



Universidad de Granada



La investigación de nuevos fármacos

Joaquín M. Campos Rosa

jmcampos@ugr.es

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

c/ Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada

Granada 18 de noviembre de 2015, 19:30 h

Palacio de la Madraza, Sala Caballeros XXIV

Universidad de Granada

La investigación de fármacos es.....



como la búsqueda de una aguja en un pajar
Almires en la Provenza (van Gogh, 1888)

El sugerente mundo del proceso de descubrimiento de un fármaco



5.5 años

Identificación de un nuevo principio activo

Diseño y síntesis de moléculas activas

Ensayos in vitro y con animales

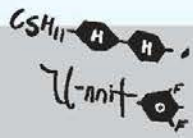
Solicitud de estudios clínicos ante autoridades y agencias reguladoras

1

2

3

4



FASE PRECLÍNICA

FASE CLÍNICA

Desarrollo de un medicamento



11

Pierde la patente y se convierten en Medicamentos Genéricos

+ 10 años
Genéricos

Total 15-20 años

10

Lanzamiento y comercialización

9

Revisión y aprobación del medicamento por el organismo regulador

8

Solicitud a los organismos estatales para sacar producto al mercado

7

Fase III Estudios masivos en pacientes 1000-3000

6

Fase II Estudios en pacientes 100-500

5

Fase I Estudios voluntarios sanos 2-100

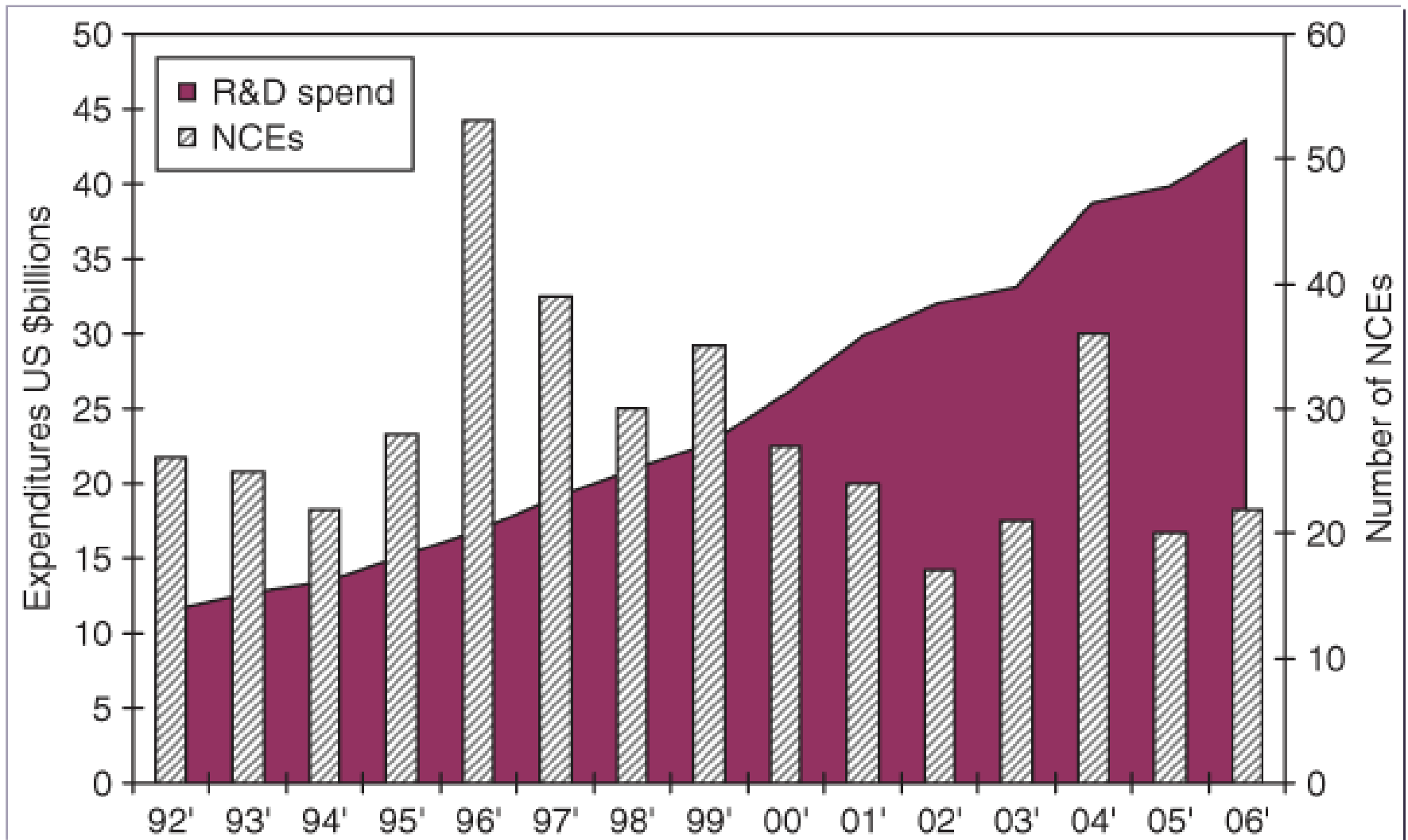
2.5 años

3 años

2 años

1.5 años

Number of new chemical entities (NCEs) in relation to research and development (R&D) spending (1992–2006). Source: the US Food and Drug Administration



COSTE I + D DE UN FÁRMACO

1 FÁRMACO 800 M€

1 FÁRMACO = 3 AIRBUS a380



COSTE I + D DE UN FÁRMACO

1 FÁRMACO 800 M€

1 FÁRMACO = 7 GUGGENHEIMS



ETAPAS EN EL DESARROLLO DE UN FÁRMACO

- Antes de su puesta en el mercado, todo nuevo fármaco debe probar su **eficacia** y su **seguridad**
 - Organismos como la EMEA o la FDA se encargan de establecer los procedimientos de pruebas de fármacos y de velar por su aplicación
 - Una vez que un fármaco se considera prometedor, pasa a la fase de **investigación pre-clínica**, donde se analiza *in vitro* (es decir, en cultivos celulares) y a continuación *in vivo* en animales de laboratorio
