



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DEL AZAR A LA RAZÓN EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS

Discurso de presentación del Académico Numerario

Ilmo. Prof. Dr. D. José Luis Moreno Frigols

Discurso de recepción como Académico correspondiente

Ilmo. Prof. Dr. D. Gerardo Manuel Antón Fos

Leídos en Valencia el día 10 de junio de 2019

ACADEMIA DE FARMACIA
DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

Presentación como Académico Correspondiente del

Dr. D. Gerardo Manuel Antón Fos

Por el

Excmo. Sr. Dr. D. José Luis Moreno Frigols

Excelentísimas Autoridades,

Ilustrísimos Sres. Académicos,

Estimados compañeros y amigos,

Señoras y Señores:

Hoy tengo la satisfacción de presentar ante la Academia al Dr. Gerardo Antón Fos, a quien me unen muy estrechos vínculos. Primero fue mi alumno, luego mi discípulo, después mi compañero, y por encima de todo, siempre mi amigo. Con este motivo, trataré de exponer ante vosotros las características de un personalidad rica y versátil.

Nace en Valencia el 1 de agosto de 1963 y reside en el barrio de Nazaret hasta que cumple 25 años. Cursa sus estudios de Educación General Básica en el Colegio Nuestra Señora de los Desamparados de Nazaret y posteriormente se traslada en 1976 al Colegio Nuestra Señora del Pilar de Valencia donde finaliza la EGB, BUP y COU. En esta etapa perteneció al equipo de atletismo, actividad que realizó hasta que se incorporó al equipo juvenil de fútbol del Atlético de Nazaret.

Al finalizar los estudios de COU, en el año 1981, se plantea preparar oposiciones para ingreso en la Academia General Militar y tras dos años de intenso estudio y preparación decide redirigir su futuro hacia una carrera universitaria, eligiendo los estudios de Farmacia. Quizás por la influencia de su hermana Marisa que en esos momentos se encontraba finalizándolos, quizás por la formación multidisciplinar que el farmacéutico recibía. En cualquier caso, inicia los estudios en el curso académico 1983-84 y los finaliza en septiembre de 1988. Cinco años llenos de experiencias que han marcado su trayectoria posterior. En el curso 1984-85 realiza las prácticas de Fisicoquímica y se vincula al Departamento de Química Física como monitor de prácticas hasta que termina sus estudios.

En el año 1987 suceden una serie de hechos personales que le influyen de manera determinante. Uno de sus amigos y compañero en el departamento como monitor, Toni, fallece en un trágico accidente.

En 1988 inicia su tesina, trabajo que realiza en el Servicio de Radioisótopos del Hospital Clínico Universitario de Valencia junto con su amigo Voro y bajo la dirección de la Dra. Salabert y de este que os habla sobre el estudio cinético y del equilibrio de la reacción antígeno-anticuerpo. En noviembre de 1989 realiza la defensa de la tesina obteniendo la calificación de sobresaliente.

En diciembre de 1989 contrae matrimonio con Ángeles tras un largo noviazgo de 9 años fruto del cual tienen dos hijos Gerardo y Alejandro.

En enero de 1990 inscribe su tesis doctoral en el que estudia la reducción de distintos compuestos con actividad terapéutica utilizando técnicas Polarográficas y durante todo este tiempo compatibiliza la investigación con el trabajo como farmacéutico adjunto en una oficina de farmacia. En 1991 los profesores García Doménech y Gálvez Álvarez le ofrecen la posibilidad de disfrutar de una beca de investigación. Este hecho cambia radicalmente su planteamiento, deja el ejercicio profesional como farmacéutico, acepta la beca y cambia el tema de su tesis doctoral pasando a ser el diseño de fármacos, tema que le acompañará en sus investigaciones hasta la actualidad. En julio de 1992, realiza la defensa de su tesis doctoral dirigida por los Drs. García Domenech y Pérez Giménez obteniendo la máxima calificación, Apto "cum laude",

aquella fórmula tan inexpresiva, aunque equivalente al clásico Sobresaliente “cum laude” que la obstinación de los dirigentes universitarios de entonces obligó a utilizar durante unos años. En noviembre de 1992 obtiene una plaza de Técnico de Laboratorio en la Universidad de Valencia y quizás uno de los hechos más determinantes sucede en septiembre de 1996 momento en el que se incorpora como profesor en el Colegio Universitario de Farmacia de la Fundación Universitaria San Pablo CEU para hacerse cargo de la docencia de un grupo de Fisicoquímica. En esta etapa los profesores García Doménech, Martínez Calatayud, y este que os habla, tienen un papel más que relevante en su desarrollo académico.

En septiembre del año 2000 se desvincula definitivamente de la Universidad de Valencia y se incorpora a tiempo completo en la recientemente creada Universidad CEU Cardenal Herrera. En esta Universidad desarrolla desde entonces toda su actividad. Rosa Visiedo, Santiago Vega, Rafa Martín y Pedro Alemán tienen una influencia determinante en su progresión académica y profesional.

Con la implantación de los nuevos planes de Farmacia, el número de horas asignadas a la Fisicoquímica disminuyó considerablemente, con lo que se hizo necesario rehacer los programas para adaptarlos a la nueva situación. Como consecuencia, los textos clásicos resultaban excesivos, y se planteó la conveniencia de escribir uno más reducido, pero que contuviera en forma concisa y clara los conceptos considerados imprescindibles. Y a esta tarea se aplicó Gerardo, junto con el Dr. García Domenech y yo mismo. El libro, con el humilde título de “Lecciones de introducción a la Fisicoquímica”, se escribió en 2003, y fue publicado por el CEU. Realmente tuvo éxito, por lo que en 2007 se emitió una nueva edición, ésta publicada por la Universidad de Valencia, y en 2010 una tercera, a la que hubo que añadir tres capítulos nuevos, ya que un nuevo plan de estudios, adaptado a las directrices de Bolonia, nos concedió tres créditos más. Pues muchas gracias.

Hay que decir que la probada competencia y buen hacer de Gerardo junto a su magnífico trato personal motivaron que, al incorporarse al CEU, se hiciera literalmente “el amo”, como suele decirse, y así, su progresión académica fue tal que en octubre de 2000, fue nombrado Secretario de Departamento, en septiembre de 2006 pasó a ser Vicedecano y en septiembre de 2013 fue nombrado Vicerrector de

Ordenación Académica y Profesorado de la Universidad CEU Cardenal Herrera, cargo que desempeña en la actualidad. En el aspecto docente, actualmente es Profesor Titular del Departamento de Química, Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Ciencias de la Salud.

En su labor investigadora cabe distinguir tres períodos bien definidos, aunque con los lógicos solapamientos:

Y así, vemos que en su etapa inicial, 1990 a 1992, además de su Tesis Doctoral antes mencionada, se dedica sobre todo al estudio de la cinética y equilibrio de las reacciones Antígeno-Anticuerpo utilizadas en las técnicas de Radioinmunoanálisis (RIA) bajo la dirección de la Dra. M^a Teresa Salabert (que ya ha proporcionado dos discípulos suyos a la Academia) y de este que os habla. Es de señalar que, de un trabajo publicado en los Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia en el que se estudiaba la unión del estradiol marcado con ^{125}I , extrajimos posteriormente los datos para un problema a exponer en la asignatura de Fisicoquímica Farmacéutica. Ejemplo perfecto de interacción entre las vertientes investigadora y docente que caracterizan a la Universidad.

