

Libros de Cátedra

# Introducción a la Química Medicinal

Luciana Gavernet (coordinadora)

FACULTAD DE  
CIENCIAS EXACTAS

e  
exactas

  
edulp  
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA

# **INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA MEDICINAL**

Luciana Gavernet  
(coordinadora)

Facultad de Ciencias Exactas



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA



# Índice

<b>Prólogo</b>	7
<i>Luis E. Bruno Blanch</i>	
<b>Introducción</b>	8
<i>Carolina L. Bellera, Mauricio E. Di Ianni y Luciana Gavernet</i>	
<b>Capítulo 1</b>	
Descubrimiento y desarrollo de fármacos	11
<i>Carolina L. Bellera y Mauricio E. Di Ianni</i>	
<b>Capítulo 2</b>	
Origen de los fármacos	22
<i>Mauricio E. Di Ianni y Carolina L. Bellera</i>	
<b>Capítulo 3</b>	
Síntesis de fármacos	34
<i>Laureano L. Sabatier, María L. Villalba y Luciana Gavernet</i>	
<b>Capítulo 4</b>	
Descriptores moleculares	57
<i>Melisa E. Gantner</i>	
<b>Capítulo 5</b>	
Métodos indirectos. Búsqueda racional de fármacos	72
<i>Lucas N. Alberca y Alan Talevi</i>	
<b>Capítulo 6</b>	
Métodos directos. Búsqueda y diseño racional de fármacos	91
<i>Melisa E. Gantner, Pablo H. Palestro y Luciana Gavernet</i>	

**Capítulo 7**

Profármacos \_\_\_\_\_ 112

*Maria L. Villalba y Melisa E. Gantner***Capítulo 8**

Evaluaciones preclínicas en el descubrimiento de fármacos \_\_\_\_\_ 123

*Andrea V. Enrique***Los autores** \_\_\_\_\_ 136

# CAPÍTULO 1

## Descubrimiento y desarrollo de fármacos

*Carolina L. Bellera y Mauricio E. Di Ianni*

### 1.1. Descubrimiento de fármacos

El proceso de diseño y desarrollo de fármacos postulado por la química medicinal posee tres etapas fundamentales y consecutivas:

**Descubrimiento:** es el paso inicial o fase cero del proceso. Comprende la identificación de nuevas sustancias, denominadas *hits, prototipos activos o cabezas de serie*, que manifiesten una actividad biológica determinada. Estos compuestos pueden ser obtenidos, entre otros métodos, por cribado sistemático de una gran cantidad de sustancias de origen sintético o de fuentes naturales como plantas, animales o microorganismos.

**Optimización:** esta etapa busca mejorar la estructura cabeza de serie. El proceso de optimización apunta principalmente al aumento de la potencia y selectividad, y a la disminución de la toxicidad del compuesto. Es característico de este paso el establecimiento y análisis de las relaciones entre la estructura química y la actividad biológica (SARs, del inglés *Structure Activity Relationships*) las cuales son la base de las modificaciones estructurales racionales que conducirán a la optimización de la estructura. La prueba y error es la otra cara de la moneda, filosóficamente opuesta a la anterior pero históricamente utilizada como método para alcanzar la optimización de un prototipo activo.

**Desarrollo:** tras lograr el éxito en el paso anterior, la nueva entidad molecular (NEM) entra en un largo y costoso periodo que abarca desde el escalado de la producción de la sustancia y por ende la puesta a punto de su método de obtención, hasta las pruebas y validaciones biológicas preclínicas y clínicas que terminarán de otorgarle a la droga el carácter de medicamento con su correspondiente garantía de seguridad y efectividad para el uso medicinal propuesto.

La figura 1.1 muestra un esquema general del proceso clásico de descubrimiento de fármacos. A pesar de que este modelo se sigue aplicando con éxito, no necesariamente es el más eficiente. Podemos observar que introducir un nuevo fármaco en el mercado es un proceso que requiere varios años y es económicamente muy costoso. Como se detallará más adelante en apartado 1.3, el costo final total es difícil de estimar porque dependerá del tipo de droga, proceso etc., pero en todos los casos es muy elevado. Informes de los últimos años han reportado que introducir un fármaco novedoso puede costar hasta 2,5 billones de dólares. El tiempo promedio que se requiere desde el descubrimiento del principio activo hasta el lanzamiento

oscila entre los 12 y 15 años. Adicionalmente, existe un riesgo muy grande de fracaso. Por ejemplo, las bibliotecas de compuestos de screening iniciales (entre  $10^4$ - $10^6$  compuestos), conducen a una única estructura que tiene alrededor de solo 8% de probabilidad de superar exitosamente las pruebas clínicas.

