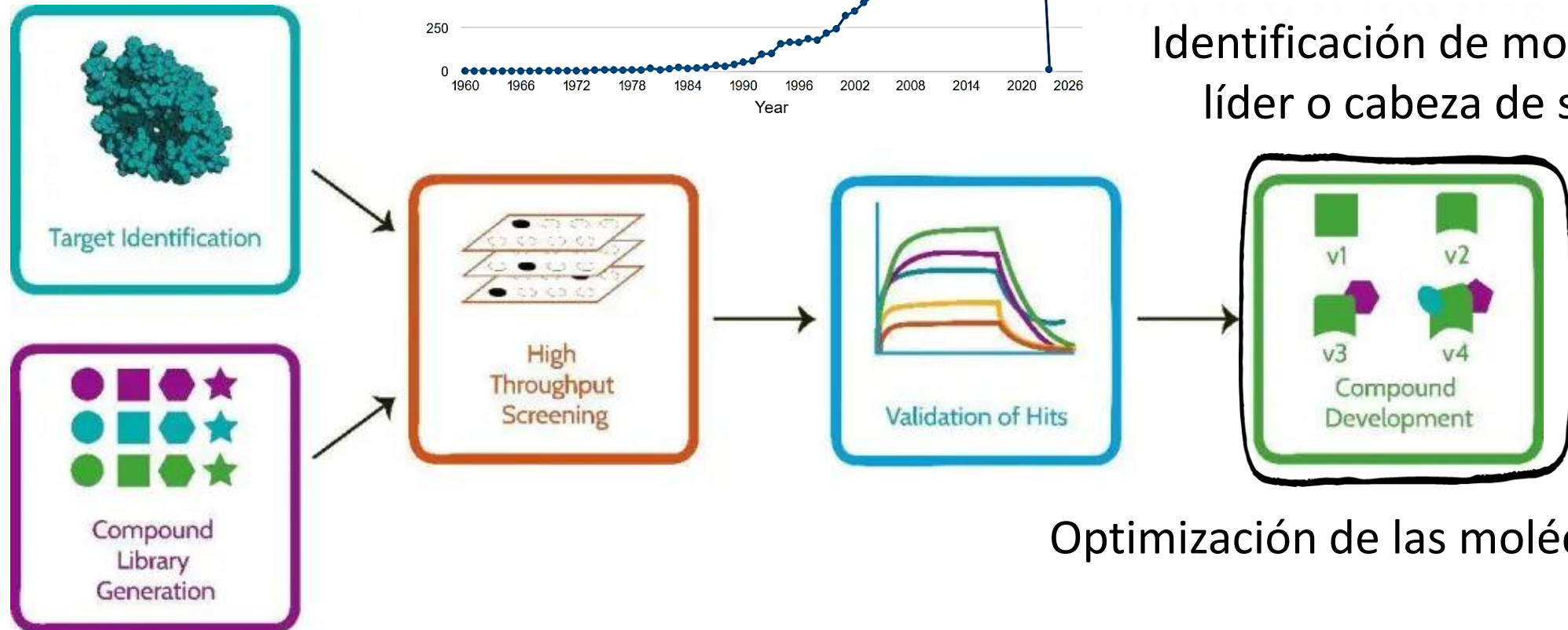
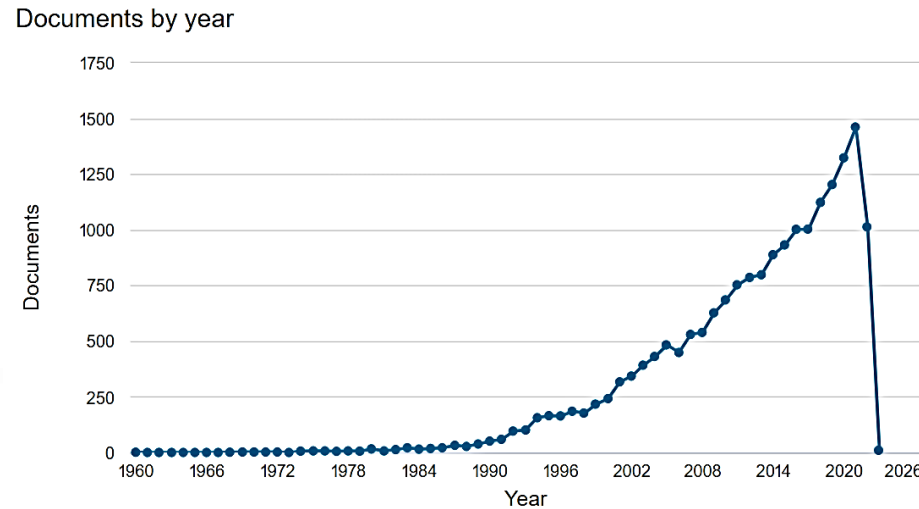
Descubrimiento de fármacos en la actualidad, cambio de paradigma: Diseño racional de fármacos