1992 fue el año en que Gerardo tomó contacto (en realidad había sido un poco antes) con el tema que ha marcado su trayectoria investigadora posterior: los métodos teóricos para la predicción de propiedades y el diseño de sustancias con un comportamiento definido. En colaboración con los Dres. Gálvez Álvarez y García Doménech, de la Universidad de Valencia, a los que se añadieron posteriormente otros de la Cardenal Herrera-CEU, como los Dres. Lahuerta Zamora y García Mateo, llevó a cabo una importante labor, plasmada en múltiples publicaciones en las que se estudió la relación entre los parámetros topológicos y algunas propiedades fisicoquímicas, como el comportamiento cromatográfico, y la actividad farmacológica de diversas sustancias, aplicándose también al diseño de nuevos fármacos hipoglucemiantes, hipolipemiantes, antibacterianos, etc.

Desde 2007 hasta ahora, y ya exclusivamente en conjunción con profesores de la Cardenal Herrera - CEU, Gerardo ha derivado hacia los estudios de fluorescencia y quimioluminiscencia, siempre utilizando los métodos teóricos de topología molecular. A destacar un curioso trabajo publicado en *Chemical Education*: Agua magnetizada. ¿Ciencia o fraude?

Su experiencia investigadora viene avalada por 3 sexenios de investigación reconocidos por la CNEAI, 67 artículos de investigación publicados, más de 70 comunicaciones en congresos tanto nacionales como internacionales, 12 participaciones en proyectos de investigación, 3 DEA'a dirigidos y 6 Tesis codirigidas una de ellas reconocida con un premio extraordinario de doctorado. Es revisor de las revistas Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, European Journal of Medicinal Chemistry, Journal of Luminiscence, Journal of Pharmacy of Pharmacology y Evaluador de Proyectos de Investigación, de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) de Argentina, Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCYT).

En aspectos más personales, de su amor por el deporte ya hemos hablado antes a propósito de sus actividades atléticas y futbolísticas en su época del colegio. En la actualidad sigue con esta afición y practica el running casi a diario. Amante del cine, apasionado de la lectura siendo sus libros preferidos los relacionados con la historia clásica, aficiones que comparte con su esposa.

Termino señalando una característica de nuestro nuevo Académico que no habrá pasado desapercibida a los que me escuchan: su gran versatilidad, a la que aludí al principio, manifestada en su capacidad para desempeñar distintas funciones, y así, repasando su trayectoria en el CEU, vemos que de la docencia de Físicoquímica pasó a ocupar puestos de gestión, y a realizar una importante labor investigadora en colaboración con distintos equipos. Es por esto por lo que creo que hoy la Academia se asegura la presencia de una persona que podrá actuar eficazmente en cualquier campo y situación. Gerardo, estoy seguro de ello y de todo corazón te deseo una larga y fructífera actividad académica.

He dicho.

Dr. D. Gerardo Manuel Antón Fos

DEL AZAR A LA RAZÓN EN
LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Excmos. e Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Queridos compañeros y amigos

Señoras y señores

Como dijo Séneca, *“es tan grande el placer que se experimenta al encontrar un hombre agradecido que vale la pena arriesgarse a no ser un ingrato”* por ello me gustaría iniciar este acto agradeciendo a los Dres. Moreno Frigols, Llopis González y Hernández Haba, el que hayan avalado mi candidatura para ingreso como Académico Correspondiente en la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, así como a todos los ilustrísimos miembros que la componen. Es para mi un honor ingresar en una Institución que representa a todos los farmacéuticos de esta mi querida tierra. Me gustaría agradecer de manera expresa a quien desde mis inicios de los estudios en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia y a mis inicios como profesor en el Centro adscrito de Farmacia del CEU me guiaron en este camino de la investigación y de la enseñanza, me refiero a José Luis y a Ramón.

Recuerdo con especial nostalgia el primer contacto con el laboratorio de prácticas de Físicoquímica, que finalmente fue el lugar donde realicé mi Tesis Doctoral y en el que se despertó mi interés por experimentar, demostrar y comprobar de la mano de Eliseo. Tanto es así que ese mismo año me incorporé como monitor de prácticas hasta que finalicé mis estudios e inicié mi Tesina junto con un el Dr. Mut con el que compartí y sigo compartiendo momentos inolvidables. Trabajo que realicé bajo la dirección del Profesor Moreno y de la Profesora Salabert en un área que en aquel instante me apasionó, la cinética química. Quizás fue por azar o por casualidad, pero al finalizar la tesina surgió la posibilidad de disfrutar de una beca de investigación y me incorporé al grupo de investigación liderado por los Dres. Gálvez Álvarez y García Doménech a quienes les agradezco de corazón la oportunidad que me brindaron. Desde ese instante mi investigación se centró en el diseño y la búsqueda de nuevos compuestos con actividad terapéutica.

Más tarde me incorporé a la Universidad CEU Cardenal Herrera quien me permitió desarrollarme de forma plena como profesor universitario en todas sus facetas. Gracias a todos los que confiaron en mí y me brindaron una oportunidad. Gracias Rosa, Vicente, Santiago.

Por último, me gustaría agradecer a las personas que más quiero, las que me curan el alma con un abrazo, las que me hacen reír y sus sonrisas llenan mi corazón. A mi esposa, Ángeles, con quien he compartido toda mi vida, apoyándome en todas las empresas que he iniciado y por tanto responsable de que hoy esté yo aquí. A los que día a día me hacen sentir orgullo, mis hijos ,Gerardo y Alex quienes me han apoyado pese al tiempo que no les he dado. A mi padre, a mi hermana, a Mónica, a Mary y a quienes desde el Cielo se sienten orgullosos de nosotros y siguen con especial cariño y atención lo que hacemos en este mundo.

Y sin más demora, procedo a leer el preceptivo discurso de ingreso en la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana haciéndoles una exposición de la situación actual de la búsqueda de nuevos compuestos con actividad terapéutica.

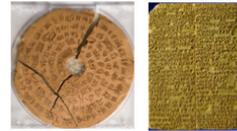
DEL AZAR A LA RAZÓN EN LA BUSQUEDA DE NUEVOS FARMACOS

1.- Antecedentes históricos

Desde la aparición del hombre en nuestro mundo, éste ha tratado de explicar la realidad y los hechos más trascendentales que ocurrían a su alrededor, la vida, la muerte o la enfermedad. La preocupación producida por la ausencia de salud ha sido uno de los retos que ha movido al ser humano a investigar sus causas y en estos primeros tiempos en los que se desarrolla la medicina pretécnica, se utilizaron lo que parecen ser prácticas terapéuticas mezcladas con ritos que pudieran denominarse mágicos, aplicados por un sanador. Los análisis de las placas dentales de los restos arqueológicos de Neardentales encontradas en Asturias, nos dejan constancia que ingerían plantas medicinales tales como la camomila, con efectos digestivos y sedantes, y la aquilea, usada para combatir las llagas.



Sin embargo, esta utilización del entorno sin un conocimiento de lo que le rodea para buscar la curación y recurriendo a ritos más o menos mágicos se mantendrá durante miles de años. La utilización de la naturaleza ha sido siempre una fuente de recursos para satisfacer las necesidades básicas de los pobladores de la Tierra, alimentos y nutrientes para saciar el hambre, para combatir el sufrimiento, el dolor y las enfermedades, las hierbas y minerales.



