

Los avances de la Química y su impacto en la sociedad

LA QUIMICA Y LA SALUD MEDICAMENTOS

www.losavancesdelaquimica.com

Organizan:



Con la colaboración de:

Fundación BBVA

CSIC
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

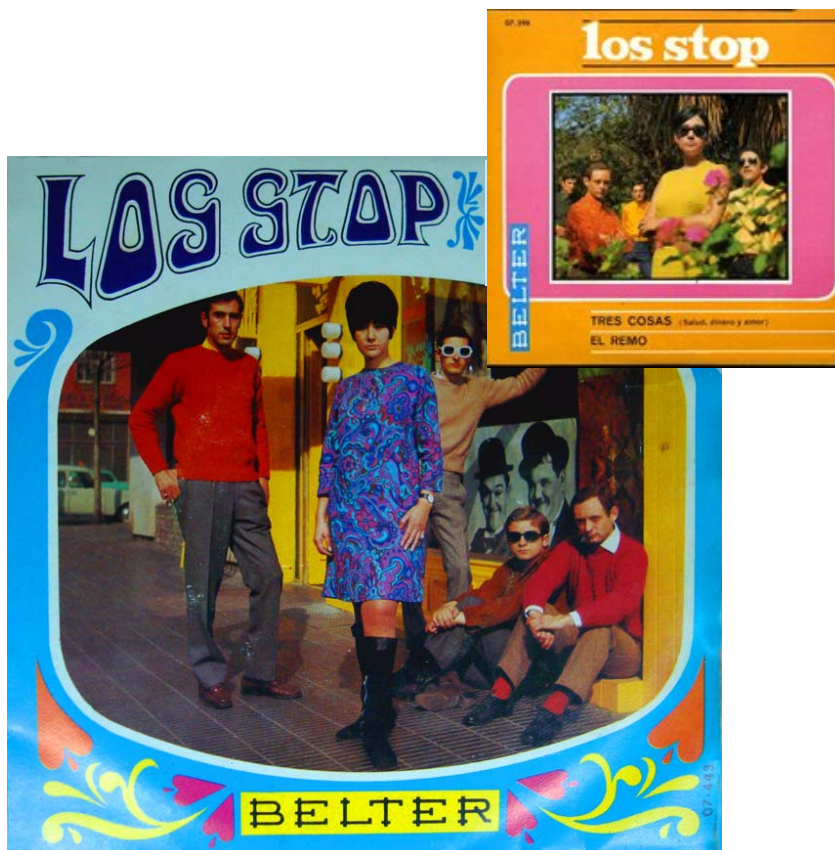
UNGRIA[®] PATENTES Y MARCAS
Fundación UNGRIA

Q²
QUIMICA Y SOCIEDAD
www.quimicaysociedad.org



Juan J. Vaquero
UNIVERSIDAD DE ALCALA

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



Tres cosas hay en la vida salud, dinero y amor y el que tenga esas tres cosas que le de gracias a Dios.....

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



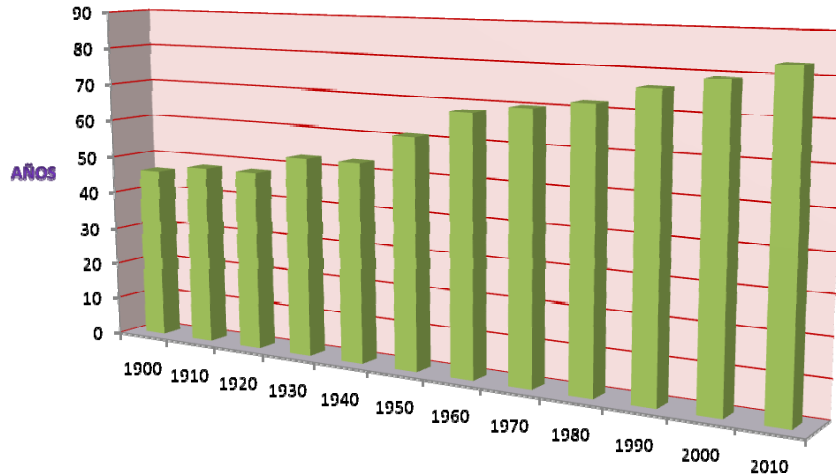
REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

DICIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA

Salud

Estado en que el ser orgánico ejerce normalmente todas sus funciones

Esperanza de vida en España (1990-2010)



Fuente: INE

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA

medicamento

(Del lat. *medicamentum*).

1. m. Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta.

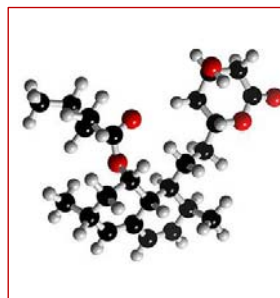
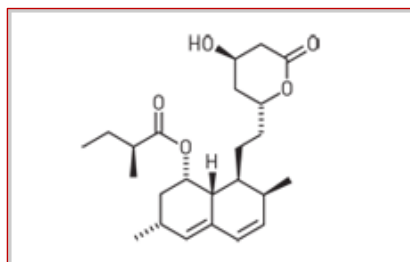
fármaco

(Del lat. *pharmācum*, y este del gr. *φάρμακον*).

1. m. **medicamento**

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

FARMACO



Nombre sistemático

Naftalenil ester del ácido (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8*aR*)-1,2,3,7,8,8*a*-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2*R*,4*R*)-tetrahidro-4-hidroxi-6-oxo-2*H*-piran-2-yl]-etil]-1-(2*S*)-2-metilbutanoico (CAS : 75330-75-5)

D.C.I.

Lovastatina

MEDICAMENTO

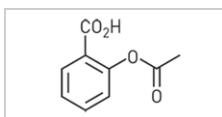
Nombre Comercial: Mevacor

Otros nombres: Lipivas, Lovalip
Mevinacor, Nergadan, Rovacor y Taucor

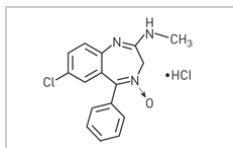
1987 (Sankyo/Merck)



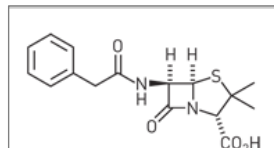
LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



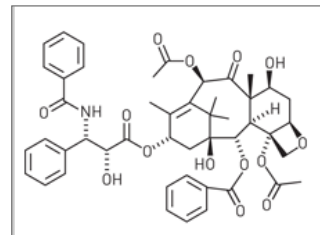
Aspirina
Acido acetilsalicílico
Analgésico
1900 (patente), Bayer



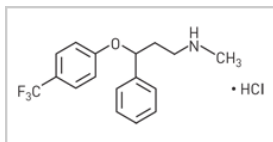
Clordiazeposido
Librium
Antiansiedad
1963, Hoffmann-La Roche



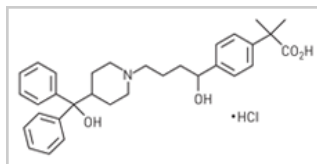
Bencilpenicilina
Penicilina (G)
Antibacteriano
1943, consorcio



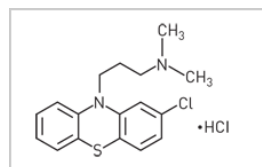
Taxol
Paclitaxel
Anticancer
1993, Bristol-Myers Squibb



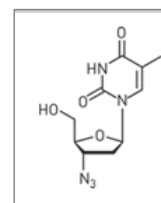
Fluoxetina
Prozac
Antidepresivo
1987, Eli Lilly & Co.



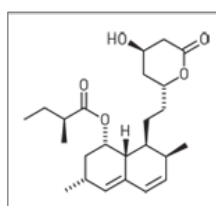
Fexofenadina
Allegra
Antihistaminico
1996, Hoechst Marion Roussel



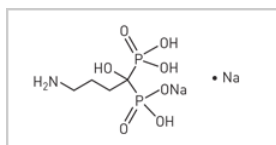
Clorpromacina
Toracina
Antipsicótico
1954, Smith-Kline



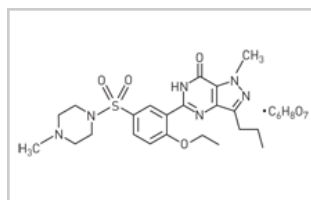
Zidovudina
AZT)
Antivirásico
1987, Burroughs Wellcome



Lovastatina
Mevacor
Hipocolesterolemizante
1987, Sankyo & Merck



Alendronato
Fosamax
Control osteoporosis
1996, Merck & Co.