Etapas en el desarrollo de fármacos a través del diseño racional



Descubrimiento de fármacos en la actualidad: diseño racional de fármacos

Rational drug desing en Scopus:



Identificación de moléculas líder o cabeza de serie

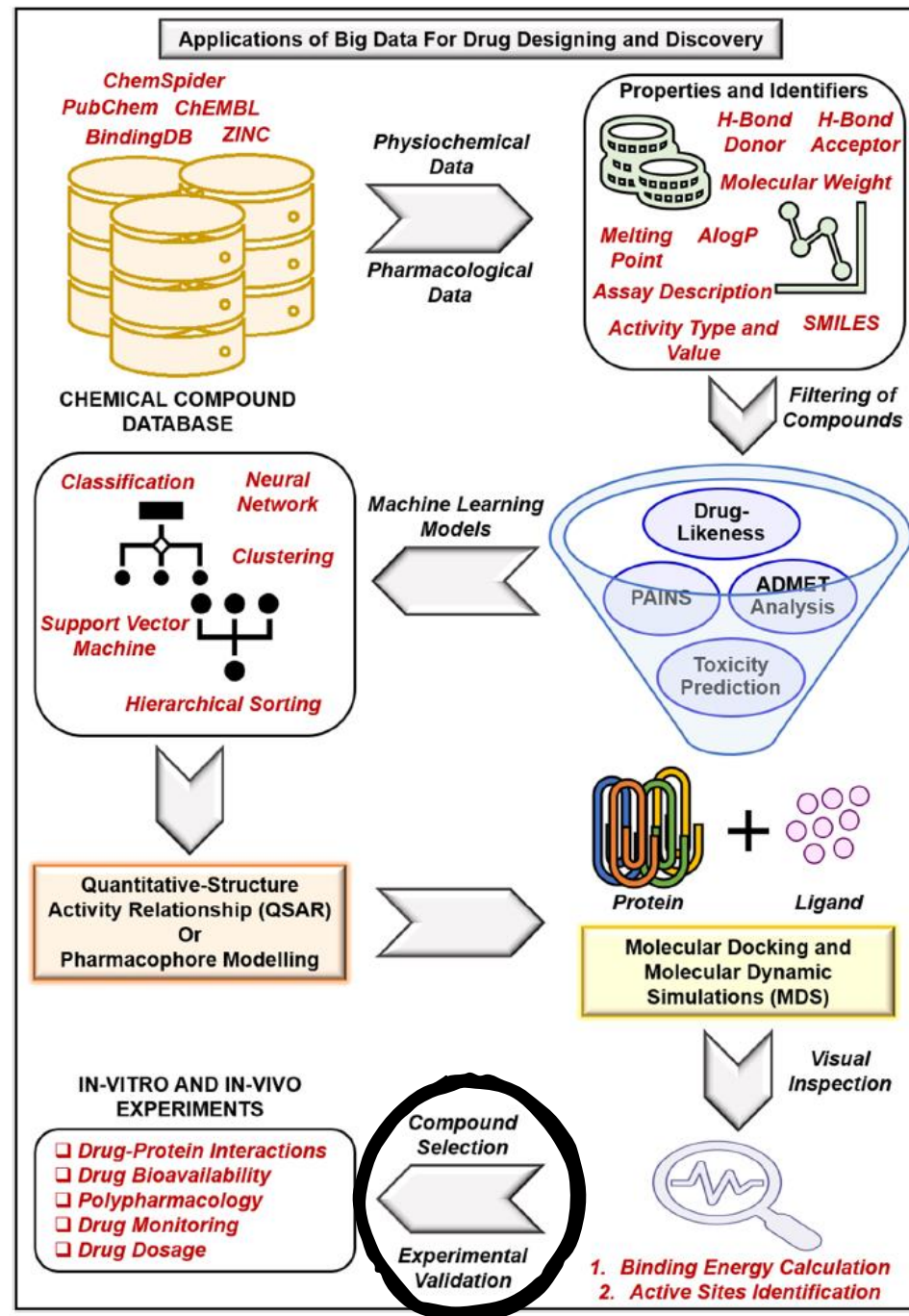
Optimización de las moléculas líder

Descubrimiento de fármacos en la actualidad: diseño racional de fármacos

Optimización de la molécula líder: uso de herramientas computacionales

QSAR (Quantitative- Structure Activity Relationship)
