

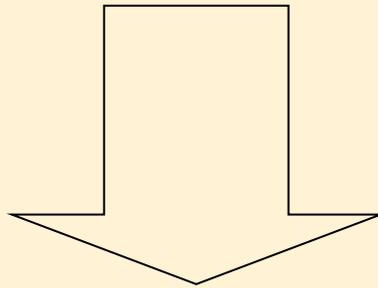
ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS COMPUESTOS INORGÁNICOS

EL LITIO

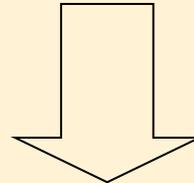
BIOMOVILIZACIÓN

SILICATOS

30 ppm



AGUAS BEBIDA



HOMBRE

2 mg/día

ABSORCIÓN. METABOLISMO. ALMACENAJE. ELIMINACIÓN

- **ABSORCIÓN**
 - **GASTROINTESTINAL**
- **METABOLISMO**
 - **PLASMA**
- **ALMACENAJE**
 - **TEJIDO ÓSEO**
 - **TIROIDES**
- **ELIMINACIÓN**
 - **ORINA**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

- **DOSIS**
 - 300-600 mg/día
- **NIVEL PLASMA Li**
 - 0,5-1,5 meq/L
- **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**
 - BLOQUEO SEROTONINA
 - BLOQUEO NOREPINEFRINA
 - DISMINUCIÓN GLUTAMATO CEREBRAL
- **USOS**
 - PSICOSIS MANÍACO DEPRESIVA BIPOLAR

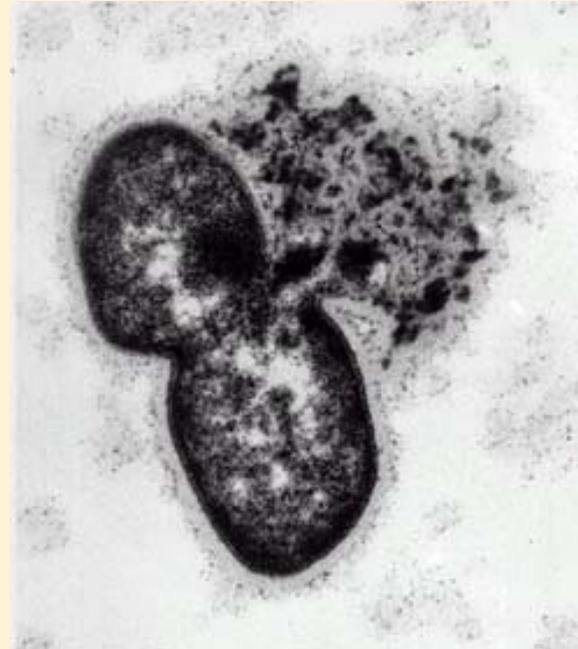
ACCIÓN TÓXICA

- **NIVEL PLASMÁTICO**
 - 4 meq/L Li
- **TOXICIDAD**
 - SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
 - SISTEMA NEUROMUSCULAR
 - SISTEMA RENAL
 - SISTEMA ENDOCRINO
- **CUADRO CLÍNICO**
 - ALTERACIONES VISIÓN
 - CONVULSIONES
 - TEMBLOR MANOS
 - POLIURIA
 - GLUCOSURIA
 - HIPOTIROIDISMO

COMPLEJOS ANTITUMORALES DE PLATINO

HISTORIA

- **ESTUDIOS DE ROSENBERG Y CAMP 1969:**
 - **EFEECTO CAMPO ELÉCTRICO SOBRE EL CRECIMIENTO ESCHERICHIA COLI**
 - **CULTIVO CON CLORURO AMÓNICO**
 - **CON ELECTRODO DE PLATINO**
 - **OBSERVAN CRECIMIENTO FILAMENTOSO. LISIS DE LA BACTERIA**