Ciudad de Nippur



Vaso Gudea



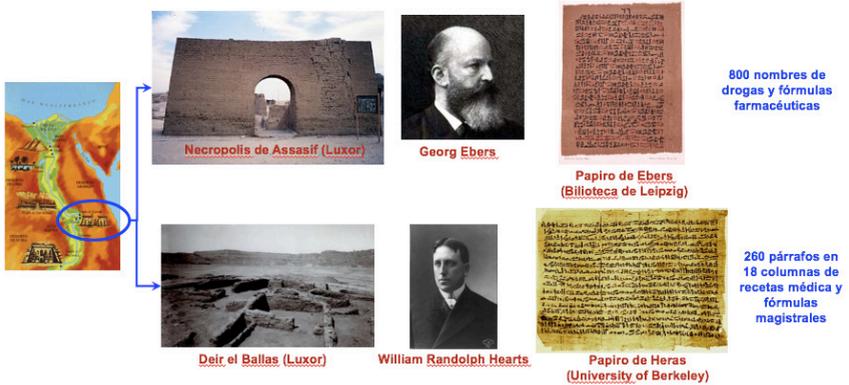
Biblioteca de Nippur



Tablillas de Nippur

250 drogas vegetales, 120 minerales y otras tantas de origen animal

Sobre el 4000 a.C. aparecen las primeras evidencias sobre la utilización de remedios naturales en un área situada entre el Éufrates y el Tigris, en la Antigua Mesopotamia. Los estudios realizados en la zona permitieron encontrar multitud de tablas con textos realizados con escritura cuneiforme en las que se reflejaban diversos aspectos de la vida de la época. Destaca las Tablillas del Nippur donde aparecen aproximadamente 250 drogas vegetales, 120 minerales y otras tantas de origen animal, todas ellas perfectamente descritas, entre las cuales aparecen muchas farmacológicamente activas y otras que hoy día son usadas como excipientes. Además, parecen descritas la mirra, la mandrágora, el cannabis, el regaliz, la adormidera, el belaoño, y también utilizaron el CINa, CO3Ca, azufre, sales de antimonio entre otros.



Si avanzamos en el tiempo, hacia el año 3000 a.C. y nos desplazamos hacia el antiguo Egipto, nos encontramos que se desarrolló un amplio conocimiento las drogas y su utilización. Existen una serie de papiros en los que se describen actos médicos y quirúrgicos. Destacan dos documentos:

- Papiro de Ebers donde aparecen mas de 800 nombres entre drogas y fórmulas farmacéuticas
- Papiro de Hears donde se describen recetas médicas y fórmulas magistrales

Además, es muy probable que entre los miembros de la corte de los faraones existieran funcionarios dedicados a almacenar y preparar drogas, ya que aparecen referencias a un puesto que denominan como el “conservador de drogas”. Debieron ser capaces de montar verdaderos laboratorios donde se consiguieron realizar ciertas reacciones químicas ya que conocieron los colorantes y fabricaron esmaltes y vidrio.

Sin embargo, no es hasta la antigua Grecia (entre el 3000 y el 300 a.C.) cuando la observación y el deseo de saber se instauran en la sociedad y se desarrolla una medicina basada en el análisis y búsqueda razonada de las causas de la enfermedad y como curarla. Aparecen las Escuelas médicas, destacando la de Kos y la de Knido, reflejando todo su saber en el Corpus Hipocrático constituido por 53 textos escritos donde se describen medicamentos.



Escuela de **Cos**
(Isla de **Cos**)
Corpus Hipocrático
Escuela de **Cnido**
(Ciudad de **Cnido**)

El mito de Circe



Rehum rhabarbarum



Capsicum annum



Punica granatum



Croccus sativus



Cannabis indica



Allium negrum

Uno de los métodos terapéuticos que utilizaron fue la cirugía, trataban las heridas producidas en los combates, abriéndolas y quitando los cuerpos extraños, procedían a lavarlas y las espolvoreaban con drogas, aunque se desconoce que drogas eran. Usaron plantas medicinales como medicamentos, el helecho, el ruibarbo, la pimienta, raíz de granado, opio, azafrán, y dos pócimas de las que nos habla Homero con tintes mitológicos: el NEPENTES o fármaco que quita las penas y el dolor, que pudiera ser una coccción de *cannabis indica* y la hierba MOLY de flores blancas y raíces negras que se le relaciona con el *allium nigrum* que se la da Hermes a Ulises para que pueda enfrentarse a la magia de Cyrce.



Alrededor del 50% de los productos que se utilizan en terapéutica son de origen natural



Podría ir de cultura en cultura describiendo más pociones, tisanas, cocciones y mezclas de productos y plantas, pero el denominador común de todas estas épocas hasta finales del SXIX es que la naturaleza es el principal almacén de productos con propiedades terapéuticas y que el hombre va utilizando cada vez más de ellas con un conocimiento mayor. Este hecho nos lleva afirmar que alrededor del 50% de los productos que se utilizan en terapéutica son de origen natural.

Se podría decir que la búsqueda de nuevos compuestos ha estado, en gran medida, influenciada por el azar. Más que buscar fármacos, los hombres se encontraban con ellos o, mejor dicho, se encontraban con productos que, sin conocer su composición, producían efectos que en la mayoría de los casos eran beneficiosos. Aunque, bien es cierto, que en muchos casos la pericia, la observación y la interpretación adecuada de unos hechos, fueron los causantes del descubrimiento de nuevos fármacos.

2.- Serendipia y descubrimientos accidentales

Término acuñado por Horace Walpole en 1754



Serendipity

“la casualidad está presente en muchos descubrimientos, sin embargo sin una buena formación éste no se hubiera producido”

“azar unido a la perspicacia”

La Historia de la Ciencia esta repleta de descubrimientos muy relacionados con, digamos, la suerte o el azar, desde elementos químicos como el oxígeno, el yodo o incluso los gases nobles, compuestos químicos como el óxido nitroso, características ópticas de las sustancias (levógiras y dextrógiras), antibióticos como la penicilina, las sulfamidas o las magaininas u otros fármacos como los antiarrítmicos, la clorpromacina, la imipramina, el minoxidil o la mismísima aspirina.

Sin embargo, por las connotaciones negativas que tiene decir que se ha producido un descubrimiento por la suerte, quizás sea mucho más adecuado utilizar el término serendipia (que proviene del inglés serendipity, palabra acuñada por Horace Walpole en 1754) que hablar de suerte o azar, es cierto que la casualidad ha estado presente en todos los descubrimientos que he mencionado con anterioridad y lo que la serendipia intenta dejar bien claro es que sin un hábil, formado y experto observador el descubrimiento jamás se hubiera producido.

Premios Nobel de Fisiología y Medicina (1945)



Sir Ernst Boris Chain
Berlín, 1906-1979
Bioquímico



Sir Alexander Fleming
Escocia, 1881-1955
Médico



Sir Howard W. Florey
Australia, 1896-1968
Fisiólogo



British Journal of Experimental Pathology, mayo 1929

"el único mérito fue no ignorar aquella sugerente capa de moho"

Por poner un ejemplo de un descubrimiento accidental de fármacos, es decir por serendipia, me voy a referir, como no podía ser de otra manera, a la penicilina, muy conocida por todos nosotros. El descubrimiento de la penicilina se realiza en 1928 por Sir Alexander Fleming, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1945 compartido con Sir Howard W. Florey y Sir Ernst Boris Chain. El descubrimiento de la penicilina se inicia en 1922, cuando Fleming que padecía un proceso

catarral, realizó un cultivo de sus propias secreciones nasales. Cuando examinada el resultado de su siembra, observó la presencia de crecimiento bacteriano, una especie de colonias de color amarillento, y parece ser que una lágrima se le cayó sobre la placa en la que estaba trabajando. Al día siguiente, cuando observó el cultivo se percató que en el lugar donde cayó la lágrima no había ningún crecimiento bacteriano, lo que le llevó a pensar que la lágrima contenía alguna sustancia que destruía las bacterias y era inocua para el tejido humano, esa sustancia resultó ser la lisozima. Este hecho, que puede clasificarse como totalmente accidental, es el inicio del descubrimiento de la penicilina.

En el verano de 1928, Fleming se encontraba inmerso en unas investigaciones que realizaba sobre la gripe. Mientras realizaba un examen microscópico de un cultivo bacteriano en una placa Petri, observó una zona donde el crecimiento bacteriano prácticamente no existía. Un análisis más detallado puso de manifiesto que la zona con ausencia de crecimiento rodeaba a un trozo de moho que debió depositarse cuando la placa estaba destapada. Fleming asoció este hecho con el ocurrido 6 años atrás y concluyó que el moho estaba produciendo alguna sustancia que inhibía el crecimiento bacteriano. Aisló el moho, determinó que pertenecía al género *Penicillium* y llamó a la sustancia que inhibía el crecimiento, *penicilina*.