Sildenafil
Viagra
DEM
1998, Pfizer

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

**ESTRATEGIAS PARA
 EL ESCUBRIMIENTO
 DE FARMACOS
 (Drug Discovery)**



Métodos Clásicos

- Productos Naturales ▶
- Cribado (Screening) masivo ▶
- Modificación de moléculas conocidas ▶
- Serendipia (Serendipity) ▶

1980s

**Descubrimientos a nivel
 Celular y Molecular** ▶



Diseño racional

- Análisis estructural por Rayos-X ▶
- Diseño Molecular ▶
- Métodos computacionales ▶

1990s

**Aplicación de la
 Química Combinatoria** ▶

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



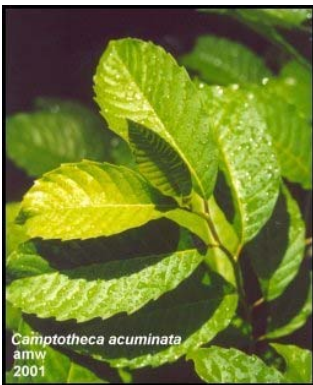
LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



Heidelberg (1730)

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

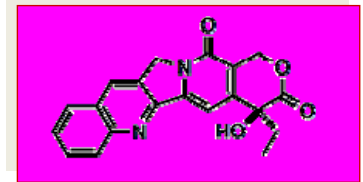
Camptotheca acuminata



Extracto



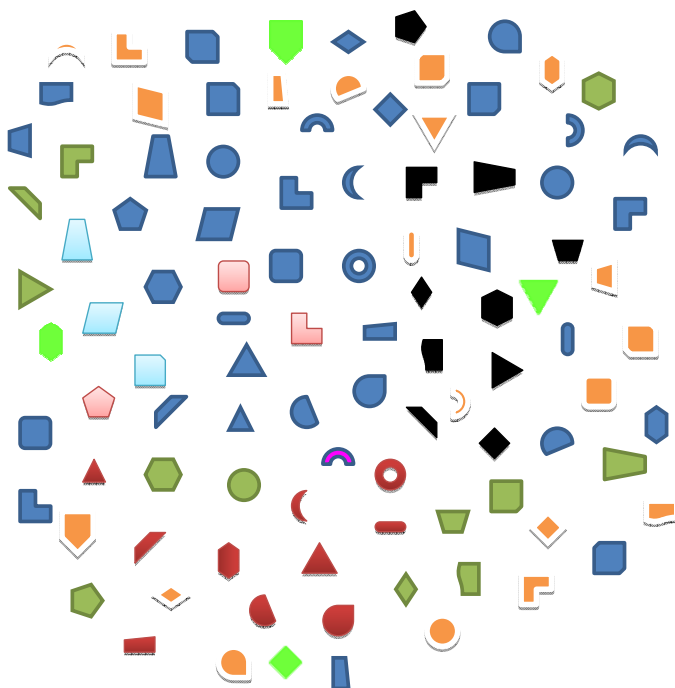
Estructura del Principio activo



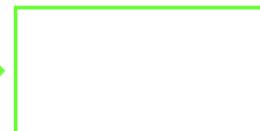
Camptotecina
(antitumoral)



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



Ensayo
Actividad
Biológica



Compuestos
activos



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Estructura tridimensional del RIBOSOMA



Premio Nobel de Química 2009

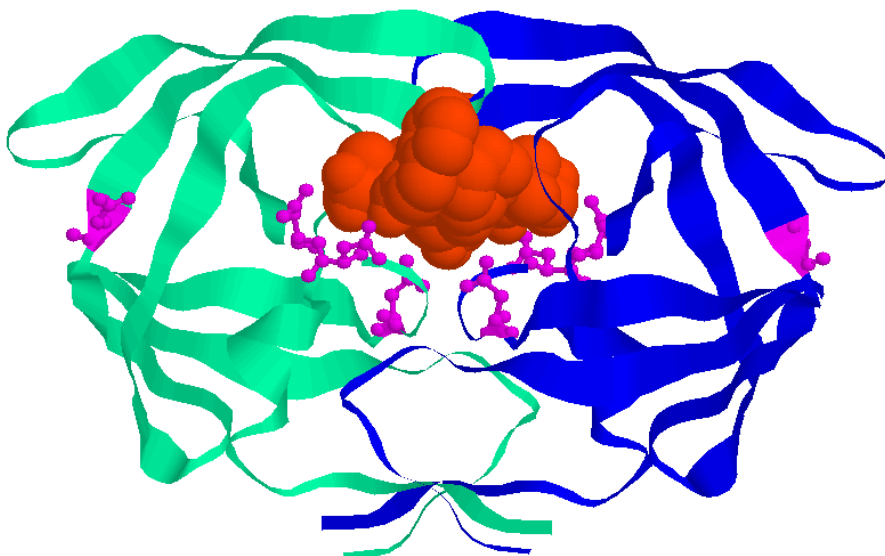
Thomas A. Steiz, Universidad de Yale, USA

Vekatraman Ramakrishnan, Laboratory of Molecular Biology, Cambridge

Ada E. Yonath, Instituto Weizmann, Israel.

www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todo...

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

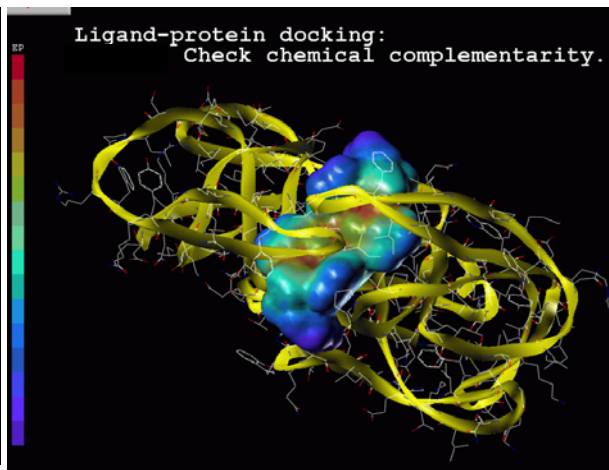
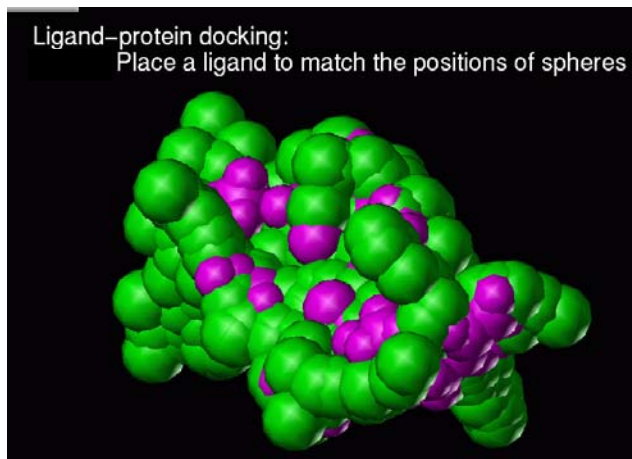


Cristalografía de rayos X de la aspartilproteasa
dimérica del VIH con un inhibidor de proteasa
insertado en el sitio activo

www.pathicro.med.sc.edu/.../spanish-chapter9.htm



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

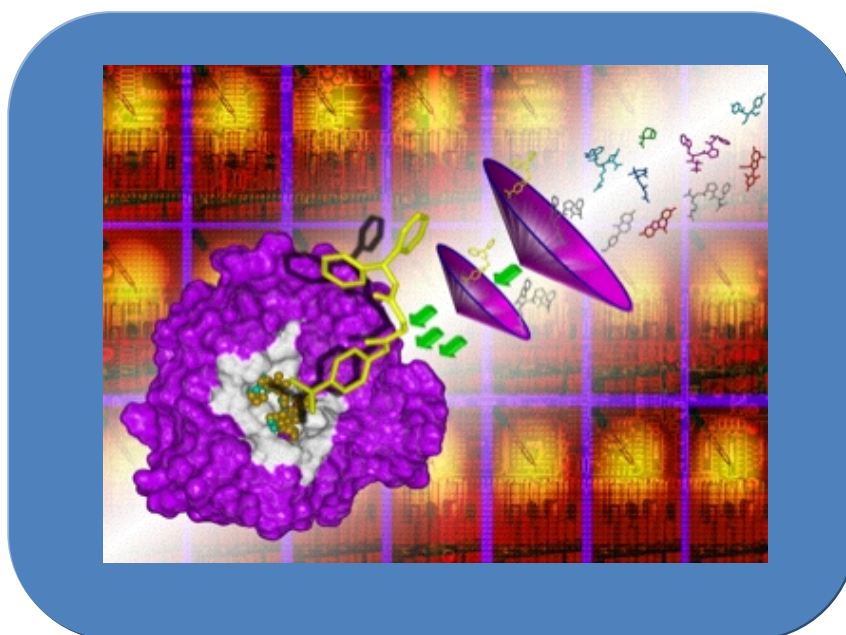


www.bidd.nus.edu.sg/group/teach/compsci/compbio5.htm



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Cribado "in silico"



