



# CEU

*Universidad  
San Pablo*

**Facultad de Farmacia**

## **Del descubrimiento casual al diseño racional de fármacos**

---

**Beatriz de Pascual-Teresa Fernández**  
**Doctora en Farmacia**  
**Universidad CEU San Pablo**

Festividad de la Inmaculada Concepción  
Diciembre de 2005

*CEU Ediciones*

# **Del descubrimiento casual al diseño racional de fármacos**

---

**Beatriz de Pascual-Teresa Fernández**  
**Doctora en Farmacia**  
**Universidad CEU San Pablo**

**Festividad de la Inmaculada Concepción**  
**Diciembre de 2005**

**Facultad de Farmacia**  
**Universidad CEU San Pablo**

## **Del descubrimiento casual al diseño racional de fármacos**

No está permitida la reproducción total o parcial de este trabajo, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright.

Derechos reservados © 2006, por Beatriz de Pascual-Teresa Fernández  
Derechos reservados © 2006, por Fundación Universitaria San Pablo-CEU

CEU Ediciones  
Julián Romea, 20 - 28003 Madrid  
<http://www.ceu.es>

ISBN: 84-86117-32-1  
Depósito legal: M-21613-2006

Compuesto e impreso en el Servicio de Publicaciones de la Fundación Universitaria San Pablo-CEU



***Inmaculada Concepción, 1635. José Ribera***  
Convento de las Agustinas Recoletas de Salamanca  
Parroquia de "La Purísima"



*Excelentísimo y Magnífico Señor Rector,  
Excelentísimo Señor Vicerrector,  
Ilustrísimos Decanos y Director de la Escuela Politécnica Superior,  
Ilustrísimos Vicedecanos y Secretarios Académicos,  
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,  
Queridos compañeros, alumnos, padres, familiares y amigos,*

Es un honor muy especial para una farmacéutica pronunciar la conferencia en el marco de la celebración, por primera vez en esta Facultad, de la festividad de su patrona, la Inmaculada Concepción.

Para mí supone una gran satisfacción la celebración de esta fiesta. Por esta razón, hoy me siento profundamente agradecida al Decano de la Facultad de Farmacia y a su equipo de gobierno, por haberme encomendado esta importante misión. Consciente de mis limitaciones, procuraré no defraudar la confianza que en mí han depositado.

He pensado mucho sobre la elección del tema de esta conferencia, tratando de buscar algo que resultase atractivo y adecuado para esta ocasión. Finalmente me cabe la satisfacción de dirigirme a ustedes con un tema para mí apasionante y actual: el descubrimiento de fármacos.

El descubrimiento de nuevos fármacos es una necesidad para la sociedad de nuestros días: enfermedades emergentes, terapias insatisfactorias, enfermedades olvidadas, aparición de resistencias, son ejemplos de una realidad acuciante. La accesibilidad de los medicamentos para los países en vías de desarrollo es, además, una demanda ética.

Para esta charla he elegido el título: "Del descubrimiento casual al diseño racional de fármacos". Y he considerado que es apropiado por dos motivos. Por una parte enlaza con la interesante conferencia impartida por el Dr. José Ángel Navarro Gallo en una situación similar, la celebración de la festividad de San Alberto Magno correspondiente al curso 1996/1997, precisamente el año en que me incorporé a esta Universidad y cuyo título fue: "De la alquimia a la aspirina"<sup>1</sup>. Por otro lado, el diseño racional de fármacos basado en la utilización de herramientas computacionales, es un área en la que he estado trabajando en los últimos años y creo que nada, por interesante que sea, puede expresarse con más énfasis que el propio trabajo.

No he pretendido en absoluto realizar un repaso histórico sobre la evolución del diseño de fármacos desde el descubrimiento de la aspirina hasta nuestros días y, por tanto, soy consciente de que muchos de ustedes echarán de menos datos sobre muchos fármacos tan importantes, o más, que los que voy a comentar a continuación.

El deseo de no cansarles me ha obligado a realizar una selección que me permita, por otro lado, introducir las técnicas y conceptos que considero de mayor actualidad.

El descubrimiento de la aspirina fue sin duda un descubrimiento casual, como lo ha sido el de otros muchos fármacos que han alcanzado una relevante importancia clínica, como la penicilina, la furosemida, la glafenina, la clorpromazina, la ciclosporina A o el sildenafil, por citar unos cuantos. Todos estos fármacos tienen en común el haberse descubierto por observaciones casuales o, más bien, por descubrimientos accidentales. Fármacos utilizados con un propósito se han encontrado a menudo efectivos para propósitos totalmente diferentes y, en ocasiones, más significativos.