- Si el medicamento pasa con éxito la fase de pruebas pre-clínicas, entra en fase de **investigación clínica**

ETAPAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS (fase I)

Las pruebas de fármacos en el hombre se subdividen en **4 fases**

- La **fase I** es la primera administración del fármaco en el ser humano

- En general, no sirve para probar la eficacia del fármaco, sino para evaluar su acción sobre el **metabolismo humano**, su **farmacocinética** (es decir, la rapidez con que el fármaco es absorbido, distribuido, metabolizado y excretado por el cuerpo humano), su **dosificación** y sus **efectos secundarios**

- La fase I se efectúa en general en **20-80 (menos de 100)**

- **voluntarios sanos**. Al principio

- se administran dosis pequeñas del fármaco, y luego se aumentan progresivamente

ETAPAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS (fase II)

- Los fármacos que pasan con éxito la primera fase de investigación clínica pasan a ensayos en **fase II**
 - Durante ésta, el fármaco se prueba en un **pequeño grupo de pacientes (varios cientos)** que sufren la enfermedad que se supone trata el fármaco
 - Se trata de una primera medida de la **eficacia**, pero sobre todo determinar **las mejores dosis y modos de distribución** (oral, intravenosa,...), y confirmar los resultados de las pruebas de la fase

ETAPAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS (fase III)

- La **fase III** es la fase de la investigación clínica en la que el fármaco se administra a un grupo mayor de pacientes (**varios miles de pacientes**)
- Tiene como objetivo confirmar a gran escala la **eficacia** y la **seguridad** del fármaco. Puede escalonarse en **varios años**
- Al finalizar esta fase, la firma farmacéutica transmite a la autoridad competente (EMA, FDA,..) la solicitud de autorización para su **puesta en el mercado**
- En función de los resultados de las fases I, II y III, ésta se acepta, deniega o se solicitan investigaciones complementarias

ETAPAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS (fase IV)

