

GRADO EN FARMACIA

**CLASIFICACIÓN
BIOFARMACÉUTICA
DE LOS INHIBIDORES DE LA
TIROSINA QUINASA**

Trabajo Fin de Grado

Curso 2018-2019

ALUMNO: Rafic Azzouzi El Founti

TUTOR: Matías Llabrés Martínez

San Cristóbal de La Laguna, junio de 2019

ÍNDICE

Abstract	[4]
Resumen	[4]
1. Introducción	[5]
1.1 Proteína Quinasas	[5]
1.2 Tirosina Quinasas	[6]
2. Objetivos	[8]
3. Metodología	[9]
4. Resultados y Discusión	[10]
4.1 Inhibidores de la tirosina quinasas	[10]
4.2 Solubilidad	[10]
4.3 Las reglas de Lipinski	[11]
4.4 Sistema de Clasificación biofarmacéutica	[15]
5. Conclusión	[19]
6. Bibliografía	[20]

ABREVIATURAS

- **smKI**, small molécula tirosin kinase;
- **BCS**, clasificación biofarmacéutica;
- **ATP**, Adenosina trifosfato;
- **ROF**, Regla de los Cinco de Lipinski;
- **RTK**, Tirosina quinasa receptor;
- **SH2**, Dominio 2 de homología
- **Src; Abl**, Abelson;
- **CML**, Leucemia mieloide crónica;
- **BCR**, Break point cluster;
- **EGFR**, Receptor del factor de crecimiento epidérmico;
- **VEGF**, Factor de crecimiento vascular endotelial;
- **VEGFR**, Receptor de
- **VEGF; GTP**, Guanosina trifosfato;;
- **TNF α** , Factor de necrosis tumoral;
- **FDA**, Food and Drug Administration;
- **NSCL**, Non-small cell lung cancer;
- **PI3K**, Fosfatidil inositol 3 quinasa;
- **cAMP**, AMP cíclico;
- **PKB**, Proteína quinasa B.

ABSTRACT

There are currently numerous compounds in the research and development phase, such as protein kinase inhibitors used in therapeutic strategies in various oncological, autoimmune and/or anti-inflammatory diseases that can achieve an effective result. However, very few achieve optimal therapeutic effect due to a variety of factors, many of which are addressed in this review.

- Key words: tyrosine quinase, tyrosine quinase inhibitors, cancer, application therapeutic.

RESUMEN

En la actualidad hay numerosos compuestos en fase de investigación y vías de desarrollo, como son los inhibidores de la proteína quinasas utilizadas en estrategias terapéuticas en diversas enfermedades oncológicas, autoinmunes y/o antiinflamatorias que pueden lograr un resultado eficaz. No obstante, son muy pocos los que logran un efecto terapéutico óptimo debido a distintos factores, mucho de los cuales tratamos en esta revisión.

- Palabras clave: tirosina quinasas, inhibidores de tirosina quinasas, cáncer, aplicaciones terapéuticas.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Proteína quinasas

Las proteína quinasas junto a las proteína fosfatasas son enzimas que regulan el estado de fosforilación de proteínas intracelulares. Debido a su implicación en el desarrollo de enfermedades como el cáncer, la inflamación y las enfermedades inmunológicas estas proteínas han emergido recientemente como dianas celulares en la terapia de dichas patologías. En la regulación de la actividad de las proteínas, las modificaciones postraduccionales constituyen un proceso importante. Una de las principales modificaciones es la fosforilación reversible de proteínas que puede llegar a alcanzar aproximadamente un 3% de todas las proteínas celulares, de manera transitoria. El patrón de fosforilación de las proteínas de una célula está determinado por la acción de proteína quinasas (que fosforilan otras proteínas), y de proteína fosfatasas, que catalizan el proceso inverso de desfosforilación. El proyecto del genoma humano ha permitido la identificación de 520 proteína quinasas que constituyen lo que se denomina como el «kinoma» humano (1).

Las proteína quinasas se caracterizan porque unen covalentemente un grupo fosfato, a partir de un electrón donador de adenosín trifosfato (ATP), a residuos de serina, treonina y / o tirosina de sus sustratos. De las proteína quinasas identificadas, 90 son tirosina quinasas, 43 son tirosina quinasas y el resto son serina/treonina quinasas (2).