Sobre este hecho Fleming dijo *“Si no hubiera sido por mi experiencia anterior, yo habría tirado mi placa, como muchos bacteriólogos debieron de haberlo hecho antes ...”*

3.- El inicio del diseño de fármacos

Hasta este momento la búsqueda de sustancias con interés terapéutico se había realizado de una manera poco sistemática, digamos que había sido casual o por simple observación, pero en ninguno de los casos expuestos se había descrito ningún procedimiento que de una

manera clara fuera encaminado a desarrollar un compuesto nuevo, es decir, no existía una sistemática clara de búsqueda de productos con actividad terapéutica.

Sin embargo, esta situación sufre un profundo cambio a principios del siglo XX.



"necesidad de estudiar la relación existente entre la composición química de los fármacos y su modo de acción sobre el organismo"

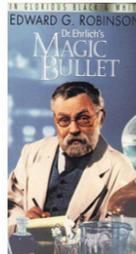
Busca tratamiento para la sífilis:
Treponema pallidum



606



914



Cartel de la película dirigida por William Dieterle (2 de marzo de 1940)
Edward G. Robinson (**Paul Ehrlich**)
Otto Kruger (**von Behring**)
Maria Ouspenshava (**Franziska Speyer**)

Paul Ehrlich, médico alemán recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1908 por su trabajo en el área de la química inmunológica y que estudió entre otros aspectos la neurotropía del azul de metileno y utilizó otros muchos colorantes habituales en histología para establecer el diagnóstico de enfermedades producidas por protozoos, estaba desarrollando un tratamiento novedoso para la sífilis. Junto con su equipo de colaboradores había ensayado cientos de compuestos químicos con poca efectividad. Su experiencia le llevó a interpretar la patogenia la fisiopatología y la terapéutica de la enfermedad desde un punto de vista químico, por lo que planteó una serie de pasos en el desarrollo del producto terapéutico que se corresponden con un uso riguroso del método científico. Paso a describir la secuencia cronológica del desarrollo del producto terapéutico:

- A) Estableció la verdadera fórmula del atoxil (es un aminoderivado del ácido fenilarsénico)
- B) Acetiló el arsanil obteniendo la arsacetina, medicamento ac-

tivo frente al triponema, pero productora de lesiones en el nervio óptico

- C) El arsanyl y la arsacetina no eran activas contra el tripanosoma in vitro, luego pasaba algo en el organismo que hacía que cambiaran de estructura y se convirtieran en activas
- D) Formulación de hipótesis: debía producirse una acción reductora en los tejidos humanos
- E) Obtuvo estas sustancias artificialmente: arsenofenilglicina
- F) Comprobó que las células de los tripanosomas tenían grupos arsenorreceptores y aceticorreceptores, y las de triponema grupos arsenorreceptores, halogenorreceptores e hidroilorreceptores
- G) Buscó sustancias en cuya molécula existieran grupos hidroxílicos asociados al arsenobenzol
- H) Halló el dioxidiamidoarsenobenzol, que poseía propiedades parasitotropas y no organotropas.

De los cientos compuestos que ensayó, éste era el compuesto 606 al que le puso el nombre de SALVARSÁN, o “arsénico que salva”. Más tarde, conforme al método científico, verificó las hipótesis y estableció las pautas de administración. Obtuvo posteriormente el compuesto 914, que se conoció con el nombre de neosalvarsán (combinación de salvarsán y formaldehidosulfoxilato sódico) cuyo empleo resultaba algo más cómodo.

Durante los siguientes 50 años al descubrimiento del Salvarsán la búsqueda de nuevos compuestos se realizaba buscando estructuras químicas a las que se les realizaban ensayos farmacológicos para poner de manifiesto una determinada actividad y una vez detectada, se procedía a modificar su estructura con el fin de ir mejorando sus propiedades farmacocinéticas y su actividad. Este proceso era lento y no exento de riesgo en el que se necesitaban muchos recursos tanto económicos como humanos y que permitió mejorar los tratamientos y aumentar el arsenal terapéutico disponible, pero seguía estando presente de alguna manera “la suerte” de encontrar esa estructura con actividad.

4.- Búsqueda sistemática de nuevos Fármacos

Es un hecho considerar a Paul Ehrlich como el pionero en la elaboración de una sistemática para la búsqueda de nuevos fármacos, sin embargo, no es hasta la segunda mitad del siglo XX (alrededor del año 1960), cuando la estructura química de los compuestos empieza a adquirir importancia y más cuando se empieza a relacionar con la actividad farmacológica que presentan los compuestos, esto unido al elevado coste económico que suponía hasta la fecha la búsqueda de nuevos compuestos son el caldo de cultivo ideal para que los investigadores empezarán a desarrollar métodos que relacionen ambas variables de una forma matemática dando lugar al nacimiento de los Métodos QSAR (acrónimo del inglés Quantitative Structure-Activity Relationship) o en castellano Métodos RCEA (Relación Cuantitativa Estructura Actividad), cuyo objetivo fundamental es, como ya iremos viendo durante el desarrollo de esta conferencia, la búsqueda de nuevos compuestos con actividad terapéutica a través de los estudios estructurales.

Chemical Abstract Service – CAS



12.000 compuestos / día
84.000 compuestos / semana
360.000 compuestos / mes
4.500.000 compuestos /año

Actualmente: + **100.000.000** compuestos

Desarrollo de herramienta capaz de relacionar la estructura de un compuesto químico con una determinada propiedad

En la actualidad se sintetizan unos 12.000 compuestos nuevos al día según datos del Chemical Abstract Service – CAS - lo que supone unos 4.500.000 de compuestos al año, tanto es así, que en la actualidad ya se han sintetizado, catalogado y descrito las rutas sintéticas de más de 100 millones de compuestos. Por tanto, la velocidad de generación de nuevas estructuras es inmensamente superior a la capacidad que existe en la actualidad de experimentar con ellas, determinar si tienen o no interés farmacológico o más aún saber si tienen algún tipo de utilidad. Si a esto se une la capacidad de generar compuestos realizando síntesis químicas virtuales, el número de compuestos potenciales se dispara a números de unas dimensiones inimaginables y los recursos económicos, humanos y materiales que habría que utilizar para hacer ensayos para conocer sus propiedades no serían asumibles por ningún Estado. Esta situación lleva a los investigadores a desarrollar herramientas que utilizando recursos informáticos puedan relacionar las estructuras químicas con la actividad o propiedades físicas, químicas o biológicas, para así realizar cribados y seleccionar sólo aquellos compuestos que tengan un perfil determinado para realizar los ensayos convenientes.

Por tanto, en la actualidad muchas investigaciones se centran en intentar determinar las aplicaciones de todos estos compuestos químicos, siendo para ello necesario encontrar una herramienta capaz de relacionar de alguna manera el compuesto químico con una determinada propiedad, y que además sea lo suficientemente rápida y potente para poder chequear toda esa información.