- Una vez que el fármaco está en el mercado, la firma farmacéutica puede lanzar, por propia iniciativa o a petición de la autoridad competente, un estudio de **fase IV**
- Éste permite probar al fármaco en una **población aún mayor** o en un **subgrupo específico**, evaluar los **efectos a largo plazo del medicamento** o incluso probarlo en **otras indicaciones**

THE CHRISTOPHER INGOLD LABORATORIES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY, UNIVERSITY COLLEGE LONDON



Cimetidina

- La cimetidina (Tagamet) fue aprobada en el Reino Unido en 1976 y en los EE UU por medio de la FDA a partir del 1 de enero de 1979
- La cimetidina fue la culminación de un proyecto investigador en Smith, Kline and French (SK&F; hoy GlaxoSmithKline, GSK) desarrollado por James W. Black (Premio Nobel en 1988), **C. Robin Ganellin**, y otros que desarrollaron un fármaco para suprimir la secreción ácida del estómago
- La cimetidina fue el primer fármaco que alcanzó los mil millones de dólares de ventas

**Nuestra experiencia en el desarrollo de fármacos
anticancerosos**

¿Cuáles son los objetivos de las terapias anti-cancerosas clásicas?

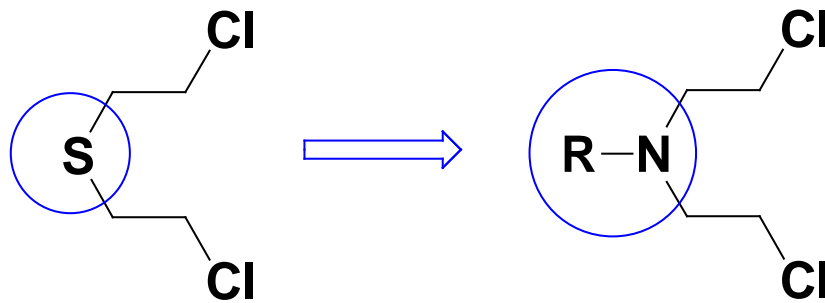
- Las terapias clásicas anti-cancerosas se dirigen hacia las células que se **dividen rápidamente**
- **Se dirigen al ADN**
 - Radiación ionizante
 - Quimioterapia
- **Muchos efectos secundarios**
 - Pérdida de pelo
 - Debilitamiento del sistema inmune
 - Problemas con el tracto GI

Serendipia o serendipidad

- “Facultad de hacer un descubrimiento o un hallazgo afortunado de manera accidental” Manuel Seco, *Diccionario del Español Actual*
- El reino de Serendip se cita en la historia de Simbad de Las Mil y una noches. La historia tiene lugar en el reino exótico y oriental (Serendip), denominación ancestral de la isla de Ceilán/Sri Lanka
- Los tres príncipes de Serendip (anónimo) debían viajar y solucionar problemas para saber gobernar su reino en el futuro. Sin embargo, cuando intentan solucionar los interrogantes que ellos mismos se habían cuestionado encuentran respuestas a otros problemas de mayor envergadura y que ni siquiera se habían planteado
- En 1754 Horace Walpole escucha el citado relato, e inventa el término *serendipity*

Mostazas nitrogenadas y quimioterapia del cáncer

- Una exposición accidental de las tropas al gas mostaza durante la II Guerra Mundial marcó el punto crítico en la lucha contra el cáncer
- Un barco aliado fue bombardeado en un puerto italiano y después de que el agente venenoso se diseminara en el agua, algunos combatientes se arrojaron al agua
- Muchos de estos pacientes manifestaron una gran reducción en el número de leucocitos
- Debido a que una disminución de leucocitos era síntoma de mejoría en ciertas leucemias, una modificación del gas mostaza se ensayó en pacientes con leucemia