Molecular Docking

Gupta R, Srivastava D, Sahu M, Tiwari S, Ambasta RK, Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. Mol Divers. 2021 Aug;25(3):1315-1360

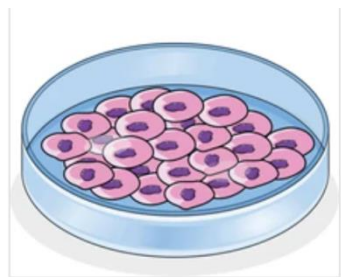
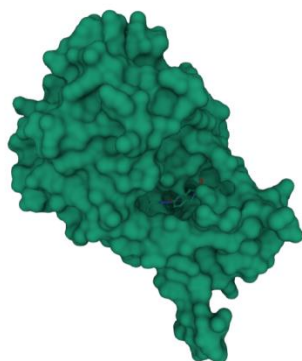


Etapas en el desarrollo de un fármaco



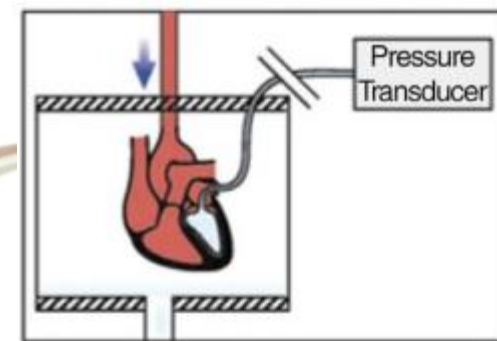
Productos de síntesis/
semisíntesis química

Productos biológicos/
biotecnológicos



Ensayos *in vitro* HTS
(10000 compuestos)