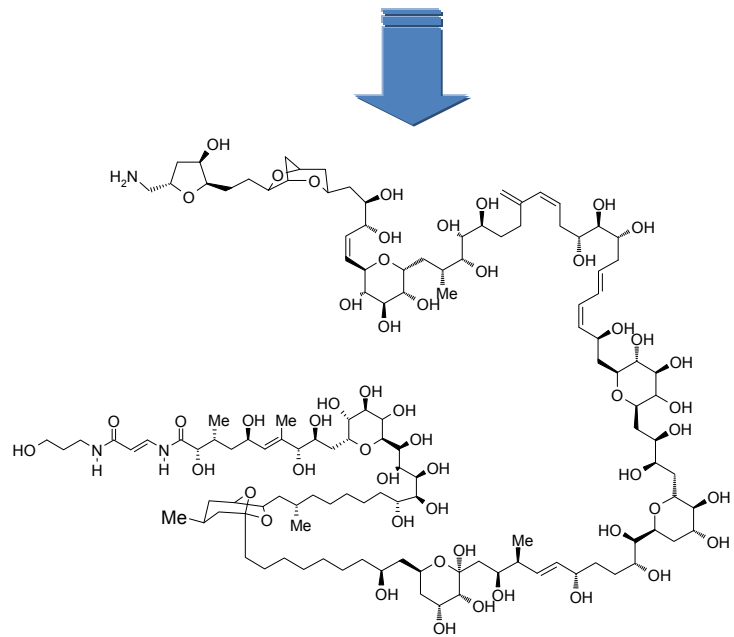
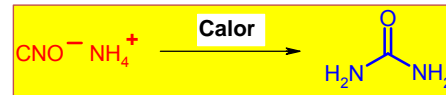
www.mti.univ-paris-diderot.fr/fr/downloads.html



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



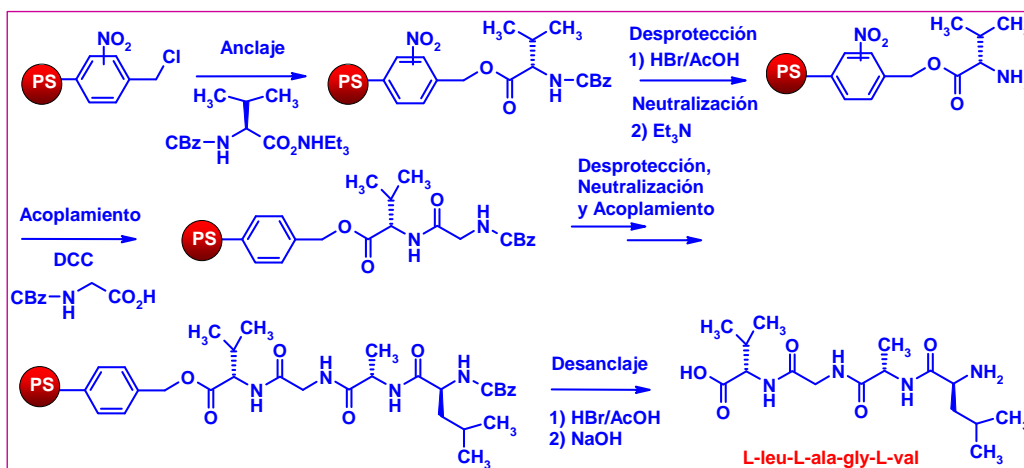
Friedrich Wöhler (1800-1882)



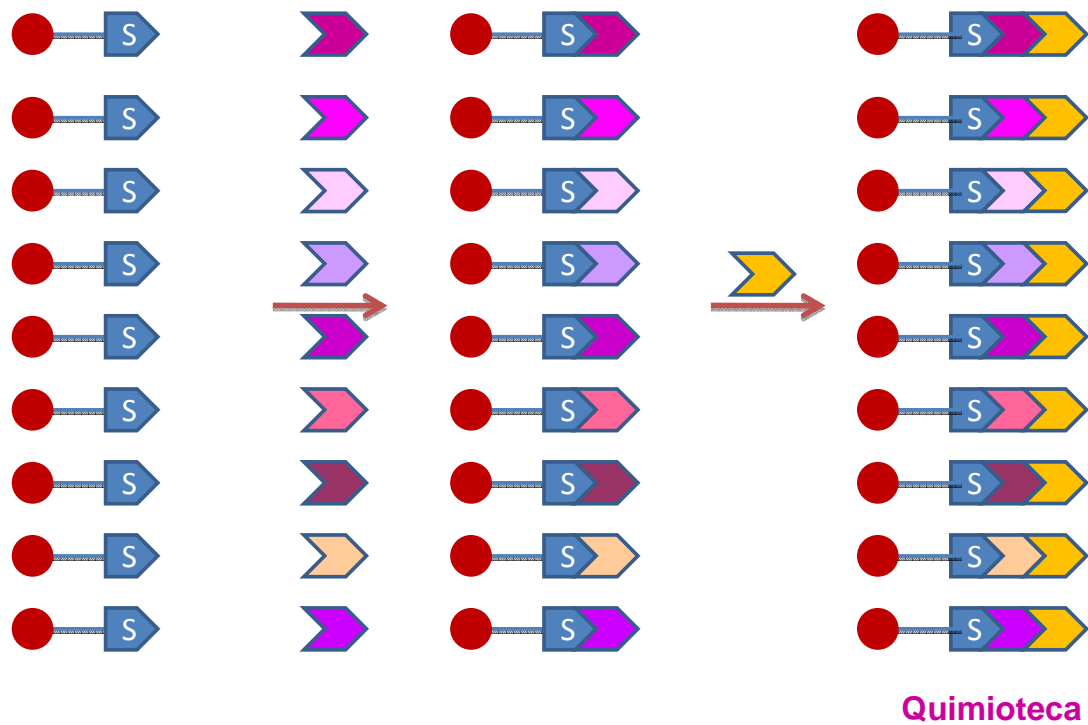
PALITOXINA (Y. Kishi, 1989)

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Robert Bruce Merrifield, obtuvo el Premio Nobel de Química en 1984 "por el desarrollo de una metodología para la síntesis química sobre un soporte sólido"

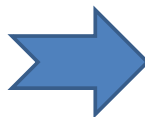


LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

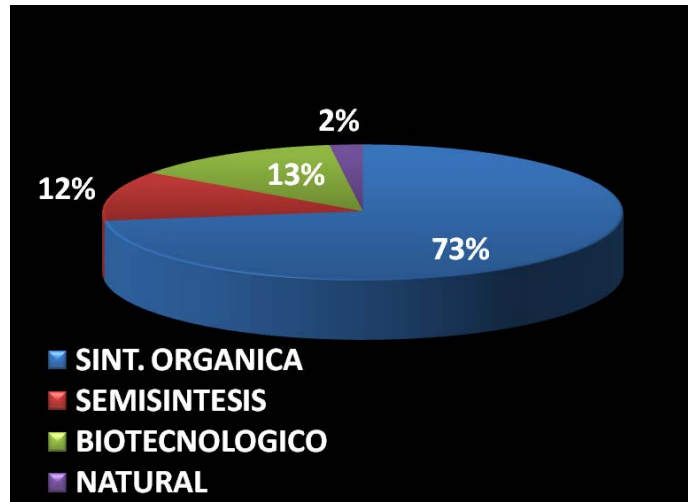
Robert Bruce Merrifield, obtuvo el Premio Nobel de Química en 1984 "por el desarrollo de una metodología para la síntesis química sobre un soporte sólido"



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

ORIGEN DE LOS FÁRMACOS

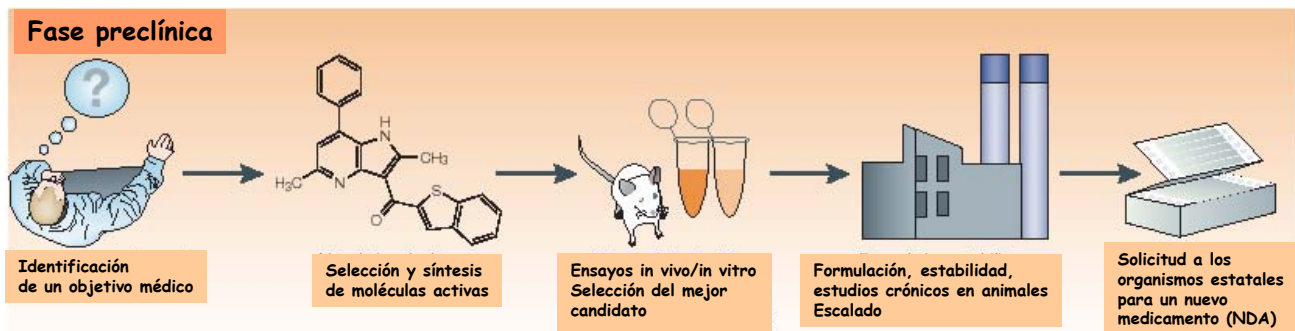
FUENTES DE PROCEDENCIA (%) (Vacunas no contabilizadas)



1990-2007 (≈ 600 FÁRMACOS)

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

DESARROLLO DE UN FARMACO (Drug development)



Cabeza de serie (HIT)

