

El apasionante viaje del descubrimiento de fármacos

Carmen Gil, Ana Martínez

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC).

El proceso de descubrimiento de fármacos es un proceso largo y complejo que requiere, además de investigaciones en química y en biología, la realización de largos y costosos ensayos preclínicos y clínicos. En general se admite una duración de entre 14-16 años para que un fármaco llegue a las farmacias. La inversión estimada se calcula entre 1,5-2 millones de euros, siendo además un proceso de alto riesgo: solo 1 de cada 5.000 compuestos identificados en un laboratorio tendrían la posibilidad de llegar al paciente.

El camino para desarrollar un fármaco pasa por conocer a fondo una enfermedad, entender su patología a nivel molecular e identificar la diana farmacológica que la origina o es responsable de su sintomatología. Una vez seleccionada la diana sobre la que se quiere actuar, es preciso identificar prototipos ("hits") y optimizarlos a cabezas de serie ("leads") capaces de ejercer un efecto sobre dicha diana. El candidato así optimizado será objeto de una serie de ensayos preclínicos en diferentes especies animales con el fin de estudiar su seguridad y eficacia *in vivo*. Como paso previo a la realización de los ensayos clínicos que tienen lugar en humanos, es preciso llevar a cabo los estudios correspondientes al desarrollo preclínico regulatorio. Finalmente, una vez superados con éxito los diferentes ensayos clínicos, tiene lugar la aprobación por las autoridades competentes, EMA en Europa y FDA en Estados Unidos, para su comercialización y uso en la práctica clínica.

La química médica es una ciencia multidisciplinar que engloba diferentes aspectos de la química orgánica, farmacología, biología molecular, bioquímica o

bioinformática entre otras disciplinas y cuyo objetivo primordial es la búsqueda y descubrimiento de nuevos fármacos. Con el paso del tiempo, se han ido incorporando al proceso ciencias y metodologías nuevas con el objetivo de mejorarlo y hacerlo más rápido. Así, si en los años 50 el descubrimiento de fármacos estaba basado fundamentalmente en los principios de la síntesis orgánica y la farmacología, poco a poco los avances producidos en áreas científicas como la bioquímica, química orgánica-física, química computacional o biofísica, permitieron en los años 80 la aplicación del diseño de fármacos basado en la estructura. Los 90 vinieron marcados por el desarrollo de la biología molecular y ciencias genómicas que propiciaron el desarrollo de las técnicas de cribado de alto rendimiento (*High Throughput Screening*, HTS) y de la química combinatoria. En los comienzos del siglo XXI, la consideración temprana de las propiedades farmacocinéticas en el proceso de desarrollo de futuros fármacos y la aplicación de técnicas de cribado virtual fueron importantes. En los últimos años, se ha hecho necesaria la optimización multifactorial de los nuevos candidatos, donde no solo se mejora la potencia y la selectividad de estos compuestos, sino también otras propiedades importantes para su futuro desarrollo como fármaco. Hoy en día, no se entiende el descubrimiento de fármacos sin estar integrado en programas multidisciplinares (*Figura 1*).

SELECCIÓN Y VALIDACIÓN DE LA DIANA

Uno de los primeros pasos en el proceso del descubrimiento de fármacos es la selección de la diana tera- >>>