- Proteínas
- Líneas celulares



Ensayos en animales y
órganos aislados

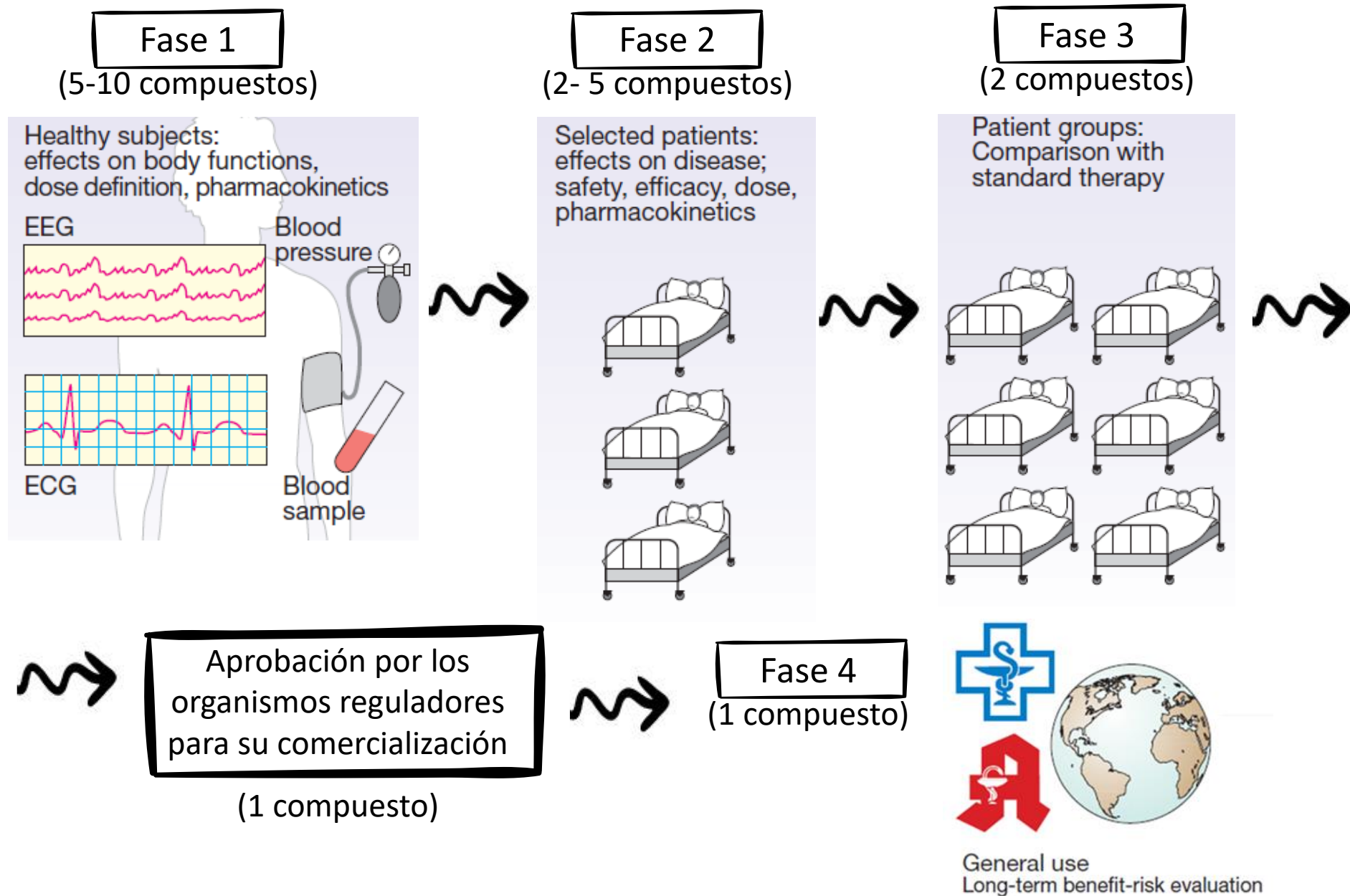
- (10 -20 compuestos)
- Toxicidad
 - Modelos de enfermedades
 - Farmacocinética

ENSAYOS PRECLÍNICOS: lograr determinar si los compuestos prototipo cumplen con los requerimientos para poder ser utilizados en ensayos clínicos en humanos:

- Estudios de toxicidad
- Estudios farmacocinéticos
- Desarrollo químico y farmacéutico (escalado y formulación)



ENSAYOS CLÍNICOS: probar la eficacia terapéutica y el margen de seguridad del nuevo fármaco



Modificado de Lüllman et al Color Atlas of Pharmacology

Fase 4: Farmacovigilancia

"ciencia que trata de recoger, vigilar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas, conocer su frecuencia y prevenir los daños en los pacientes".