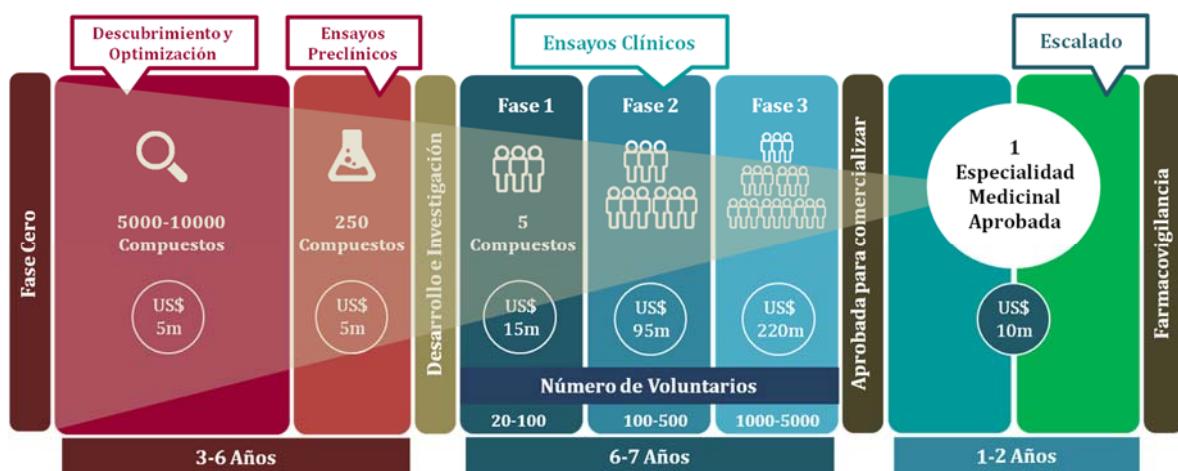


Figura 1.1: Esquema general del proceso de descubrimiento y desarrollo de un fármaco. Adaptado de Trac Services Regulatory Blog. The Drug Development Process ([www.tracservices.co.uk](http://www.tracservices.co.uk)).

## 1.2. Un objetivo, dos Enfoques:

El rol de la Química Medicinal en la etapa de descubrimiento de fármacos es trascendental. En esta etapa podemos diferenciar dos estrategias generales de descubrimiento de fármacos (Figura 1.2):

El enfoque conocido como **cribado fenotípico** o **primero la función** (en inglés, *function first*; equivalente en genómica con el mecanismo “hacia adelante o directo”). Es la estrategia clásica en el descubrimiento de fármacos, según la cual se comienza con un organismo que muestra un determinado fenotipo asociado a una enfermedad y se ensayan distintos fármacos candidatos para identificar aquellos eficaces y no tóxicos. En esta aproximación no es necesario postular (o dilucidar) un mecanismo de acción para desarrollar un fármaco exitoso; eventualmente este paso de identificación del mecanismo de acción podría devenir (mucho) más adelante.

El enfoque denominado **cribado basado en el blanco terapéutico** o **primero el blanco** (en inglés, *target first*; equivalente en genómica con el mecanismo “de reversa o hacia atrás”). En parte como resultado de los proyectos de secuenciación del genoma y de dilucidación del proteoma —en los cuales se identifican genes y productos génicos asociados a distintas enfermedades— surge un nuevo enfoque que se basa en la capacidad de los fármacos de modular blancos terapéuticos específicos, a bajas concentraciones, en ensayos *in vitro* que a posteriori son validados mediante ensayos *in vivo*. A diferencia del cribado fenotípico, aquí se parte de un cri-

bado destinado a seleccionar aquellos compuestos que se unen selectivamente al blanco molecular de interés; en el caso del cribado virtual, se podrá utilizar un modelo de la estructura 3D de la proteína blanco o ligandos de referencia asociados a un mecanismo de acción específico para explorar las bases de datos. Ambas estrategias presentan ventajas y desventajas. Las fortalezas del enfoque “primero el blanco terapéutico” incluyen la capacidad de aplicar el conocimiento químico y molecular para investigar las hipótesis moleculares específicas, y la mayor viabilidad de aplicar el cribado a grandes bases de datos de moléculas pequeñas. Adicionalmente, los avances en la quimioinformática y bioinformática contribuyen enormemente al diseño, selección u optimización de los candidatos a fármacos para su interacción con un blanco terapéutico. Una desventaja de esta aproximación es que no se conoce a priori la capacidad de los fármacos así identificados para modificar la progresión de una enfermedad o controlar su sintomatología, pudiendo observarse frecuentemente una ausencia de correlación entre la actividad *in vitro* de los fármacos candidatos y su actividad *in vivo*.

En el “cribado fenotípico”, en cambio, la actividad del candidato puede extrapolarse con mayor eficacia al impacto terapéutico en un estado determinado de enfermedad. La debilidad del enfoque es la falta de una relación clara entre el mecanismo de acción y el efecto biológico, siendo común que aquél se desconozca total o parcialmente. Un desafío explorado recientemente es el de incorporar de manera efectiva nuevas tecnologías de cribado enfocados en el fenotipo.

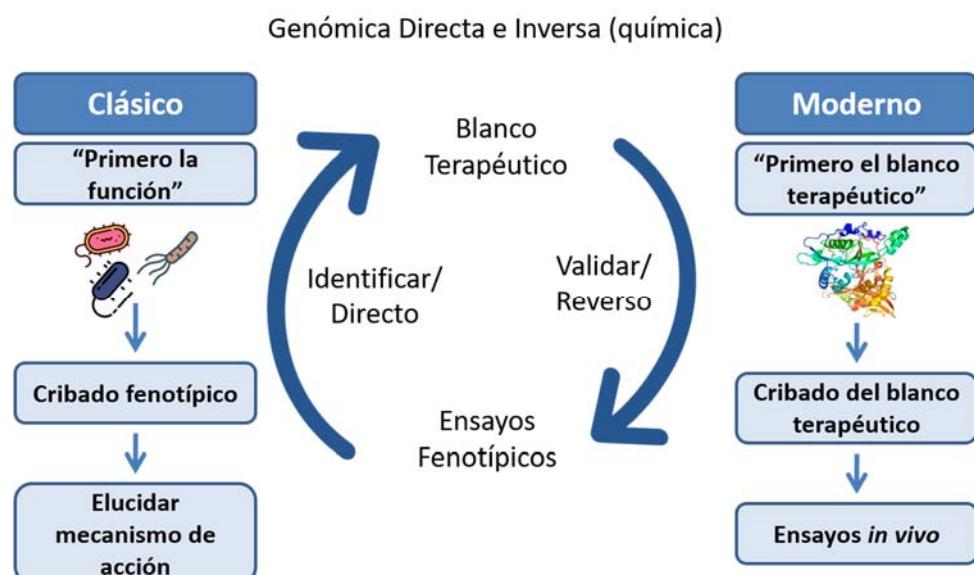


Figura 1.2: Esquema de estrategias aplicadas en el descubrimiento de fármacos.