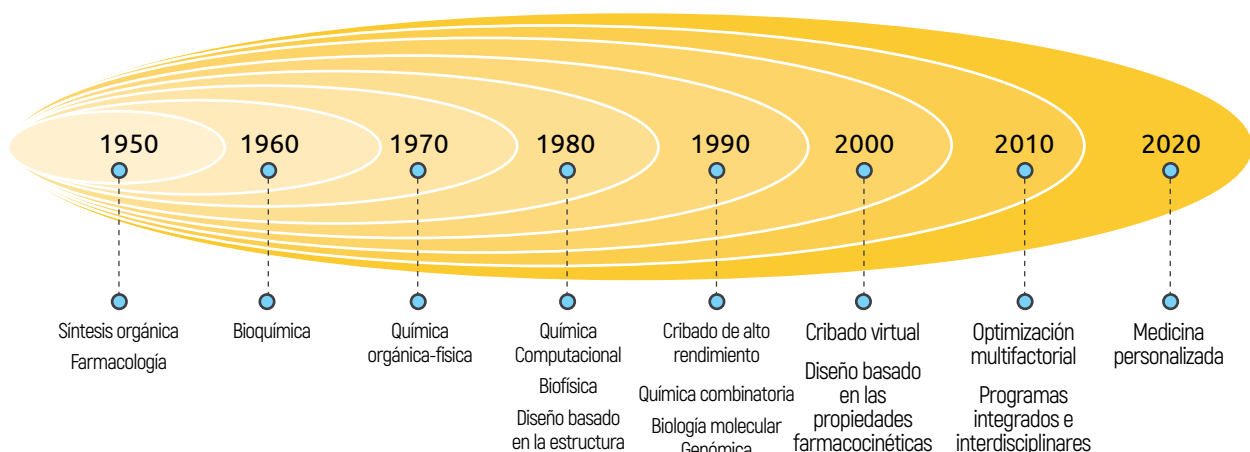


Figura 1

Impacto de los avances científicos en el proceso de búsqueda de nuevos fármacos.