Existe en la actualidad en la terminología anglosajona, una palabra para referirse a este tipo de descubrimientos: el término "serendipity" cuyo origen resulta muy curioso.

---

<sup>1</sup> Navarro Gallo, José Ángel. De la Alquimia a la Aspirina. Conferencia impartida con ocasión de la Festividad San Alberto Magno. Universidad San Pablo CEU. 15 de noviembre de 1996.

Procede de un relato anónimo: "The three princes of Serendip" que cuenta la historia de tres príncipes, individuos privilegiados no sólo por su noble ascendencia sino, además, por el don del descubrimiento fortuito. Estos tres personajes encontraban, sin buscarla, la respuesta a problemas que no se habían planteado y, gracias a su capacidad de observación y a su sagacidad, descubrían accidentalmente la solución a dilemas impensados.

Pero cuando lo leyó el señor Horace Walpole en el siglo XVIII algo cambió. A Walpole el don de los tres príncipes también debió de parecerle sublime, si bien difícil de explicar, y se inventó al efecto una expresiva palabreja: "*serendipity*", una palabra que, dado que el señor Walpole era inglés, tuvo su primera oportunidad de repetirse y enraizarse en el mundo anglosajón.

La palabra "*serendipity*" se encuentra hoy en los diccionarios de inglés y su noción se ajusta muy bien a numerosos casos de descubrimientos científicos, que se producen por casualidad, que se encuentran sin buscarlos, pero que no se habrían llegado a realizar de no ser por una visión sagaz, atenta a lo inesperado, y nada indulgente con lo aparentemente inexplicable, que caracteriza a muchos científicos.

El traductor del libro "*Serendipity. Accidental Discoveries in Science*"<sup>2</sup> se vio en un verdadero aprieto para encontrar un término castellano que encerrase el concepto de *serendipity*.

La propuesta de introducir la palabra "*serendipia*" como un neologismo parece absolutamente razonable, pero tendrá que superar las pruebas de los doctores de la lengua antes de encontrar su bendición institucional.

De momento ya aparece en el diccionario del Español Actual de Manuel Seco donde se define como: "facultad de hacer un descubrimiento o un hallazgo afortunado de manera accidental."<sup>3</sup>

Mientras esto ocurre voy a tomarme la libertad de usarlo para enumerar algunos casos de descubrimientos serendípicos, que resultan verdaderamente ilustrativos de la forma en que avanza nuestro conocimiento y evoluciona nuestra civilización.

Los ejemplos de utilización en terapéutica de fármacos descubiertos de este modo son numerosos, y algunos muy antiguos.

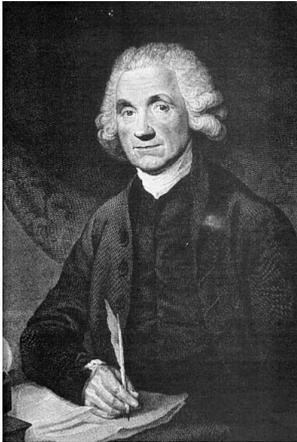
---

<sup>2</sup> Roberts, R. M. *Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia*. Traducción de Jesús Unturbe Sanchiz. Madrid, Alianza Editorial, 2004. 388 p. (El libro de bolsillo, Ciencia y Técnica, 2514)

<sup>3</sup> Seco, M., Andrés, O., Ramos, G. *Diccionario del Español Actual*. Aguilar. Madrid. 1999

Se sabía desde 1772, que el óxido nitroso ( $N_2O$ ), un gas descubierto por Joseph Priestley, no era tóxico, pero que producía unos efectos peculiares cuando se inhalaba. Las personas empezaban a alterarse poniéndose a cantar, a pelear y a reír. La risa dio lugar a su denominación popular como "gas de la risa".

En 1798 Humphry Davy se puso a investigar la utilización médica de varios gases y a diferencia de Joseph Priestley, Davy lo probó personalmente y a principios de 1799 descubrió que una inhalación prolongada del óxido nitroso producía una inconsciencia temporal. Sin embargo, este hecho pasó durante años desapercibido y el único uso del óxido nitroso era como fuente de entretenimiento.