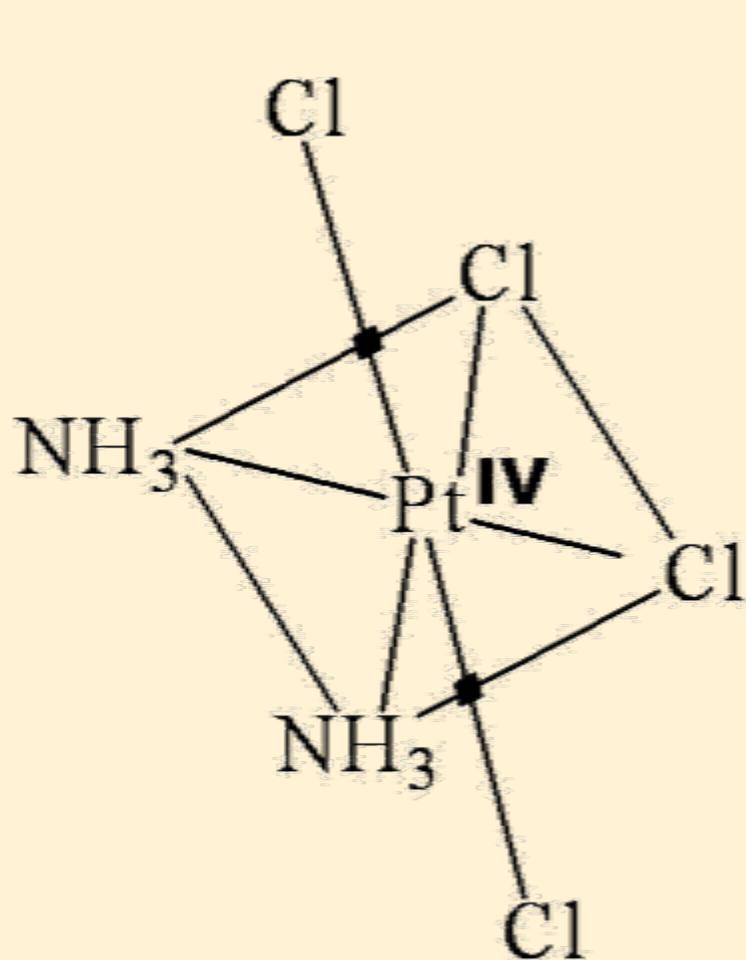


HEXACLOROPLATINATO AMÓNICO

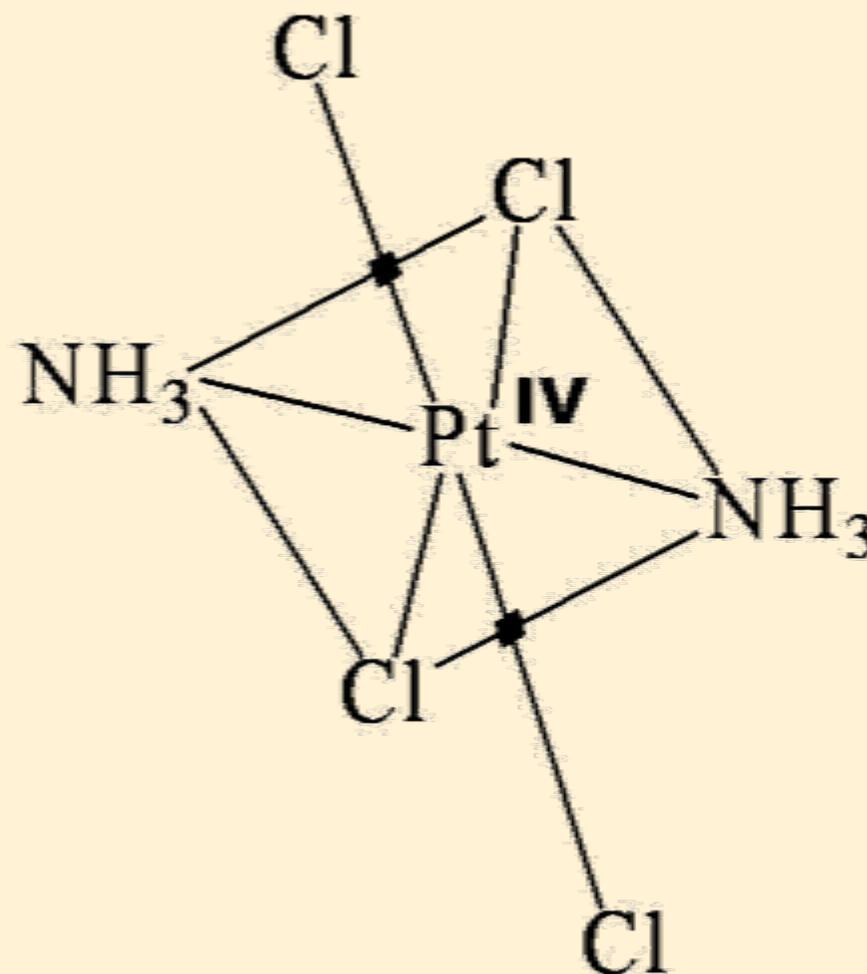
- **DETECTADO EN EL CULTIVO**
 - **SE PIENSA ES EL RESPONSABLE DE LA LISIS DE LA ESCHERICHIA COLI**
 - **SIN EMBARGO NO PRODUCE LISIS NI CRECIMIENTO FILAMENTOSO**
- **LAS MUESTRAS ENVEJECIDAS SI QUE PRODUCEN LISIS Y CRECIMIENTO FILAMENTOSO**
 - **DEBIDO A LA FORMACIÓN EN PRINCIPIO DEL TETRACLORO PLATINATO AMÓNICO**

