



# FÁRMACOS MULTIDIANA. ANTIINFLAMATORIOS Y ANALGÉSICOS

Autora: Belinchón de la Rosa, Helena

Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

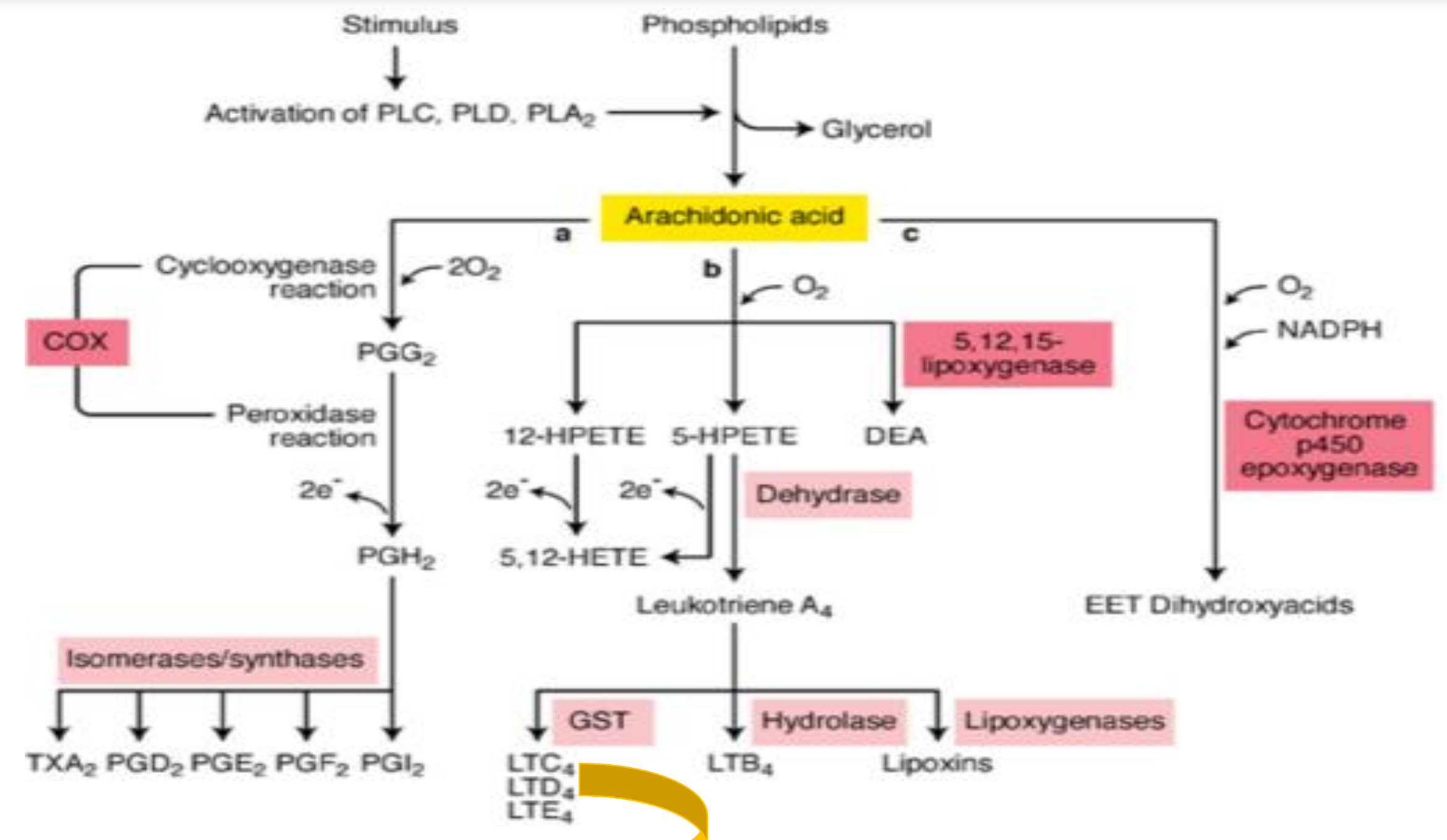
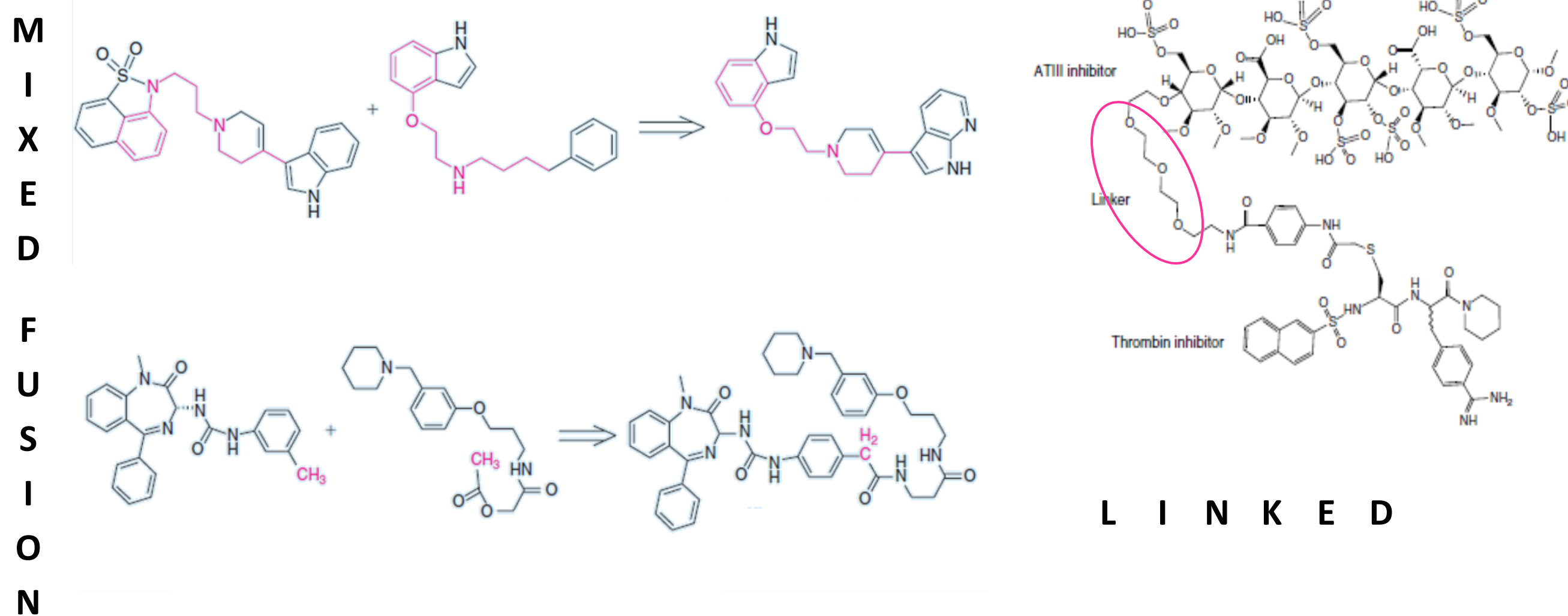
## INTRODUCCIÓN