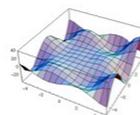
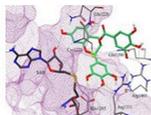
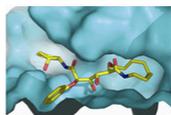
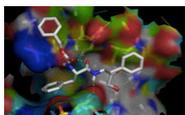
⊕ **Métodos Directos:**

- ⊗ **Modelización Molecular:**
- ⊗ **Docking:**
- ⊗ **Binding:**



⊕ **Métodos Indirectos:**

- ⊗ **QSAR:**
- ⊗ **Identificación del Farmacóforo:**
- ⊗ **Diversidad Molecular:**



Método de Conectividad Molecular (QSAR)

Dentro de lo que entendemos por diseño molecular asistido por ordenador, también llamado Métodos Computacionales nos encontramos con dos grandes grupos, los Métodos Directos y los Métodos Indirectos:

1.- Métodos Directos: En general se utilizan cuando se dispone de la estructura tridimensional de la diana terapéutica, definida como la estructura donde el medicamento deberá de unirse para ejercer su acción. La dificultad radica en su obtención que puede realizarse bien por métodos experimentales (cristalografía de rayos X o RMN) o bien a través de la construcción de modelos moleculares. Una vez conocida se analizan estructuras y los ligandos que se dispongan de manera que pueda unirse a la diana para ejercer la acción deseada. Dentro de los Métodos directos existen 3 vías:

- a) **Modelización molecular:** Cuando no se conoce la estructura tridimensional de la molécula este método nos permite obtener un modelo teórico de la misma, que aún no siendo una representación exacta nos permite explorar sus zonas de interés con un alto grado de veracidad.
- b). **Docking** (en castellano Acoplamiento): estos métodos permiten analizar los posibles modos de unión de los nuevos ligandos evaluando las interacciones intermoleculares en cada posición explorada. Como resultado de esta exploración se obtiene una colección de posibles ligandos y posiciones de acoplamiento.
- c) **Binding:** estos métodos evalúan la energía de interacción entre el ligando y el receptor. Necesitan unos requerimientos computacionales muy elevados, y por tanto no pueden aplicarse de forma rutinaria en procesos masivos de cribado virtual y deben reservarse para los casos en los que se ha identificado un modo “fiable” de unión para el ligando.

2.- Métodos Indirectos: En general se utilizan cuando se desconoce la estructura del receptor, que constituye la diana farmacológica. Por ello la metodología de trabajo se basa en analizar y estudiar los ligandos que se unen al receptor y a partir de la información generar estructuras susceptibles de unirse a esa diana terapéutica. Este grupo incluye con 3 métodos:

- a) **QSAR:** estos métodos se basan en cuantificar las propiedades fisicoquímicas de los compuestos y describir matemáticamente la relación existente entre la actividad que se desea evaluar y las propiedades moleculares calculadas a partir de la estructura.
- b) **Identificación del Farmacóforo:** es el fragmento estructural mínimo necesario para que el fármaco presente una actividad concreta, es decir, la parte de la estructura que interactúa con la diana farmacológica y que, por tanto, explica la acción biológica a nivel molecular
- c) **Diversidad Molecular:** el desarrollo de las técnicas de química combinatoria, que permiten la síntesis en paralelo de miles de compuestos, hace necesaria una selección racional de los sustituyentes introducidos en una determinada posición, de forma que cubran la máxima variabilidad de propiedades moleculares con una selección de una fracción de los componentes disponibles en una base de datos. Para ello se describen todos los sustituyentes posibles mediante descriptores moleculares y se lleva a cabo un análisis matemático con el fin de elegir un subconjunto de n sustituyentes que presenten la máxima diversidad y representatividad sobre el espacio de descriptores.

De entre las distintas metodologías expuestas para abordar el diseño de fármacos, me voy a centrar en el que hemos venido utilizando en los últimos años con unos resultados que podríamos clasificar como altamente satisfactorios. Me estoy refiriendo al Método de Conectividad Molecular que se encuentra incluido dentro de la metodología QSAR y por tanto es un Método Indirecto.

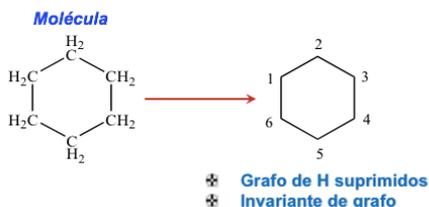
Kier y Hall (1960)



Lowell H. Hall



Lemont B. Kier



Matriz topológica de adyacencia δ_i

$$t_{ij} = 1 (\exists \text{ enlace } i-j)$$
$$t_{ij} = 0 (\nexists \text{ enlace } i-j)$$
$$A = \begin{array}{cccccc|c} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 3 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 2 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{array}$$

El método fue desarrollado por Kier y Hall a mediados de los años setenta del siglo pasado y analiza las posiciones e interconexiones de los átomos dentro de una molécula, dando información estructural referente a la longitud, ramificaciones, conexión entre átomos, forma, insaturaciones. Cuando estudiamos las posiciones e interconexiones entre los distintos elementos de un conjunto (en nuestro caso es una molécula), nos estamos refiriendo a una parte del análisis matemático que recibe el nombre de topología. Si aplicamos esta parte de análisis matemático a una estructura química, estaremos estudiando las posiciones e interconexiones de los átomos (elementos) dentro de la molécula (conjunto), y en este caso recibe el nombre concreto de topología molecular. Es por tanto fundamental, para la topología molecular conocer qué átomo está ligado a cualquier otro átomo de la molécula, así como nos podemos desplazar de uno a otro, y todo ello sin necesidad de conocer la estructura tridimensional de la molécula, los tipos de enlaces que existen entre los átomos, los ángulos de enlace, las distancias interatómicas,

La topología molecular caracteriza de manera única a una molécula a través de unos descriptores moleculares que reciben el nombre de índices, y éstos nos aportarán toda la información referente a la estructura caracterizada, número de átomos, la conectividad entre ellos, el número de insaturaciones presentes, la presencia de heteroátomos, ...

+1600 índices

${}^m\chi_t$ y ${}^m\chi_t^v$ **Índices de Conectividad de Kier y Hall (orden 10)**

$\Delta^m\chi_t$ y $C^m\chi_t$ **Combinaciones de Índices de Conectividad**

N, L, V_n, \dots **Índices Topológicos Geométricos**

G_k y J_k **Índices Topológicos de Carga (orden 5)**

S^T **Índices Electrotopológicos Atómicos**

$I_{Shannon}$ **Índices basados en la Teoría de la Información**

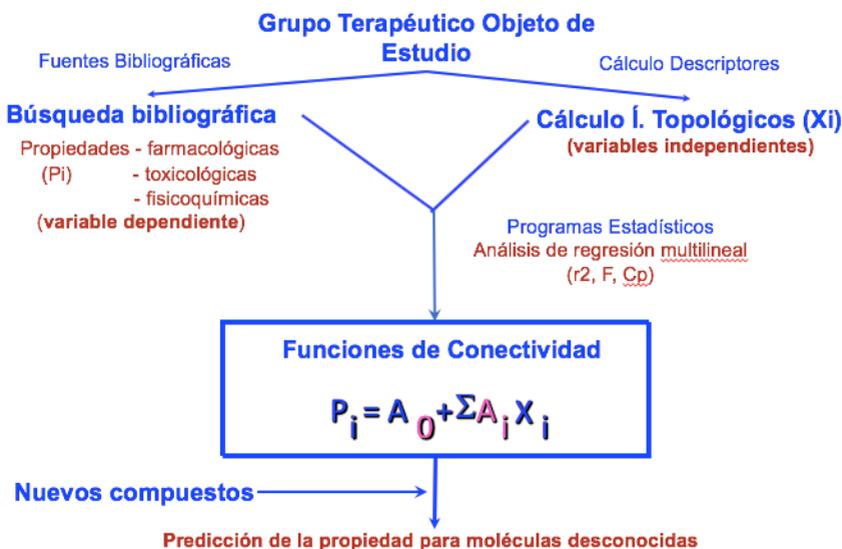
W, Suml **Otros Índices...**

El primer paso para obtener un índice es representar la estructura química de la molécula estudiada a través del grafo de la molécula (Flavitzky y Cayley, teoría de grafos). Para ello, los átomos se representan por puntos denominados vértices y los enlaces por segmentos denominados ejes. Una vez obtenido el grafo, se numera cada vértice de manera aleatoria, construyéndose a partir de éste la llamada matriz topológica. Utilizando los algoritmos adecuados en la matriz construida, se obtienen una serie de descriptores topológicos numéricos que identifican a dicha molécula y que son independientes de la numeración del grafo del que proceden. Estos índices son, por tanto, descriptores numéricos de la estructura molecular. Todeschini y Consonni definieron el descriptor molecular como el resultado de un procedimiento lógico-matemático, que transforma la información química, codificada dentro de una representación simbólica de una molécula, en números útiles.