Joseph Priestley  
(1733 - 1803)



Sir Humphry Davy  
(1778 - 1829)

Fue en 1844, durante una demostración pública en la que ocurrió un accidente, cuando se descubrieron las propiedades anestésicas de este gas.

Horacio Wells, que era dentista, observó cómo un amigo suyo que participaba en dicha demostración, tras inhalar el gas se puso violento, se peleó y cayó. El impacto lo calmó y se sentó de nuevo entre el público. Pronto se dieron cuenta de que estaba sangrando a causa de un corte profundo en la pierna. No se había dado cuenta del daño que le había causado la herida y no sintió dolor hasta que los efectos del gas desaparecieron unas horas después.

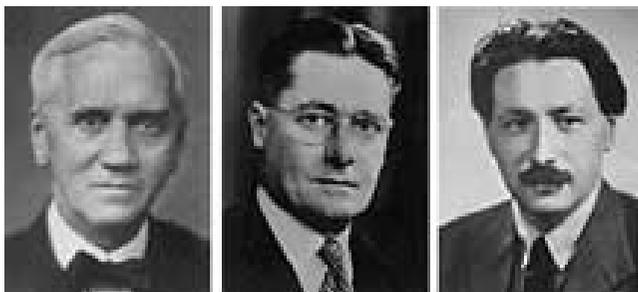
Wells, siendo dentista, vio el significado de este suceso y pidió que le sometieran a una intervención usando este gas como anestésico local, atribuyéndosele por tanto el descubrimiento de la anestesia.



Horace Wells  
(1815 - 1848)

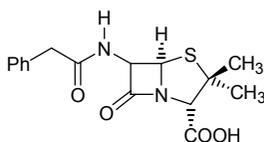
Quizás, el descubrimiento casual mejor conocido, es el de la penicilina. Además, es uno de los que mejor define el término serendipia, precisamente por la consideración no sólo del descubrimiento casual, sino de la sagacidad o en este caso, las dotes de observación científica.

Como todos ustedes saben, Alexander Fleming en 1928, se percató de una zona anormalmente clara en uno de sus cultivos de bacterias. Esa zona rodeaba a un punto en el que había caído un poco de moho, aparentemente mientras la placa estaba destapada. En lugar de tirar la placa, como es posible que otros muchos bacteriólogos hubiesen hecho antes, Fleming continuó sus investigaciones. Este descubrimiento permitió además el desarrollo posterior de otros muchos antibióticos estructuralmente relacionados.



Premio Nobel en 1945

E. B. Chain / A. Fleming / H. W. Florey



Penicilina G

El ejemplo más interesante sobre el descubrimiento accidental de una acción biológica en productos de síntesis, y que llevaron al descubrimiento de las benzodiazepinas, son los trabajos de Sternbach.

El Profesor Leo Sternbach era hijo de farmacéutico. Estudió Farmacia en la Universidad de Cracovia y posteriormente realizó su tesis doctoral en Química Orgánica, en esta misma Universidad. En 1953 trabajaba para los laboratorios Hoffman-La Roche y se le encomendó la tarea de encontrar fármacos ansiolíticos con unas propiedades específicas que, por consideraciones

económicas, debían ser preparados de forma rápida y a partir de sustratos accesibles.

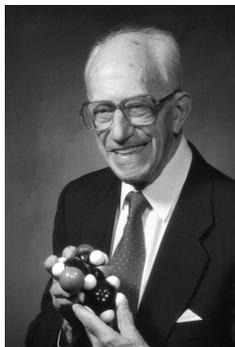
Sternbach aprovechó sus investigaciones posdoctorales en la Universidad de Cracovia, donde trabajaba en la síntesis de colorantes. Estos compuestos poseían muchas de las características buscadas en cuanto a accesibilidad y facilidad de síntesis, pero desgraciadamente, no mostraron las propiedades tranquilizantes deseadas.

En abril de 1957 Sternbach dijo a su grupo de investigación que terminasen los trabajos con esos compuestos para iniciar otra línea de investigación. Durante la limpieza, uno de los químicos le mostró un compuesto que habían preparado dos años antes, pero que no había sido ensayado farmacológicamente. Lo probaron pensando en que un resultado negativo confirmaría que este tipo de sustancias carecía de utilidad y podrían así dirigir sus investigaciones hacia otro tipo de estructuras. Para sorpresa de todos, este compuesto resultó activo como depresor del sistema nervioso central (SNC) a niveles comparables con los de la clorpromazina, aunque desprovisto de la toxicidad y los efectos secundarios de ésta.