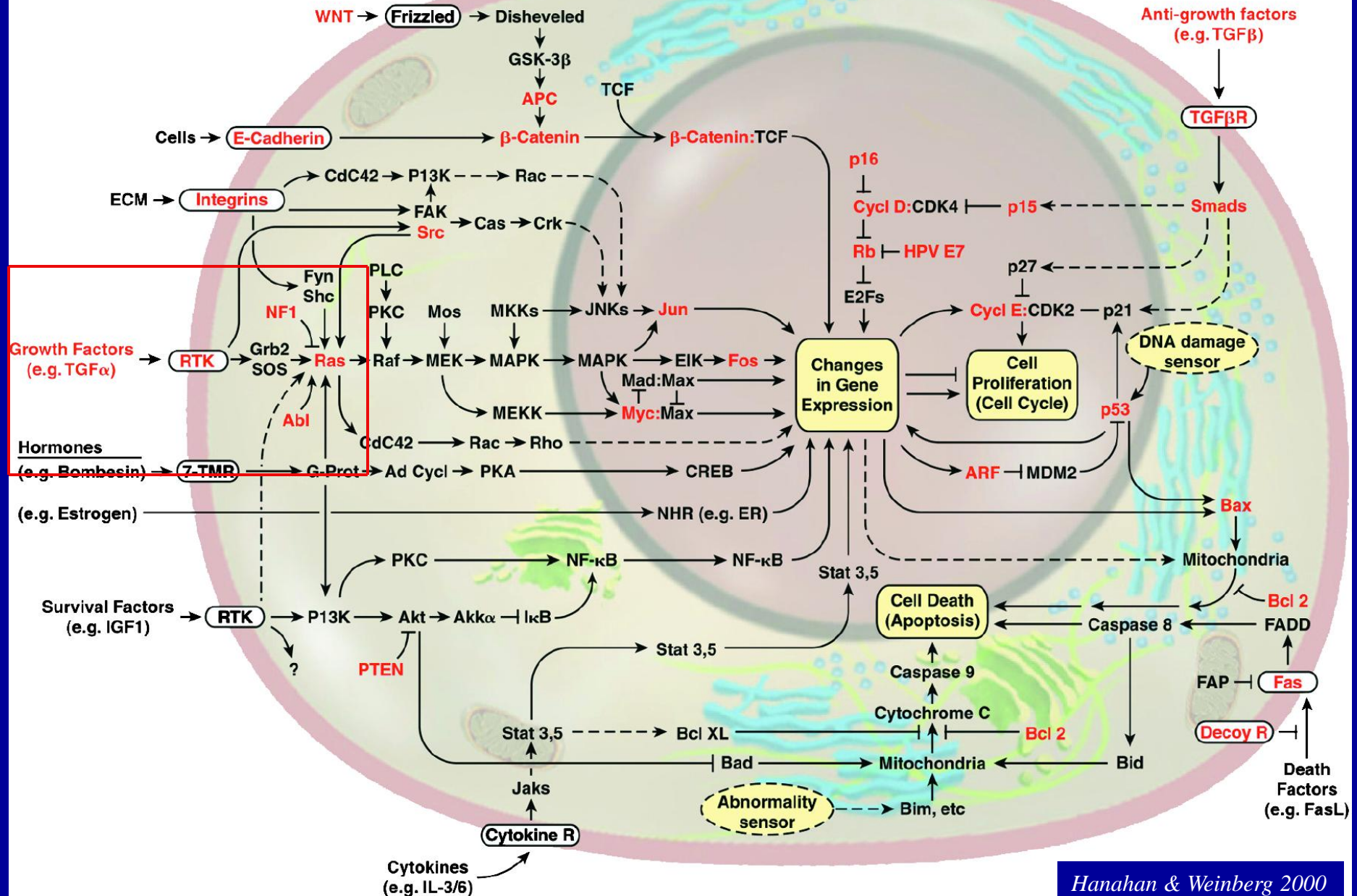
Gas mostaza

**Mostazas nitrogenadas;
cuando R = Me, MUSTINA**

¿Cuáles son los objetivos de las terapias anticancerosas dirigidas a las alteraciones moleculares?