### 1.3. Costos y fracasos en el desarrollo de fármacos

Las estimaciones sobre el costo medio vinculado al desarrollo de fármacos según reportes de publicaciones analizadas por Morgan y colaboradores varían desde 92 millones de dólares de costo directo (161 millones de dólares de costo de capital) hasta 883,6 millones (1,8 billones de

costo de capital). Las diferencias en las bases de datos examinadas para realizar estas estimaciones, las metodologías y la diversidad de categorías terapéuticas analizadas conducen a la amplia variación en el costo estimado. Las cifras más elevadas corresponden al análisis de información confidencial que proveen los laboratorios farmacéuticos, quienes presentan intereses respecto a la publicación de altas cifras para justificar el valor de sus productos en el mercado y para argumentar a favor de la extensión de las patentes de productos farmacéuticos.

A pesar de las diferencias en la estimación de los costos, estos números reflejan la importante inversión que insumen los estudios necesarios para que los candidatos se puedan transformar en medicamentos seguros y eficaces disponibles para su uso clínico.

El proceso de desarrollo está caracterizado por una alta tasa de fracaso. Las estimaciones de la tasa de éxito de los medicamentos que entran en las fases clínicas varían desde 11,7% a 24,0%; es decir, sólo uno o dos de cada diez proyectos que ingresan a estudios clínicos logran acceder al mercado farmacéutico bajo la forma de un medicamento innovador.

Alrededor de un 27% de los fracasos de los candidatos a fármacos en las fases preclínica y clínica se deben a falta de eficacia, y más de un 30% a problemas relacionados con la seguridad/toxicidad. En la Figura 1.3 se presenta la distribución de frecuencias de las causas de fracasos de aquellos candidatos que llegan a la etapa de evaluación clínica.

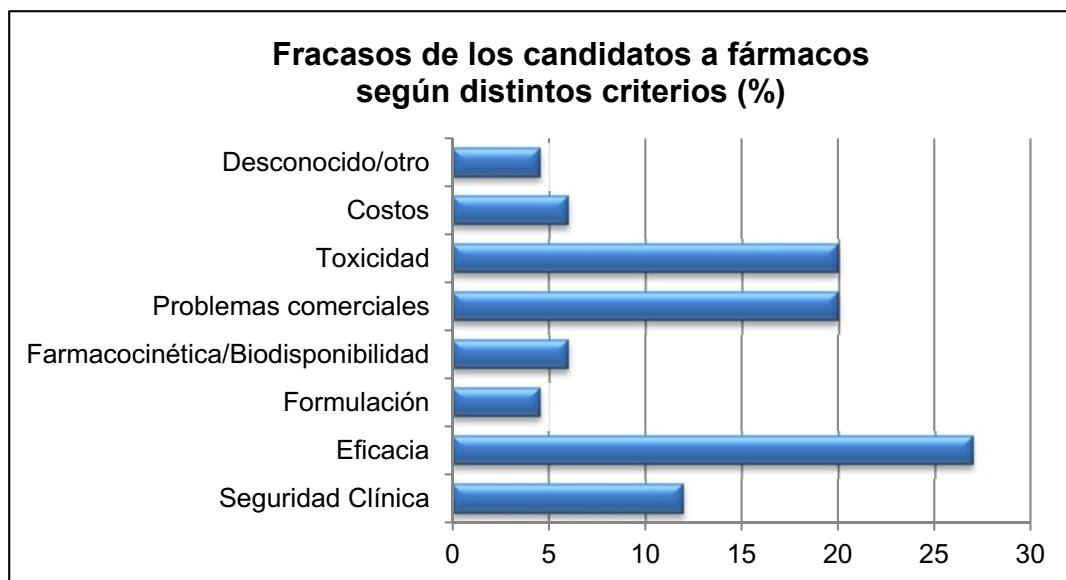


Figura 1.3: Distribución de frecuencias de causas de fracaso de los candidatos a fármacos en fase clínica.

Un análisis del año 2014 realizado por el laboratorio farmacéutico AstraZeneca, ha demostrado que en el periodo 2001-2010, de entre 198 candidatos a fármacos de dicho laboratorio, 48 (24%) fallaron por razones de seguridad entre el inicio de los estudios de toxicidad y la entrada a la fase I. De los 48 fracasos el 50% estaba relacionado a problemas de toxicidad en órganos (detectados por histopatología) o por muertes inexplicables durante las 2 semanas posteriores al inicio de la exposición.

En la Tabla 1.1 se detallan los problemas de toxicidad detectados para los 48 candidatos que no lograron avanzar en las fases clínicas. Los datos anteriores revelan que, si bien la falta de eficacia es una causa importante de atracción, se encuentra prácticamente a la par de la falta de seguridad de los candidatos estudiados.

Es por ello que uno de los objetivos relevantes para los laboratorios farmacéuticos, y para todos los profesionales químicos o farmacéuticos que trabajan en las etapas tempranas del descubrimiento de fármacos es mejorar la capacidad para predecir la probabilidad de fracaso asociada a la toxicidad antes de ingresar a las fases clínicas, dado que tomar la decisión de avanzar hacia la fase clínica representa una significativa inversión financiera y de recursos de investigación y desarrollo (I + D).