PtCl₄(NH₃)₂

DOS ISÓMEROS CIS-TRANS



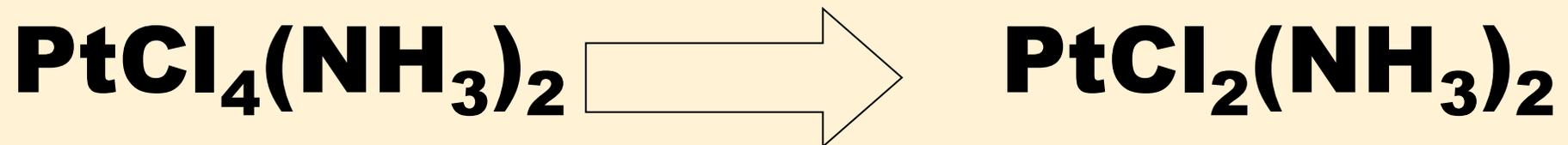
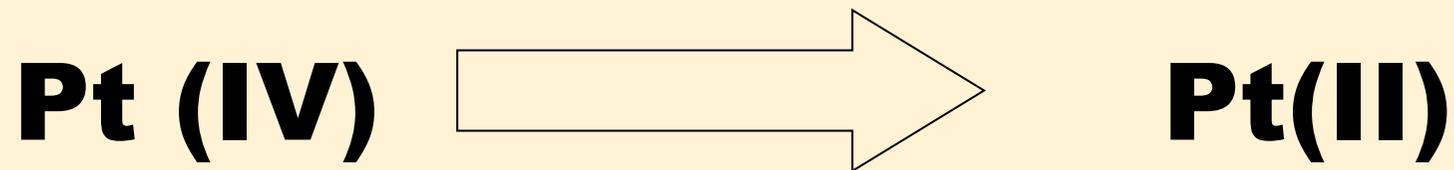
CIS



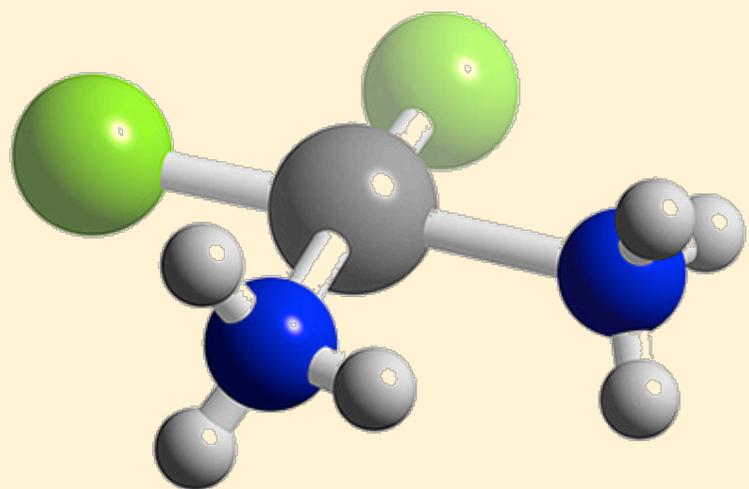
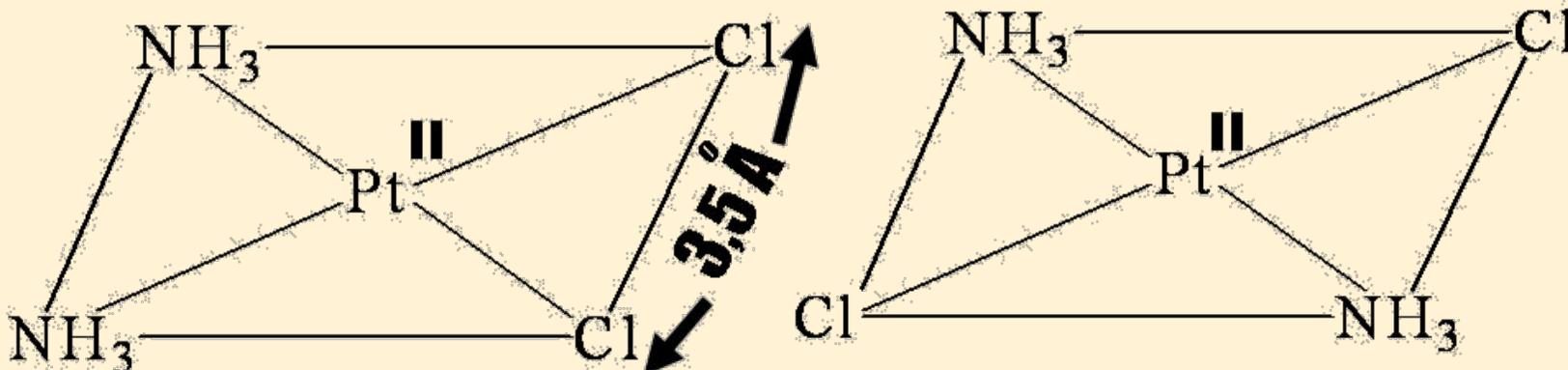
TRANS