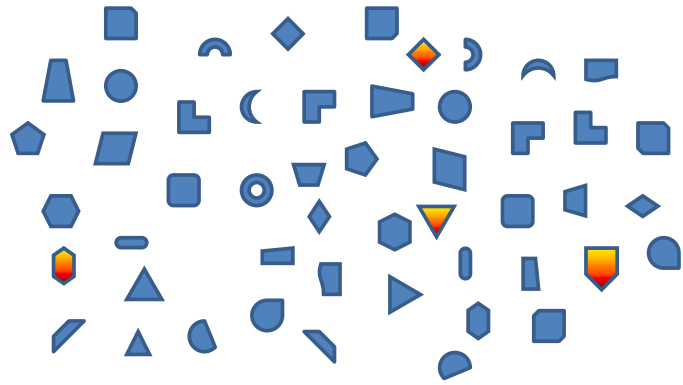


Candidato a desarrollo (LEAD)

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



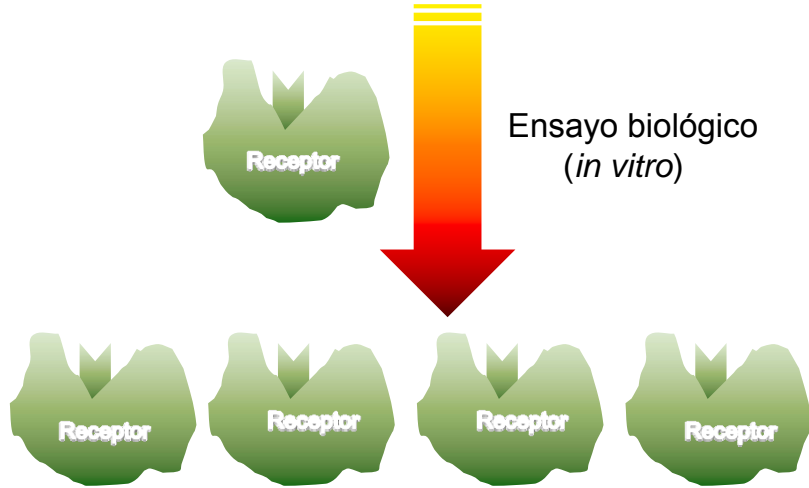
Síntesis Química



Selección de cabeza de serie

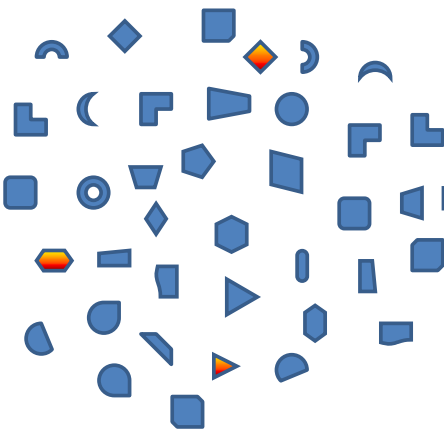
Ensayo biológico
(*in vitro*)

