

consecuencias en relación al fármaco, así como algunas de las aproximaciones químicas más habituales para el diseño de fármacos biorreversibles. En los capítulos 6 a 9 se pretende dar una visión general de las técnicas más empleadas en el diseño de fármacos, como el diseño racional, la farmacomodulación o las técnicas de QSAR. En los siguientes capítulos se describen de forma sistemática las distintas familias de fármacos. La originalidad de esta obra radica, en parte, en la ordenación de dichas familias según un criterio bioquímico en vez del farmacológico más clásico. Así, se describen los fármacos relacionados con los neurotransmisores y la transmisión nerviosa, los fármacos relacionados con las neurohormonas, las hormonas, los metabolitos del ácido araquidónico y los inhibidores enzimáticos, para acabar con los fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos y su biosíntesis.

Por último, no queríamos dejar de mencionar que este trabajo ha sido el fruto de varios años de la experiencia docente adquirida en esta materia por parte de dos de los autores, así como del entusiasmo y la dedicación con que los Profesores Don Ricardo Granados Jarque y Don David Mauleón Casellas contribuyeron a la implantación de la Química Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. A ellos dedicamos esta obra, que esperamos sirva de ayuda a los que se inician en el estudio de esta materia y sea acogida favorablemente por la comunidad universitaria.

LOS AUTORES

1

Aspectos generales de la Química Terapéutica

1.1. FARMACIA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA

La Farmacia, como ciencia aplicada, puede considerarse la Ciencia del Medicamento, tanto en su aspecto de descubrimiento y preparación, como en el de su manejo, evaluación, control, dispensación, empleo y vigilancia. Un contenido tan amplio exige una firme base de conocimientos, tanto físicos como biológicos, en estrecha correlación.

El principio activo de un medicamento es el *fármaco*, compuesto químico de estructura bien definida con utilidad terapéutica o de diagnóstico. Su asociación con todos aquellos componentes necesarios para proporcionar una forma de dosificación adecuada da lugar al *medicamento*.

En este contexto, la Química Terapéutica tiene como objetivo el estudio químico de los fármacos, tratando de elucidar la relación existente entre su estructura, sus propiedades químicas y su respuesta biológica, con el fin último de proporcionar los conocimientos necesarios para la creación de nuevos fármacos.

Dado que la mayor parte de los fármacos son de naturaleza orgánica, la Química Terapéutica se fundamenta principalmente en el conocimiento de la Química Orgánica, si bien requiere un fuerte entronque biológico concretado en una sólida base de Bioquímica. Por otra parte, la Química Terapéutica se nutre también de otras materias, como son la Farmacognosia, que estudia los *productos naturales* (Capítulo 6) como fuente de nuevos principios activos, la Farmacología, que permite establecer modelos experimentales para la evaluación de nuevos compuestos activos, y la Farmacología Molecular, que trata de explicar los efectos biológicos a escala molecular, interpretando los fenómenos relacionados con la asociación entre un fármaco y las biomoléculas que desencadenan su acción, todo ello desde el punto de vista de las propiedades es-

tructurales y fisicoquímicas. Finalmente, otras fuentes de información para la Química Terapéutica son la Microbiología, tanto en lo referente a la acción de los fármacos que combaten a los microorganismos como en el descubrimiento de nuevos compuestos de origen fermentativo, y la Toxicología, en lo referente al estudio de las transformaciones metabólicas de los fármacos y al estudio de sus efectos farmacológicos (Figura 1.1).