Existen una gran variedad de índices topológicos, destacaré los que se desarrollaron inicialmente, siendo el primero de ellos el propuesto por Wiener (W), le siguieron el de Gordon y Sacbtlebury, Hosoya, Balaban, Randic, Bonchev. Sin embargo, estudios posteriores concluyeron que los que han demostrado una mayor eficacia en diferentes

aplicaciones han sido los índices de conectividad molecular, así como los índices de carga, los índices geométricos, los índices electrotopológicos y los índices basados en la teoría de la información. En la actualidad existen programas informáticos que pueden calcular más de 1600 de estos índices proporcionando una información inestimable que ayuda a caracterizar una molécula con tal exactitud que permite estudios posteriores con un elevado poder predictivo.

Una vez calculados los índices topológicos y si se dispone de datos experimentales de una determinada propiedad fisicoquímica o biológica para un grupo de compuestos, se pueden establecer relaciones entre ellos y diferentes propiedades moleculares para ese grupo de compuestos más o menos homogéneos, obteniéndose ecuaciones que relacionan la estructura molecular con las propiedades estudiadas. Estas ecuaciones que permiten predecir una propiedad para cada compuesto del grupo, y lo que es más importante, predecir el valor de esa propiedad para otros compuestos no utilizados en dicho estudio, incluyendo compuestos que aún no han sido sintetizados en un laboratorio.



Por otra parte, el método puede aplicarse para determinar no una propiedad cuantitativa, puede aplicarse para determinar una variable

cualitativa, es decir, para predecir una actividad por ejemplo farmacológica. Para ello los descriptores del grupo de moléculas que tienen la actividad farmacológica deseada se enfrentan a un grupo de moléculas que no presenta la citada actividad y haciendo uso de técnicas de reconocimiento de patrón tales como el análisis lineal discriminante, redes neuronales, análisis factorial o análisis de componente principal, se pueden encontrar modelos matemáticos (que en realidad son modelos matemático-topológicos) capaces de identificar dicha acción y, lo que es más importante, ser útiles para la búsqueda y diseño de nuevas estructuras con dichas características.

Una vez obtenido el modelo matemático capaz de identificar aquellas estructuras químicas con la actividad deseada, la investigación se centra en la búsqueda y diseño de nuevas estructuras con actividad terapéutica con los consiguientes ensayos experimentales conducentes a poner de manifiesto la actividad farmacológica deseada.

Este modelo matemático obtenido puede ser aplicado de una manera muy rápida y sencilla, a las bases de datos existentes, a los millones de compuestos sintetizados, para así determinar qué productos lo cumplen, seleccionarlos y realizar los ensayos experimentales que corroboren la validez del modelo matemático seleccionado. Es decir, esta metodología, permite sin utilizar demasiados recursos, hacer grandes cribados en las distintas bases de datos existentes para seleccionar aquellos compuestos que cumplan, por ejemplo, con un valor determinado de una propiedad o con un perfil terapéutico concreto.

Si a esto le unimos una potente herramienta virtual de creación de estructuras, la química combinatoria virtual, la posibilidad de cribado y su rapidez se reduce a la potencia de cálculo de los equipos utilizados.

5.- Aplicación de los Métodos QSAR: topología molecular

En este apartado me centraré en la investigación que hemos realizado en nuestro grupo y en colaboración con el grupo de la Universidad de Valencia pionero en el desarrollo de esta metodología. Los resultados de las investigaciones realizadas han sido publicados en revistas científicas y describo los aspectos que considero más destacables en cada uno de los casos expuestos.

Inicialmente el método se aplicó a la predicción de propiedades, físicas, químicas o biológicas a grupos de compuestos, lo que nos llevó a comprobar las bondades del método utilizado. En este sentido se aplicó la topología molecular a las predicción de propiedades fisicoquímicas (coeficiente n-octanol-agua) como a la predicción de propiedades cromatográficas, tanto en cromatografía líquida de alta presión, en cromatografía de gases, como la cromatografía en capa fina, en la que nos centramos en la predicción de índices de predicción RF utilizando diversas fases móviles de una serie homóloga de anilinas, pesticidas organofosforados, productos naturales derivados de los fenoles, sulfamidas, benzodiazepinas, barbitúricos, así como en la separación de compuestos quirales y separación de aceites esenciales.

Quimoluminiscencia

$$DF = -87.98 \chi_{CH} - 276.12 \chi_{CH}^V + 1.224 S_{(CH=)} - 35.38 J_3^V + 66.81 J_4^V - 0.20$$

Compound	D.F.	Prob.	Theoretical Class.	Experimental result	Oxidant / Medium for direct CL
Salicylamide	0.847	0.700	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Maltol	0.665	0.660	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Captaf	1.139	0.757	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Iproniazid	0.698	0.668	+	+	Ce (IV) / H ₂ SO ₄
Phenylephrine	1.673	0.842	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Ergonovine	3.498	0.971	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Acriflavine	1.795	0.858	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Permethrin	3.512	0.965	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Cypermethrin	4.156	0.985	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Phenyletate	2.678	0.936	+	+	Fe(CN) ₆ ³⁻ / NaOH
Quinalphos	0.163	0.541	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Lidocaine	1.710	0.606	+	-	None
Propifenazone	1.569	0.828	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Minoxidil	1.697	0.845	+	+	KMnO ₄ / H ₂ SO ₄
Pilocarpine	1.290	0.784	+	-	None

92.7%
clasificación correcta

Merece mención aparte la aplicación de la topología molecular a un área muy concreta de la química analítica. En este punto nos centra-

mos en la predicción de la emisión quimioluminiscente de las sustancias en distintos medios. Se obtuvo una ecuación discriminante capaz de predecir si un compuesto podría ser analizado por procedimientos analíticos basados en la quimioluminiscencia. La ecuación obtenida fue capaz de predecir la emisión quimioluminiscente en una gran variedad de fármacos y pesticidas utilizando el análisis lineal discriminante. En concreto de los 41 compuestos que dicha ecuación predijo como activos, se demostró experimentalmente que 38 de ellos poseían la actividad buscada lo que suponía un 92,7% de acierto. Este resultado confirmó a la conectividad molecular como una buena herramienta para predecir quimioluminiscencia.

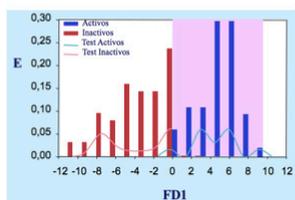
Quizás la aplicación más importante es la que se ha realizado para predecir las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de grupos terapéuticos con objeto de proceder a búsqueda de nuevos compuestos con actividad farmacológica.

De mi estancia en la Universitat de Valencia destaco los avances que se produjeron en el diseño y desarrollo de nuevos analgésicos no narcóticos, siendo éste el primer grupo en el que se obtuvieron resultados concluyentes de la aplicabilidad de la metodología y un segundo grupo estudiado fue el de los hipoglucemiantes orales cuyos resultados constituyeron mi Tesis Doctoral.