- **Las modernas terapias anticancerosas atacan a proteínas específicas que se encuentran anormalmente expresadas en el tumor**
- **Generalmente, producen pocos efectos indeseables ya que estas terapias se dirigen específicamente hacia células cancerosas**

Vías de señalización en cáncer



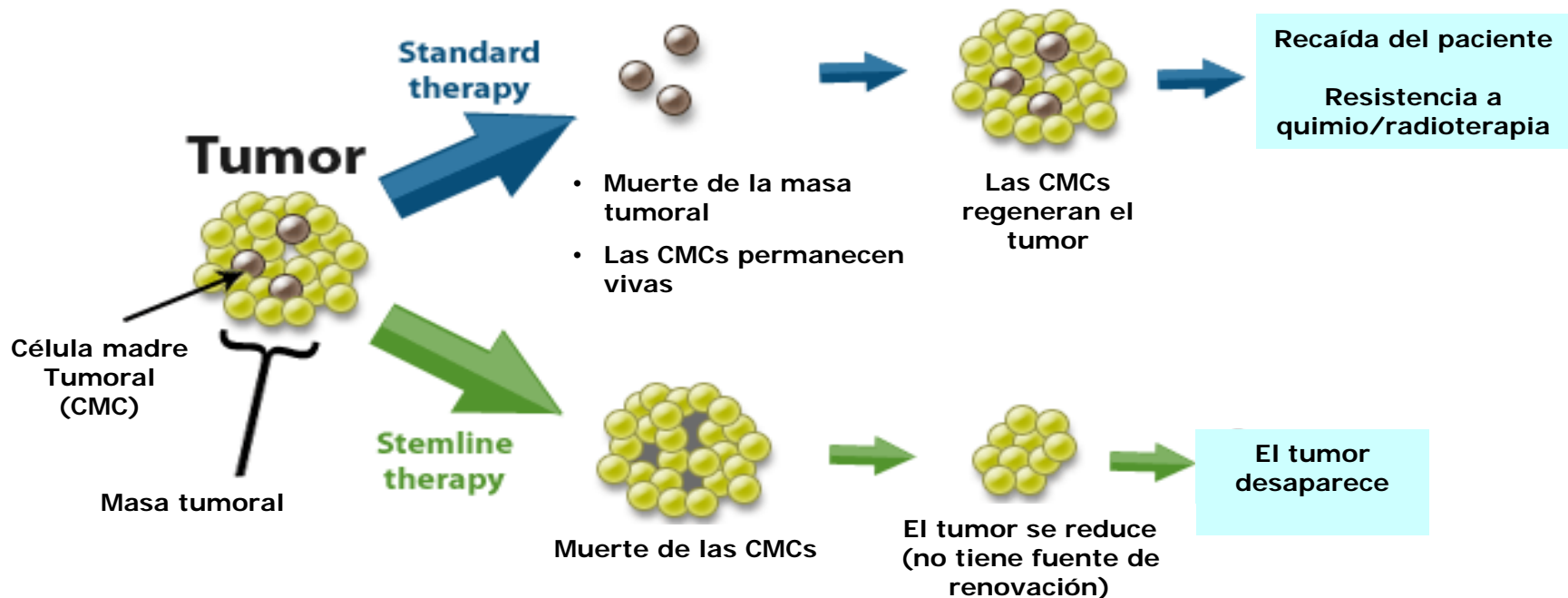


En varios tipos de cánceres como el de pulmón, melanoma y páncreas la supervivencia no ha mejorado en los últimos 40 años:

SON NECESARIOS NUEVOS ENFOQUES TERAPÉUTICOS

Actualmente se sabe que los **tumores son heterogéneos**: están compuestos por una **masa tumoral** y por las denominadas **células madre cancerígenas (CMCs)**

Las **CMCs** aunque representan $<5\%$ del total de células de un tumor, son **las únicas capaces de regenerarlo y de provocar metástasis**



Pero los fármacos **antitumorales** existentes hoy **no** han sido diseñados para **destruir a las CMCs**

Oportunidad para el desarrollo de mejores fármacos antitumorales ²²

Verastem: una **start-up** surgida a finales de 2010 del MIT para desarrollo de **fármacos** frente a las CMCs

Verastem
novel drugs targeting cancer stem cells

About Products Research News & Press Investors

Novel Drugs Targeting Cancer Stem Cells

Verastem, Inc. (NASDAQ: VSTM) is a clinical-stage biopharmaceutical company focused on discovering and developing drugs to treat cancer by the targeted killing of cancer stem cells. Cancer stem cells are an underlying cause of tumor recurrence and metastasis. Verastem is developing small molecule inhibitors of signaling pathways that are critical to cancer stem cell survival and proliferation: FAK, PI3K/mTOR and Wnt.