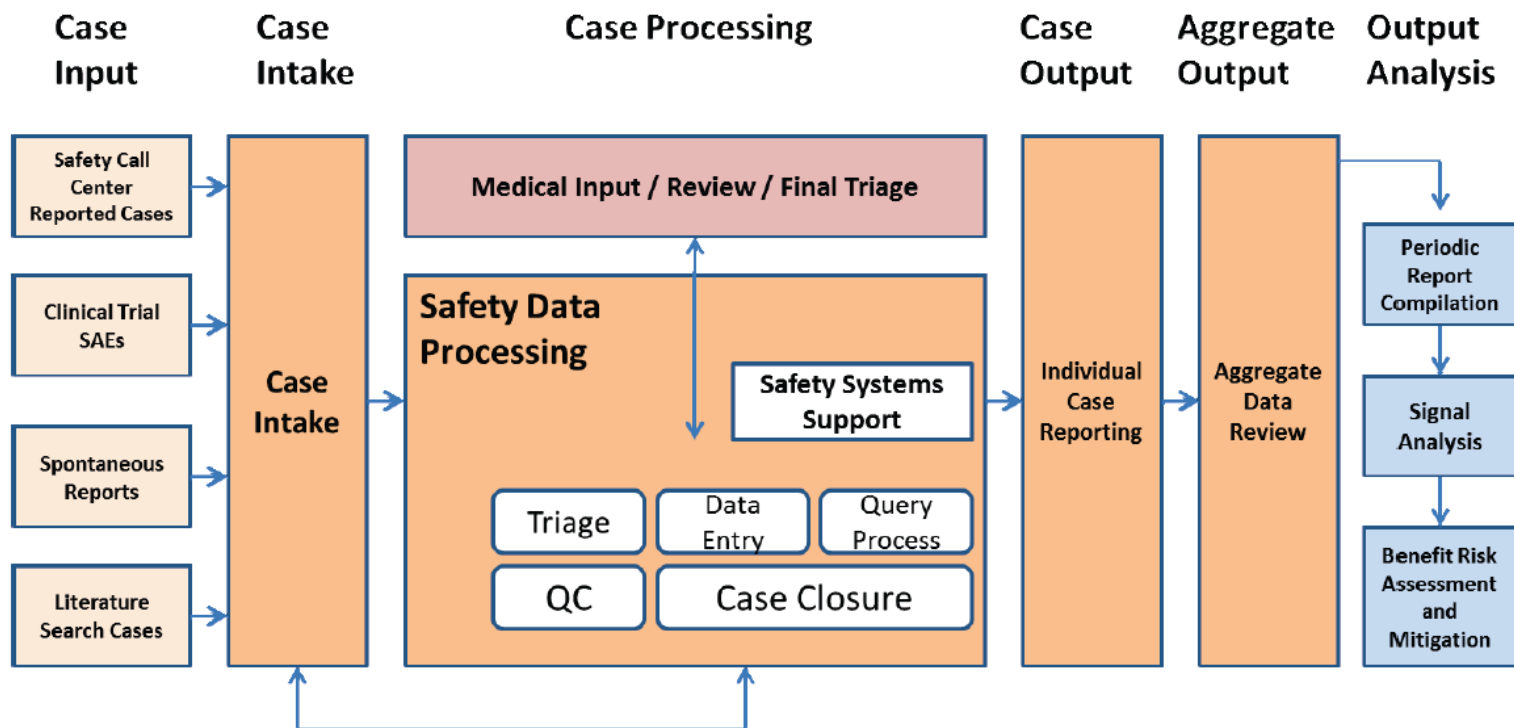


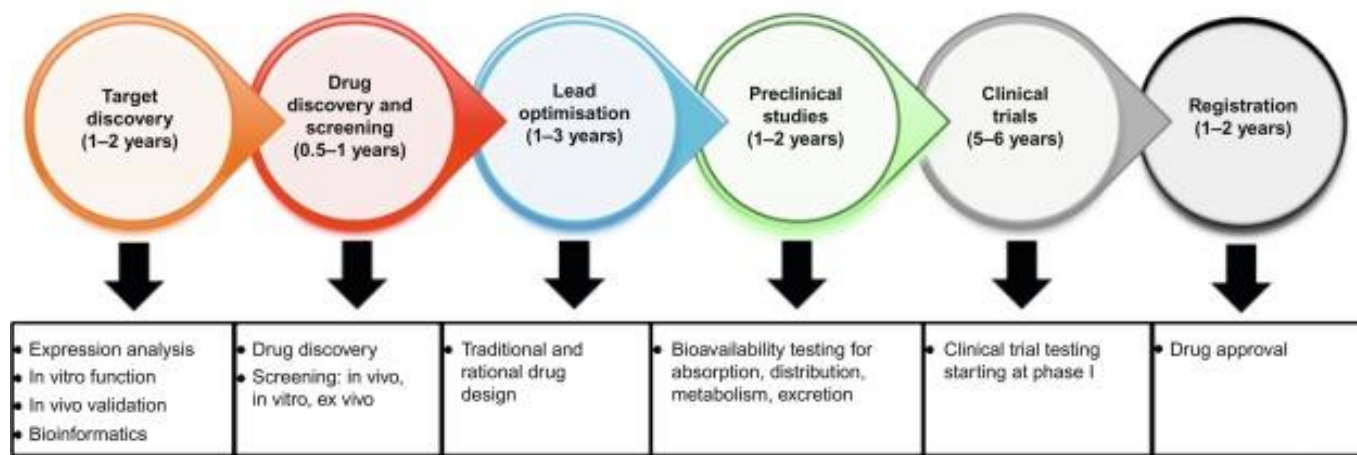
Figure 1: Illustration Of The Major Activities Associated With Pharmacovigilance
SAE: Serious Adverse Event; QC: Quality Control