Conociendo que las patologías no tienen solo una causa subyacente sino varias, que en ocasiones son consecuencias de entramados de diversos desajustes en rutas biológicas, surge la **polifarmacología** y con ella 3 variantes

- Cóctel de fármacos: poco útil en pacientes no cumplidores y pacientes asintomáticos
- **FDC**: más de un fármaco co-formulado en la misma forma farmacéutica. Mejora la adherencia
- **Fármaco multidiana**: una sola identidad química capaz de interactuar con múltiples ligandos endógenos de forma simultánea

### Estrategias para buscar cabezas de series de fármacos multidiana

- Screening
- Framework combination



El ácido araquidónico puede actuar como segundo mensajero en otras rutas de señalización o bien, como es el caso que nos interesa, convertirse por la acción de tres enzimas **COX**, **LOX** y **CYP**, en una serie de moléculas, que en su conjunto se conocen como eicosanoides

- **COX** → Prostanoides
- **LOX** → Leucotrienos
- **CYP** → Epoxieicosanoides

Centrándonos en el dolor y la inflamación, estableceremos como objetivo la enzima **COX** y su intervención en la síntesis de las **PGs**. Sin embargo los AINEs no son específicos y tienen muchos efectos secundarios

## OBJETIVOS

Estableceremos una comparativa entre la farmacología tradicional y la multidiana, centrándolo en la última parte en una sección de la farmacología antiinflamatoria y analgésica para dar una visión más clara y conceptual del tema elegido.

## METODOLOGÍA

Es un trabajo bibliográfico, basado en la recopilación de artículos, libros y revistas científicas referidas al objeto del trabajo en cuestión. Se ha usado sobre todos bases de datos como PubMed.

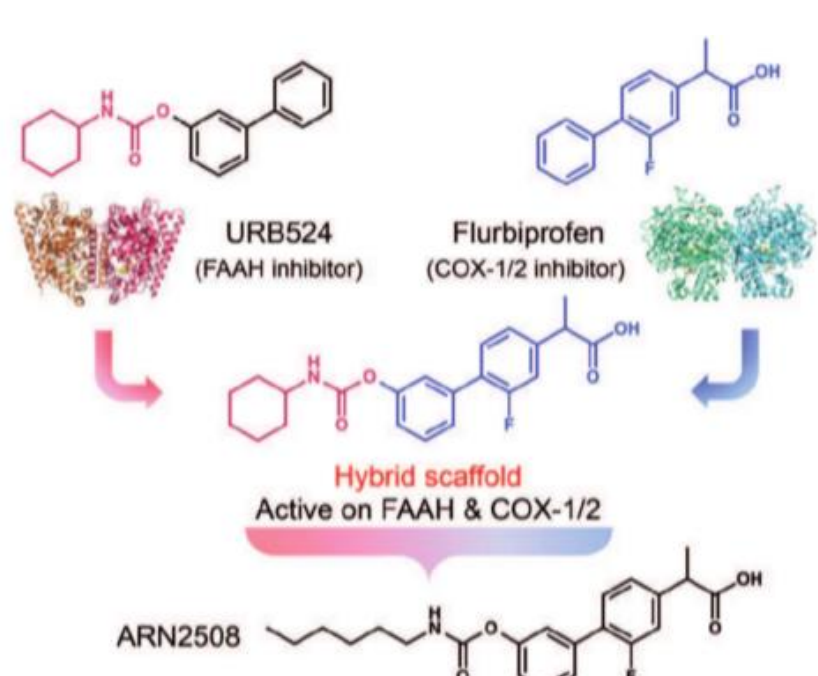
## DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Otras que no intervienen en la cascada del ácido araquidónico.