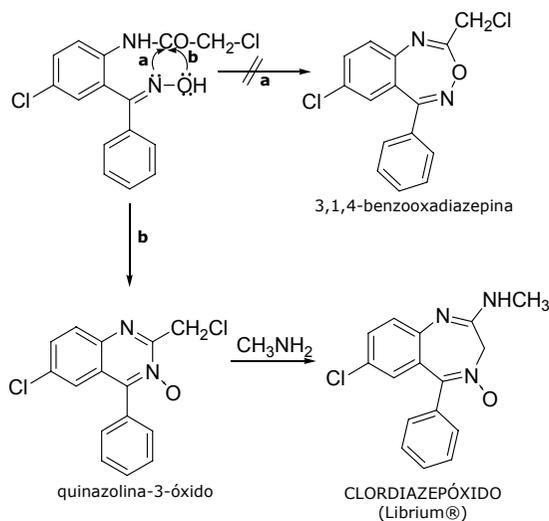
Cuando trataron de buscar una explicación para las propiedades anormales de este compuesto, se dieron cuenta de que no era lo que ellos pensaban.

Durante su síntesis había sufrido una expansión del anillo dando lugar a una estructura completamente diferente.

Este compuesto se comercializó en 1960 como librium y fue un éxito inmediato, siendo el fármaco más prescrito en los sesenta. El clordiazepóxido, primera benzodiazepina así obtenida, abrió un campo enormemente fructífero en el diseño de fármacos ansiolíticos.



Leo Sternbach  
(1908- 2005)



#### Descubrimiento de las benzodiazepinas

Pero la historia del descubrimiento de los fármacos se encuentra íntimamente relacionada con el desarrollo de las ciencias experimentales, en general, y de la química orgánica, en particular, al menos hasta los últimos 30 años, en que se produce la explosión de los métodos biológicos.

Con el desarrollo de los métodos de síntesis, la aparición de técnicas instrumentales que han originado métodos de análisis poderosos, la aplicación de la informática, así como el desarrollo de la biología molecular, se ha podido conocer la estructura de receptores o se tiene una idea aproximada de los mismos y, en muchos casos, se ha establecido la relación entre la estructura química de un fármaco y su acción biológica.

Quizás la aportación de la biología molecular, que mayor impacto ha tenido en los nuevos métodos de descubrimiento de fármacos, sea la identificación de receptores de fármacos o dianas farmacológicas. Sir W. James Black, descubridor de fármacos tan importantes como el primer  $\beta$ -bloqueante, el propranolol y del primer antagonista de receptores  $H_2$ , la cimetidina, ambos a su vez importantes ejemplos de diseño racional, en su discurso de recepción del

Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1988 exponía: *"La biología molecular continuará aportando a la investigación en fármacos, extraordinarios métodos analíticos y dotando de una textura más rica a nuestra imaginación"*.<sup>4</sup>



Premio Nobel en 1988  
Sir James Black

"... Molecular biology will continue to provide drug research, with extraordinary analytical methods and lend a richer texture to our imaginations..."

Gracias al trabajo que culminó en el modelo de Watson y Crick, los ácidos nucleicos, y en particular el ADN, se distinguen por ser los primeros constituyentes realmente grandes de la célula para los que se pudo describir una estructura y una conformación detalladas.

En este descubrimiento hay también una buena dosis de causalidad, aunque explicarlo ahora excede a las limitaciones de tiempo de esta exposición. El ADN es una molécula extraordinariamente flexible, cuya estructura depende de sus interacciones con otras moléculas, y cuya deformación y deformabilidad vienen dictadas por su secuencia particular de nucleótidos. Es una diana

---

<sup>4</sup>James W. Black. Nobel Lecture. 8 de Diciembre de 1988

farmacológica de suma importancia, a la que se pueden unir pequeñas moléculas por mecanismos tanto de intercalación como de no intercalación y casi siempre con un cierto grado de selectividad de secuencia.

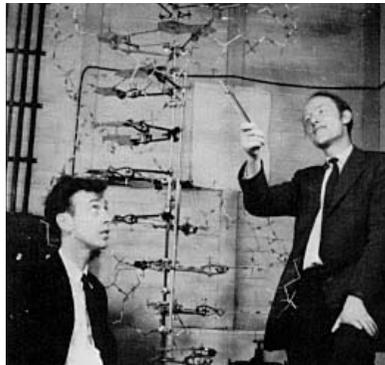
Así, podríamos destacar algunos fármacos útiles en el tratamiento del cáncer como la actinomicina D, que se une al ADN por un proceso de intercalación o el cisplatino, compuesto inorgánico que forma un complejo con el ADN a través de las guaninas.