Las proteína quinasas poseen una amplia variedad de sustratos, tales como, proteínas estructurales, enzimas metabólicos, reguladores del ciclo celular, factores de transcripción, etc. Por ello, las rutas de transducción de señal juegan un papel crucial en la regulación de procesos celulares fundamentales como el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la supervivencia, la migración o la angiogénesis. El estado de actividad de las proteína quinasas de señalización, determina el estado de la célula (3). Una perturbación de las vías de transducción de señal produce una desregulación de procesos como angiogénesis, apoptosis, migración celular o control del ciclo celular pudiendo conducir al desarrollo de fenotipos malignos. De este modo, las proteínas quinasas son reguladores clave de todos los aspectos de neoplasias, haciendo que la biología del cáncer y de otras enfermedades, se caracterice por una situación molecular de transmisión de señal y actividad proteica quinasa importante. (4).

1.2 Tirosina proteína quinasas

Las tirosina quinasas se dividen generalmente en dos grupos: tirosina quinasas que funcionan como receptores (RTKs) y tirosina quinasas no-receptores (no-RTKs). Las primeras, son proteínas transmembrana que contienen un dominio extracelular por el que se unen a diferentes ligandos, y un dominio intracelular, con actividad tirosina quinasa. Las tirosina quinasas que no son receptores de membrana, son proteínas intracelulares que funcionan por debajo de las RTK en rutas de transducción de señal. La actividad tirosina quinasa de RTKs se activa por la unión de un ligando y subsiguiente dimerización del receptor. Como consecuencia, el dominio catalítico intracelular del receptor activado se autofosforila en residuos de tirosina. Estos residuos de tirosina forman sitios de unión para proteínas que contienen dominios SH2, y las proteínas implicadas, transmiten la señal hacia el interior celular, a través de tirosina quinasas no receptoras, o de serina/treonina proteína quinasas. La cascada de sucesos de fosforilación es resultado de la amplificación y transmisión intracelular de la señal como se aprecia en la Figura 1 (5).

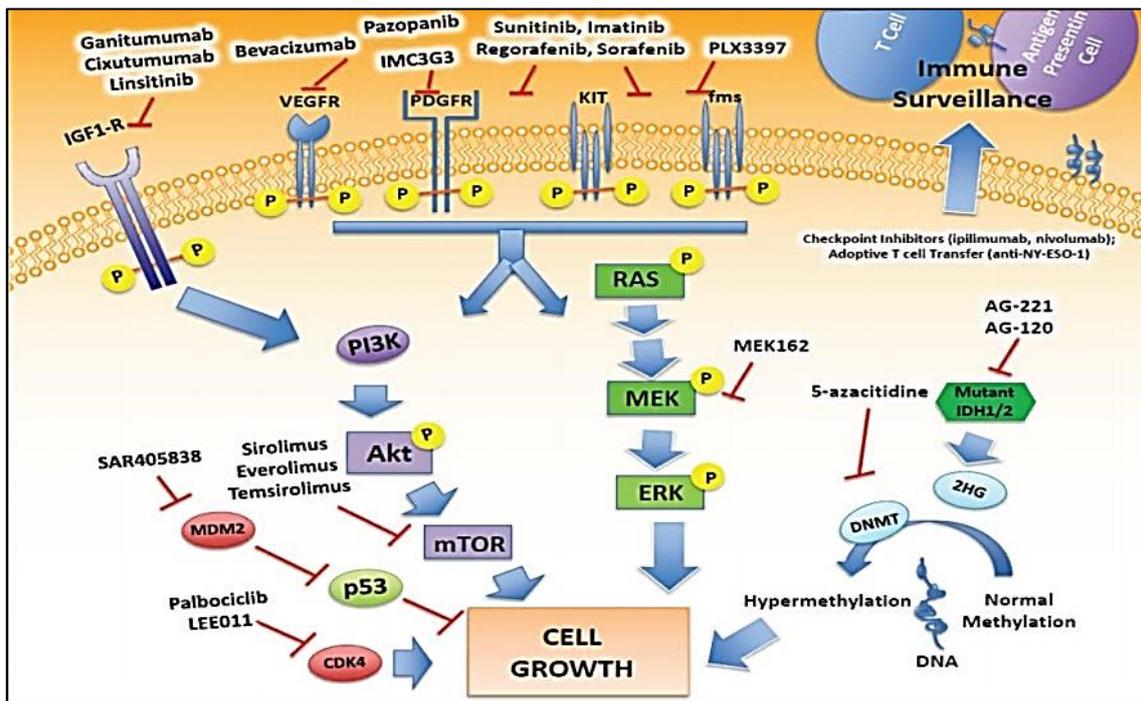


Figura 1. Esquema de las principales vías de señalización implicadas en el crecimiento celular. IGF1-R, receptor del factor 1 de crecimiento insulínico; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; PDGFR, receptor del factor de crecimiento plaquetario; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; RAS, proteína G señalizadora; MEK, enzima quinasa; ERK, serina-treonina quinasa ⁽⁵⁾.