**Tabla 1.1: Fracasos de fármacos debido a diferentes toxicidades.**

Tipos de Toxicidad de candidatos a fármacos que han fracasado		
Predicción	Número de Candidatos a Fármacos	Toxicidad
Detectedo	2 1 1 1 4 2 2 3 1 1 1 1 4 24 (50%) <sup>a</sup>	Hígado Gastrointestinal Sistema Nervioso Central Riñón Patologías cardiovasculares Pulmón Muerte por causa inespecífica Músculo Páncreas Tiroides Lenticular Toxicidad múltiple en órganos específicos Función cardiovascular
No detectado luego de 2 semanas	1 1 1 1 4 (8%)	Patología Cardiovascular Sistema Nervioso Central Pulmonar Reprotoxicidad
Retirado por razones que no involucran la toxicidad	9 (19%)	No se debe a toxicidad
Incierto	3 1 2 1 1 1 2 11 (23%)	Riñón Hígado Pulmón Músculo Testículo Glándula Suprarrenal Toxicidad en múltiples órganos
Total		48 (100%)

Nota: <sup>a</sup> Este 50% comprende a los 20 compuestos (40%) retirados por causas atribuibles a toxicidades en órganos más los 4 (10%) compuestos debido a los riesgos cardiovasculares agudos. Adaptado de Roberts et al, 2014.

## 1.4. Cambio de paradigma en la búsqueda de nuevos fármacos

Hace más de dos décadas, el paradigma dominante en el campo del descubrimiento de fármacos proponía el desarrollo de ligandos con máxima selectividad que actúen modulando un único blanco molecular asociado a la enfermedad objetivo. En el marco de este paradigma, la selectividad y la potencia eran los aspectos esenciales para decidir si un candidato a fármaco progresaría a fases ulteriores de desarrollo.

Tal enfoque reduccionista se basa en dos premisas: a) fármacos altamente específicos evitarían efectos secundarios debidos a interacciones del mismo con biomoléculas distintas al blanco molecular, lo que conduciría a terapias más seguras y; b) al menos algunas enfermedades podrían ser tratadas adecuadamente modulando un único blanco molecular (paradigma "un gen, una droga, una enfermedad"). Esta aproximación se ajusta a la metáfora de que los fármacos ideales deberían actuar como ***balas mágicas*** (en inglés *magic bullets*), expresión que emplea por primera vez Paul Ehrlich (1854-1915) a principios del siglo pasado para referirse a los compuestos que en forma específica actuaban contra los microorganismos causantes de una enfermedad con una mínima toxicidad sobre el huésped.

Sin embargo, observaciones recientes han desafiado el paradigma anterior al detectarse que los fármacos utilizados actualmente en clínica a menudo se unen a más de un objetivo molecular. Bajo esta nueva perspectiva es que se sugiere que una analogía de ***escopeta mágica*** (*magic shotgun*) podría ser más adecuada para describir el mecanismo de acción de muchos fármacos conocidos, en particular dentro de ciertas categorías terapéuticas.

Algunos autores se han referido a este tipo de ligandos multiobjetivo como "drogas promiscuas". Por otro lado, si a un blanco molecular se unen diferentes ligandos químicamente heterogéneos, también se lo puede considerar como promiscuo. No obstante, preferiremos el uso de los términos ***ligando poliespecífico, multiobjetivo o multifuncional*** sobre el de promiscuidad, bajo la perspectiva de que los mismos evocan mejor la idea de una interacción selectiva con más de un blanco molecular o, si se quiere, una promiscuidad selectiva.

Las interacciones de los fármacos con proteínas distintas al blanco molecular tradicionalmente se han visto como un aspecto indeseable asociado a efectos secundarios no deseados. Pero en muchos casos —que van desde ciertos medicamentos psiquiátricos a las modernas terapias contra el cáncer— esta poliespecificidad está intrínsecamente vinculada a la eficacia terapéutica del fármaco.

Varios autores proponen que el diseño de fármacos multiobjetivo que interactúan con varios blancos moleculares asociados a una misma enfermedad conducirán a medicamentos nuevos y más eficaces para una variedad de trastornos de etiología compleja, entre ellos diversos desórdenes del sistema nervioso central, tales como enfermedades neurodegenerativas, desórdenes psiquiátricos y epilepsia.

Por otra parte, esta nueva visión es muy interesante ya que nos permite también concebir y explicar el ***reposiciónamiento de fármacos*** o búsqueda de segundos usos médicos (que se describe más adelante en este capítulo) como una alternativa viable para desarrollar nuevos medicamentos. En este caso, pensaríamos en un fármaco multiobjetivo que interactúe selectivamente con blancos moleculares asociados a distintas enfermedades o desórdenes, o en utilizar

un fármaco (aprobado para una indicación) para una segunda indicación en la que esté involucrado el mismo blanco molecular o una isoforma del mismo blanco molecular.

## 1.5. Diseño y Búsqueda Racional de Fármacos

En el caso de la Química Medicinal las herramientas que se han constituido en máximos exponentes de racionalización en la búsqueda de nuevos fármacos son las relaciones cuantitativas estructura-actividad y el modelado molecular, aplicados ambos al diseño y búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Sin embargo, puede observarse en la ciencia moderna una tendencia a complementar la aproximación racionalista con aproximaciones menos racionales, legitimándose la incorporación de procesos cognitivos distintos del analítico-racionalista-reduccionista a la labor científica.