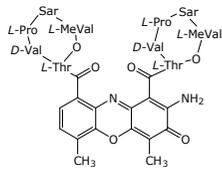
La pentamidina es un importante antiparasitario, útil en el tratamiento de tripanosomiasis, leishmaniasis o de la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*, que interacciona con la molécula de ADN a través del surco menor. En todos los casos, se producen unos cambios muy marcados en la conformación del ADN, que alteran las funciones de esta macromolécula.



Premio Nobel de Medicina en 1962

F. H. C. Crick / J. D. Watson / M. H. F. Wilkins





Actinomicina D



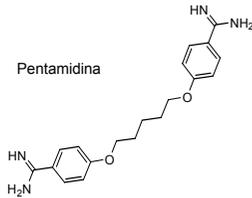
Complejo ADN-Actinomicina D<sup>5</sup>



Cis- Platino



Complejo ADN-Cis-Platino<sup>6</sup>

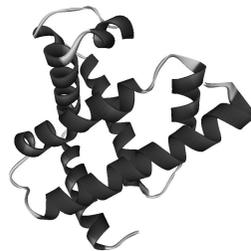


Pentamidina



Complejo ADN-Pentamidina<sup>7</sup>

La primera descripción detallada de la forma molecular de una proteína data de 1958, cuando se aplicaron técnicas de cristalografía de rayos X a la mioglobina de ballena.<sup>8</sup>



Estructura de la mioglobina de ballena

<sup>5</sup> PDB ID: 172d

<sup>6</sup> PDB ID: 1a2e

<sup>7</sup> PDB ID: 1prp

<sup>8</sup> PDB ID: 1mbn

Por estos trabajos, Kendrew y Perutz Recibieron el Premio Nobel de Química en 1962, precisamente el mismo año en que Watson, Crick y Wilkins recibieron el de Medicina y Fisiología por la determinación de la estructura del ADN.



Premio Nobel de Química en 1962

M. F. Perutz / J. C. Kendrew

Desde esa fecha, la resolución de estructuras por técnicas de difracción de rayos X, Resonancia Magnética Nuclear o Modelado Molecular, ha sido exponencial. A fecha de hoy, la Base de Datos de Proteínas (PDB) de Brookhaven, principal depositario de coordenadas atómicas de macromoléculas biológicas, cuenta con unas 34.500 estructuras entre proteínas, ácidos nucleicos y carbohidratos.<sup>9</sup> Son precisamente estas estructuras las que han servido de base para cambiar el panorama en el proceso de descubrimiento de fármacos, permitiendo el paso al denominado diseño racional.

---

<sup>9</sup> Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., Bourne, P. N. The Protein Data Bank Nucleic Acids Research, 28 pp. 235-242 (2000).

El diseño racional puede llevarse a cabo a partir de diversos planteamientos. Los ejemplos clásicos de diseño racional se han basado en el conocimiento del proceso bioquímico responsable de la disfunción que se pretende combatir. Sin embargo, este método puede presentar una serie de limitaciones derivadas del desconocimiento de la estructura de la macromolécula receptora sobre la que se pretende actuar.

El diseño racional de fármacos puede llevarse a cabo según dos aproximaciones, denominadas directa e indirecta. En esta exposición me referiré solamente a la primera.

La aproximación directa únicamente es posible cuando se dispone de datos acerca de la estructura tridimensional de la macromolécula diana sobre la que se pretende diseñar algún ligando selectivo. Este método se ha denominado diseño de fármacos basado en la estructura.

El diseño de fármacos asistido por ordenador, constituye una de las herramientas de más reciente desarrollo para la obtención de nuevos fármacos. Al desarrollo de los métodos de cálculo y de simulación de sistemas en un entorno biológico, como las simulaciones de dinámica molecular, se unen los avances en los sistemas de visualización, facilitando el diseño de nuevos fármacos.

A continuación les presentaré algunos ejemplos relevantes, bien por su peculiaridad o por su importancia clínica, de fármacos que se encuentran actualmente en el mercado y cuyo diseño se ha realizado de forma racional y utilizando fundamentalmente técnicas de diseño de fármacos asistido por ordenador.