La desregulación de la actividad proteína quinasa, puede tener lugar por diversos mecanismos. Uno de ellos, es una reordenación genética que genere una proteína híbrida, que contenga, el dominio catalítico de la proteína quinasa unido a otra proteína, como es el caso de la fusión de la tirosina quinasa c-Abl a la región «breakpoint cluster» (BCR)

en la leucemia mieloide crónica (CML) (6). Un segundo mecanismo, que produce la disrupción de la función normal, es una mutación que hace a una quinasa constitutivamente activa, como es el caso del oncogen c-Kit en tumores gastrointestinales (7).

Un tercer mecanismo, implica la expresión aumentada o aberrante de la proteína quinasa o del ligando para la RTK como, por ejemplo, la amplificación de la RTK, HER-2 (ERBB2/EGFR2) en el cáncer de mama, o la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), que aumentan la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Finalmente, la desregulación de la actividad quinasa por activación de oncogenes o pérdida de genes supresores, puede contribuir también a la tumorigénesis (8).

2. OBJETIVOS

Analizar la clasificación biofarmacéutica de los inhibidores de la tirosina quinasas y su relación con la regla de los 5 de Lipinski.

3. METODOLOGÍA

Recopilación de fuentes bibliográficas y base de datos las propiedades de los inhibidores de las tirosina quinasas para su clasificación biofarmacéutica y para la aplicación de la regla de las 5 de Lipinski.

Selección de artículos utilizando el buscador Science Direct (www.sciencedirect.com) así como propiedades obtenidas de la base de datos DrugBank (www.drugbank.ca)

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Inhibidores de la tirosina quinasas.

En la literatura en lengua inglesa es habitual el término smKI, “*small molecules protein kinase inhibitors*” para resaltar el hecho de que se trata de moléculas orgánicas, y así diferenciarlas claramente de los anticuerpos monoclonales. En español es habitual leer inhibidor de la quinasa molécula pequeña.

Para llevar a cabo su función, cualquier proteína quinasa debe ser capaz de unir la proteína sustrato y el ATP, antes de que la actividad catalítica pueda transferir el grupo fosfato. De acuerdo con ello, la base de un diseño racional de inhibidores consiste en prevenir la unión de ATP o del sustrato, o de ambos, de modo que quede bloqueada la función de la proteína quinasa (9).

Hay que señalar, que el desarrollo de inhibidores de proteína quinasas como agentes terapéuticos, estuvo durante algún tiempo ralentizada por la creencia de que las proteína quinasas no podrían llegar a ser nunca dianas celulares de gran valor. La razón de ello es la elevada concentración intracelular de adenosin trifosfato, ATP (2-10 mM). Por otra parte, el hecho de que todas las proteína quinasas deriven de un ancestro común (10), hace que todas tengan un mecanismo catalítico similar, por lo que se consideró improbable el desarrollo de inhibidores específicos, ya que el bloqueo de la actividad de una determinada quinasa seguramente inhibiría simultáneamente, procesos fisiológicos no relacionados, lo que podría traer consigo graves efectos secundarios (11).

4.2 Solubilidad

En el proceso de alcanzar el objetivo terapéutico, el primer paso después de la administración oral es siempre la disolución de la sustancia farmacológica. El segundo paso es la absorción que solo tiene lugar con la fracción disuelta del fármaco. Por lo tanto, una baja solubilidad del fármaco puede ser una de las principales causas de una absorción baja, es decir, una biodisponibilidad baja y variable. Esto es cierto para los smKI quedando reflejado su categoría en el sistema de clasificación biofarmacéutica, cuyas clases son II [solubilidad baja/permeabilidad alta] o IV [solubilidad baja/ permeabilidad baja] mayoritariamente.

Todos los smKI se administran por vía oral sin excepción. Esto tiene grandes ventajas en términos de conveniencia para el paciente, sin embargo, como se ha mencionado anteriormente estos fármacos se ven obstaculizados por una biodisponibilidad reducida y variable, viéndose afectados la solubilidad del fármaco y el proceso de disolución por una gran cantidad de factores que son inherentes a la estructura y función de smKI. De ello se

deduce que, como la disolución del fármaco suele ser el principal determinante de la biodisponibilidad del smKI, existe un vínculo aparente entre la alta especificidad de los smKI y su absorción deficiente en la circulación sistémica.

La mayoría de los smKI están formados por estructuras químicas voluminosas que consisten en sistemas heterocíclicos que contienen nitrógeno. Una consecuencia importante de estas estructuras químicas que contienen nitrógeno en comparación con restos de aminas secundarias es una solubilidad acuosa dependiente del pH (13).