Inhibidores duales para el tratamiento de la inflamación y el dolor.

Inhibidores duales de COX/5-LOX

Inhibidor COX/FAAH.



La inhibición de esta enzima aumentaría los niveles de uno de sus sustratos, la **anandamida**, un endocannabinoide

Inhibidores duales de otras enzimas en las rutas COX y LOX

**5-LOX y mPEGS-1**: es una de las dianas más atractivas, mPEG-1 es inducible por estímulos inflamatorios y complementa a la expresión de COX-2. Afecta de forma selectiva a PGE<sub>2</sub> y no a la síntesis de otras prostaglandinas o tromboxanos. Recientemente se ha demostrado que la **inhibición de mPEG-1 no afectaría a la función cardiovascular**

Reductores	Quelantes	No reductores/ no quelantes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Di-ter-butilfenoles</li> <li>• Derivados pirazolinicos</li> </ul>	<p><b>Ácido hidroxámico</b>: tepoxalin: usado solo en veterinaria. Excelente inhibidor dual, con pocos efectos gástricos, pero muestra alteraciones sanguíneas y hepatotoxicidad en humanos.</p> <p><b>Derivados tiofenólicos</b>: RWJ63556, L-652,343.</p> <p><b>Derivados de la piridina</b>:</p> <p><b>Figura 3. Derivados de piridina (1) y celecoxib</b></p> <p>Se reemplazó un grupo en la molécula de celecoxib por N-difluorometil-1,2-dihidropiridin-2, fracción que mostró buenas propiedades antiinflamatorias. Se ha usado la misma estrategia para los tipos AINEs.</p>	<p>Surgieron para intentar obtener moléculas más selectivas que los quelantes y reductores:</p> <p><b>DHDMBFs</b>: 7-ter-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetilbenzofurano, es un derivado del tefufelone. Es la parte fenólica la que muestra actividad antiinflamatoria pero inhibe de forma selectiva la 5-LOX y COX-2. Otros derivados conseguidos no presentan daños gástricos.</p> <p><b>AINEs modificados</b>:</p> <p>Se modificaron para intentar obtener mayor rendimiento pero la fracción tiofenólica producía toxicidad hepática.</p> <p><b>Inhibidores pirrolizínicos</b>:</p> <p>Muestran actividad antiinflamatoria, analgésica y antiasmática protegen la mucosa por la inhibición de la 5-LOX y podrían suprimir la producción de PGE<sub>2</sub> por la inhibición de mPEGES-1 y no por la inhibición de COX-2.</p>

## CONCLUSIONES

Los fármacos multidiana permitirían mejorar la eficacia de los tratamientos actuales en enfermedades multifactoriales. Y una mejor adherencia a la terapia

Gracias a las técnicas SAR y al *screening* computerizado se ha facilitado la obtención de este tipo de fármacos

Los nuevos inhibidores duales para tratar la inflamación y el dolor han demostrado mayor eficacia frente a los AINEs. Además se reducen los efectos adversos

## BIBLIOGRAFÍA

- Morphy R, Kay C, Rankovic Z. From magic bullets to designed multiple ligands. Drug Discovery Today. 2004;9(15):641-651.
- Morphy R, Rankovic Z. Designing Multiple Ligands – Medicinal Chemistry Strategies and Challenges. CPD. 2009;15(27):549-563
- Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery. J Med Chem. 2014;57(19):7874-7887
- Hwang SH, Weckler AT, Wagner K, Hammock BD. Rationally Designed Multitarget Agents Against Inflammation and Pain. In: Bentham Science Publishers, Current Medicinal Chemistry. Vol 20, 13<sup>th</sup> ed. Cambridge 2013. p.1783-1799.
- Holt S, Paylor B, Boldrup L, Alajakku K, Vandevoorde S, Sundstrom A, Cocco MT, Onnis V, Fowler CJ. Inhibition of fatty acid amide hydrolase, a key endocannabinoid metabolizing enzyme, by analogues of ibuprofen and indomethacin. Eur J Pharmacol. 2007; 565:26–36.