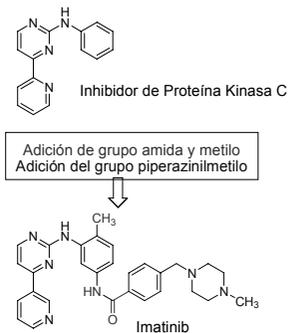
Uno de los ejemplos más recientes y que posee una extraordinaria importancia clínica, es el descubrimiento del imatinib (Gleevec) un inhibidor selectivo de tirosina quinasa aprobado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. La leucemia mieloide crónica es un desorden de las células hematopoyéticas asociado a la presencia del cromosoma de Filadelfia. El 95% de los pacientes con leucemia mieloide crónica lo posee.

Mediante una traslocación, se yuxtapone un oncogen del cromosoma 9 con secuencias del cromosoma 22. El producto de este gen fusionado, es una tirosina quinasa Bcr-Abl con una actividad enzimática muy superior a la de la quinasa Abl "normal", afectando a muchas señales implicadas en el crecimiento, adhesión y supervivencia celular.

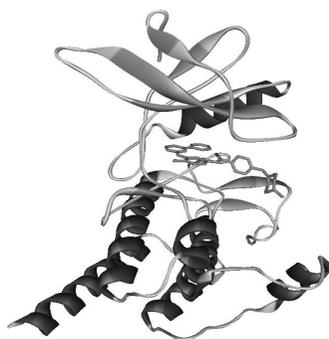
Zimmerman y el grupo de investigadores en Novartis eligieron como diana farmacológica para su diseño racional basado en la estructura la tirosina quinasa Bcr-Abl. La inhibición de esta enzima de forma específica y selectiva

reduciría la toxicidad y maximizaría el efecto terapéutico deseado.

Seleccionaron un inhibidor de proteína kinasa C como punto de partida para su programa. La adición del grupo amida y del metilo al fenilo, añadieron la potencia y selectividad necesarias y la adición del grupo piperazinilmetilo fue necesaria para aportarle las propiedades adecuadas de solubilidad y biodisponibilidad por vía oral, dando lugar al imatinib.



Descubrimiento del Imatinib  
(Gleevec®)



Estructura del complejo tirosina  
kinasa-imatinib<sup>10</sup>

<sup>10</sup> PDB ID: 1xbb

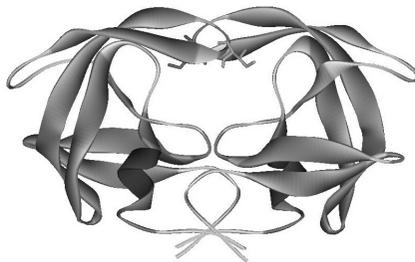
Es en este punto donde tuvo especial relevancia la estructura tridimensional del complejo, pues se observó que este grupo no sólo era necesario para una adecuada solubilidad del fármaco en medio acuoso, sino que proporcionaba unos puntos de unión importantes. En la actualidad esta información se está empleando para generar fármacos para el tratamiento de leucemias resistentes al imatinib.

Este fármaco supone, además, un interesante ejemplo de la primera asociación del cáncer con los genes, lo que constituye también un avance importante en el descubrimiento de fármacos.

El diseño de inhibidores de la proteasa del virus del sida constituye uno de los ejemplos más recientes de diseño racional de fármacos.

Las proteasas son enzimas fundamentales en el control de una gran variedad de procesos fisiológicos. La proteasa del virus de la inmunodeficiencia adquirida juega un papel esencial en el ciclo vital del virus del SIDA. Su función primordial es cortar la glicoproteína gp160, en trozos más pequeños, péptidos de menor tamaño esenciales para la maduración del virus. Dado su papel clave en la replicación vírica, constituye una excelente diana para el diseño de inhibidores. En 1989 se resolvió su estructura por difracción de rayos X y una década después existían ya unas 400 estructuras que incluían formas mutantes y docenas de complejos con diferentes inhibidores.

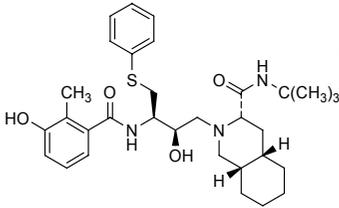
El conocimiento de esta estructura y del posible mecanismo de hidrólisis permitió utilizar herramientas de modelado molecular en el diseño de inhibidores selectivos, obteniéndose análogos del estado de transición y utilizando como grupos isómeros hidroxietileno, amida e hidroxietilamina.