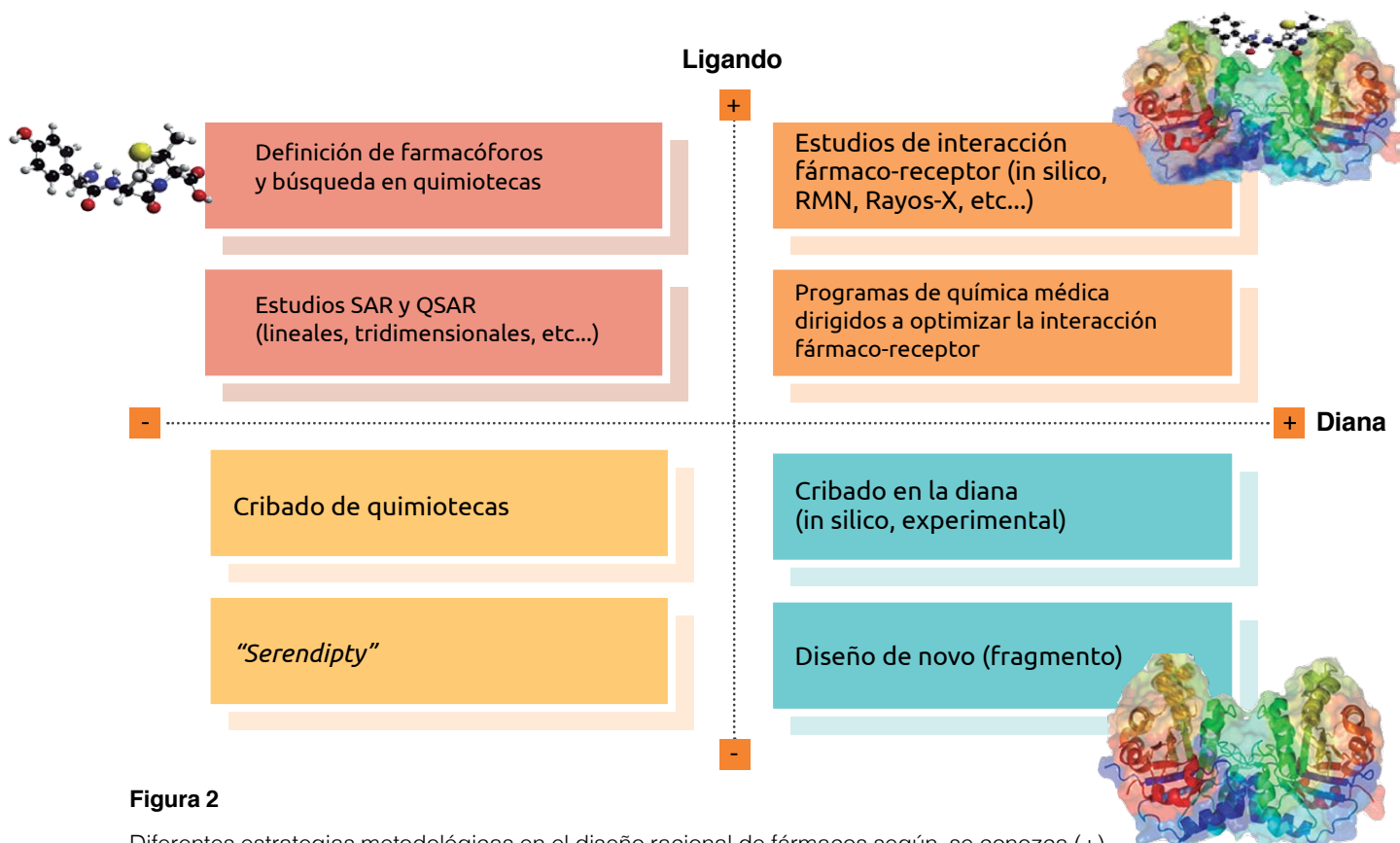


Figura 2

Diferentes estrategias metodológicas en el diseño racional de fármacos según se conozca (+) o no (-) la estructura tridimensional de ligandos y/o de la diana biológica en el que se quiere intervenir.

>>> péutica sobre la que se quiere actuar para tratar una determinada enfermedad.

Las dianas en las que actúan la mayoría de los medicamentos actuales, se han identificado analizando la fisiopatología de la enfermedad y/o el mecanismo de acción de medicamentos similares existentes en el mercado. Por ello es también importante conocer las enfermedades para las que hace falta tratamiento y su patología molecular. Entre las dianas terapéuticas conocidas, la mayoría son proteínas cuya acción va a estar regulada por los fármacos, normalmente pequeñas moléculas o péptidos. Estas proteínas pueden ser enzimas o formar canales iónicos o receptores de membrana. En todos los casos, el fármaco debe corregir su función anómala en la enfermedad. Además, también hay fármacos que actúan sobre los ácidos nucleicos. Algunos, pueden bloquear el proceso de traducción del ARNm y son los denominados fármacos antisentido. En este caso, el agente terapéutico son oligonucleótidos pequeños sintéticos, que se unen a secuencias concretas del ARNm impidiendo la traducción por los ribosomas y por tanto la formación de ciertas proteínas. Por otra parte, en el caso de la terapia génica, los agentes farmacológicos actuarían en este caso sobre la transcripción del ADN mediante la introducción de un gen funcional en la célula diana gracias al empleo de un vector adecuado.

Dado que la diana terapéutica está ligada al conocimiento de las causas de la enfermedad y de los procesos

fisiológicos y bioquímicos que se encuentran alterados durante el transcurso de la misma, el desarrollo de las ciencias genómicas, que ha permitido conocer el genoma humano completo, ha supuesto un avance en el conocimiento de la expresión y función de muchas proteínas, aumentado, por tanto, el conocimiento de las enfermedades a nivel genético. Este hecho supone un gran avance científico, puesto que permite determinar el lugar óptimo de intervención farmacológica e incluso podría ayudar a la personalización de las terapias.

IDENTIFICACIÓN Y OPTIMIZACIÓN DE PROTOTIPOS Y CABEZAS DE SERIE

Después de validar la diana sobre la que va a actuar el medicamento que se pretende descubrir, es preciso identificar, seleccionar y optimizar los prototipos (“hits”) y cabezas de serie (“leads”) que modifiquen la función de esa diana, para lo cual es posible emplear diferentes métodos (Figura 2). En los casos en los que se desconoce la estructura tridimensional (3D) de la diana sobre la que se quiere actuar y tampoco existen ligandos conocidos, el primer paso en esta búsqueda es la identificación de prototipos y/o cabezas de serie y comienza con la evaluación de la actividad biológica de diversas moléculas que supuestamente puedan modificar la función de la diana. Para ello, el primer paso es definir una cascada de cribado (“screening”) donde se establecen los estudios a realizar para la identificación y caracterización de las moléculas. Posteriormente, estos

compuestos se validan en un cribado experimental *in vitro* en la diana propuesta y en el modelo elegido para evaluar su potencia. Asimismo, también se procede a la evaluación de los compuestos activos en otras dianas farmacológicas para determinar su selectividad e identificar el compuesto cabeza de serie ideal. Actualmente, estos ensayos se pueden realizar mediante HTS a gran escala con equipos robotizados que evalúan centenares de miles de compuestos por semana permitiendo la optimización y automatización de la búsqueda de nuevos prototipos. Por otra parte, la posibilidad de ensayar un número muy grande de compuestos en un tiempo reducido propició el desarrollo de la química combinatoria capaz de proporcionar un gran número de compuestos en un tiempo relativamente corto y permitiendo la síntesis de colecciones de compuestos llamadas quimiotecas combinatorias que se han utilizado con éxito para la identificación y optimización de cabezas de serie.