EFECTOS DE LA CORRIENTE ELÉCTRICA

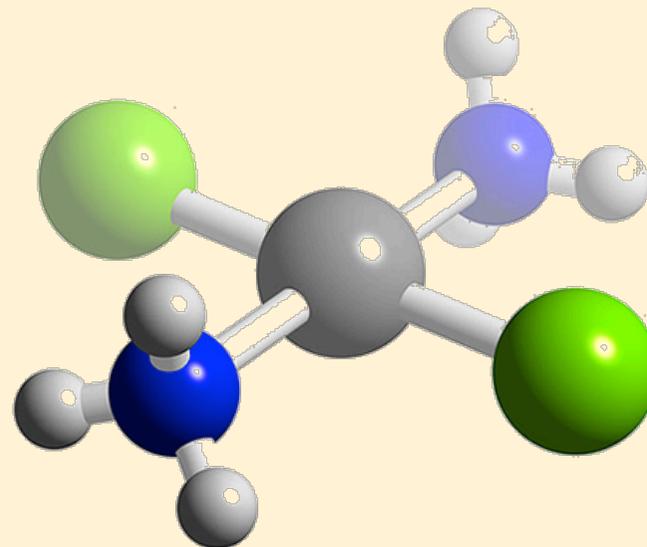
SIN EMBARGO EL TETRACLORO PLATINATO NO ES EL ACTIVO, YA QUE AL APLICAR LA CORRIENTE ELÉCTRICA SE PRODUCE:



PtCl₂(NH₃)₂



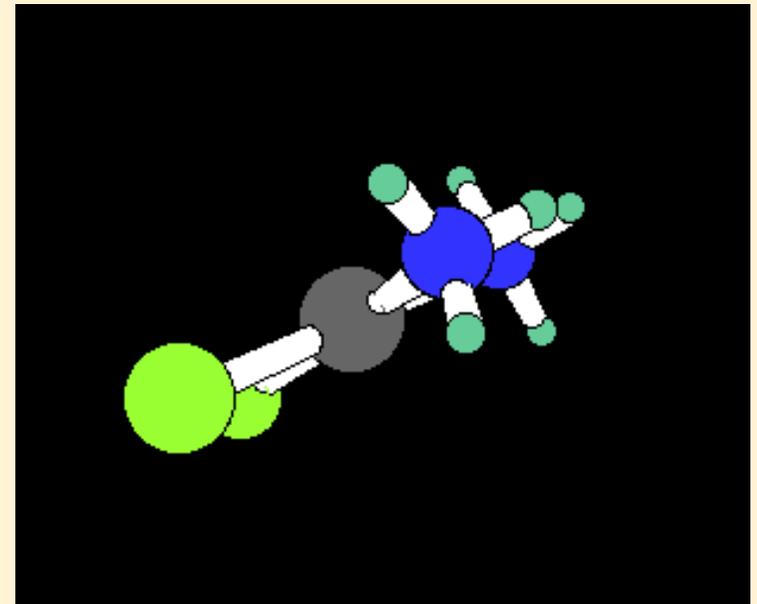
CIS



TRANS

CIS DICLORO DIAMINO Pt(II)

- **ES EL FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVO**
- **NOMBRE COMERCIAL: CISPLATIN**
- **ACTIVO FRENTE A TUMORES DEL:**
 - **APARATO GENITO-URINARIO**
 - **CÁNCER DE VEJIGA**
 - **CÁNCER DE PRÓSTATA**
 - **TUMORES EN TESTÍCULOS**
 - **TUMORES EN OVARIOS**
 - **CÁNCER DE PULMÓN**