Hacia finales de la década de los años 80 se comenzó a trabajar sobre la idea del llamado “diseño racional” de nuevos fármacos, o diseño de fármacos guiado por computadoras (CGDD, de *computer-guided drug design*), entre otras denominaciones. La idea inicial, conceptualmente sencilla, era usar las tecnologías relacionadas con la biología estructural para generar la estructura tridimensional de una proteína diana (habitualmente por difracción de rayos X sobre la proteína cristalizada), y a partir de este conocimiento generar *in silico* pequeñas moléculas que pudieran servir de base para el desarrollo de fármacos. Habitualmente, una vez se tiene la estructura 3D, se utilizan programas quimioinformáticos para predecir la conformación y orientación de un ligando en el sitio de unión al receptor como por ejemplo el docking molecular (nos explayaremos sobre esta metodología en el Capítulo 6). De alguna forma, en origen se pretendía contraponer este paradigma al del screening sistemático, en el cual se confía en el azar para encontrar un punto de partida útil. Inicialmente este tipo de abordajes empezaron aplicándose en el marco de los procesos de optimización de líderes, pero posteriormente se han extendido también al descubrimiento de hits, mediante estrategias tales como el cribado virtual (Capítulo 6).

En resumen, nos referimos a metodologías de diseño racional de fármacos, cuando el objetivo es generar, crear, diseñar un fármaco nuevo (*de novo*). En los casos en los cuales empleamos las metodologías computacionales sobre bibliotecas virtuales de compuestos, que pueden existir o no, hablamos de “búsqueda racional”. En la búsqueda racional empleamos metodologías computacionales o *in silico*, tanto enfocándonos en el blanco molecular como en el ligando realizando un cribado virtual sobre dichas bibliotecas de compuestos (un detalle de las diferentes metodologías lo podrán encontrar en los Capítulos 5 y 6).

## 1.6. Repositionamiento de Fármacos

El concepto de *repositionamiento de fármacos* (en inglés *drug repurposing* o *drug reprofiling*) se refiere a encontrar nuevos usos terapéuticos para medicamentos ya existentes, incluyendo aquellos que se encuentran en el mercado farmacéutico, fármacos discontinuados, abandonados

y en desarrollo. Dentro de la comunidad internacional el interés en dicha estrategia ha crecido notablemente en los últimos años, y en países desarrollados como Estados Unidos y Reino Unido se han generado diversos programas públicos o público-privados para promoverla.

El reposicionamiento de fármacos está intrínsecamente ligado al concepto del uso “fuera de lo indicado” (*off-label*) de un medicamento, que se refiere a la prescripción de un medicamento por un médico (basado en evidencia científica o empírica) para indicaciones que aún no han sido evaluadas ni aprobadas por autoridades de la salud. El uso fuera de lo indicado es una práctica muy frecuente en ciertas ramas de la Medicina (por ejemplo, Psiquiatría y Pediatría).

La búsqueda de segundos usos médicos de fármacos ya conocidos posibilita introducir tratamientos innovadores en el mercado reduciendo considerablemente los tiempos (reducción de entre 3 y 12 años) y costos asociados al desarrollo de un medicamento novedoso. Los candidatos reposicionados han (como mínimo) sobrevivido previamente a estudios toxicológicos preclínicos (Figura 1.4), en muchos casos clínicos y poseen un perfil farmacocinético adecuado, ya caracterizado.