4.3. Reglas de Lipinski

Generalmente los fármacos con una masa molecular alta presentan una baja biodisponibilidad y por lo tanto una baja solubilidad. Esto es debido a que por sus voluminosas estructuras químicas sufren complicaciones a la hora de disolverse y posteriormente absorberse a lo largo del tracto gastrointestinal en comparación con los de peso molecular bajo. Christopher Lipinski es autor de una serie de reglas que establecen que las moléculas para poseer una adecuada absorción y permeabilidad en sistemas biológicos y tener probabilidades de éxito en convertirse en buenos candidatos a medicamentos para uso oral, deben cumplir con los siguientes criterios:

- Peso molecular menor de 500 dalton
- 10 o menos átomos aceptores de electrones de puentes de hidrógeno
- 5 o menos átomos donadores de electrones de puentes de hidrógeno
- El coeficiente de reparto octanol/agua debe ser menor o igual a 5
- Los enlaces rotables deben ser menor a 5. Esta última regla no es de Lipinski ya que se añadió posteriormente.

De esta manera si dos parámetros están fuera de rango, se prevé una pobre absorción y permeabilidad, sin embargo, el cumplimiento de la regla de cinco puede asegurar que el compuesto tendrá una adecuada difusión pasiva a través de las membranas celulares y una absorción eficaz desde el intestino hacia la circulación general.

La Regla de los Cinco de Lipinski (ROF, por sus siglas en inglés) ha sido una regla general ampliamente utilizada para evaluar la solubilidad, la absorción y la permeabilidad de los fármacos. El análisis de pesos moleculares versus el coeficiente de reparto octanol / agua (log P) muestra una buena adherencia general a la Regla de los Cinco de Lipinski (ROF) en términos de que el coeficiente de reparto es menor a 5, pero el límite de peso molecular de 500 fue violado por más del 30% de los inhibidores de la tirosina quinasa, SMKI aprobados. El límite de peso molecular de 480 propuesto fue violado por el 50% de los SMKI aprobados. Todos los inhibidores de la tirosina quinasa aprobados no tienen más de cuatro átomos donadores de enlaces de hidrógeno (HBD) y no más de nueve átomos

aceptadores de enlaces de hidrógeno (HBA), que encajan bien dentro de la regla de los cinco de Lipinski, ROF ($HBD \leq 5$ y $HBA \leq 10$). Con la excepción de axitinib, todos los demás inhibidores tienen al menos seis HBA, lo que indica que los heteroátomos, incluidos el nitrógeno y el oxígeno, son beneficiosos para las inhibiciones de la quinasa (14).

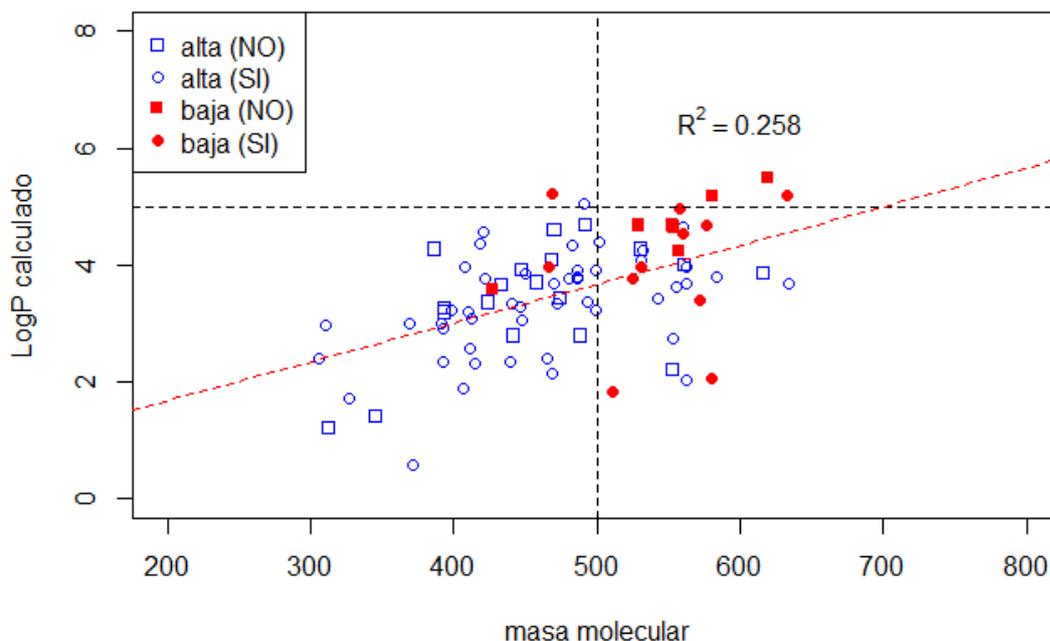


Figura 2: Muestra la relación de la masa molecular frente al coeficiente de reparto de los inhibidores de la tirosina quinasa. Los inhibidores con símbolo (cuadrados y redondos) en azul y blanco poseen una biodisponibilidad oral prevista alta. Los inhibidores con símbolos en rojo poseen una biodisponibilidad oral prevista baja.