Es importante destacar, que el método permite la obtención teórica de nuevos compuestos con actividad farmacológica y destaco lo de TEÓRICA ya que, para comprobar la bondad del método, fue necesario corroborar esa teórica actividad con el diseño de ensayos experimentales in vivo que pusieran de manifiesto la actividad farmacológica buscada. Es por tanto necesario comentar que en muchos de los grupos terapéuticos estudiados la comprobación experimental de la actividad se realizó utilizando animales de experimentación (ratas wistar y/o ratones Swis) y en todos los casos se hizo con la aprobación de los distintos Comités de Ética, reduciendo al mínimo posible el número de animales utilizados y aplicando filtros que eliminaran compuestos con una probabilidad escasa de ser activos. Evidentemente, en las áreas en las que se han podido utilizar pruebas in vitro, éstas han sustituido a las pruebas in vivo, como ha sido el caso de los grupos terapéuticos en los que se estudiaba la inhibición del crecimiento bacteriano o antifúngico.

Antihistamínicos

$$FD1 = 7.20 \chi_c^3 + 0.25 G_1^v - 47.96 J_1 - 22.98 J_3^v - 4.89 D^4 \chi_{pc} - 0.36 L + 12.65$$

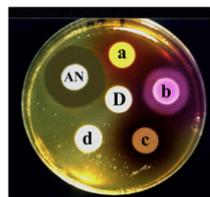
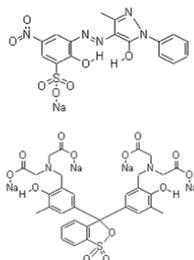
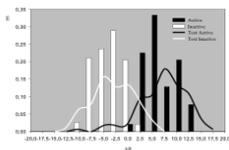


En el año 1998 Duart et. al. inician un estudio sobre el diseño de nuevos antihistamínicos, obteniéndose un modelo matemático-topológico que se aplicó a una base de datos virtual generada por química combinatoria virtual constituida por más de 9000 compuestos, seleccionándose 4 de ellos, dos de los cuales se sintetizaron en el laboratorio. Los cuatro presentaron actividad antihistamínica y uno de ellos curiosamente resulto ser la Vitamina D.

En 2002, García-Domenech et al. realizaron una búsqueda de cabezas de serie con actividad antifúngica. Para ello, se utilizó el análisis lineal discriminante para la obtención del modelo que fue posteriormente validado por compuestos no utilizados en la elaboración de estas funciones y a los cuatro compuestos seleccionados se les realizaron los ensayos in vitro frente a cepas de *Candida albicans*, *Candida glabrata* y *Saccharomyces cerevisiae* mostrando todos ellos actividad frente a las tres.

Antimicrobianos

$$DF = -3.4 \chi^b + 6.7 \chi^c - 11.1 \chi_{pc}^b + 14.6 \chi^c - 15.6 \chi^c - 10.6 \chi_p^4 - 113.2 \chi^c + 4.5 \chi^c - 0.4$$



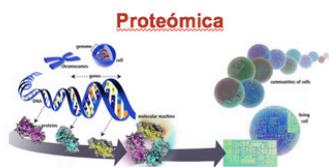
En 2003, Mut-Ronda et al. realizaron un estudio sobre la inhibición del crecimiento bacteriano tomando a las quinolonas como grupo de referencia. Las funciones obtenidas se aplicaron a bases de datos constituidas por reactivos químicos seleccionándose cuatro de ellos a los que se les realizaron los ensayos in vitro frente a cepas de *Escheria Coli*, *Proteus Mirabilis*, *Staphilococcus Aureus* y *Enterococcus faecalis*, obteniéndose actividad en dos de ellos con una CMI del mismo orden que el ácido nalidíxico. Estos estudios nos prepararon el camino para que en el año 2009 Bueso et al. centraran la búsqueda en obtener nuevos compuestos que inhibieran el crecimiento de la cepa *Staphilococcus Aureus Meticilin Resistentes* (SAMR), obteniéndose 12 compuestos con teórica actividad, de los cuales 6 eran reactivos químicos y 6 se obtuvieron por química combinatoria virtual. Finalmente 5 de ellos presentaron una inhibición similar al ciprofloxacino.

6.- Del presente al futuro del tratamiento de las enfermedades

Web of Science – WoS



2010 - 2019
 > 20.000 artículos diseño molecular
 > 11.000 QSAR
 > 600 Conectividad Molecular



Farmacogenética y Farmacogenómica



Si realizamos una sencilla búsqueda en la Web of Science (WOS) de distintos términos relacionados con la metodología expuesta en el periodo de tiempo entre el 2010 y el 2019 nos encontramos con datos reveladores:

- Se han publicado más de 20.000 artículos científicos en los que se aplica el diseño molecular
- De ellos en más de 11.000 se aplica metodología QSAR de los que 600 se refieren específicamente a la conectividad molecular

El diseño molecular asistido por ordenador, en sus múltiples formas, es una herramienta ampliamente utilizada en la búsqueda de nuevos compuestos. Presenta unos buenos resultados, si bien, no es la única opción en la búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento de las enfermedades.

Existen otros métodos de búsqueda de nuevos compuestos que pueden ser perfectamente compatibles con los descritos pero utilizan metodologías diferentes y sus bases son radicalmente distintas. De entre todas ellas me gustaría destacar la proteómica, la farmacogenética y farmacogenómica o medicina genómica.

La proteómica nos proporciona información funcional de la actividad de las proteínas, clave en la comprensión de la fisiología celular y nos ayuda en la caracterización de los principales mecanismos de señalización intracelular, definir las interacciones proteína-proteína que resultan esenciales para la regulación génica y que permiten determinar los fenotipos observados en células y tejidos. Todo ello nos permitirá la identificación y cuantificación de proteínas en fluidos biológicos, biopsias y modelos animales, así como el análisis de las modificaciones, las interacciones y la localización intracelular de las proteínas, con el fin de encontrar marcadores de enfermedad, entender los mecanismos moleculares patológicos, y proporcionar nuevos tratamientos para los pacientes.

La farmacogenética y la farmacogenómica están muy relacionadas. La primera de ellas estudia las diferencias genéticas individuales en la respuesta a un fármaco y la segunda nos permite el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas utilizando herramientas genómicas a través del conocimiento de las bases moleculares y genéticas de las enfermedades para desarrollar nuevas vías de tratamiento y el desarrollo de nuevos fármacos.

Tendencias en las que tenemos depositadas todas nuestras esperanzas para conseguir vencer o al menos cronificar las enfermedades.

7.- Bibliografía

Karen Hardy, Anita Radini, Stephen Buckley, Ruth Blasco, Les Copeland, Francesc Burjachs, Josep Girbal, Riker Yll, Eudald Carbonell, Jose María Bermúdez de Castro, *"Diet and environment 1.2 million years ago revealed through analysis of dental calculus from Europe's oldest hominin at Sima del Elefante, Spain"*, The Esience of Nature, 2016.

Todeschini, R. Consonmi, V., Pavan, M. *Dragon software versión 5.4*, 2006.

Balaban A.T., *"Application of graph theory in chemistry"*, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 25, 334-343, 1985.

Katritzky A.R., Perumal S., Petrukhin R., Kleinpeter E., *"Codessa-based theoretical QSPR model for hydantoin HPLC-RT lipophilicities"*, J Chem Inf Comput Sci., 41(3), 569-574, 2001.

Du Y., Liang Y. *"Data mining for seeking accurate quantitative relationship between molecular structure and GC retention indices of alkanes by projection pursuit"*, Comput. Biol. Chem., 27(3), 339-53, 2003.

Pérez-Giménez, F., Antón-Fos, G.M., García-March, F.J., Salabert-Salvador, M.T., Cercós-del-Pozo, R.A., Jaen-Oltra, J., *"Prediction of chromatographic parameters of a series of anilines by molecular connectivity"*, Chromatographia, 41 (3/4), 167-174 (1995).

Gozalbes, R., de Julian-Ortiz, J.V., Antón-Fos, G.M., Gálvez-Alvarez, J., García-Doménech, R., *"Prediction of chromatographic properties of organophosphorous insecticides by molecular connectivity"*, Cromatographia, 51(5/6), 331-337, 2000.