MÉTODOS DE CONTROL ANTITUMORAL

- **“IN VITRO”**

- **CÉLULAS
TUMORALES
AISLADAS**

- **LÍQUIDO ASCÍTICO
DE ERLICH**
 - **MITOCONDRIAS**

- **“IN VIVO”**

- **TUMORES
SÓLIDOS
IMPLANTADOS**

- **SARCOMA 180**
 - **CARCINOMA DE
WALKER**
 - **TUMOR
LEUCÉMICO L1210**

CONSTANTES ANALÍTICAS

CONTROL TESTIGO
T/C

→ **RELACIÓN PESO TUMOR TRATADO
FRENTE A PESO TUMOR CONTROL**

DOSIS LETAL 50
DL50

→ **mg/Kg/día**

DOSIS INHIBITORIA 90
ID90

→ **REGRESIÓN 90% TUMOR**

INDICE TERAPÉUTICO
TI

→ **DL50/ID90**

TOXICIDAD CISPLATIN

- **HEPATOTÓXICO**
- **NEFROTÓXICO**

VARIACIONES ESTRUCTURALES

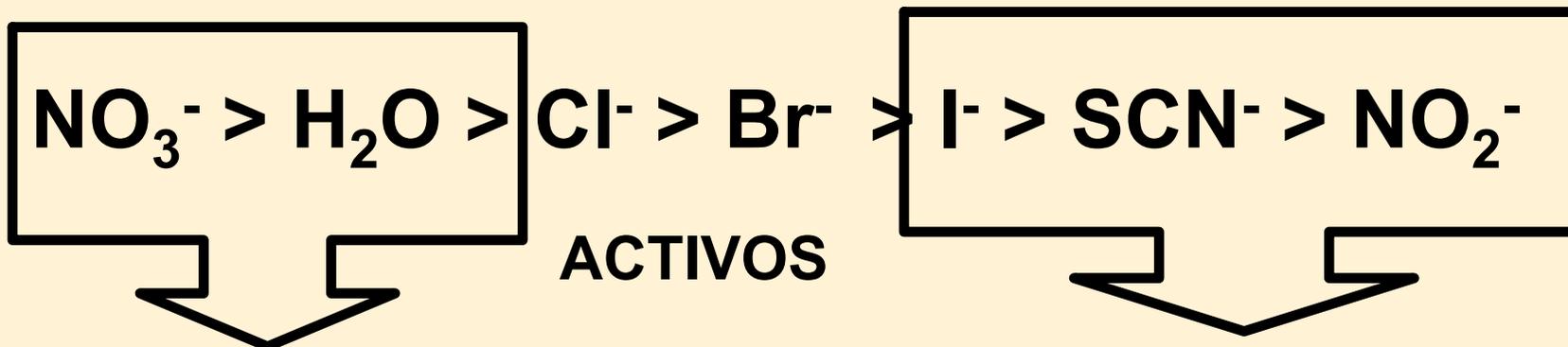
- **SE INTRODUCEN VARIACIONES ESTRUCTURALES EN EL CISPLATIN PARA OBTENER COMPUESTOS MENOS TÓXICOS Y MAS ACTIVOS SI ES POSIBLE**
- **PARA ELLO SE PROCEDEN A SUSTITUCIONES ESTRUCTURALES QUE AFECTAN:**
 - **CAMBIO IÓN CENTRAL**
 - **SUSTITUCIÓN ÁTOMOS DE CLORO**
 - **POR ANIONES MONODENTADOS**
 - **POR ANIONES BIDENTADOS**
 - **SUSTITUCIÓN DE LOS GRUPOS AMONIACALES**

SUSTITUCIÓN DEL PLATINO(II)

- **PALADIO (II)**
 - **ACTIVIDAD MARGINAL EN SARCOMA 180 CON CINÉTICA MUY RÁPIDA**
- **RODIO (III)**
 - **MUY POCO ACTIVOS**
 - **ALGO ACTIVO**
- **IRIDIO (III) Y (IV)** $\text{Rh}(\text{NH}_3)_3\text{Cl}_3$
 - **ALGO ACTIVO HEXACLOROIRIDATO DE AMONIO (IV)**

SUSTITUCIÓN ÁTOMOS DE CLORO

CINÉTICAS DE SUSTITUCIÓN



ENLACE DÉBIL ► INACTIVOS ◀ ENLACE FUERTE

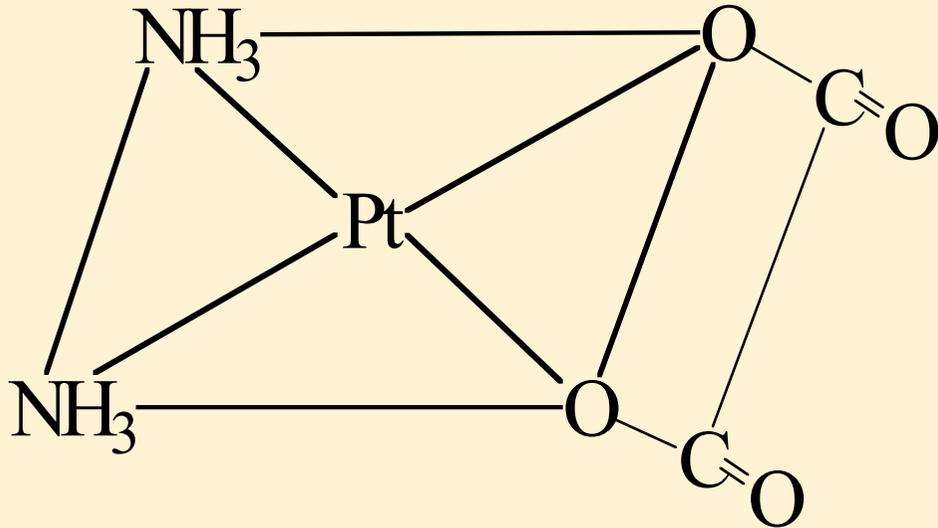
ACTIVIDAD ANTITUMORAL

SARCOMA 180 (> DL<TOXICIDAD; >T/C<ACTIVIDAD)

<i>X</i>	<i>DL₅₀ mg/Kg</i>	<i>T/C</i>
NO ₃ ⁻	7	54
Cl ⁻	9	1
Br ⁻	15	30
I ⁻	25	110
SCN ⁻	50	70
NO ₂ ⁻	100	99