- Símbolos cuadrados: no se identifican como sustratos de la proteína G. Provoca una reducción de la biodisponibilidad por ser excretados de forma activa en el intestino.
- Símbolos redondos: si se identifican como sustratos de la proteína G.

Los no sustratos de proteína G (cuadrados) puede provocar una reducción de la biodisponibilidad importante si la velocidad de transporte es alta, pero en el caso de los inhibidores de proteína G se observa que no es así, de modo que hay tantos fármacos de alta y baja biodisponibilidad que son sustratos como los que no lo son, por tanto, el hecho de que sean sustratos tienen una importancia relativa, aunque es cierto que abundan los compuestos de baja solubilidad con un peso moléculas por encima de 500 dalton. Esto pone de manifiesto que en la biodisponibilidad intervienen múltiples factores. En

conclusión, un peso molecular menor de 500 dalton y un coeficiente de reparto por debajo de 5 es un buen pronóstico, aunque no se puede excluir que otras se absorban.

la masa molecular y el coeficiente de reparto octanol/agua suelen estar correlacionadas, de hecho, en este grafico se observa dicha correlación en el coeficiente de determinación. Hay mucha dispersión ($R^2=0,25$). Este cambio en el coeficiente de reparto (O/A) solo lo explica el 25% del aumento del peso molecular, lo que quiere decir que existen otros factores.

Aunque se observa mucha dispersión, cuando aumenta el peso molecular tiende a ir aumentando el coeficiente de reparto. En conclusión, los parámetros del coeficiente de reparto (O/A) y la masa molecular no son del todo independientes a efectos predictivos.

Molecule	MW	A	B	C	D	V
Tandutinib	562.70	12	7	1	3.97	1
Peficitinib	326.39	3	3	4	1.72	0
Icotinib	391.42	2	6	1	3.01	0
Famitinib	410.48	6	4	2	3.19	0
Flumatinib	562.59	9	10	2	3.69	1
Erdafitinib	446.54	9	6	1	3.29	0
Radotinib	530.50	8	9	2	3.98	1
Decernotinib	392.38	8	7	3	2.92	0
Mubritinib	468.47	11	8	0	5.23	0
Quizartinib	560.67	10	7	2	4.54	1
Refametinib	572.34	9	8	4	3.40	1
Cabozantinib	501.51	10	7	2	4.40	1
Dasatinib	488.01	8	6	3	2.80	0
Selumetinib	457.68	6	6	3	3.71	0
Acalabrutinib	465.51	6	5	2	2.41	0
Saracatinib	542.03	8	9	1	3.42	1
Anlotinib	407.44	6	6	2	3.97	0
Dacomitinib	469.94	7	7	2	4.61	0
Binimetinib	441.23	7	6	3	2.80	0
Entospletinib	411.46	3	4	2	2.57	0
Tivantinib	369.42	2	2	2	3.01	0
Merestinib	552.53	7	7	2	4.68	1
Gandotinib	469.94	6	6	2	3.68	0
Gefitinib	446.90	8	7	1	3.92	0
Sunitinib	398.47	8	4	3	3.22	0
Ponatinib	532.56	6	8	1	4.24	1
Ceritinib	558.14	8	6	3	4.96	1