Además del cribado experimental biológico como técnica para la identificación de fármacos, están las diferentes metodologías que pueden aplicarse en el diseño racional de fármacos y generar por tanto un fármaco nuevo. Estas, se basan en el conocimiento de la estructura 3D de la diana farmacológica y/o algunos de los ligandos que interactúan con ella, pudiendo presentarse diferentes situaciones. Por ejemplo, cuando se desconoce la estructura 3D de la diana, pero sin embargo si se conocen las estructuras 2D o 3D de ligandos de dicha diana, se puede recurrir a la determinación de farmacóforos o a los estudios de relación estructura-actividad cuantitativa (QSAR) entre otras herramientas quimioinformáticas.

La ordenación espacial de las características químicas mínimas que son reconocidas por el receptor y que son las responsables de la unión ligando-receptor se denomina farmacóforo. La determinación de estas características, así como de las distancias y ángulos de enlace entre ellas permite, por ejemplo, llevar a cabo búsquedas en bases de datos 3D de compuestos, con el fin de seleccionar aquellos que *a priori* cumplirán con los requisitos necesarios para poder actuar sobre una determinada diana. La confirmación final de la identificación del nuevo fármaco se realizará tras la evaluación experimental de la actividad biológica que corrobore la actividad predicha.

Los estudios QSAR permiten establecer una relación cuantitativa entre la actividad biológica y unos descriptores moleculares determinados de un conjunto de moléculas. Estas relaciones son de gran utilidad para la optimización de cabezas de serie.

Si nos encontramos en el caso opuesto, es decir, que se conozca la estructura 3D de la diana, pero no sea así para ningún ligando, se pueden aplicar diferentes metodologías como el diseño *de novo* o el cribado virtual de quimiotecas.

En el diseño *de novo*, se utilizan diferentes técnicas quimioinformáticas y/o experimentales (RMN, EM o Rayos X) junto con librerías de fragmentos, para ir identificando poco a poco pequeños fragmentos que interactúen con la zona deseada de la diana farmacológica. A partir de estos datos semilla, se puede ir creciendo la estructura de la molécula mediante la inclusión de otros agrupamientos químicos que aumenten la energía de interacción con la diana farmacológica y por tanto su actividad biológica.

Por otra parte, el cribado virtual permite el estudio de la interacción de miles de moléculas de una quimioteca y su diana farmacológica, seleccionando solo las más afines. El estudio de la actividad biológica experimental, validará la identificación de estos prototipos y/o cabezas de serie.

En el proceso de optimización de los prototipos además de las diferentes herramientas quimioinformáticas mencionadas, también se puede recurrir a la variación estructural basada en métodos clásicos de diseño de fármacos basado en el sustrato. La aplicación del concepto de bioisosterismo, la apertura y cierre de anillos o la modificación de cadenas laterales entre otras, han sido modificaciones empleadas tradicionalmente por los químicos médicos para la optimización de prototipos y que siguen siendo ampliamente utilizadas hoy en día. El hecho de partir de esqueletos privilegiados es decir esqueletos capaces de proporcionar ligandos efectivos frente a diferentes dianas es otra estrategia habitual en química médica, así como el desarrollo de pro-fármacos. En este último caso, se diseñan moléculas que de por sí son inactivas pero que en el organismo son capaces de transformarse en el fármaco activo.

Un prototipo y/o cabeza de serie, es un producto de cualquier origen, ya sea natural o sintético que presenta actividad en relación al objetivo terapéutico. Así, dentro de los fármacos de origen sintético, nos encontramos con aquellos que proceden de un diseño racional, como es el caso de la cimetidina, antihistamínico que actúa sobre los receptores H₂ de histamina y que se obtuvo a partir de un diseño basado en la estructura del ligando, en este caso, en la obtención de análogos de la histamina, sustrato natural de estos receptores.