García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., Pérez-Giménez, F., Salabert-Salvador, M.T., Cercós-del-Pozo, R.A., De-Julian-Ortiz, J.V., *"Prediction of the chromatographic properties of a group of natural phenolic derivates by molecular topology"*, J. Chromatogr. A, 719, 45-51, 1996.

Antón-Fos, G.M., García-March, F.J., Pérez-Giménez, F., Salabert-Salvador, M.T., Cercós-del-Pozo, R.A., *"Calculation of chromatographic parameters by molecular topology: sulphamides"*, J. Chromatogr. A, 672, 203 - 211, 1994.

Soler-Roca, R.M., García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., García-Doménech, R., Pérez-Giménez, F., Gálvez-Alvarez, J., *"Molecular topology and chromatographic retention parameters for benzodiazepines"*, J. Chromatogr. A, 607 (1), 91 - 95, 1992.

Salabert-Salvador, M.T., García-March, F.J., Pérez-Giménez, F., Antón-Fos, G.M., Cercós-del-Pozo, R.A., Jaen-Oltra, J., *"Calculation of chromatographic properties of barbiturates by molecular topology"*, Chromatographia, 41 (11/12), 702-706, 1995.

De-Julian-Ortiz, J.V., García-Doménech, R., Gálvez-Alvarez, J., Soler-Roca, R.M., García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., *"Use of topological descriptors in the chromatographic chiral separations"*, J. Chromatogr. A, 719, 37-44, 1996.

Pica, A., Bober, K., Gurak, D., Niestroj, A., *"Application of topological indexes for evaluation of the TLC separation of selected essential oil components"*, Acta Pol Pharm., 59(2), 87-91, 2002.

Bueso Bordils, J.I., Alemán López, P.A., Costa Piles, S., Duart, M.J., Lahuerta Zamora, L., Martín Algarra, R.V., Antón Fos, G.M., *Obtaining Microbiological and Pharmacokinetic Highly Predictive Equations*, Current Topics Medicinal Chemistry, 18(11), 908-916, 2018

López Malo, D., Bueso Bordils, J.I., Duart, M.J., Alemán López, P.A., Martín Algarra, R.V., Antón Fos, G.M., Lahuerta Zamora, L., Martínez Calatayud, J., *QSPR studies on the photoinduced-fluorescence behaviour of pharmaceuticals and pesticides, SAR and QSAR in Environmental Research*, 28(7), 609-620, 2017

Bueso Bordils, J.I., Pérez Gracia, M.T., Suay García, B., Duart, M.J., Martín Algarra, R.V., Lahuerta Zamora, L., Antón Fos, G.M., Alemán López, P.A., *Topological pattern for the search of new drugs against methicillin resistant Staphylococcus aureus*, European Journal of Medicinal Chemistry, 138, 807-815, 2017

Bueso Bordils, J.I., Alemán López, P.A., Lahuerta Zamora, L., Duart, M.J., Antón Fos, G.M., *Topological model for the search of new antibacterial drugs. 158 theoretical candidates*, Current Computer-Aided Drug Design, 11(4), 279-290, 2015

Use of QSAR methods for predicting the chemiluminescent behaviour of organic compounds upon reaction with potassium permanganate in an acid medium, Talanta, 79(3), 905-910, 2009

Albert García, J.R., Antón Fos, G.M., Duart, M.J., Lahuerta Zamora, L., Martínez Calatayud, J., *Theoretical Prediction of the native Fluorescence of Pharmaceuticals*, Talanta, 79, 412-418, 2009

Duart, M.J., García-Doménech, R., Gálvez, J., Alemán-López, P., Marín-Algarra, R.V., Antón-Fos, G.M., *Application of a mathematical pattern of antihistaminic activity for the selection of new drug candidates and pharmacology assays*. Journal of Medicinal Chemistry, 49(12), 3667-3773, 2006

M. Catalá-Icardo, L. Lahuerta-Zamora, G.M. Antón-Fos, J. Martínez-Calatayud, M.J. Duart, *Molecular Connectivity as a New and Relevant Tool to Predict the Analytical Behaviour. A Survey on Chemiluminescence and Chromatography*, Trends in Analytical Chemistry, 24(8), 782-791, 2005

Duart, M.J., Antón-Fos, G.M., Alemán-López, P., Gay-Roig, B., González-Rosende, M.E., Gálvez, J., García-Doménech, R., *New potential antihistaminic compounds. Virtual combinatorial chemistry, computational screening, real synthesis and pharmacological evaluation*, Journal of Medicinal Chemistry, 48, 1260-1264, 2005

E. Polo Martí, M. Catalá Icardo, L. Lahuerta Zamora, G.M. Antón-Fos, J. Martínez Calatayud, *Theoretical prediction of the chemiluminescence behaviour of the ergot alkaloids. Direct FIA-chemiluminescent determination of ergotamine tartrate*, Analytica Chimica Acta, 527, 177-186, 2004

Mut-Ronda, S., Salabert-Salvador, M.T., Duart, M.J., Antón-Fos, G.M., *Search compounds with antimicrobial activity by applying molecular topology to selected quinolones*, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 13, 2699-2702, 2003

Duart, M.J., Antón-Fos, G.M., de Julian-Ortiz, J.V., Gosalbes, R., Gálvez, J., García-Doménech, R., *Use of Molecular Topology for the Prediction of Physico-Chemical, Pharmacokinetic and Toxicological Properties of a Group of Antihistaminic Drugs*, International Journal of Pharmaceutics, 246(1), 111-119, 2002

Lahuerta-Zamora, L., Fuster-Mestre, Y., Duart, M.J., Anton-Fos, G.M., García-Doménech, R., Gálvez, J., Martínez-Calatayud, J., *Prediction of the chemiluminescence behaviour of pharmaceuticals and pesticides*, Analytical Chemistry, 73,4301-4306, 2001

Casabán-Ros, E., Antón-Fos, G.M., García-Doménech, R., Duart-Duart, M.J., Gálvez-Alvarez, J., *Search for new antihistaminic compounds by molecular connectivity*, Quantitative Structure-Activity Relationships, 18, 38 – 42, 1999

García-March, F.J., García-Doménech, R., Gálvez-Alvarez, J., Antón-Fos, G.M., De-Julian-Ortiz, J.V., Giner-Pons, R., Recio-Iglesias, M.C., *Pharmacological studies of 1-(p-chlorophenyl)propanol and 2-(1-hydroxy-3-butenyl)phenol: two new nonnarcotic analgesics designed by molecular connectivity*, J. Pharm. Pharmacol., 49, 10-15, 1997

García-March, F.J., García-Doménech, R., Soler-Roca, R.M., Gálvez-Alvarez, J., Antón-Fos, G.M., De-Julian-Ortiz, J.V., *New analgesic designed by molecular topology*, Quantitative Structure-Activity Relationships, 15(3), 201-207, 1996

Cercós-del-Pozo, R.A., Pérez-Giménez, F., Gálvez-Alvarez, J., Salabert-Salvador, M.T., García-March, F.J., Antón-Fos, G.M., *Correlation of pharmacological properties of a group of hypolipemic drugs by molecular topology*, J. Pharm. Pharmacol., 48 (3), 240 - 244, 1996

Antón-Fos, G.M., García-Doménech, R., Pérez-Giménez, F., Peris-Ribera, J.E., García-March, F.J., Salabert-Salvador, M.T., *Pharmacological studies of the two new hypoglycemic compounds 4-(3-methyl-5-oxo-2-pyrazolin-1-yl)benzoic acid and 1-mesitylen-2-sulfonyl-1h-1,2,4-triazol*, *Arzneimittel Forschun/Drug Research*, 44(II),821-826, 1994



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MLY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**  **IL·LUSTRE
Col·legi Oficial
de FARMACÈUTICS
de CASTELLÓ**