Osimertinib	499.61	11	5	2	3.24	0
Canertinib	485.94	10	7	2	3.81	0
Fruquintinib	393.39	6	7	1	3.20	0
Baricitinib	371.42	5	7	1	0.57	0
Tesevatinib	491.39	6	6	1	5.04	1
Golvatinib	633.69	12	9	3	3.67	2
Entrectinib	560.64	8	6	3	4.66	1
Naquotinib	562.71	10	7	2	2.02	2
Gilteritinib	552.71	9	7	3	2.22	2
Foretinib	632.65	13	11	2	5.20	1
Fedratinib	524.68	10	7	3	3.78	1
Ulixertinib	433.33	8	3	4	3.68	0
Linsitinib	421.49	3	4	2	3.78	0
Glesatinib	619.70	14	8	3	5.50	1
Lestaurtinib	439.46	1	4	3	2.35	0
Nilotinib	529.52	8	8	2	4.68	1
Cobimetinib	531.31	5	6	3	4.07	1
Ruxolitinib	306.37	4	4	1	2.40	0
Tofacitinib	312.37	4	4	1	1.21	0
Trametinib	615.39	6	5	2	3.87	2
Afatinib	485.94	9	7	2	3.77	0
Ibrutinib	440.50	6	5	1	3.33	0
Lenvatinib	426.85	7	7	4	3.58	0
Pelitinib	467.92	9	6	2	4.10	0
Dovitinib	392.43	2	4	3	2.34	0
Tucatinib	480.52	6	7	2	3.77	0
Pacritinib	472.58	4	6	1	3.35	0
Momelotinib	414.46	7	5	2	2.32	0
Spebrutinib	423.44	11	6	3	3.37	0
Neratinib	557.04	12	7	2	4.24	1
Rociletinib	555.55	11	8	3	3.62	1
Savolitinib	345.36	3	6	0	1.41	0
Orantinib	310.35	4	4	3	2.98	0
Itacitinib	553.51	7	11	1	2.75	1
Defactinib	510.49	10	10	3	1.84	2
Amuvatinib	447.51	5	5	1	3.06	0
Pexidartinib	417.81	6	6	2	4.37	0
Henatinib	468.52	5	6	3	2.14	0
Olmutinib	486.59	8	5	2	3.90	0

Masitinib	498.64	7	5	2	3.90	0
Capmatinib	412.42	5	6	1	3.09	0
Brigatinib	584.09	8	6	2	3.79	1
Erlotinib	393.44	10	6	1	3.28	0
Imatinib	493.60	8	6	2	3.38	0
Bosutinib	530.45	9	7	1	4.28	1
Alectinib	482.62	3	4	1	4.33	0
Varlitinib	466.94	7	6	2	3.97	0
Ralimetinib	420.53	5	4	2	4.58	0
Bafetinib	576.62	9	11	2	4.67	1
Infigratinib	560.48	9	7	2	4.01	1
Fostamatinib	580.46	9	13	4	2.06	2
Pozotinib	491.34	7	6	1	4.70	0
Lorlatinib	406.41	0	6	1	1.89	0
Sapitinib	473.93	8	7	2	3.44	0
Rebastinib	553.59	9	8	3	4.65	1
Lapatinib	581.06	11	8	2	5.19	1
Axitinib	386.47	5	4	2	4.28	0
Crizotinib	450.34	5	5	2	3.86	0

Tabla 1: Inhibidores de las tirosina quinasas expuestos en el gráfico. (MW), masa molecular (A) número de enlaces rotables; (B) átomos aceptores de electrones puentes de hidrogeno; (C) átomos donadores de electrones puentes de hidrogeno; (D) coeficiente de reparto octanol/agua valor de consenso swissadme; (V) número de reglas de Lipinski violadas

4.4 Sistema de clasificación biofarmacéutica

La química combinatoria y el análisis de alto rendimiento utilizado en la investigación y descubrimiento de fármacos ha dado lugar a un aumento de los candidatos a fármacos poco solubles en agua (15).

La escasa biodisponibilidad oral derivada de la baja solubilidad acuosa hace que la investigación y el desarrollo de fármacos tenga una dificultad alta en la actualidad, por ello una mejor comprensión de los procesos fisicoquímicos y biofarmacéuticos de las propiedades de los medicamentos es de gran ayuda para desarrollar productos farmacéuticos. El sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) es una herramienta útil para la toma de decisiones en el desarrollo de formulaciones desde un punto de vista biofarmacéutico.

El sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) clasifica los fármacos en una de cuatro categorías en base a su solubilidad y permeabilidad intestinal. Estas cuatro categorías se definen de la siguiente manera:

Clase I solubilidad alta - permeabilidad alta

Los medicamentos de la clase I de la clasificación biofarmacéutica (BCS) se definen como altamente solubles y altamente permeable. Por ejemplo, el metoprolol, el propranolol y la teofilina se clasifican en esta clase (16). En esta clase la liberación controlada es inmediata en las formas farmacéuticas orales sólidas, por ejemplo, comprimidos o cápsulas convencionales. Las formulaciones, se diseñan comúnmente para asegurar la disolución rápida en el tracto gastrointestinal.