Por otra parte, la naturaleza es una importantísima fuente de nuevos fármacos. De hecho, se estima que aproximadamente el 40% del total de nuevos fármacos es de origen natural y entre un 60-75% de los nuevos fármacos antineoplásicos y anti-infecciosos. Los productos naturales son estructuras químicas privilegiadas, sintetizadas por la propia naturaleza para actuar sobre las propias macromoléculas de los organismos. En la terapéutica actual, hay fármacos muy utilizados de origen natural, como por ejemplo la morfina aislada de las cápsulas de *Papaver somniferum*, la quinina que >>>

>>> procede de la corteza del árbol de la Quina (*Cinchona officinalis*) o el ácido acetilsalicílico que procede del ácido salicílico que a su vez se obtiene de la corteza del sauce (*Salix alba*). Dentro de los fármacos de origen natural nos encontramos no sólo con productos de origen vegetal, sino también con fármacos de origen microbiano como por ejemplo los antibióticos obtenidos a partir del hongo *Penicilium spp*, de organismos marinos como el antitumoral yondelis aislado de un tunicado (*Ecteinascidia turbinata*) o incluso de origen animal, como el analgésico epibatidina aislado de la piel de una rana del Ecuador (*Epipedobates tricolor*).

En cualquier caso, independiente de su origen, el descubrimiento de cabezas de serie se produce tras llevar a cabo un ensayo biológico determinado sobre un número determinado de productos.

Tras el desarrollo de la química combinatoria y del HTS se esperaba un aumento considerable del número de cabezas de serie encontrados. Sin embargo, estos no aumentaron tanto como se esperaba, debido en parte a la necesidad de hacer una preselección de los candidatos antes de llevar a cabo su síntesis. Para ello, resultan de gran utilidad las técnicas de cribado virtual que mediante diferentes herramientas informáticas permiten aplicar una serie de filtros para seleccionar candidatos (Figura 3). Entre los filtros empleados, cabe destacar la consideración de las propiedades farmacocinéticas relacionadas con la absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMETox) de los compuestos a sintetizar. También son muy útiles los filtros basados en la similitud con compuestos activos, el análisis de farmacóforos o los estudios de *docking* sobre la estructura 3D de la diana.

Finalmente, es importante comentar que también hay fármacos sintéticos descubiertos de manera accidental (“*serendipity*”) como el clordiazepóxido, producto inesperado de un proceso sintético descubierto por casualidad, cuyo descubrimiento dió lugar a la familia de las benzodiazepinas que desde su hallazgo han sido y son muy usadas en la práctica médica.

ESTUDIOS ADME Y DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Una vez identificado un compuesto capaz de actuar sobre la diana terapéutica seleccionada y modificada su estructura química con el fin de mejorar su actividad biológica, el paso siguiente será el desarrollo de los estudios ADME de farmacocinética y de tecnología farmacéutica, con el objetivo de que la molécula seleccionada tenga las propiedades adecuadas de un potencial candidato a fármaco (“*drug-like*”).

Si consideramos el proceso global de descubrimiento de fármacos en tiempo y dinero, se trata de un proceso largo y

sobre todo costoso, donde la inversión aumenta considerablemente con el comienzo de las fases de desarrollo clínico. Por ello, la industria farmacéutica analizando las causas que motivan la caída de candidatos a desarrollo, ha encontrado que en un 60% de los casos son por unas malas propiedades ADMETox. De ahí, que se haya visto como una necesidad actual el estudio y la optimización de estas propiedades en las etapas iniciales del desarrollo de fármacos.

Las llamadas propiedades tipo fármaco (“*drug-like*”) hacen referencia a las propiedades que deben presentar los potenciales candidatos a medicamento. Estas son, además de la potencia y la selectividad por la diana, las propiedades ADME, la estabilidad química, la compatibilidad para la formulación farmacéutica y un perfil de seguridad aceptable.

Christopher A. Lipinski estableció en 1997 sus conocidas reglas basadas en la observación de que la mayoría de los compuestos químicos utilizados como medicamentos son moléculas relativamente pequeñas y lipófilas. Si bien es cierto que estas reglas presentan hoy día muchas excepciones, tienen mucha importancia ya que fue la primera vez que se establecieron una serie de propiedades y características que deberían cumplir los candidatos a fármaco si querían llegar a serlo.

