



Reposicionamiento de drogas-avances, alcances y oportunidades para el descubrimiento de nuevos fármacos

Jaime E Charris ¹.

¹Unidad de Síntesis de Medicamentos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 07 de Junio del 2023 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

LXXII CONVENCION ANUAL DE AsoVAC "Ciencia y Arte: dos caminos para el progreso."
Facultad de Ciencias de la UCV

INTRODUCCIÓN

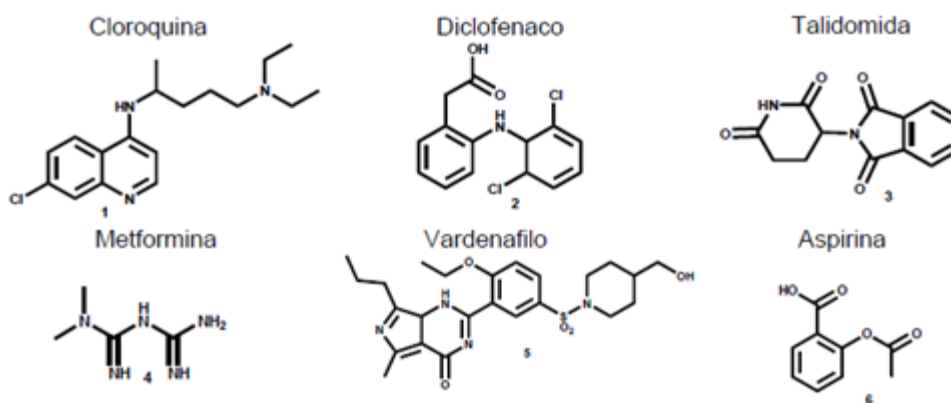
La introducción de un nuevo fármaco desde el concepto inicial (descubrimiento de fármaco de novo) es un proceso lento y costoso, se estima que tarda de 10 a 17 años y un costo por encima de mil millones de dólares. Además, del diseño y la producción, se hace necesaria una evaluación preclínica que es un proceso que permite concluir con la investigación básica, que involucra desde la determinación de impurezas, estabilidad, absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMETox) de la molécula en estudio.

Un paso clave en el desarrollo de fármacos es probar a través de ensayos clínicos la seguridad y eficacia en humanos que normalmente comprende cuatro fases. La fase I (3-18 meses), se evalúa la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética, y efectos farmacológicos medidos en un grupo reducido de voluntarios sanos. La fase II con un tiempo de duración estimado de (1-3 años), evalúa la efectividad, efectos colaterales y otros aspectos de seguridad, además, se clarifica la dosis en cientos de pacientes. La fase III permite conocer la eficacia y efectos adversos por períodos de tratamiento prolongado en varios cientos de pacientes en hospitales y clínicas, si la molécula supera estos estudios, se envía a los entes reguladores para su aprobación, el tiempo estimado se calcula entre 4 meses y 9 años. La fase IV es el período en el que el que la nueva molécula va al mercado.

Las estadísticas indican que por cada 5000 a 10000 moléculas sintetizadas sólo una llega al mercado.

El reposicionamiento de drogas también conocida como (reutilización, reperfilado, cambio de uso terapéutico, cambio de indicación, entre otros), se define como una estrategia para identificar nuevas aplicaciones para medicamentos aprobados o que son candidatos a medicamentos para uso clínico en una patología en particular. Es una estrategia que se hace cada vez más común, la gran ventaja de este enfoque es que la farmacocinética, farmacodinámica y los perfiles de toxicidad de las drogas ya han sido establecidos, lo cual reduce el tiempo y costo significativamente. Casi todas las drogas usadas en la terapia tienen el potencial de abordar más de un blanco, esto ha sido determinado gracias a los avances en la genómica, proteómica, la bioinformática, entre otras herramientas científicas.

Existen muchos ejemplos de reposicionamiento plasmados en la literatura, entre ellos podemos mencionar: la cloroquina, diclofenaco, talidomida, metformina, vardenafilo, aspirina, etc. (Fig. 1).



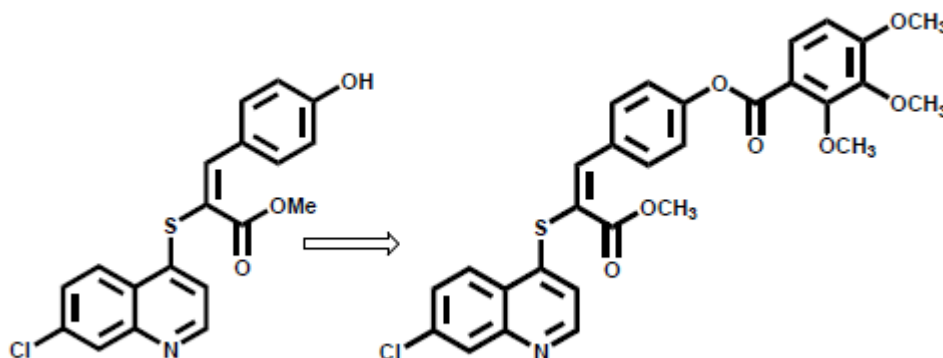
Por ejemplo, la cloroquina su uso primario es como antimalárico, uso potencial contra la amebiasis, artritis, lupus y tratamiento de cáncer de páncreas y mamas; el diclofenaco uso primario analgésicoantipirético, uso potencial tratamiento de gliomas, cáncer de piel; la talidomida uso primario náuseas matutinas en mujeres embarazadas, uso potencial tratamiento de cáncer de próstata, linfoma, leucemia; la metformina uso primario diabetes tipo II, uso potencial tratamiento de cáncer de próstata, mama, pulmón, endometrio, vejiga; el vardenafilo uso primario tratamiento de desórdenes cardiovasculares, uso potencial disfunción eréctil, gliomas; la aspirina uso primario analgésicoantipirético, uso potencial inhibidor de la agregación plaquetaria, prevención del carcinoma colorrectal.