Clase II solubilidad baja- permeabilidad alta

Las características moleculares de los medicamentos de clase II se identifican como baja solubilidad y alta permeabilidad. Por ejemplo, la ciclosporina, la griseofulvina y el itraconazol se clasifican en esta clase (16). Generalmente, la biodisponibilidad de un medicamento de clase II de la clasificación biofarmacéutica (BCS) está limitada por su disolución, de modo que, incluso un pequeño aumento en la solubilidad a veces resulta en un gran aumento de la biodisponibilidad (17). Por lo tanto, una mejora en la solubilidad de la disolución del medicamento se cree que es un factor clave para mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos de clase II. De acuerdo con la modificación de la ecuación de Noyes-Whitney, los factores que afectan a la solubilidad del medicamento se define como la superficie efectiva, el coeficiente de difusión, el espesor de la capa de difusión, la saturación de la solubilidad, la cantidad de medicamento disuelto y el volumen de medios de disolución. Modificación de cristales, tamaño de partícula, auto emulsificación y modificación de pH se consideran eficaces para mejorar la disolución y comportamiento de los medicamentos de clase II de la clasificación biofarmacéutica (BCS). La ciclosporina, griseofulvina e itraconazol se clasifican en esta clase (18).

Clase III solubilidad alta / permeabilidad baja

La biodisponibilidad de los medicamentos clase III de la clasificación biofarmacéutica (BCS) está limitado por la permeabilidad de la membrana en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, atenolol, cimetidina y metformina se clasifican en esta clase (16). En teoría, hay tres tipos de vías transepiteliales para los medicamentos desde el lumen intestinal hasta el torrente sanguíneo. Estas vías son el transporte activo o facilitado mediado por un portador transcelular, transporte pasivo transcelular y transporte paracelular. La mayoría de los medicamentos administrados por vía oral son absorbido por el transporte pasivo transcelular. El sistema de los fármacos es determinante en el transporte de los medicamentos a través de los enterocitos.

Los medicamentos hidrofílicos generalmente penetran la membrana intestinal por la ruta paracelular. Potenciadores de la permeación, como los ácidos grasos, las sales biliares, los surfactantes y los polisacáridos, juegan un papel en la mejora de la calidad de vida de las personas. Ya que se sabe mucho menos sobre las opciones de dosificación eficaces y seguras para los medicamentos clase III de la clasificación biofarmacéutica (BCS), las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata deben estar prácticamente diseñadas para uso clínico, aunque la absorción podría estar limitada por la permeabilidad de la membrana (19).

Clase IV solubilidad baja/ permeabilidad baja

Los medicamentos BCS clase IV presentan propiedades moleculares desafiantes como baja solubilidad y permeabilidad. Dado que tanto la solubilidad como la permeabilidad son pasos que limitan la velocidad de absorción. Se considera que los factores fisiológicos, por ejemplo, el vaciado gástrico y el tiempo de tránsito gastrointestinal, influyen en gran medida en la absorción de medicamentos de clase IV en la clasificación biofarmacéutica. Por lo tanto, los fármacos clasificados en clase IV podría exhibir una gran variabilidad inter- e intra subjetiva en términos de absorción (20).

Tabla 2: SmKI aprobados (marcas registradas) por la FDA el 20 de marzo de 2016.

Compuesto	CBS	Solubilidad (mg/ml)	Peso molecular	Dosis (mg/día)
Imatinib	I	>1,6	597.76	400-600
Gefitinib	II	21 <0,001	446.90	250
Erlotinib	II	0,4	429.9	150
Sorafenib	II/IV	0,034;0,013	637.03	800
Dasatinib	II	18,4; 0,008	488.01	100
Sunitinib	IV	>25	532.56	50
Nilotinib	IV	0,28 <0,1	529.5	800
Lapatinib	II	10 ⁻⁶ ; 0,007	925.46	1.250
Pazopanib	II	0,65	473.98	800
Ruxolitinib	I	X solubilidad alta	404.36	25
Crizotinib	IV	>10 ³ ; <0,1	450.33	500
Vandetanib	II	0,35;0,008	475.35	300
Ponatinib	II	7,8; 0,16*10 ⁻³	532,56	45
Cabozantinib	II	0,11; x (bajo)	635.59	140
Tofacitinib	III	>28;2,9	315.39	10
Bosutinib	IV	X (alto)	530.45	500
Axitinib	II	1.841; 0,2*10 ⁻³	386,46	10
Ibrutinib	II	2; 0,003	440.5	560
Afatinib	I/III	>50; 0,04	485.94	40
Dabrafenib	II	X (VSS); X (PI)	519.56	300
Trametinib	IV	0,0004;0,011	615.39	300
Ceritinib	IV	11; 0,2*10 ⁻³	558,14	450
Alectinib	II/IV	0,0013;0,0279	519.08	600
Cobimetinib	I/III	48,21; 0,78	1178.7	60
Osimertinib	III	>0,3; >11	595.71	80
Lenvatinib	II/IV	X (V SS) ;<0,096	522.95	24
Vemurafenib	IV	>0,3*10 ⁻³ ; 0,5*10 ⁻³	489.92	960
Regorafenib	II	X	482.82	160
Nintedanib	II/IV	5	649.76	400