ANNOUNCEMENTS

February 6, 2013
Scientific Data on PI3K/mTOR Inhibitor VS-5584 Published in Molecular Cancer Therapeutics

February 5, 2013
Verastem Initiates Phase 1/1b Clinical Trial of VS-6063 Plus Paclitaxel for Patients with Ovarian Cancer

February 4, 2013
Verastem to Present at Upcoming Conferences

CANCER STEM CELLS

The majority of cancer drugs, while killing the bulk of tumor cells, ultimately fail to induce durable clinical responses. A reason for this failure may be the presence of a minority of cells in the tumor called cancer stem cells which are resistant to existing cancer therapies.

Using our proprietary technology we are identifying and developing drugs that target and kill cancer stem cells.

[Learn More About Verastem »](#)

PUBLICATIONS

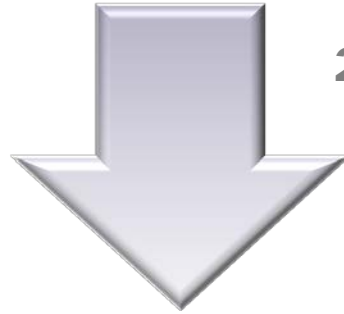
The outgrowth of micrometastases is enabled by the formation of filopodium-like protrusions.

[Read More ...](#)

[View All Publications »](#)

Scientific cofounder Robert Weinberg, Ph.D., explains the role of cancer stem cells in cancer progression »

Investigadores de la Universidad de Granada (UGR)



23 años de experiencia en el desarrollo de nuevos agentes antitumorales

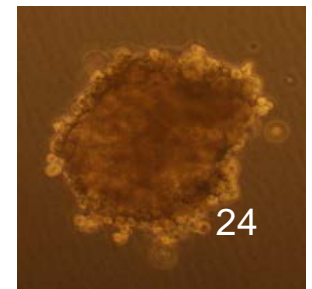
Han desarrollado y patentado las familias de moléculas más activas conocidas frente a cáncer y a las CMCs