ANIONES BIDENTADOS

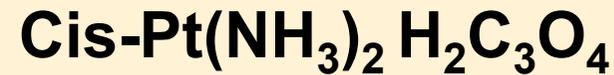
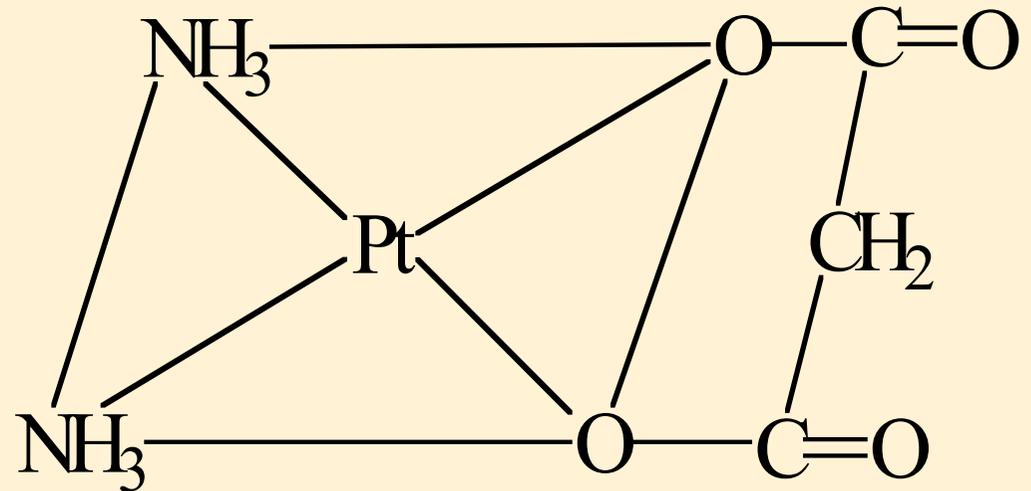
OXALATO



DL₅₀ 20-30

T/C 180

MALONATO



21

20

Referencia Cisplatin: DL₅₀=9 T/C=1

SUSTITUCIÓN GRUPOS AMONIACALES

- **AMINAS**
 - **ALIFÁTICAS CÍCLICAS**
 - **HETEROCÍCLICAS AROMÁTICAS**

ACTIVIDAD ANTITUMORAL

FACULTAD DE FARMACIA

ANIÓN

DL₅₀

ID₉₀

TI



13

1,6

8,1



18,5

3,5

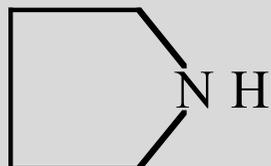
1



56,5

2,6

21,7



141

10,1

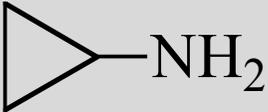
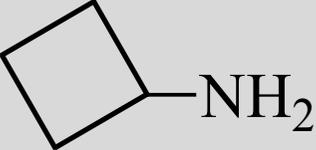
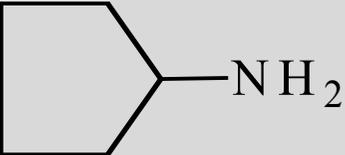
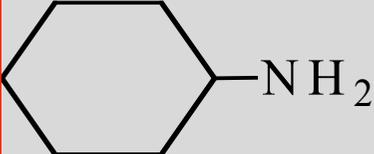
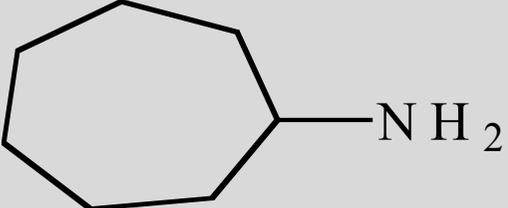
13,1

TUMOR ADJ/PC6

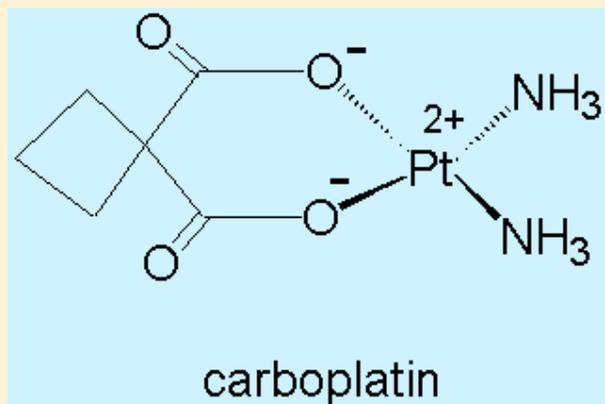
Referencia Anión NH₃ (Cisplatin)