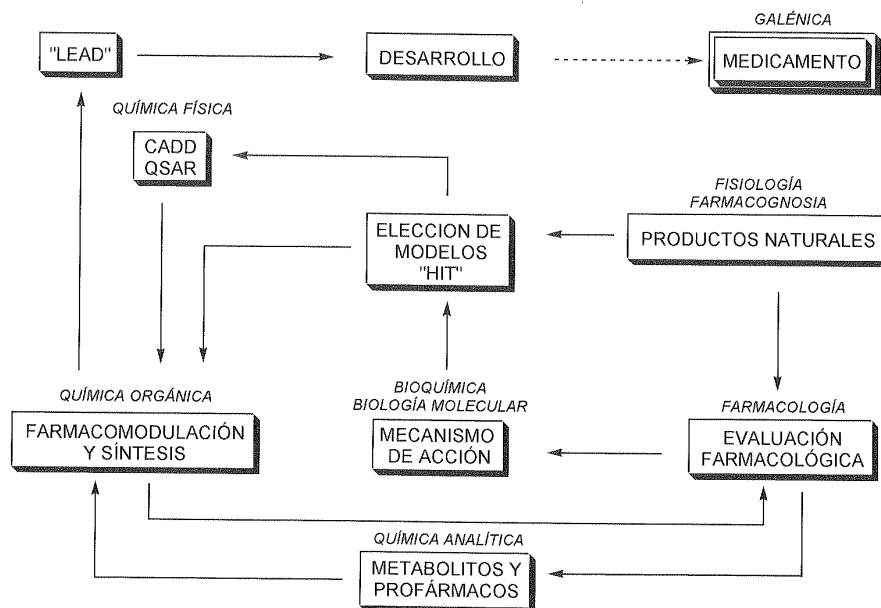


Figura 1.1. Interrelación de las diversas disciplinas que inciden sobre la Química Terapéutica.

En general, la consecución de los objetivos propuestos en Química Terapéutica requiere tres etapas clave:

a) *El descubrimiento*. Consistente en la identificación de nuevos principios activos, generalmente llamados *cabezas de serie*. Estos compuestos pueden proceder tanto de la química orgánica de síntesis, como de fuentes naturales o de procesos biotecnológicos.

b) *La optimización*. Consiste fundamentalmente en la modificación química del compuesto cabeza de serie con objeto de aumentar su potencia o su selectividad, o bien disminuir su toxicidad.

c) *El desarrollo*. Consistente en una optimización de los procesos que permitan la obtención del fármaco en grandes cantidades, así como la optimización de sus propiedades farmacocinéticas o galénicas, de forma que resulten más adecuadas para su uso terapéutico.

1.2. ALCANCE DE LA QUÍMICA TERAPÉUTICA

Aunque, en sus orígenes, la Química Terapéutica se centró fundamentalmente en las modificaciones químicas simples de moléculas de origen natural, las tendencias actuales están orientadas hacia el estudio de las interacciones de los fármacos con sus estructuras diana a nivel molecular. Ello ha sido debido, fundamentalmente, a la mayor sofisticación estructural de los compuestos cabeza de serie, que puede atribuirse, al menos en parte, al desarrollo experimentado por la Química Orgánica durante las últimas décadas. En este contexto, merecen una especial consideración el desarrollo de nuevos métodos sintéticos estereoselectivos, procesos sintéticos automatizados, métodos cromatográficos de elevada resolución (tanto analíticos como preparativos) y métodos de análisis estructural (resonancia magnética multinuclear de alta resolución, difracción de rayos X, etc.), entre otros logros. Por otra parte, el desarrollo de la Biología Molecular y de la Ingeniería Genética ha permitido el estudio detallado de muchas de las moléculas diana en la acción de los fármacos, tales como enzimas, receptores de membrana y ácidos nucleicos. En muchos casos se han llegado a determinar las características tridimensionales del centro activo sobre el que ejercen su acción algunos de los fármacos conocidos. Por esta razón, en la actualidad, una parte del diseño de nuevos fármacos se basa en los resultados de modelización tridimensional derivados del estudio de la interacción fármaco-receptor.

Puesto que, desde un punto de vista amplio, uno de los objetivos de la Química Terapéutica es el de contribuir a la optimización de los fármacos conocidos, no podrán ignorarse los aspectos fundamentales relacionados con la forma farmacéutica empleada en su administración, el medicamento, así como el curso que este pueda seguir en su paso por el organismo. En consecuencia, la mera actividad de un fármaco sobre una molécula diana, determinada mediante ensayos bioquímicos, no es suficiente para garantizar la aplicación clínica del mismo, ya que hay que tener en cuenta diversas fases en la acción global de un medicamento (Figura 1.2).

a) *Fase farmacéutica*. Comprende las etapas que median desde la administración del medicamento hasta la entrada del fármaco en el medio fisiológico. A este nivel es importante la forma de administración y la vía empleadas, así como los procesos fisicoquímicos (disgregación de la forma farmacéutica, disolución del fármaco, etc.) que condicionan el proceso de *liberación* del fármaco y que dan lugar a lo que se entiende globalmente como *disponibilidad farmacéutica*. Aunque estos aspectos son de incuestionable importancia en lo referente a la eficacia y a la utilidad terapéutica de un medicamento, no los trataremos en este texto, ya que constituyen el núcleo esencial de otras materias más especializadas como la Farmacia Galénica y la Biofarmacia.

b) *Fase farmacocinética*. Comprende los procesos de *absorción* y *distribución* en el organismo, durante los cuales el fármaco queda expuesto además