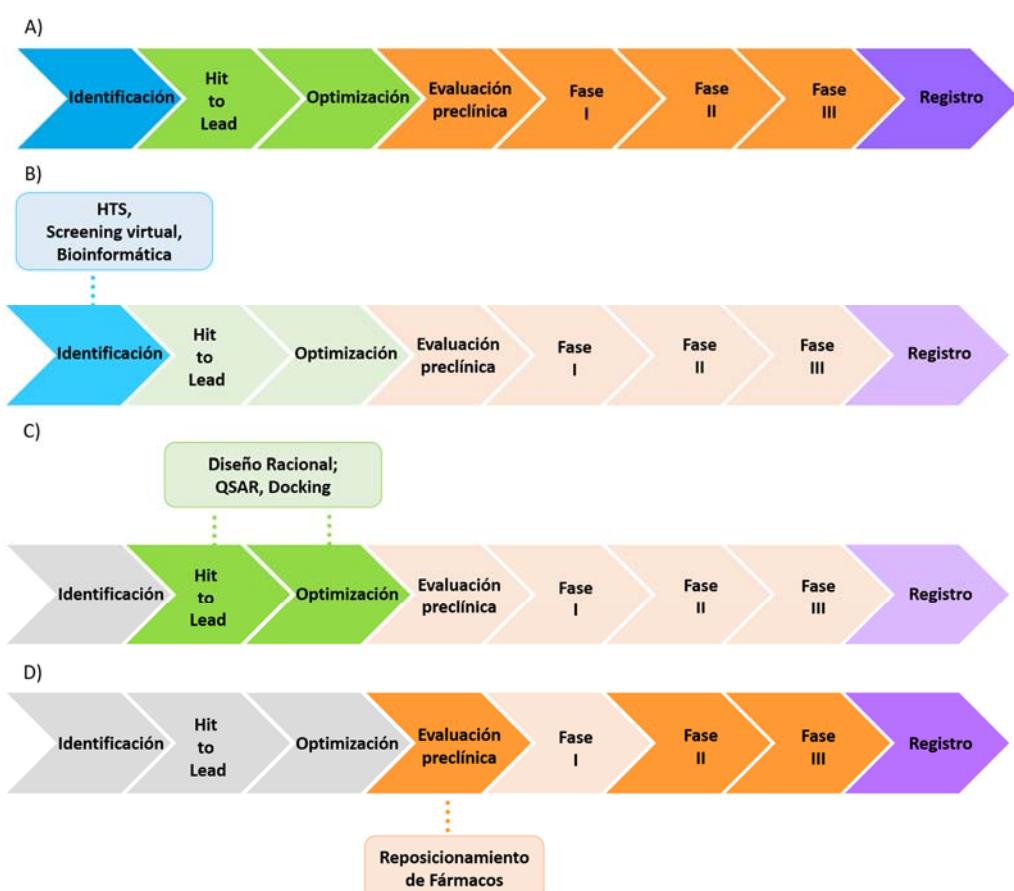


Figura 1.4: A) Proceso tradicional involucrado en el desarrollo de fármacos. Hit to Lead refiere al proceso de llegar a un compuesto líder partiendo de un conjunto de hits. B) La fase del proceso donde el screening de alta performance (HTS), el cribado virtual y la bioinformática están involucrados. C) Fases, donde aparecen las técnicas de optimización y comienza la etapa hit to lead. D) El fármaco reposicionado puede evitar la fase I en el proceso de descubrimiento del medicamento, solo si para el nuevo uso terapéutico es administrado en la misma forma farmacéutica y a dosis iguales o menores a las utilizadas en su uso original. (Adaptado de Bellera CL et al. *Curr Top Med Chem* 2018, 18(5):369-381).

En cuanto al fármaco reposicionado, este ha sido previamente aprobado para su uso clínico y comercializado, y los posibles problemas de estabilidad y de manufactura ya han sido resueltos (por ejemplo, ya se han superado los estudios de pre-formulación). Finalmente, aquellos compuestos cuya patente se ha vencido pueden brindar soluciones relativamente poco costosas para nuevos problemas.

Los reposicionamientos exitosos probablemente han contribuido al interés de expansión de las indicaciones terapéuticas de fármacos ya conocidos. Por ejemplo, el Sildenafil originalmente fue investigado para el tratamiento de la hipertensión e isquemias cardíacas, pero se transformó en un éxito de ventas por su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil. Por su parte la aspirina ha expandido sus indicaciones terapéuticas y hoy es ampliamente utilizada en la prevención de accidentes cerebro y cardiovasculares en pacientes con una condición cardiovascular preexistente. En la tabla 1.2 se observan diferentes ejemplos de reposicionamiento de fármacos.

**Tabla 1.2: Ejemplos de Repositionamiento de Fármacos**

Fármaco	Indicación Original	Nueva Indicación
Aspirina	Inflamación	Antiplaquetario
Anfotericina B	Infecciones fúngicas	Leishmaniasis
Bromocriptina	Enfermedad de Parkinson, hiperprolactinemia y galactorrea	Diabetes mellitus
Celecoxib	Osteoartritis y artritis reumatoidea en adultos	Poliposis adenomatosa familiar, cáncer de colon y de mama
Finasteride	Hiperplasia prostática benigna	Pérdida de cabello
Fluoxetina	Depresión	Disforia Premenstrual
Metotrexato	Cáncer	Artritis reumatoidea, Psoriasis
Minoxidil	Hipertensión	Pérdida de cabello
Paclitaxel	Cáncer	Prevención de restenosis coronaria
Ropinirol	Hipertensión	Enfermedad de Parkinson y síndrome idiopático de las piernas inquietas
Sildenafil	Angina	Disfunción eréctil
Tadalafil	Inflamación y enfermedad cardiovascular	Disfunción eréctil
Topiramato	Epilepsia	Obesidad
Warfarina	Prevención de trombosis	Profilaxis secundaria seguida de infarto de miocardio
Zidovudina	Cáncer	HIV/SIDA

El reposicionamiento de fármacos asistido por computadora se basa en dos principios generales: a) Los medicamentos que comparten ciertas características moleculares mínimas, biológicamente relevantes, podrían interactuar con el mismo blanco molecular (enfoque centrado en los fármacos) y; b) los trastornos de salud relacionados con las mismas o similares proteínas desreguladas o disfuncionales pueden ser tratados con los mismos medicamentos (enfoque centrado en la enfermedad). Diversos métodos computacionales podrían ser útiles para revelar las relaciones proteína-fármaco o proteína-proteína ocultas. Una clasificación general en aproximaciones bioinformáticas, quimioinformáticas y basadas en análisis de literatura de alto rendimiento puede observarse en la figura 1.5.