Dada la importancia que tienen las propiedades farmacocinéticas en el desarrollo de fármacos y con el fin de reducir en la medida de lo posible el número de candidatos que hay que eliminar de los ensayos clínicos por estos fallos, se han desarrollado múltiples modelos para predecir estas propiedades tanto *in vitro* como *in silico* y tratar así de disminuir en lo posible los ensayos *in vivo*.

La eficacia real, *in vivo*, de la terapia farmacológica está condicionada por la capacidad del fármaco de llegar al sitio de acción en las condiciones adecuadas. De ahí que sea muy importante tener en cuenta no solo las propiedades intrínsecas del fármaco como ya hemos visto, sino también las propias características fisiopatológicas de la enfermedad y el lugar donde tiene que actuar el fármaco. La elección de la forma farmacéutica de administración es también de gran importancia ya que la elección del vehículo adecuado permite modular tanto la farmacocinética como la farmacodinamia lo que permite optimizar los intervalos de dosificación y aumentar la eficacia terapéutica.

ESTUDIOS DE DESARROLLO PRECLÍNICO

Una vez que ya ha concluido la investigación preliminar descrita, donde se ha identificado un prototipo o cabeza de serie, que ha evolucionado tras diversos ciclos de optimización biológica, sintética y farmacocinética a ser un candidato a fármaco, es necesario llevar a cabo los estudios correspondientes al desarrollo preclínico regulatorio para poder pasar a las fases de desarrollo clínico, donde

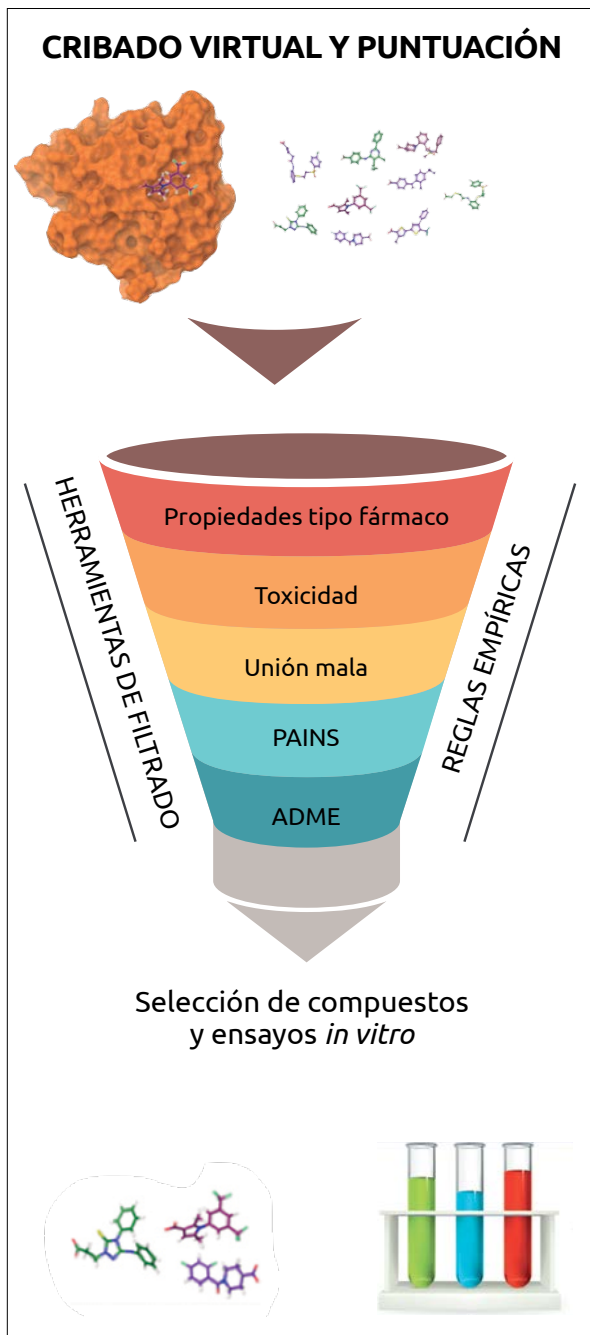


Figura 3

Descubrimiento de fármacos por cribado virtual.

nuestro candidato a fármaco se transformará en candidato a medicamento tras la administración del mismo en humanos. La autorización para dar este paso está reglamentada y depende de las autoridades sanitarias, en concreto de las agencias de regulación de los medicamentos. Los estudios requeridos por las mismas, e incluidos en las guías del Consejo internacional de armonización (*International Conference of Armonisation*, ICH), son comunes a todas ellas y constan del desarrollo químico y farmacéuti-

co (escalado del proceso sintético de obtención, análisis de impurezas, estabilidad del principio activo, fabricación de la forma farmacéutica, compatibilidad con los materiales de embalaje, estudios de estabilidad de la misma, etc.) y desarrollo toxicológico, que incluye estudios farmacológicos, toxicológicos y de ADME de la nueva molécula en al menos dos especies animales.