FASES EN LA ACCIÓN DE UN MEDICAMENTO

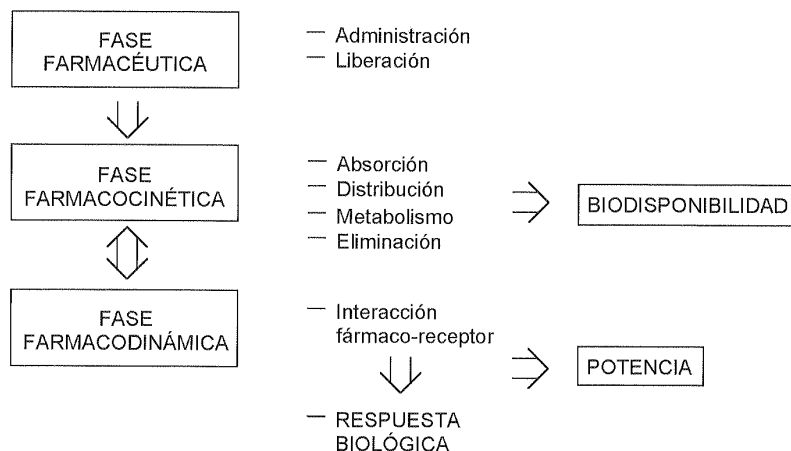


Figura 1.2. Fases en la acción de un medicamento.

a los efectos del *metabolismo*. Por último, tiene lugar la *eliminación* del fármaco así como la de sus metabolitos. Para estos pueden esperarse acciones farmacológicas diferenciadas de las del fármaco original, sin descartar posibles efectos tóxicos que deberán ser evaluados minuciosamente. El conjunto de estos procesos determina la llamada *biodisponibilidad*. Aunque el principal objetivo de la Química Terapéutica consiste en la obtención de nuevos compuestos que den lugar al máximo efecto biológico, gran parte de los esfuerzos deberán dirigirse además a la optimización de la biodisponibilidad, así como a la reducción de la posible toxicidad de los fármacos o la de sus metabolitos. En consecuencia, tanto la Toxicología como la Farmacocinética son disciplinas que pueden incidir directamente sobre la Química Terapéutica por su relación con estos procesos.

c) *Fase farmacodinámica*. Comprende la interacción del fármaco con su centro receptor, que desencadena la respuesta biológica a través de una serie de procesos bioquímicos.

Un ejemplo ilustrativo de lo expuesto lo constituye el ácido acetilsalicílico (Figura 1.3), fármaco de extensa aplicación como analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, al que se le aplican una serie de modificaciones previas que mejoran su absorción y neutralizan sus propiedades ulcerativas.

Se ha demostrado que la disolución gastrointestinal del ácido acetilsalicílico es la etapa más lenta de la fase farmacéutica y, por tanto, determinante de su velocidad de absorción. Por consiguiente, para las formas de absorción oral se

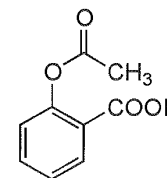


Figura 1.3. Ácido acetilsalicílico.

requerirá la micronización de su forma cristalina hasta un polvo ultrafino de elevada velocidad de disolución, o bien una combinación galénica con antiácidos o sustancias tampón, a fin de formar localmente salicilatos solubles. Si se desea evitar la vía oral, se requiere la combinación del ácido acetilsalicílico con un compuesto débilmente básico y soluble, como el aminoácido lisina. En todos los casos, se incluye el principio activo en una forma galénica apta para su administración (medicamento), cuyas características (cápsula, comprimido, formulación efervescente, tamaño de partícula, compresión, etc.) determinan la concentración plasmática, el tiempo requerido para alcanzarla y, por tanto, su eficacia terapéutica. En este aspecto de la biodisponibilidad existen, además de los recursos galénicos, recursos de tipo químico. Así, el cambio del resto acilo en el ácido acetilsalicílico o la incorporación de sustituyentes en el anillo aromático, pueden modificar considerablemente sus propiedades fisicoquímicas, alterando la velocidad de disolución, de paso a través de las membranas lipídicas o de eliminación. Así pues, podemos concluir que un cambio químico en la molécula de un fármaco afecta simultáneamente a todas las fases de su acción y, aunque se efectúe con vistas a una optimización farmacodinámica, en muchas ocasiones es la absorción más eficaz o la mayor resistencia al metabolismo la que determina la superioridad de un nuevo compuesto sobre un modelo ya existente.