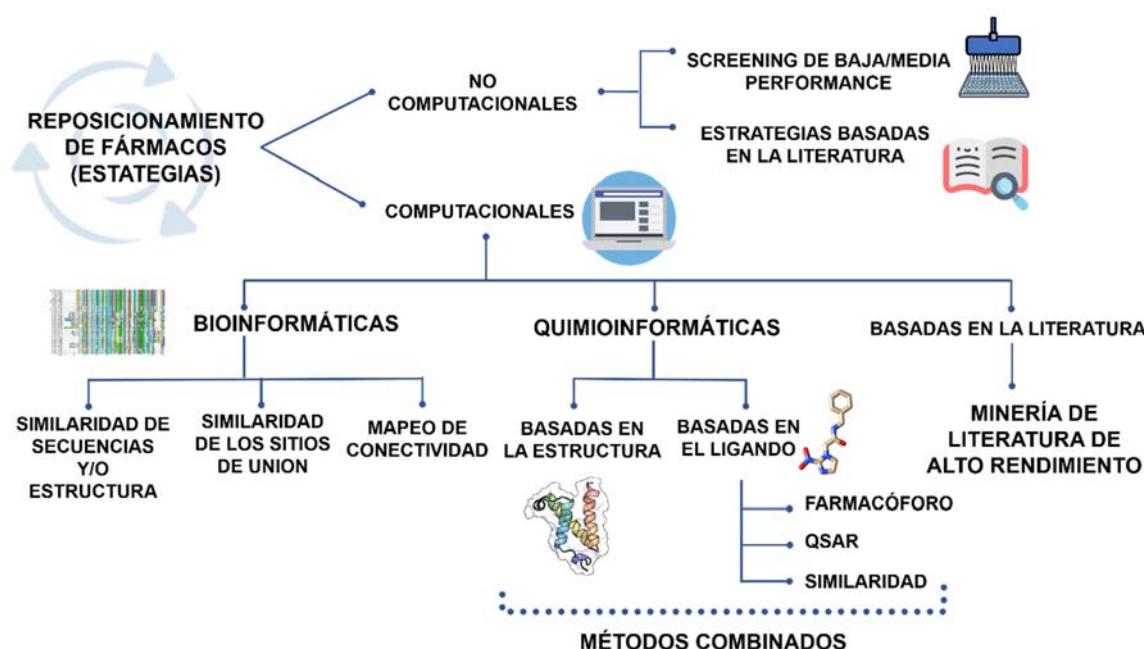


Figura 1.5: Metodologías aplicadas en Reposicionamiento de Fármacos Asistida por Computadora (Adaptado de Bellera CL et al Mini Rev Med Chem 2015).

*Nota: en capítulos siguientes de este libro describiremos algunas metodologías que se emplean en el diseño, búsqueda y reposicionamiento asistido por computadora que estudiaremos en química medicinal. La integración de estas metodologías y otras más novedosas son de injerencia de la asignatura Nuevas estrategias aplicadas al descubrimiento de fármacos, asignatura electiva para estudiantes de la carrera de Farmacia de la UNLP.*

## Referencias

- Bellera, C.L. et al (2015). High-throughput drug repositioning for the discovery of new treatments for Chagas disease. *Mini Review in Medicinal Chemistry*, 15(3), 182-193.
- Bellera, C.L. et al. (2018). Modern Approaches for the Discovery of Anti-Infectious Drugs for the Treatment of Neglected Diseases. *Current Topics and Medicinal Chemistry*, 18(5), 369-381.

- Cook, D. et al. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: A five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(6), 419–431.
- Mohs, R.C. & Greig, N.H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 60, 3(4), 651–657.
- Roberts R.A., et al. (2014). Reducing attrition in drug development: smart loading preclinical safety assessment. *Drug Discov Today*, 19, 341-347.

# **Los autores**

## **Coordinadora**

### **Gavernet, Luciana**

Licenciada en Química (2001) y Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas – Universidad Nacional de La Plata (UNLP) (2006). En 2009 ingresó a la Carrera del CONICET y actualmente reviste la categoría de Investigadora Adjunta. Desde 2018 es Profesora Titular a cargo de la asignatura Química Medicinal de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP). Ha publicado más de 30 artículos en publicaciones científicas y más de 70 presentaciones a congresos. Ha recibido subsidios de financiamiento científico y premios entre los cuales se encuentra el premio “Ciencia, Tecnología e Innovación 2017” otorgado a investigadores por la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires por el proyecto: Inhibidores de Anhidrasa Carbónica para el Tratamiento de la Epilepsia Febril. Ha dictado diversos cursos de postgrado y conferencias en ámbitos nacionales e internacionales. E-mail: lgavernet@biol.unlp.edu.ar

## **Autores**

### **Alberca, Lucas Nicolás**

Licenciado en Biotecnología y Biología Molecular egresado de la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP (2014). En el año 2014 comenzó sus estudios de postgrado en la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP y recibió una beca doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Es Ayudante Diplomado de la Cátedra de Química Medicinal (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP). Ha recibido becas y subsidios de viaje de diversas instituciones internacionales. Sus contribuciones científicas incluyen 7 publicaciones en revistas científicas internacionales y 14 presentaciones a congresos nacionales e internacionales. Ha recibido 3 premios por sus trabajos científicos. E-mail: lalberca@biol.unlp.edu.ar

### **Bellera, Carolina Leticia**

Farmacéutica y Lic. en Cs. Farmacéuticas egresada de la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP (2007). En 2014 obtuvo el título de Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP. Es Pro-

fesora Adjunta de las Cátedras de Química Medicinal y Nuevas Estrategias Aplicadas al Descubrimiento de Fármacos - Facultad de Ciencias Exactas - UNLP. En 2016 ingresó a la Carrera del Investigador Científico del CONICET. Ha recibido subsidios de financiamiento científico y premios destacados entre los cuales se encuentra el Premio a la Innovación de UNLP en 2015. Sus contribuciones científicas incluyen unas 25 publicaciones nacionales e internacionales, incluyendo artículos originales, artículos de revisión, capítulos de libro y patentes de invención, mayormente vinculados al desarrollo de nuevos tratamientos para la enfermedad de Chagas y temáticas biofarmacéuticas. E-mail: cbellera@biol.unlp.edu.ar

### **Di ianni, Mauricio Emiliano**

Farmacéutico egresado de la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP, es Ayudante Diplomado en la Cátedra de Química Medicinal desde el año 2012 y Jefe de Trabajos Prácticos en Biofarmacia y Farmacotecnia I desde 2018. Realizó su doctorado en el actual Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB) haciendo uso de una beca doctoral del CONICET (2011-2015), obteniendo el título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas en diciembre de 2015. Es autor de 12 trabajos científicos publicados y de 2 capítulos de libro. Premio Dr. Enrique herrero Ducloux 2016, a la mejor tesis en el área biotecnología, Asociación Química Argentina (AQA) y egresado distinguido de posgrado de la UNLP 2016. Actualmente es becario posdoctoral del CONICET e investiga en el desarrollo de nuevos nanovehículos farmacéuticos para el tratamiento de la epilepsia refractaria. E-mail: mdi@biol.unlp.edu.ar