9 Patentes, 1 licenciada

210 Publicaciones en el área

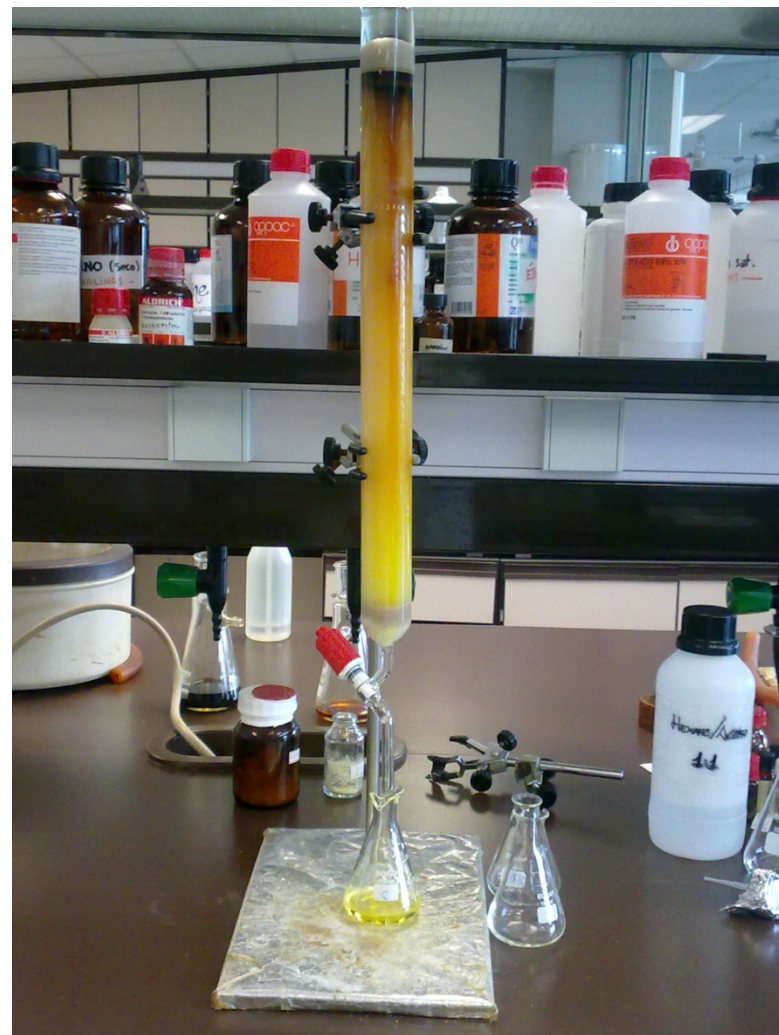
22 Proyectos financiados

16 Tesis doctorales



¿CÓMO SE REALIZA LA SÍNTESIS?

- Nadie antes ha sintetizado la molécula
- ¿Quizás alguien haya hecho alguna parecida?
- Leer... leer... leer... artículos científicos...
- Poner la reacción a punto:
 - Reactivos: ¿cuáles?, ¿cantidades?...
 - Condiciones de reacción: ¿temperatura?, ¿tiempo de reacción?
- Purificar...
- PACIENCIA... generalmente pasan meses y años



DE REPENTE UN DÍA... AL BORDE DEL ATAQUE DE NERVIOS

Todo parece indicar que lo que tienes ahí es el producto...

Pero hay que comprobar...

Haces pruebas para ver si la molécula es la que querías o los reactivos han enlazado por donde no debían...

Las pruebas de determinación estructural y de pureza están correctas

Has sintetizado la molécula...
pesas 10 kilos menos y han pasado
3 meses... pero... tienes la molécula

Ahora hay que sintetizar una cantidad suficiente y enviarla para los ensayos preclínicos...



Experimentación con animales

❑ Experimentación en células o tejidos

- ✓ Rápido y de menor coste
- ✓ Permite estudiar y analizar un número elevado de nuevas moléculas
- ✓ No aportan información sobre los efectos del fármaco en el resto del organismo



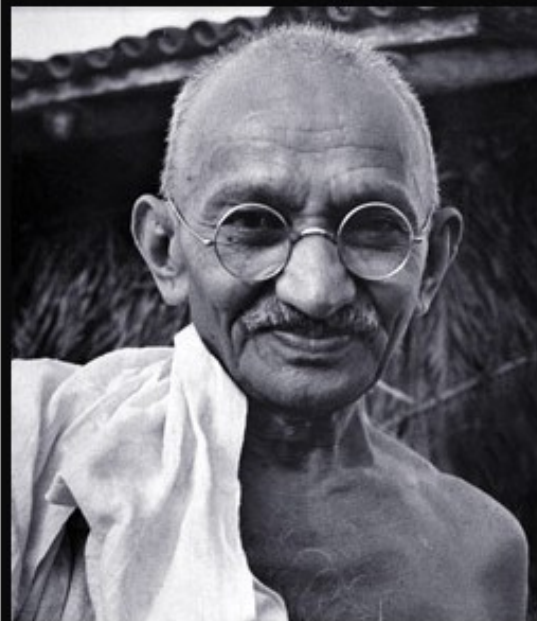
❑ Experimentación con animales

- ✓ Imprescindibles en el desarrollo de un fármaco
- ✓ Resultados más fiables desde el punto de vista biológico
- ✓ Permite estudiar la eficacia y seguridad del fármaco en modelos animales de enfermedad
- ✓ Resultados a largo plazo y más costoso





Universidad de Granada



La alegría está en la lucha, en el esfuerzo, en el sufrimiento que supone la lucha, y no en la victoria misma.

(Mahatma Gandhi)

akifrases.com



Universidad de Granada



desmotivaciones.es

El éxito de la vida...

No está en vencer siempre;
Esta en no darse por vencido nunca.

Joaquín M. Campos Rosa

jmcampos@ugr.es

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

c/ Campus de Cartuja s/n, 18071 Granada