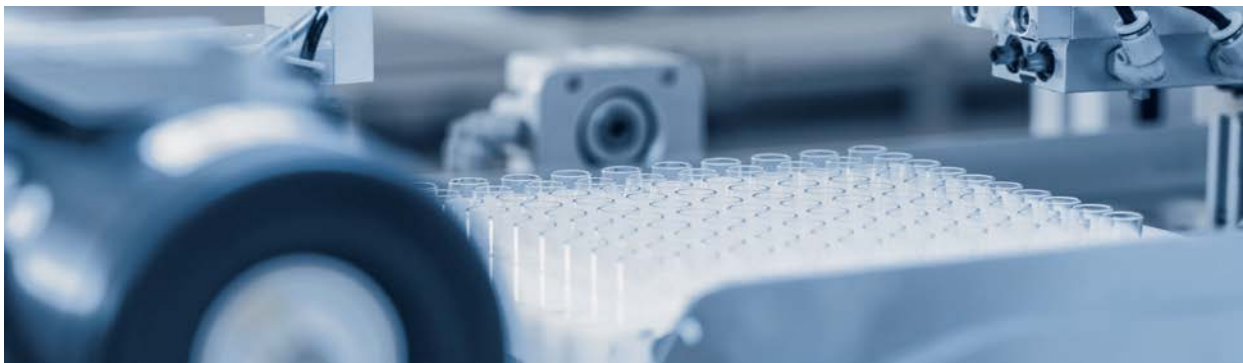
La finalidad de los estudios preclínicos es suministrar información, lo más completa posible sobre la seguridad del compuesto, para que las agencias reguladoras aprueben la realización de los ensayos clínicos en humanos, que constituyen la última etapa del desarrollo de un fármaco.

Durante el desarrollo químico se estudiarán y definirán los diferentes procesos para la producción del principio activo a escala industrial, controlando todas y cada una de las posibles variables del proceso de fabricación, así como identificando y cuantificando todas y cada una de las pequeñas impurezas que lo acompañen. También se llevarán a cabo estudios de estabilidad del principio activo en cámaras climatizadas y controladas considerando condiciones normales de presión y temperatura, así como también en condiciones forzadas de las mismas incluyendo el grado de humedad. Estos datos son claves para poder fijar la fecha de caducidad del principio activo en cada país que lo comercialice.

Simultáneamente, se inician los trabajos de desarrollo en tecnología farmacéutica, que son los que nos facilitarán el medicamento en su forma de administración comercial (comprimidos, dispersable, inyectables, parches, etc.). Es decir, la tecnología farmacéutica o desarrollo galénico, se centra en obtener la mejor forma para administrar nuestro fármaco o principio activo con los excipientes que lo acompañen para facilitar su absorción, distribución, metabolismo o excreción. Al igual que en el caso anterior, en esta etapa hay que definir tanto el proceso de fabricación del medicamento en sí mismo (principio activo más excipientes), como los estudios de estabilidad del medicamento en el mismo formato y embalaje en el que vaya a ser comercializado. De esta forma se controlan y evitan posibles interacciones del fármaco con el plástico, vidrio, aluminio, etc. de los envases comerciales que estarán en la farmacia.

Los estudios de estabilidad tanto de principio activo como de forma farmacéutica deben estar hechos al menos con una duración de tres años. Todos ellos deben estar además sometidos a normativa GMP (*Good Manufacturing Practice*), con un riguroso control de calidad y trazabilidad.