>DL<TOXICIDAD; >ID<ACTIVIDAD; >TI Mejor relación toxicidad/actividad

ACTIVIDAD ANTITUMORAL

ANIÓN	DL ₅₀	ID ₉₀	TI
	56,5	2,3	24,6
	67	6	11,1
	480	2,4	200
	3200	12	267
	625	18	35

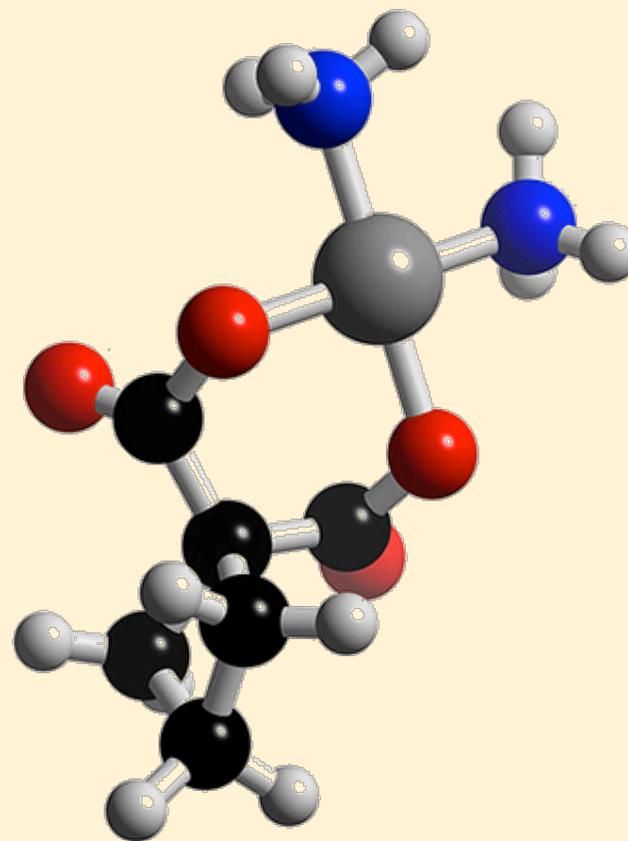
NUEVAS PERSPECTIVAS



Tiene un ciclobutano dicarboxilato en vez de los 2 Cl del cisplatin.

No es tóxico renal.

Puede ser tan efectivo como el cisplatin.

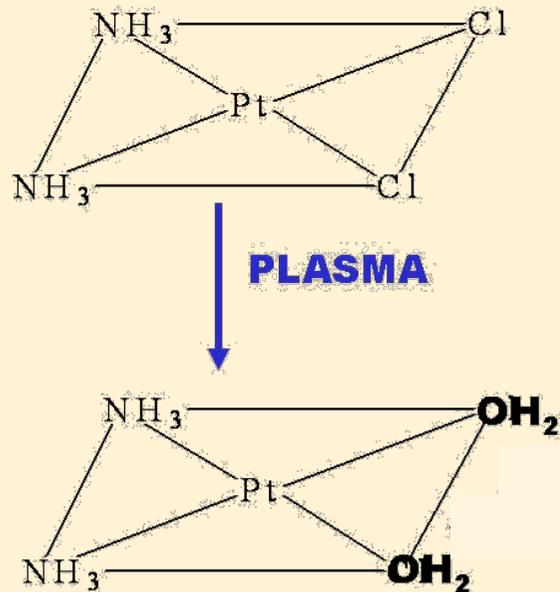


ACCIÓN BIOLÓGICA

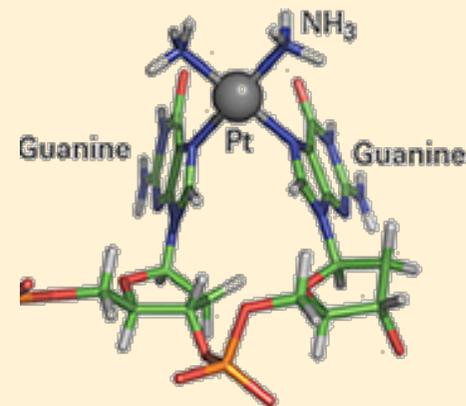
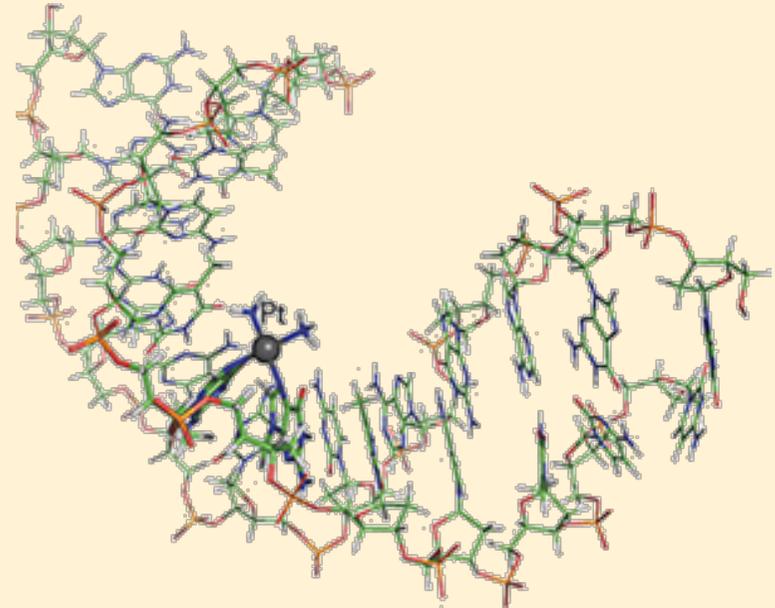
- **INHIBEN EL ADN**
 - **SE INTRODUCEN EN LA DOBLE HÉLICE**
 - **NO PRODUCEN RUPTURA DE LA HÉLICE**
 - **ROMPEN EL ENLACE DE HIDRÓGENO**
 - **PINZA CITOSINA-GUANINA**