5. CONCLUSION

Con respecto a la tabla 1, 32 inhibidores de la tirosina quinasa de los 85 expuestos en dicha tabla violan alguna de las 5 reglas de Lipinski, es decir, 37,6%. Como se refleja en la tabla 2 dichos inhibidores pertenecen en su mayoría a la clase IV-II de la clasificación biofarmacéutica con excepción de cobimetinib. De ahí la importancia de un estudio y previo conocimiento sobre los parámetros estructurales y características fisicoquímicas de los inhibidores de la tirosina quinasas indispensables para llevar a cabo el desarrollo de éstos, a futuros fármacos que puedan abrir un campo esperanzador que podría cambiar el enfoque terapéutico de enfermedades oncológicas.

Sin embargo, debemos considerar algunos problemas que entrañan este grupo de fármacos. Uno de ellos se refiere al hecho de que los tumores raramente se deben a la alteración de una sola tirosina proteína quinasa, PTK. De ahí que un solo inhibidor puede no ser suficiente para conseguir resultados terapéuticos óptimos, lo ideal debe ser combinar varios inhibidores y así obtener resultados positivos. Por otra parte, es preciso considerar que la tirosina proteína quinasas no solo regula procesos como la proliferación y apoptosis, sino que participan también en otros procesos celulares, por lo que se pueden llegar a dar una amplia gama de efectos adversos.

En la actualidad cada vez son más los fármacos que superan los distintos factores que impiden su desarrollo y posterior salida al mercado, alguno de ellos tratados en esta revisión, dando una esperanza de vida mayor a aquellos pacientes que padecen este tipo de enfermedades y que en un futuro próximo sean estos fármacos los de primera línea en dichas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S. The protein kinase complements of the human genome. *Science*. 2002; 298:1912-1934.
2. Hubbard, M. J., Cohen, P. On target with a new mechanism for the regulation of protein phosphorylation. *TIBS*. 1993; 18:172-177.
3. Cohen, P. The role of protein phosphorylation in human health y disease. The Sir Hans Krebs Medal Lecture. *Eur J Biochem*. 2001; 268: 5001-5010.
4. Bianco, R., Melisi, D., Ciardiello, F., Tortora, G. Key cancer cell signal transduction pathways as therapeutic targets. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 290-294.
5. Hubbard, S. R., Till, J. H. Protein tyrosine kinase structure y function. *Annu Rev Biochem*. 2000; 69: 373-398.
6. Hantschel, O., Superti-Furga, G. Regulation of the c-Abl y Bcr-Abl tyrosine kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004; 5: 33-44
7. Downward, J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 11-22.
8. Altomare, D. A., Testa, J. R. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*. 2005; 24: 7455-7464.
9. Noble, M. E., Endicott, J. A., Johnson, L. N. Protein kinase inhibitors: insights into drug design from structure. *Science*. 2004; 303: 1800-1805.

10. Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., Sudarsanam, S. The protein kinase complements of the human genome. *Science*. 2002; 298: 1912-1934.
11. Dancey, J., Sausville, E. A. Issues y progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2003; 2: 296-313.
12. Ortiz J. M. Proteina quinasas como dianas farmacológicas. [Internet] [consultado 13 de junio de 2019]. Disponible en:
<https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/808/778>
13. Herbrink M, Schellens J.HM, Beijnen J.H, Nuijen B. Inherent formulation issues of kinase inhibitors. *Journal of controlled release*. 2016; 239: 118-127.
14. Wu P, Nielsen E.T, Clausen M.H. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. *Drug discovery today*. 2016; 21: 5-10.
15. Lipinski C.A, Lombardo F., Dominy B.W, Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 46: 3-26.
16. Wu C.Y, Benet L.Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharmaceutical Research*. 2005; 22: 11-23.
17. Lobenberg R., Amidon G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000; 50: 3-12.

18. Xia D., Cui F., Piao H., Cun D., Jiang Y., Ouyang M., Quan P. Effect of crystal size on the in vitro dissolution and oral absorption of nitrendipine in rats. *Pharmaceutical Research*. 2010; 27:1965-1976.

19. Kawabata Y., Wada K., Nakatani M., Yamada S, Onoue S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 420: 1-10.

20. Horter D., Dressman J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 46: 75-87.