Algunos ejemplos de retiros de fármacos del mercado por eventos adversos:

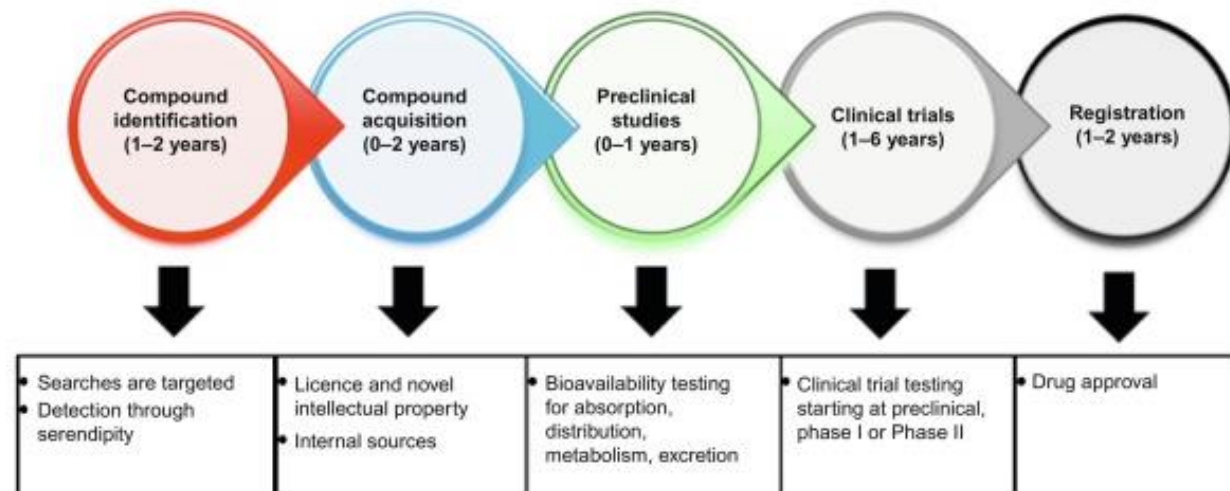
- Valdecocix (2005). Antiinflamatorio para la artritis, evento adverso: infarto de miocardio
- Rofecocix (2004). Antiinflamatorio para la artritis, evento adverso: infarto de miocardio
- Cerivastatina (2001). Usado para disminuir el colesterol, evento adverso: rabdomiólisis
- Troglitazona (2000). Hipoglicemiante, evento adverso: hepatotoxicidad

Reposicionamiento de fármacos: estrategia que identifica nuevos usos de medicamentos aprobados, para tratar condiciones diferentes a las de su propósito original.

De novo drug discovery (11–17 years process)



Drug repurposing (3–12 years process)



Savva et al., Computational Drug Repurposing for Neurodegenerative Diseases, Editor(s): Kunal Roy, chapter in “In Silico Drug Design”, Academic Press, 2019, 85-118.

Reposicionamiento de fármacos para tratar COVID-19

TABLE 1 | List of different repurposed therapeutic molecules for COVID-19.