UNIONES DEL CISPLATIN AL ADN

I.- Se sustituyen los 2 Cl por H₂O

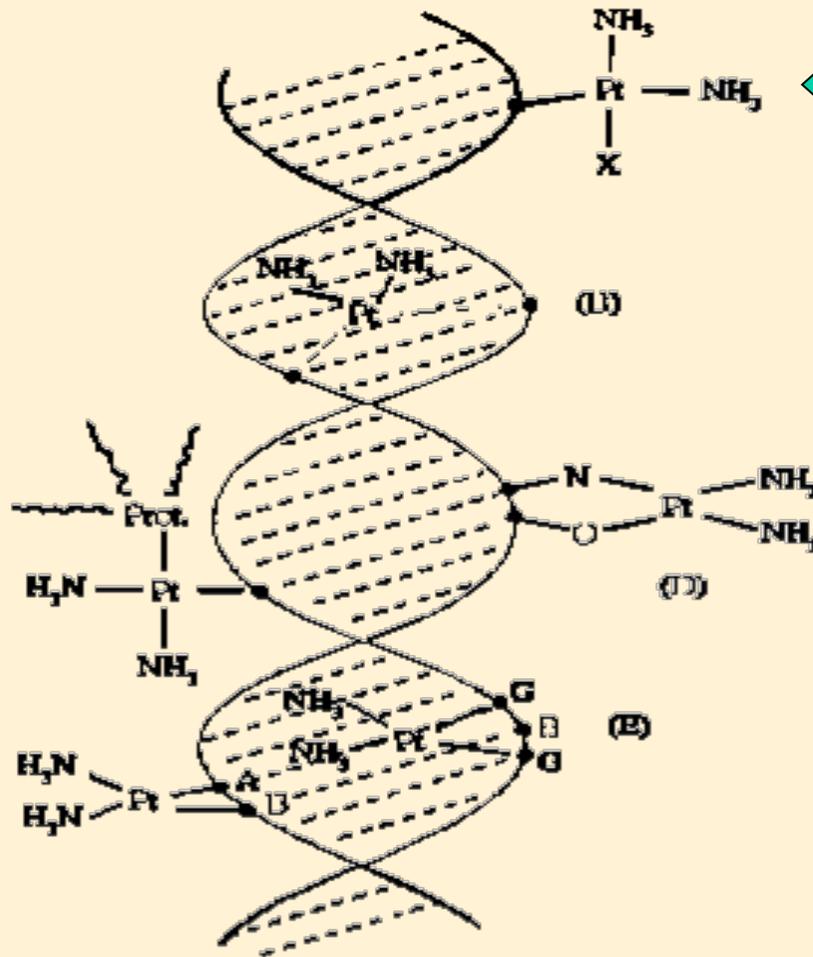


II.- Se introduce el cisplatin en el ADN



Se une a dos guaninas con pérdida de las moléculas de agua

¿Porqué solo es activo el cis?



El trans no puede unirse por 2 ligandos al ADN. Solo tiene un punto de unión

El cis puede unirse por 2 ligandos al ADN. Tiene dos puntos de unión



Guanina

MECANISMO DE ACCIÓN SEGÚN ROSENBERG

- **CON LOS AZULES DE PLATINO** $(Pt(NH_3)_2ClH_2O)^+$ $(Pt(NH_3)_2(H_2O)_2)^{2+}$
 - **REALIZA LA TINCIÓN DE BASES PIRIMIDÍNICAS Y ADN**
 - **Y DESCUBRE QUE LAS CÉLULAS NORMALES SOLO TIENEN TINCIÓN INTERIOR**
 - **MIENTRAS QUE LAS CÉLULAS TUMORALES TIENEN TINCIÓN INTERIOR Y SUPERFICIE**
- **A PARTIR DE ESTOS DATOS ELABORA UNA TEORÍA INMUNOLÓGICA DEL CÁNCER**
 - **Las células tumorales contienen ADN en la membrana citoplasmática, y siendo el ADN una barrera inmunológica no permite que las defensas del organismo la fagociten. El cisplatín destruye al ADN citoplasmático, pero no al nuclear donde no llega y así permite la regresión del tumor al poder actuar el sistema inmunológico**