### **Enrique, Andrea Verónica**

Farmacéutica egresada de la Facultad de Ciencias Exactas – UNLP (2009). En el año 2010 comenzó sus estudios de postgrado en la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP. Es Ayudante Diplomada de la Cátedra de Química Medicinal (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP). En 2014 obtuvo una beca de finalización de doctorado del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). En el año 2017 obtuvo una beca postdoctoral de la misma institución. Ha recibido becas y subsidios de viaje y/o estadía de diversas instituciones nacionales e internacionales. Ha realizado estadías de investigación en el exterior. Sus contribuciones científicas incluyen 15 publicaciones nacionales e internacionales incluyendo artículos de revistas científicas y capítulos de libro y 30 presentaciones a congresos nacionales e internacionales. E-mail: andreaenrique@biol.unlp.edu.ar

### **Gantner, Melisa Edith**

Farmacéutica egresada de la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP (2009). En el año 2016 obtuvo el título de Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas área Ciencias Biológicas (UNLP) gracias a las becas otorgadas por la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC) y por el CONICET. Fue Ayudante Diplomada de las Cátedras de Farmacotecnia I y Química Medicinal (2012-2018). A partir del año 2018 es Jefa de Trabajos Prácticos en Química Medicinal. Es autora de 9 trabajos científicos publicados en revistas internacionales y 2 capítulos de libro. Entre los premios

se encuentran la Distinción como Joven destacada en Ciencias 2017 otorgado por la Municipalidad de Coronel Suárez y el premio "Dr. Enrique Herrero Ducloux 2017" en el área de Química Teórica otorgado por la Asociación Química Argentina (AQA). Actualmente se encuentra finalizando una beca postdoctoral de CONICET. E-mail: mgantner@biol.unlp.edu.ar

### **Palestro, Pablo Hernán**

Farmacéutico y Doctor egresado de la Facultad de Ciencias Exactas - Universidad Nacional de la Plata (UNLP). Se especializó en el Área de Diseño de Fármacos por Métodos Computacionales. Fue Ayudante Diplomado de la Cátedra de Química Medicinal (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP) durante los años 2012 a 2015. Desde el año 2015 es Ayudante Diplomado de la Cátedra de Farmacotecnia 2 (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP). Desde el 2016 es becario postdoctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ha realizado una estadía de investigación en la Universidad de Florida en Estados Unidos. Autor de 12 publicaciones internacionales y 15 presentaciones a congresos nacionales e internacionales. E-mail: pablopalestro@biol.unlp.edu.ar

### **Sabatier, Laureano Leonel**

Lic. en Química egresado en el año 2015 de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. Se desempeñó como Ayudante Alumno en la cátedra de Química Orgánica II desde 2011 hasta 2015. Hace dos años se desempeña como Ayudante Diplomado en la Cátedra de Química Medicinal. Desde 2013 hasta la actualidad ejerce como Profesor de Química I y II en un Instituto de Nivel Superior. Es autor de dos trabajos científicos publicados en revistas internacionales. Actualmente se encuentra finalizando su doctorado trabajando en optimización de nuevos fármacos anticonvulsivos. E-mail: lls@biol.unlp.edu.ar

### **Talevi, Alan**

Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas (2004) y Doctor de la UNLP (2007). Obtuvo el premio de la Asociación Química Argentina a la mejor tesis en el área de la Química Computacional (2008) y el Premio a la Labor Científica y Tecnológica de la UNLP (2016). En 2010 ingresó a la Carrera del Investigador Científico de CONICET y desde 2012 es Profesor Adjunto a cargo de la asignatura Biofarmacia de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP). Ha publicado más de 50 artículos en publicaciones periódicas y más de 20 capítulos de libro. Ha sido editor de 2 libros del sello Springer. Fue Jefe del Departamento de Ciencias Biológicas (Facultad de Ciencias Exactas) entre 2015 y 2017. Desde 2018 es director del Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB) de la UNLP. Ha dictado diversos cursos de maestría y de postgrado en Argentina (UNLP, UBA), Uruguay (UDeLaR) y México (CONACYT). E-mail: atalevi@biol.unlp.edu.ar

**Villalba, María Luisa**

Licenciada en Química egresada de la Facultad de Ciencias Exactas - UNLP (2009). En el año 2011 comenzó sus estudios de postgrado en la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, obteniendo el título de Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas (área Ciencias Biológicas) en 2016. Es Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Química Orgánica y Ayudante Diplomada en la cátedra de Química Medicinal (Facultad de Ciencias Exactas, UNLP). En 2016 obtuvo una beca post-doctoral del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Ha realizado una estadía de investigación en el exterior. Sus contribuciones científicas incluyen 9 publicaciones en revistas científicas internacionales y 23 presentaciones a congresos nacionales e internacionales. E-mail: mlvillalba@quimica.unlp.edu.ar.

Introducción a la química medicinal / Luciana Gavernet ... [et al.] ; coordinación general de Luciana Gavernet ; prólogo de Luis Enrique Bruno Blanch. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2020.  
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga  
ISBN 978-950-34-1871-0

1. Química Farmacéutica. I. Gavernet, Luciana II. Gavernet, Luciana, coord. III. Bruno Blanch, Luis Enrique, prolog.  
CDD 615

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata  
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina  
+54 221 644 7150  
[edulp.editorial@gmail.com](mailto:edulp.editorial@gmail.com)  
[www.editorial.unlp.edu.ar](http://www.editorial.unlp.edu.ar)

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2020  
ISBN 978-950-34-1871-0  
© 2020 - Edulp

e  
exactas

  
**edulp**  
EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
DE LA PLATA