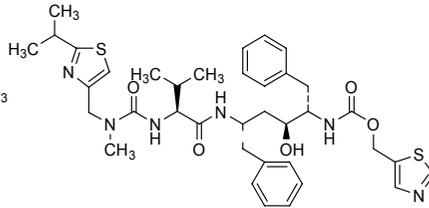
Estructura tridimensional  
de la proteasa del VIH

Uno de estos análogos es el nelfinavir, fármaco que fue patentado por la compañía Auguron Pharmaceuticals en 1995 y que desde 1998 comercializa la compañía Roche con el nombre de viracept®. También pertenecen a este grupo: saquinavir, ritonavir e indinavir.

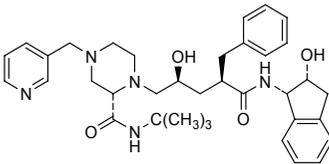
Estos medicamentos, administrados junto con inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH en forma de asociaciones que reciben el nombre genérico de cócteles de fármacos, representan la aproximación más eficaz de que se dispone hoy día para el tratamiento y control del SIDA.



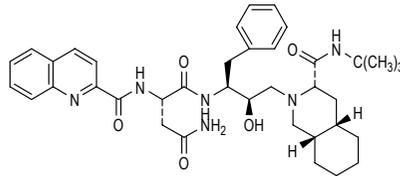
Nelfinavir (Viracept®)



Ritonavir (Norvir®)



Indinavir (Crixivan®)



Saquinavir (Invirase®)

Uno de los fármacos que ha recabado mayor atención en los últimos meses por parte de todos los medios de comunicación es el oseltamivir, mucho más conocido por su nombre comercial, Tamiflu®.

Oseltamivir es un inhibidor de una neuraminidasa. Las neuraminidasas son enzimas que rompen el enlace con el ácido siálico terminal de glicoproteínas, oligosacáridos y glicolípidos.

Se expresa en la superficie del virus influenza y juega un importante papel en la liberación de partículas virales a partir de células infectadas. Constituye, por tanto, una importante diana para el diseño de inhibidores selectivos que podrían ser útiles en el tratamiento de las infecciones por este virus.

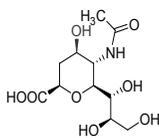
El conocimiento de la estructura tridimensional del complejo formado por la neuraminidasa y el ácido siálico permitieron llevar a cabo un análisis del sitio de unión del ácido siálico.

La utilización de herramientas computacionales, como técnicas de docking automático permitieron sugerir, por un lado, la sustitución del grupo hidroxilo en posición 4, por un grupo básico capaz de interactuar con el ácido glutámico en posición 116 de la enzima y por otro la rigidificación del anillo con el fin de mimetizar la conformación del estado de transición.

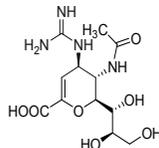
Estas consideraciones condujeron a la obtención del primer inhibidor potente de la neuraminidasa, el zanamivir, comercializado con el nombre de Relenza®. Zanamivir es un inhibidor de la neuraminidasa, de administración oral inhalatoria, que se emplea para el tratamiento de la gripe. El tratamiento debe iniciarse en las 48 horas posteriores al comienzo de los síntomas gripales. Sin embargo, la biodisponibilidad oral es baja y sólo entre un 10-20% de la dosis inhalada se absorbe.

Una posterior optimización de este fármaco, tratando de mejorar las propiedades farmacocinéticas y facilitar la administración y absorción por vía oral, dio origen al famoso oseltamivir, un profármaco, que tras su activación via la hidrólisis del éster, libera el fármaco activo. Presenta la misma actividad que el zanamivir y en el año 1999 recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento y prevención de infecciones sin complicaciones debidas a virus influenza A o B, en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

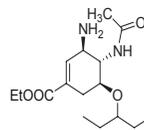
La principal diferencia con el zanamivir es que se absorbe rápidamente en el tubo digestivo. Al menos el 75% de la dosis alcanza la circulación sistémica en su forma activa.



Ácido siálico



Zanamivir  
(Relenza®)



Oseltamivir  
(Tamiflu®)



Las herramientas computacionales constituyen, sin duda, una contribución muy significativa al proceso del descubrimiento de fármacos, permitiendo realizar éste de modo racional. Sin embargo, a pesar del avance de éstas y otras muchas técnicas experimentales, hay algo que resulta esencial: la síntesis de los compuestos una vez diseñados.