Compuestos activos

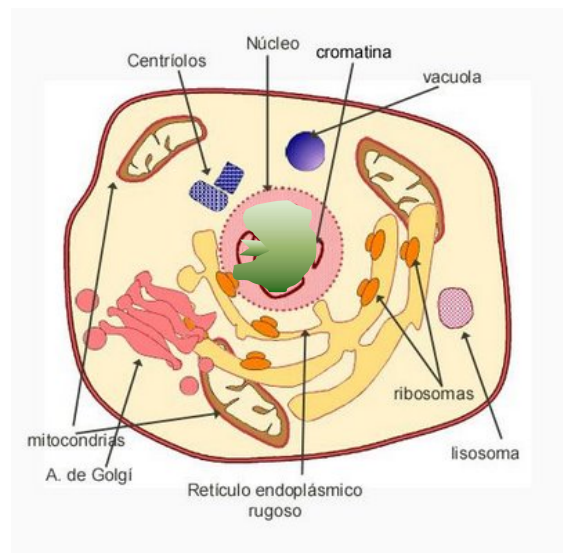


LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

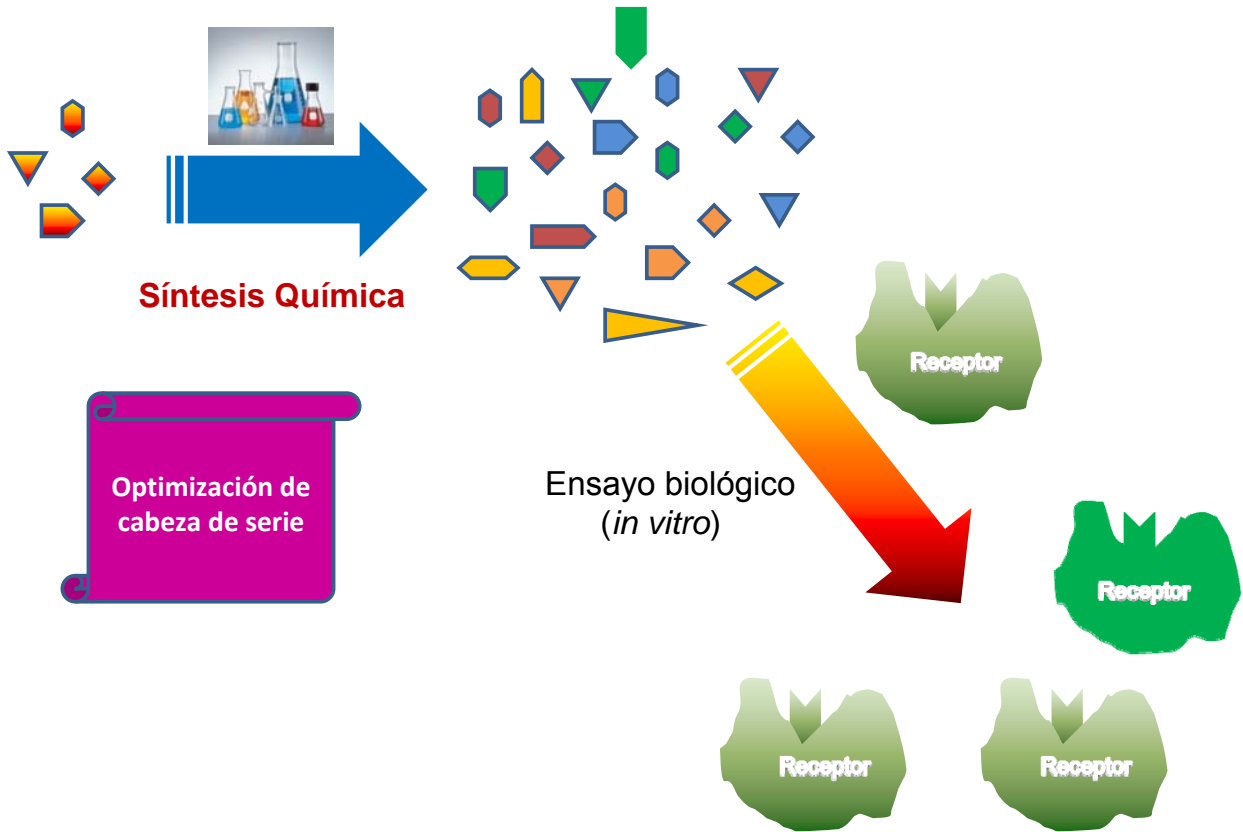
Selección de cabeza de serie



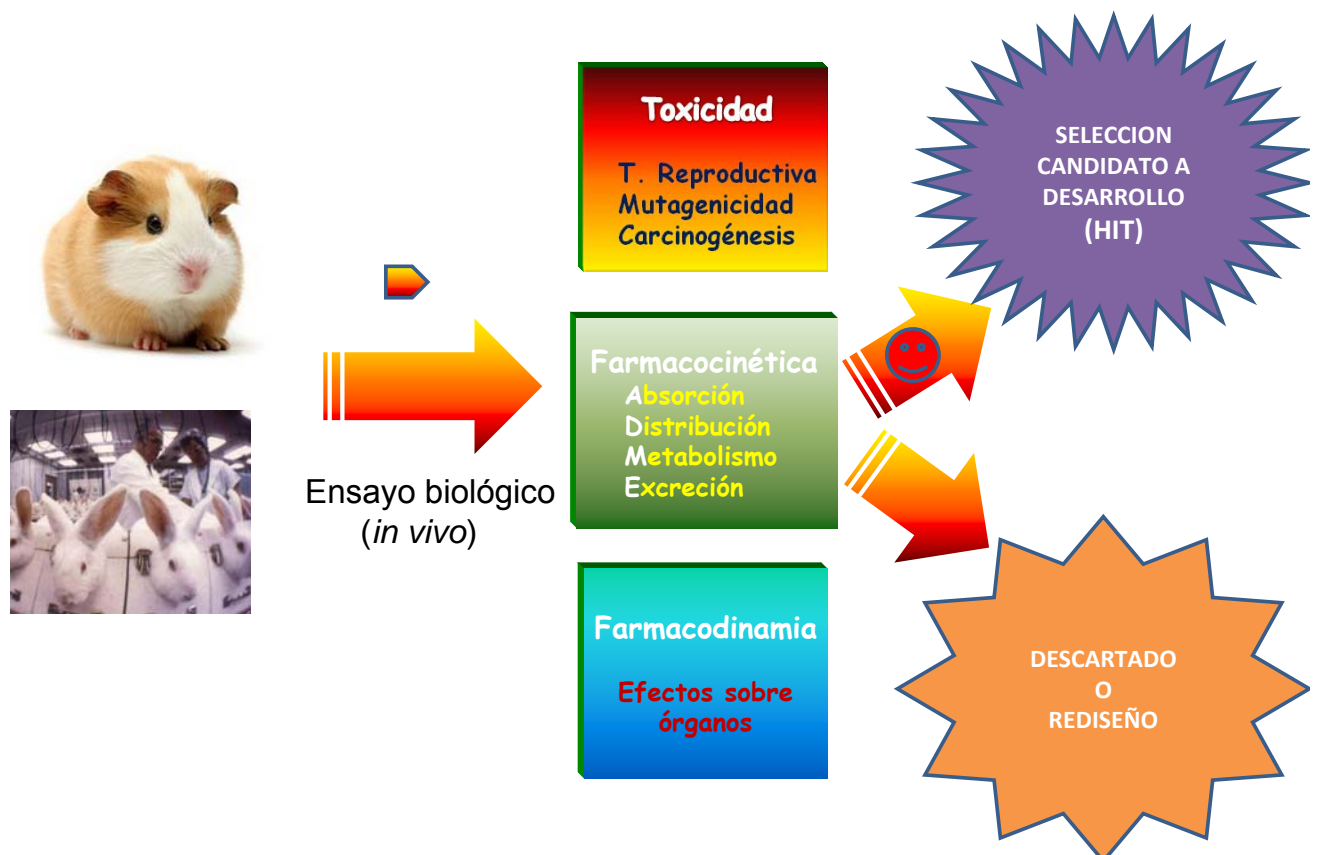
Ensayo biológico
(*in vitro*)