Sl no	Repurposed therapeutic molecules	Previously approved diseases for the treatment	Remark
1.	Chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate	Treatment for malaria, amoebic dysentery	Emergency approval was given all repurposed therapeutic. But emergency arrival of chloroquine and hydroxychloroquine was revoked due to cardiac toxicity. All repurposed therapeutic clinical trials result was recorded in Table 2 (tested for COVID-19)
2.	Azithromycin	Treatment for chest infections (pneumonia), infections of nose and throat, skin infections, Lyme disease, and some sexually transmitted infections	
3.	Lopinavir-Ritonavir	Treatment and prevention of HIV/AIDS	
4.	Favipiravir	Treatment for influenza	
5.	Remdesivir	Treatment for Ebola virus disease and Marburg virus infections	
6.	Ivermectin	Treatment for parasite infestations (head lice, scabies, river blindness, strongyloidiasis, trichuriasis, ascariasis, and lymphatic filariasis)	
7.	Dexamethasone	Treatment for skin diseases, severe allergies, asthma etc.	
8.	Tocilizumab	Treatment of rheumatoid arthritis and systemic juvenile idiopathic arthritis	
9.	Mavrilimumab	Treatment of rheumatoid arthritis	
10.	Baricitinib	Treatment of rheumatoid arthritis	

Chiranjib, C., Ashish Ranjan, S., Manojit, B., Govindasamy, A., Sang-Soo, L. The Drug Repurposing for COVID-19 Clinical Trials Provide Very Effective Therapeutic Combinations: Lessons Learned From Major Clinical Studies, *Frontiers in Pharmacology*, 12, 2021

El medicamento es un bien esencial para la salud de las personas. Cura enfermedades o las controla o reduce sus síntomas y proporciona calidad de vida a los pacientes; en suma, contribuye a crear sociedades más saludables y con mayor esperanza de vida.

En el Foro de la OMS sobre medicamentos, los países y la sociedad civil presionan para lograr una mayor transparencia y precios más justos

La OMS seguirá facilitando el intercambio de información entre los países para mejorar la transparencia de los precios

13 de abril de 2019 | Comunicado de prensa | Johannesburgo, Sudáfrica

EDITORIAL

Rev Méd Urug 2020; 36(1):5-6

Los medicamentos de alto precio en debate

Dres. Álvaro Danza*, Maynés López†

* Profesor Agregado de Clínica Médica.

Médico colaborador especializado del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Ex Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, Universidad de la República.

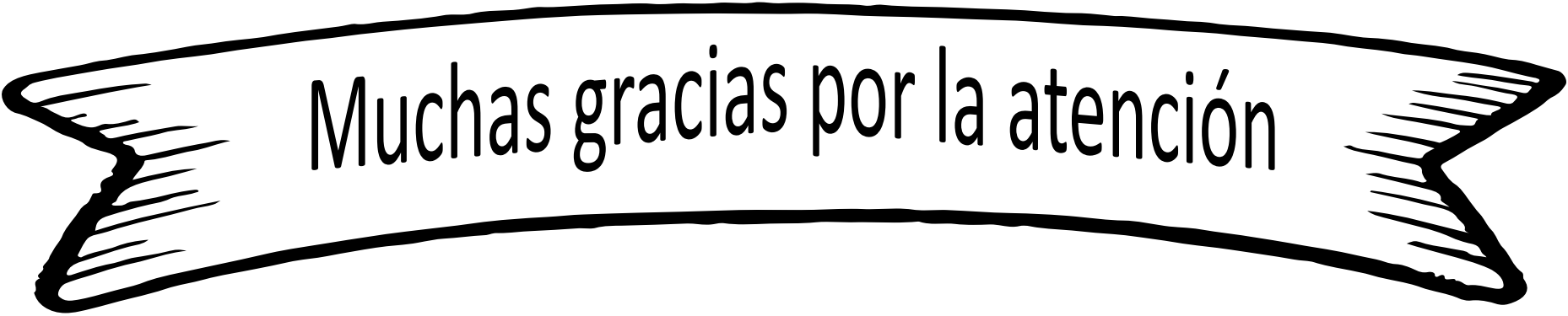
† Profesora Adjunta de Clínica Médica.

Médica colaboradora especializada del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Ex Profesora Adjunta del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

Facultad de Medicina, Universidad de la República.

* Adaptado de "Análisis medicamentos de alto costo, en el contexto del artículo 425 del proyecto de ley de presupuesto, enviado por el Poder Ejecutivo al Parlamento Nacional". Giudice L, López M, Olmos I. Documento de trabajo. Grupo de Salud de Uruguay.



Muchas gracias por la atención

munguia@fq.edu.uy

<http://farmacologia.fq.edu.uy/>