El trabajo de los químicos orgánicos y farmacéuticos resulta imprescindible para conseguir la síntesis de los compuestos, muchas veces de estructura muy compleja, y que han de ser obtenidos con un elevado grado de pureza.

La pureza hace, sin duda, honor a nuestra patrona, la Inmaculada Concepción, pues según aparece en algunos escritos: "La Inmaculada tiene para nosotros, los farmacéuticos, el significado de la pureza en todos nuestros actos profesionales: la dispensación cuidadosa, la preparación de una fórmula con limpieza exquisita, el cumplimiento, en fin, de todas las normas deontológicas."<sup>11</sup>

No me cabe duda de que este significado se puede hacer extensivo al resto de titulaciones que se imparten en nuestra Facultad.

El ejercicio de los profesionales de la química, nutrición, óptica, ciencia y tecnología de los alimentos o ciencias medioambientales, requiere sin duda el cumplimiento de las normas deontológicas y de una manipulación cuidadosa de los materiales con los que trabajan, ya sean compuestos químicos, fármacos, alimentos, lentes o el medio ambiente que nos rodea.

Y si comencé en Salamanca, mostrando la imagen de la Inmaculada Concepción del retablo mayor del Convento de las Agustinas, hoy Parroquia de La Purísima y considerada obra capital de José Ribera, finalizo también en esta ciudad.

En la fachada de la iglesia de San Boal, reconstruida en el siglo XVIII, y situada en la plaza a la que da nombre, aparece grabada en piedra una breve composición poética, cuyos dos últimos versos dicen así:

*"al ánimo de empezar  
la gloria de concluir"*

No el deseo de gloria, sino el de no retener más su atención es lo que me aconseja concluir esta exposición.

Muchas gracias.

---

<sup>11</sup> Gloria Carrasco. Discurso del día La Inmaculada. Colegio Oficial de Farmacéuticos de León. 8 de Diciembre 2001.



Iglesia de San Boal. Salamanca



Piedras que a Dios templo dan  
serán eterno blasón  
del Marqués de Almarza Don  
Juan Antonio de Guzmán  
Lenguas haciéndose están  
que inmortal le han de aplaudir  
pues devoto pudo unir  
en su ilustre edificar  
al ánimo de empezar  
la gloria de concluir.



## Bibliografía utilizada

Avendaño C. Introducción a la Química Farmacéutica. Interamericana-McGraw-Hill, 2ª Ed., 2001.

Blundell, T. L. Structure-based drug design. Nature, 1996, 384, 23-26.

Delgado A., Minguillón, C., Joglar, J. Introducción a la Química Terapéutica. Editorial Díaz de Santos. 2ª Ed. 2003

Gago F. "Métodos computacionales de modelado molecular y diseño de fármacos." En Mosqueira, A. Diseño de Medicamentos. Real Academia de Farmacia, 1994.

Leach, A. R., Molecular Modelling, Principles and Applications, 2nd Edition, Pearson, Prentice Hall, 2001.

Lombardino, J. G., Lowe II, J. A. The role of the medicinal chemist in drug discovery then and now. Nature Reviews, 2004, 3, 853-862.

Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford University Press. 2ª Ed., 2001

Roberts, R. M. Serendipia. Descubrimientos Accidentales en la Ciencia. Alianza Editorial, 2004.

Silverman, R. B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. Academic Press. 2nd Ed. 2004

Wermuth, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry. Academic Press. 2nd Ed. 2003.

**Beatriz de Pascual-Teresa Fernández** (Salamanca, 1964)

Profesora Agregada de Química Orgánica y Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo. Directora del Departamento de Química.

Doctora en Farmacia por la Universidad de Salamanca, completó su formación en la Universidad de California en los Ángeles (UCLA), la Universidad del Estado de Louisiana (LSU), la Universidad de Alcalá y BASF-AG (Ludwigshafen, Alemania). Ha obtenido los Premios Extraordinarios de Licenciatura y de Doctorado.

Como Investigadora ha publicado más de 40 trabajos científicos en las más prestigiosas revistas internacionales y participa en diversos proyectos de investigación en el campo de los agentes anticancerosos, habiendo trabajado inicialmente en el área de los productos naturales y actualmente en la utilización de técnicas computacionales para el diseño de nuevos fármacos.