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

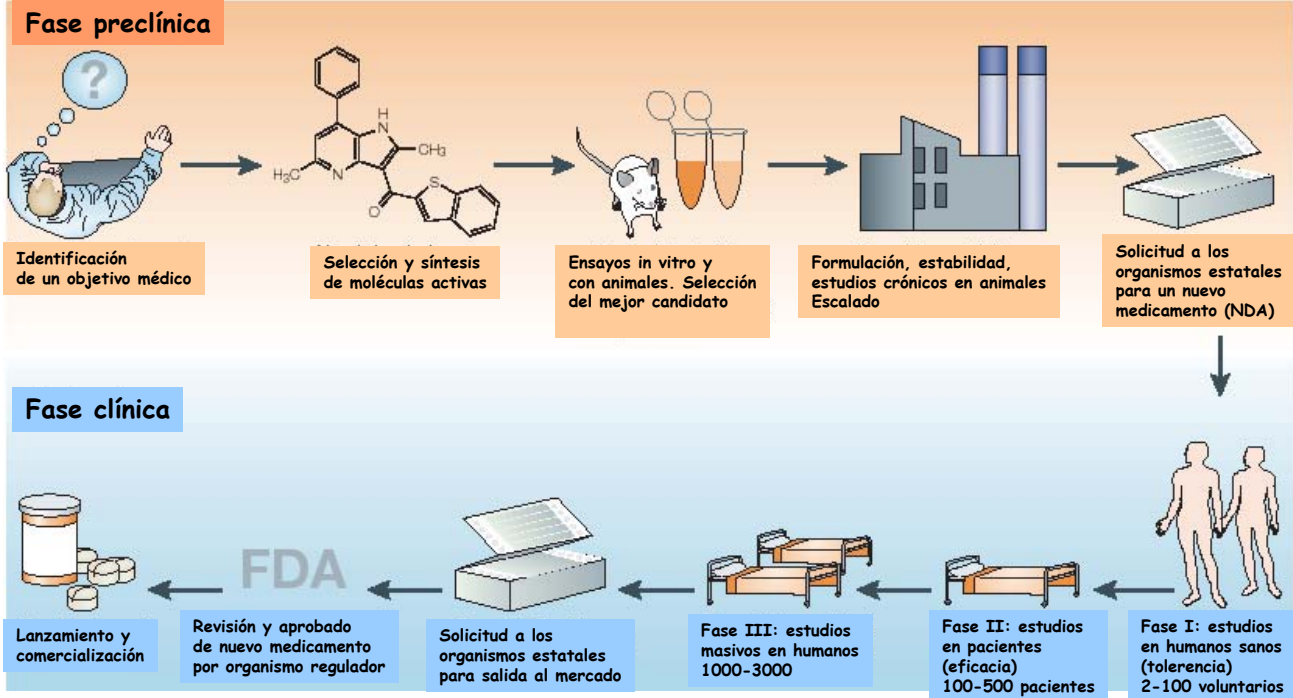


LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

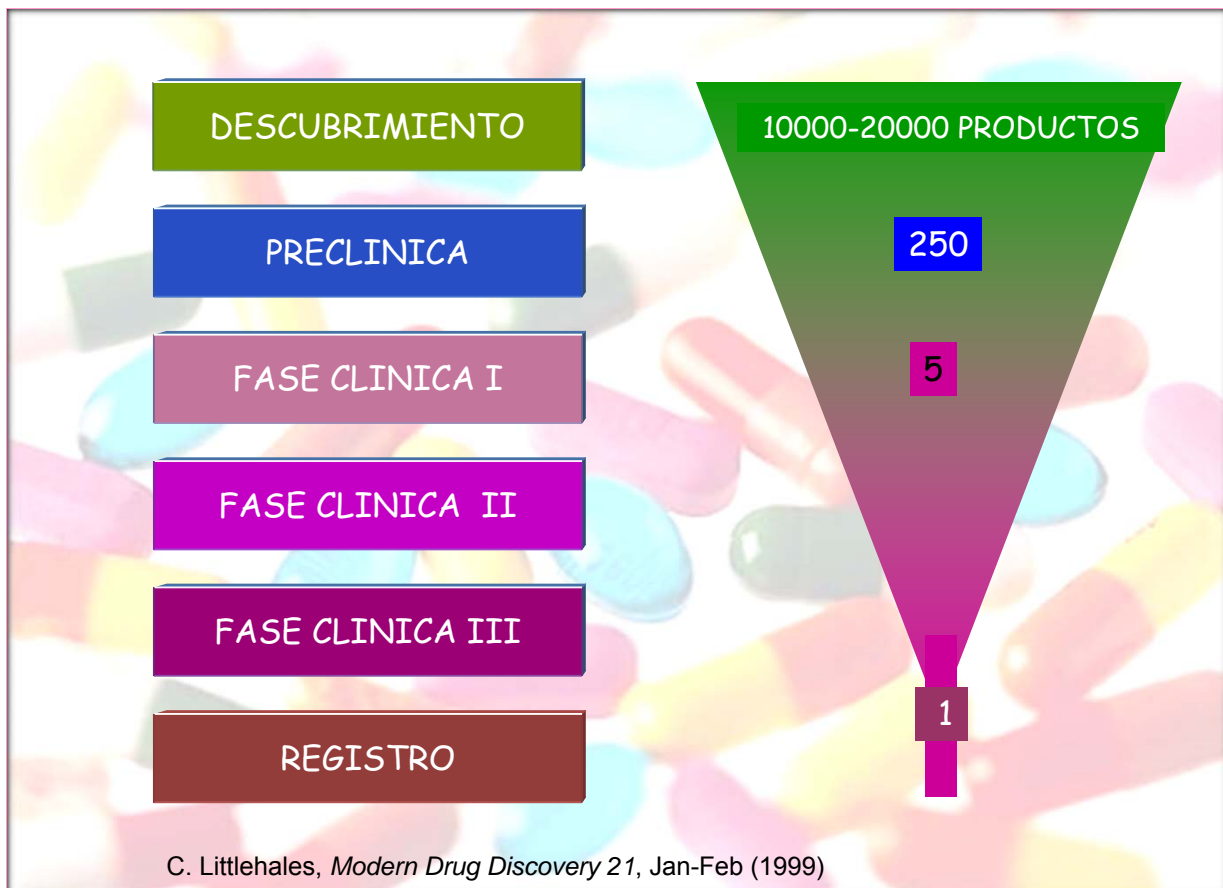


DESARROLLO DE UN FARMACO

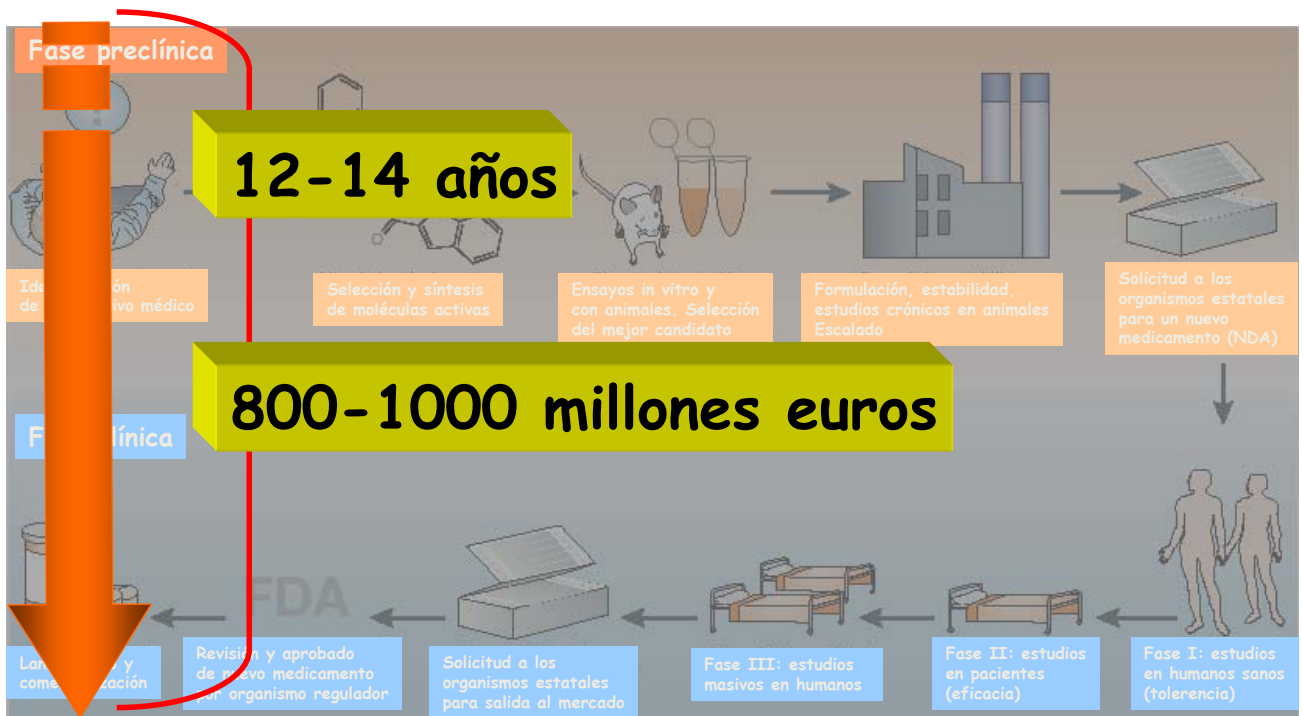
LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



Del Arco, S., "La industria farmacéutica estornuda", *El Pais Negocios*, 2007, 8 de julio, pag 5 (cedida por Julio Alvarez-Builla)

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



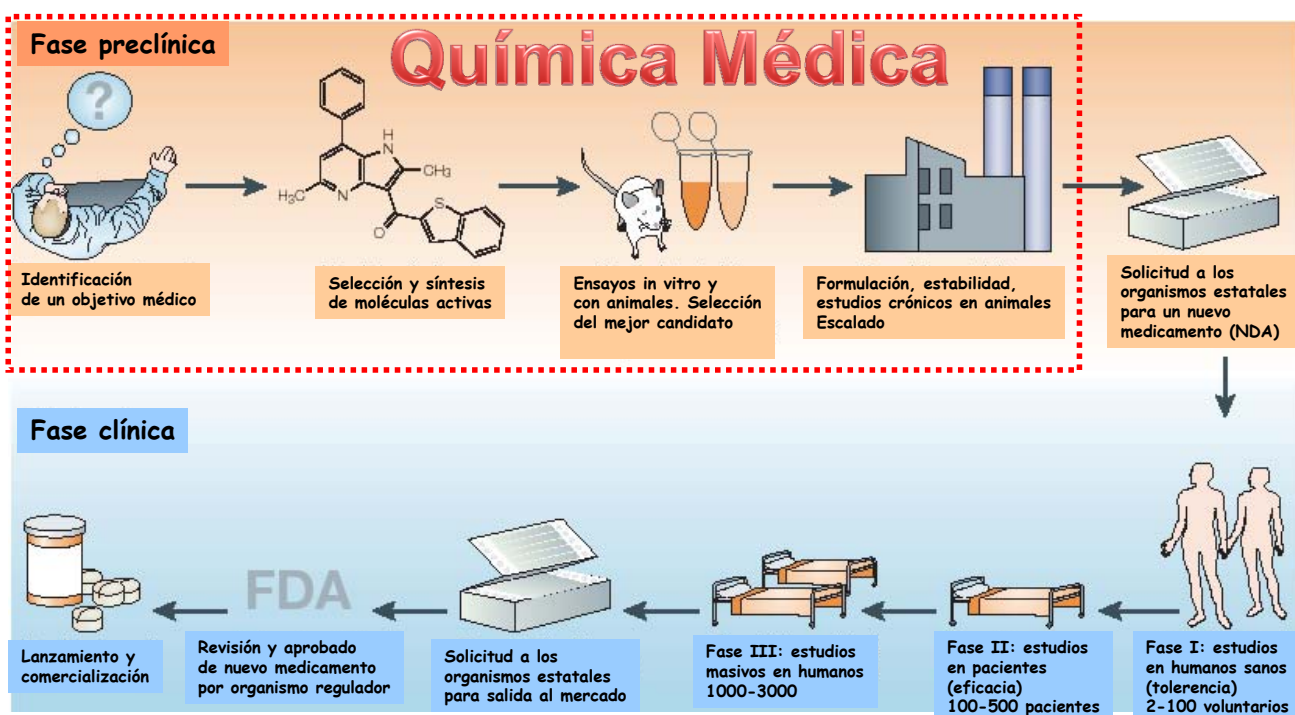
La Agencia Europea del Medicamento pide la retirada del medicamento contra la diabetes Avandia

Madrid / Washington - 23-09-2010

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha pedido hoy la retirada del mercado del medicamento contra la diabetes **Avandia**, del laboratorio británico GlaxoSmithKline (GSK), por los riesgos cardiovasculares que conlleva....



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Química Médica: prepara y selecciona compuestos activos para evaluación biológica hasta encontrar un cabeza de serie (hit). Este es mejorado mediante estudios de relación estructura-actividad (SAR) hasta encontrar un candidato a desarrollo (lead)

Planta Piloto



Instalación Industrial



Laboratorio



kg



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Taxol: descubrimiento y desarrollo

1962

Taxus brevifolia se recolecta en el estado de Washington

1965

Una muestra de extractos se envía para ensayos de bioactividad al NCI

1966

El taxol se aísla en forma pura

1966-70

Estudios dirigidos a determinar la estructura del taxol

1970

Se determina la estructura del taxol

1971

Se publica en JACS la estructura del taxol

1975-6

Se evalúa el taxol como antitumoral

1974

Se suspenden los ensayos clínicos debido a la falta de eficacia

1979

Se determina el mecanismo de acción: promueve y estabiliza la formación de microtubulos

1983-84

Se llevan a cabo los ensayos clínicos en Fase I

1985-86

Se llevan a cabo los ensayos clínicos en Fase II para cáncer de ovarios

1988-90

Se obtiene por semisíntesis

1992

Se aprueba en un tiempo muy corto para uso clínico en cáncer de ovario

1994

Se aprueba para uso clínico en cáncer de mama

1997

Se aprueba para uso clínico en el sarcoma de Kaposi

1999

Se aprueba para uso clínico de taxol/cisplatino para cáncer de pulmón

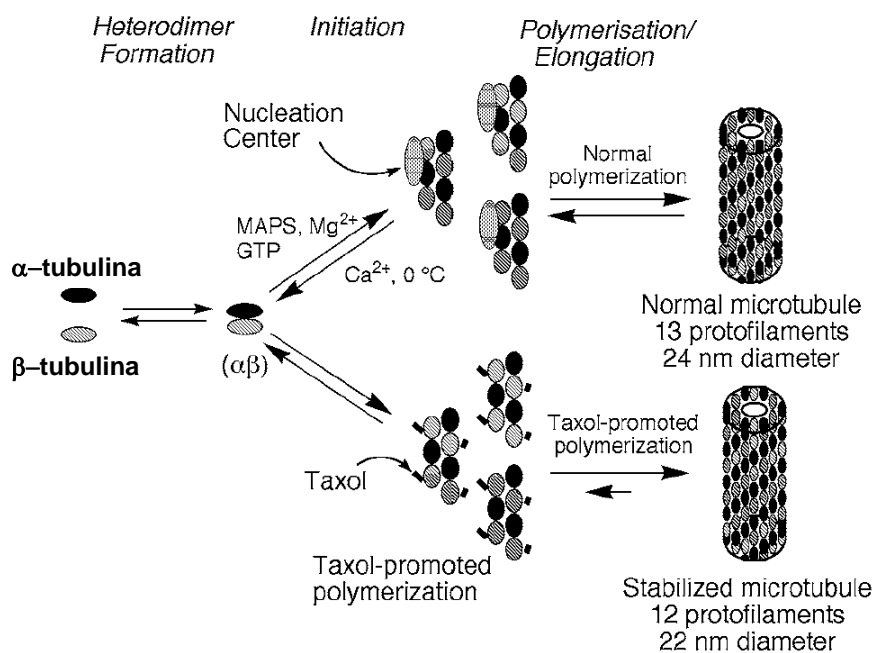
Taxol: descubrimiento



Taxus brevifolia

Taxol: mecanismo de acción

El Taxol promueve el ensamblaje de las proteínas α - y β -tubulina para formar los microtubulos inhibiendo la dinámica microtubular