Adicionalmente, el conocido desarrollo preclínico tiene como objetivo mostrar la seguridad del fármaco y poder definir una dosis segura para los primeros estudios en humanos. Para ello es necesario demostrar la seguridad >>>



del mismo en dos especies animales, definiendo la dosis máxima tolerada en cada una de las especies, así como el órgano más afectado por la administración del nuevo fármaco. Las especies animales utilizadas en el desarrollo preclínico de un fármaco deben ser una de ellas de tipo roedor y otra no roedor. Entre los roedores, lo más habitual es trabajar con ratas o ratones, y entre los no roedores el perro es el más frecuente, aunque también pueden utilizarse monos, conejos, o mini cerdos. Durante los estudios toxicológicos regulatorios, los animales tienen que ser tratados con el mismo principio activo, que se vaya a administrar al hombre. La duración del tratamiento en animales va a estar en función del ensayo clínico en humanos que se quiera realizar. No es lo mismo un desarrollo preclínico para un fármaco de administración aguda, que el desarrollo para un fármaco de administración crónica. En todos los casos, el tratamiento en animales tiene que tener una duración suficiente para garantizar la seguridad de los ensayos en humanos. Por ejemplo, para un estudio de 15 días en humanos, hay que llevar a cabo un estudio de 28 días en animales, y observar que ocurre durante los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento. Si queremos diseñar un estudio de seis meses con pacientes, tendremos que disponer de datos de seguridad en animales superiores a los 12 meses.

En esta etapa hay que tener en cuenta el sexo de los animales estudiados y así, por ejemplo, si no se llevan a cabo estudios de fertilidad, reproducción y teratogenia con animales, no se podrán incluir en los ensayos clínicos del fármaco en estudio mujeres en edad fértil. El desarrollo preclínico es muy costoso y no es el mismo para iniciar los estudios de fase clínica I, normalmente más cortos y limitados en la gran mayoría de los casos a dos semanas de duración, que los de fase clínica II o III, que tienen una duración de meses e incluso de años, por lo que hay que diseñar estudios preclínicos adicionales y requeridos por la autoridad regulatoria para estas fases del desarrollo de un fármaco.

CONCLUSIONES

La química médica tiene como objetivo la identificación y el desarrollo de fármacos hasta las fases clínicas del mismo y para ello emplea todos los medios y avances de que dispone. Se trata por tanto de una ciencia viva, multidisciplinar en continuo desarrollo y que ha sido capaz de ir

incorporando los avances producidos en campos científicos tan diversos como la química, bioquímica, farmacología, biología molecular, genética, tecnología farmacéutica, bioinformática, medicina, físico-química, matemáticas etc. para lograr su objetivo: proporcionar a la sociedad nuevos fármacos capaces de curar enfermedades.

Hasta hace relativamente poco tiempo, el proceso de I+D (investigación y desarrollo) de fármacos ha sido lineal y las etapas de este proceso han estado muy compartimentalizadas: el equipo de investigación básico obtenía moléculas con interesantes propiedades farmacológicas, los del equipo de desarrollo tenían que confirmar su seguridad y tolerabilidad, etc. Sin embargo, hoy día hay una mayor interacción entre los diferentes grupos que trabajan en el desarrollo de fármacos generando equipos integrados y multidisciplinarios, de tal forma que hay una mayor comunicación e intercambio de resultados resultado en un esquema más flexible y armónico generando resultados de alta calidad en un tiempo menor.

El descubrimiento de nuevos fármacos es una disciplina apasionante para todos los que trabajamos en ella, que obliga a estar en alerta continua no solo de los nuevos descubrimientos a nivel de fisiopatología básica sino también de las nuevas metodologías desarrolladas en multitud de áreas científicas y que puedan impactar en tiempo y seguridad de los resultados. Asimismo, todos los científicos de esta área tienen que tener un perfil multidisciplinar y una gran capacidad de trabajo en equipo. Solo de esta forma podremos cumplir nuestro objetivo: hacer la sociedad un poquito mejor impactando en la salud humana con nuevos medicamentos. ■

PARA LEER MÁS

- "General Perspective – The Future of Drug Discovery" del Comprehensive Medicinal Chemistry III, Ed. Elsevier. 2017, ISBN 978-0-12-803200-8.
- Swinney DC, Anthony J. "How were new medicines discovered?". *Nat Rev Drug Discov* 10 (2011) 507-19.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings". *Adv Drug Deliv Rev* 23 (1997) 3-25.
- Newman DJ, Cragg GM. "Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010". *J Nat Prod* 2012, 75 (2012) 311-35.