Motivado a esas bondades que presenta esta herramienta a la comunidad científica que trabaja en el área, se abren oportunidades de financiamiento por entes reguladores como la Administración de alimentos y drogas de Estados Unidos de Norte América, la Agencia Europea del Medicamento, entre otros agentes reguladores.

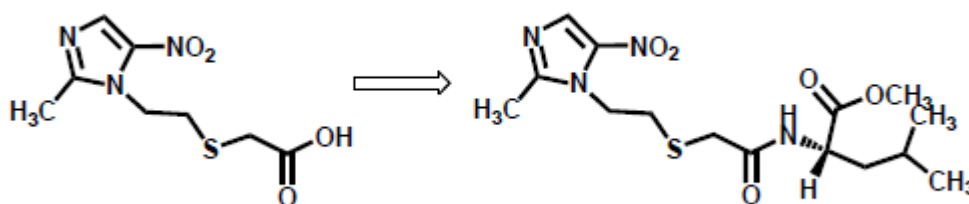
Es entonces que, desde hace quince (15) años en la Unidad de Síntesis de Medicamentos emprendimos varios proyectos dirigidos a emplear el reposicionamiento acompañado de la hibridación de moléculas para la búsqueda de viejas y nuevas entidades químicas destinadas al tratamiento de tres patologías que son de gran importancia a nivel mundial, regional y local, como lo son la malaria, leishmania y cáncer.

Como moléculas modelos hemos usado la cloroquina y el metronidazol, los estudios nos han permitido desarrollar cambios sutiles en el auxoforo de cada molécula, generándose resultados muy prometedores en las nuevas moléculas que las hace candidatas a un potencial uso para el tratamiento de las patologías antes mencionadas.

Para la cloroquina se han alcanzado modificaciones en la posición 4 de la cloroquina, donde el átomo de azufre ha jugado un papel importante en potenciar tanto el efecto antimalárico como anticáncer (Fig. 2).^{2,3}



Para el metronidazol, estas modificaciones han alcanzado un efecto potenciador de la actividad leishmanicida (Fig. 3).³



"The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug." Sir James Whyte Black, winner of the 1988 Nobel Prize in Medicine.

REFERENCIAS

1. Romina Armando, Diego Mengual, Daniel Gomez. New drugs are not enough drug repositioning in oncology: An update. Int. J. Oncol. 56, 651-68 (2020).

2. Juan R. Rodrigues, Jaime Charris, Rosa Ferrer, Neira Gamboa, Jorge Ángel, Bianca Nitzsche, Michael Hoepfner, Michael Lein, Klaus Jung, Claudia Abramjuk. Effect of quinolinyl acrylate derivatives on prostate cancer in vitro and in vivo. *Invest. New Drugs*. 30, 1426-1433 (2012).
3. Jesús Romero, María Acosta, Neira Gamboa, Michael Mijares, Juan De Sanctis, Jaime Charris. Optimization of antimalarial, and anticancer activities of (E)-methyl2-(7chloroquinolin-4-ylthio)-3-(4-hydroxyphenyl) acrylate. *Bioorg. Med. Chem.* 26,815-823 (2018).
4. Miguel Rodríguez, Joyce Gutiérrez, José Domínguez, Philippe Peixoto, Alexis Fernández, Noris Rodríguez, Denis Deffieux, Luis Rojas, Stéphane Quideau, Laurent Pouységu, Jaime Charris. Synthesis and leishmanicidal evaluation of sulfanyl and sulfonyl-tethered functionalized benzoate derivatives featuring a nitroimidazole moiety. *Arch. Pharm.* 353, e2000002 (2020).
5. Zuleima Blanco, Michael R. Mijares, Hegira Ramírez, Esteban Fernandez-Moreira, Henry J. Oviedo, Noris M. Rodríguez, Jaime E. Charris. In vitro evaluation and in vivo efficacy of nitroimidazole-sulfanyl ethyl derivatives against *Leishmania (V.) braziliensis* and *Leishmania (L.) mexicana*. *Parasitol. Res.* 120, 3307-3317 (2021).