- Cuando GTP se une a tubulina, promueve la polimerización

- Cuando GTP unida a la β -tubulina se hidroliza a GDP, el dimero se despolimeriza debido a su disminución de afinidad

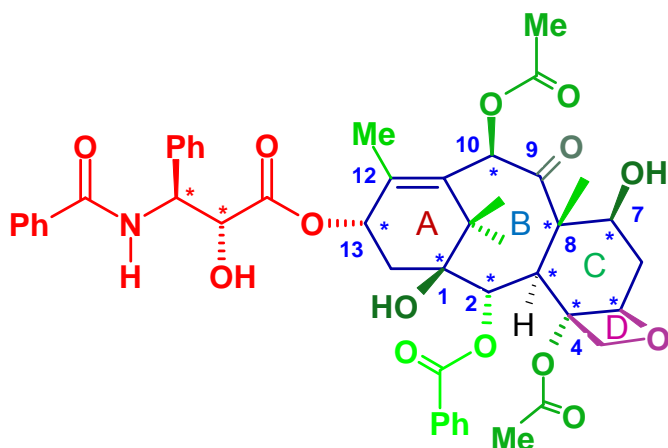
- GDP-tubulina despolimeriza en el extremo (-) del microtubulo; GTP-tubulina se une al extremo (+)

- Cuando el microtubulo se cierra en un extremo (p.e. huso mitotico) este proceso solo tiene lugar en uno de los extremos provocando un rápido desmoronamiento de la estructura o elongacion (inestabilidad dinámica)

- **Taxol inhibe la dinámica microtubular, inhibe la división celular y produce muerte celular por apoptosis**

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Taxol: estructura



El anillo A adopta en el taxol una conformación bote; el B está en conformación silla-bote y C en conformación sobre distorsionado debido a la tensión que introduce el anillo D de oxetano

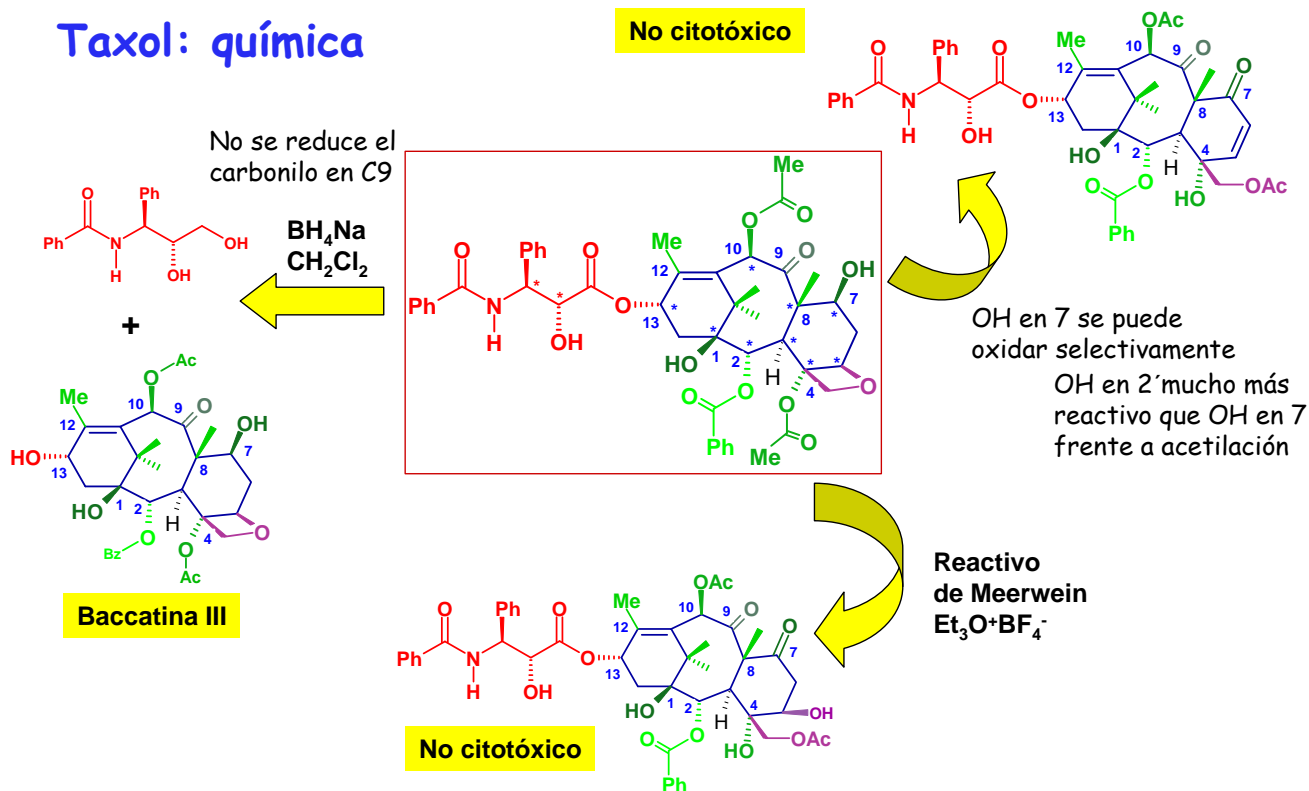
El Taxol es el taxano diterpenoide tetraciclico más conocido de una familia de más de 200 miembros la mayoría de los cuales tiene un esqueleto de [9.3.1.0] pentadeceno

El taxol es una molécula quiral y posee 10 centros estereogénicos lo que implica que el número de isómeros posibles es 2^{10}

M. C. Wani, H. L. Taylor, Monroe E. Wall, Philip Coggon, Andrew T. McPhail, Plant Antitumor Alkaloids. The isolation and Structure of Taxol a novel antileukemic and antitumor Agent from *Taxus brevifolia* *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93 (9), pp 2325–2327

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

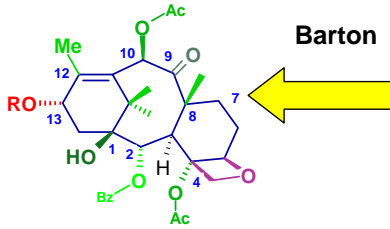
Taxol: química



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

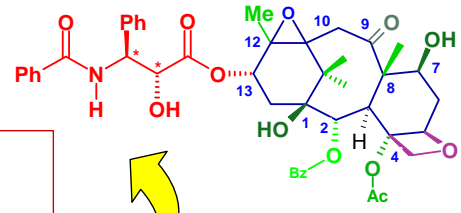
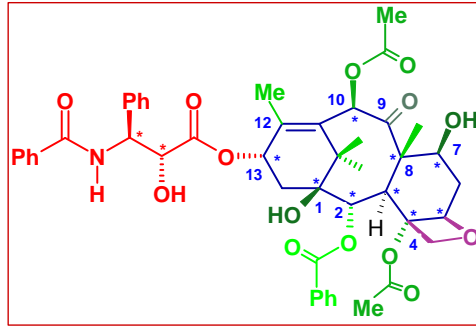
Taxol: química

Se puede desoxigenar selectivamente en C7

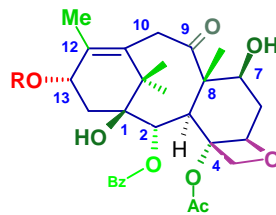


Similar citotoxicidad al Taxol en HTC116

- Más activo que taxol frente a tubulina
- Menos citotóxico en B16



Reactivo de Barton o Sml_2



23/11/2010

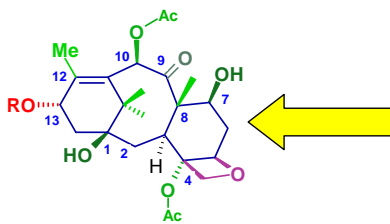
Juan José Vaquero

43

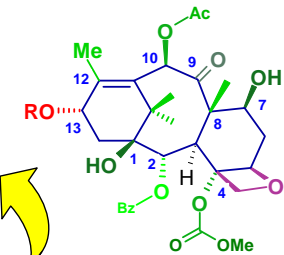
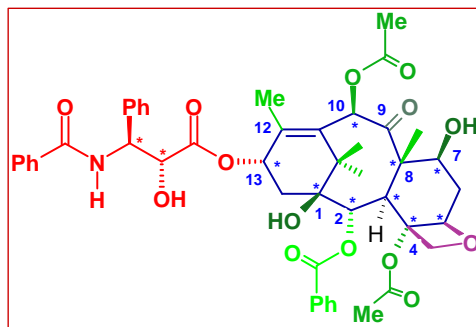
LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Taxol: química

El benzoato en C2 o grupo similar es necesario



- Carbonato en C4 más activo que taxol



No se puede desoxigenar selectivamente en C1. El derivado desoxigenado se puede preparar a partir de Baccatina VI

23/11/2010

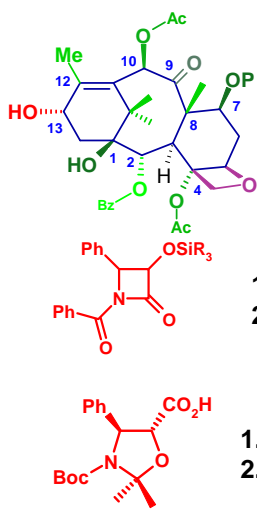
Juan José Vaquero

44

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Taxol: química

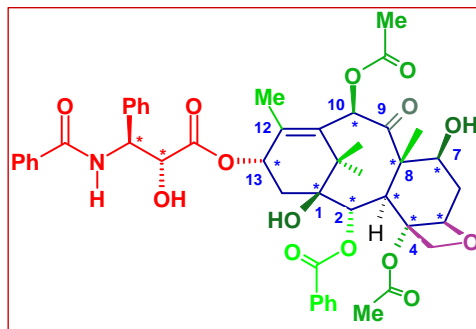
La cadena lateral del taxol se ha preparado por varias rutas. Se han obtenido varios análogos modificando la cadena lateral con resultados diversos



1.n-BuLi
2.HF/Py

1.DCC/DMAP
2.HCO₂H

•Carbonato en C4 más activo que taxol



El 4-desacetotaxol es mucho menos activo que taxol

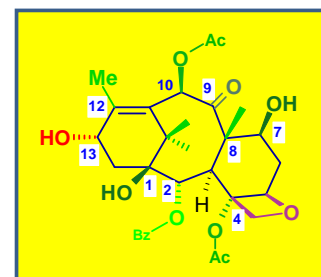
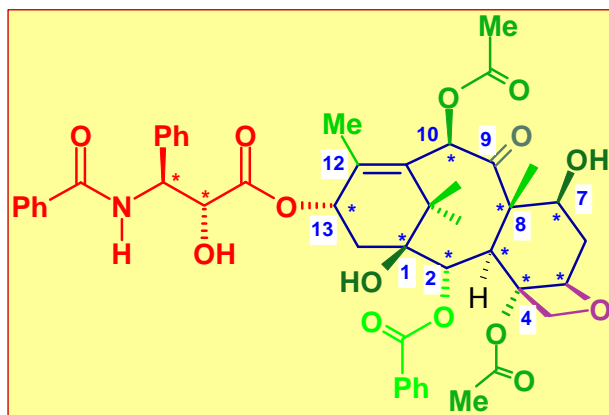
No se puede desoxigenar selectivamente en C1. El derivado desoxigenado se puede preparar a partir de Baccatina VI

Menos activo y citotóxico que Taxol

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

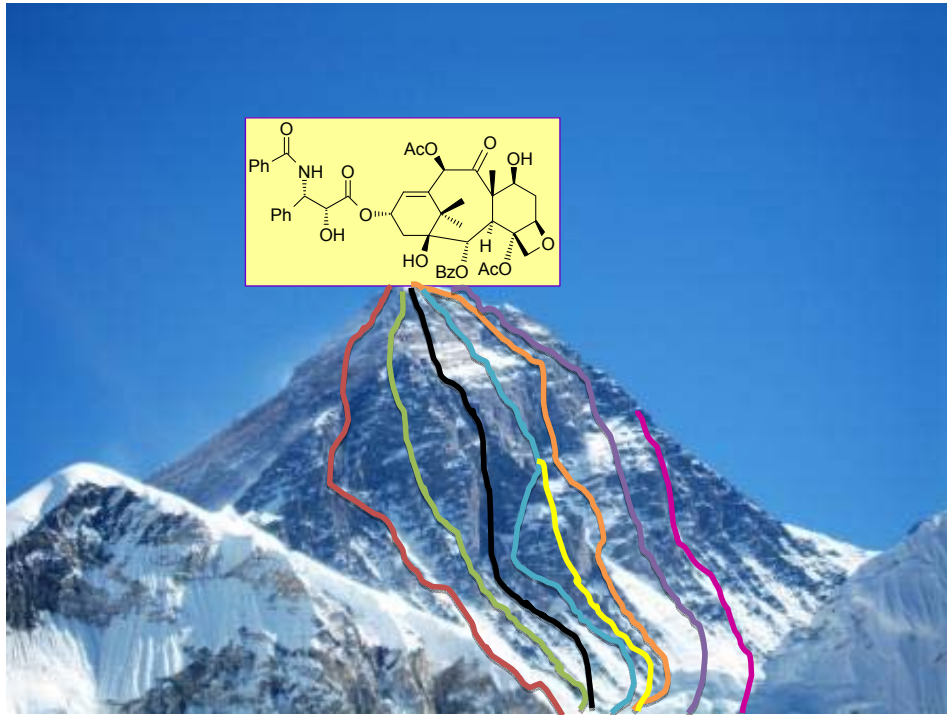
Taxol: Síntesis total

- Se han descrito 6 síntesis totales desde 1994 hasta la fecha
- Como la **Baccatina III** se puede convertir en Taxol uniéndole la cadena lateral la Baccatina ha sido un objetivo sintético de interés
- La primera síntesis total se publica en 1994 por Holton y al año siguiente se publica la de Nicolau. La última aparece en 2000



Baccatina III

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS



Holton (1994)

Nicolau (1995)

Danishesky (1996)

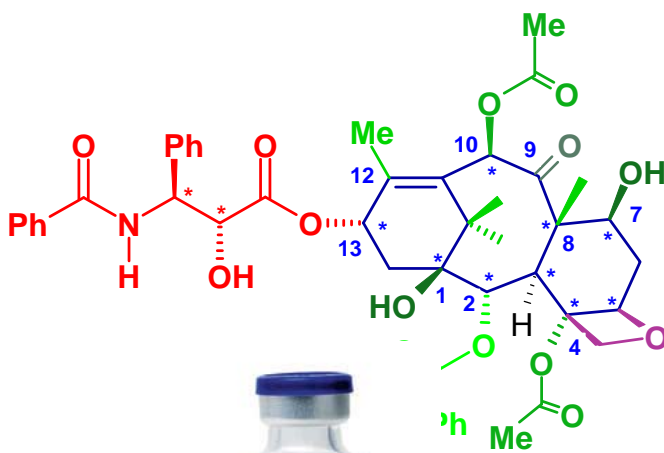
Wender (1997)

Kuwayima (2000)

Mukaiyama (1999)

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

Taxol: hemisíntesis



LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

MERCADO FARMACEUTICO 10 "BLOCKBUSTERS" (2008)

	FARMACO	COMPAÑIA	INDICACION	VENTAS 2007-8 (1000M\$)	% CREC.
1	Atorvastatina	Pfizer	Hipercolesterolemia	13,8	-2,1 ↓
2	Clopidogrel	Bristol-Myers Squibb	Arterioesclerosis	8,3	33,4 ↑
3	Esomeprazol	AstraZeneca	Ulcera gastrica	7,7	7,5 ↑
4	Fluticasona & Salmeterol	GlaxoSmithKline	Asma	7,5	7,4 ↑
5	Etanercept	Amgen	Artritis reumatoide	5,6	11,9 ↑
6	Quetiapina	AstraZeneca	Esquizofrenia	5,1	17,9 ↑
7	Olanzapina	Ely Lilly & Co	Esquizofrenia	5,1	-1,2 ↓
8	Risperidona	Johnson & Johnson	Esquizofrenia	5,0	0,8 ↑
9	Infliximab	Centocor	Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide	4,7	15,7 ↑
10	Montelukast	Merck & Co.	Asma, alergia	4,6	8,7 ↑
	TOP 10			67,4	8,3

S. Ainsworth, *Chem. & Eng. News*, 1 Dec. 2008, pag 15 (cedida Prof. Julio Alvarez-Builla)

LA QUIMICA Y LA SALUD. MEDICAMENTOS

FARMACOS INNOVADORES REQUIEREN DESARROLLOS MUY CAROS Y ARRIESGADOS (TENDENCIA DECRECIENTE EN EL MERCADO)

FARMACOS INNOVADORES SOLO AL ALCANCE DE LAS GRANDES MULTINACIONALES

EMPRESAS PEQUEÑAS CONCENTRADAS EN GENERICOS

“LOS MEDICAMENTOS SON CAROS..... PERO CADA DÓLAR GASTADO EN MEDICAMENTOS AHORRA SEIS DOLARES EN COSTES HOSPITALARIOS”

MEDICINA CELULAR vs MEDICINA MOLECULAR ?