

HACIA UNA FARMACOLOGIA TEORICA

J. Guillermo Ordorica Vargas*

Hoy día nadie pone en duda la vigencia de la física teórica; la biología teórica está bien entronizada y la enzimología ha alcanzado un respetable nivel teórico, en tanto que el médico y el farmacólogo ven con angustia cómo se malogran la mayor parte de sus esfuerzos por conseguir compuestos cada vez más potentes y menos tóxicos, con la consiguiente elevación de costos tanto en investigación como en comercialización.

Por otro lado, la Unión Internacional de Ciencias Biológicas formuló un programa de conceptos y métodos para desarrollar una biología teórica, en el intento de descubrir y formular conceptos generales y relaciones lógicas de los sistemas vivientes frente a los sistemas inorgánicos, sin desconocer sus posibles implicaciones para la filosofía general.¹⁹ Es indudable que al revisar la evolución de conceptos y metodologías farmacológicas en los últimos cien años podemos asistir a la gestación de un cuerpo doctrinal que permite hacer más científica una disciplina, la farmacología, que tradicionalmente ha seguido métodos empíricos para desarrollar nuevos elementos curativos. Es posible que al final de la revisión que intentaremos en los párrafos siguientes, el lector coincida con nosotros acerca del nacimiento de una nueva etapa en la evolución de la farmacología, la etapa de la farmacología teórica.

Es innegable la relación existente entre estructura química y actividad farmacológica, basta recordar unos cuantos ejemplos: si en la tiamina se elimina el metilo del anillo de pirimidina la actividad disminuye en 95%; el retiro del metilo del anillo tiazólico prácticamente anula la actividad de esa vitamina; pero, si se

introduce un metilo entre el nitrógeno y el azufre del tiazol, la actividad desaparece totalmente. La vitamina K puede perder la cadena lateral de hidrocarburo sin pérdida de actividad. De las tres posibilidades de sulfanilamidas, únicamente son activos los isómeros *para*-. Sólo ciertos isómeros de las aminoacridinas y las hidroxiquinoleínas son activos.

EVOLUCION DE CONCEPTOS¹

Antes que Arrhenius propusiera la teoría de la disociación electrolítica se suponía que la actividad biológica de una sal se debía a su componente ácido o básico y no a la sal, es decir que, por ejemplo, la toxicidad del acetato de plomo se debía exclusivamente al plomo.

En 1869, Crum Brown y Fraser³ en Escocia, al trabajar con alcaloides metilados para producir derivados cuaternarios vieron que la actividad específica (generalmente excitadora del músculo liso) de la estricnina, codeína, tebaína, nicotina y otras, cambiaba radicalmente para volverse relajantes del tipo curarina de Bernard. En su artículo, que prácticamente marca el nacimiento de la farmacología molecular, titulado "On the connection between chemical constitution and physiological action", aparecen dos conceptos clave: la constitución química y la hipótesis de "un grupo químico, una acción farmacológica".

Llama la atención que ya entonces los autores prefirieran la palabra *constitución* en vez de *estructura*, cuando todavía no se había postulado la teoría electrónica de la valencia. El Diccionario de la Lengua define *constitución* como "esencia y calidades que integran y distinguen", y *estructura* como "distribución y orden de las partes de algo", o sea que ésta es una parte de aquélla. A la luz de los conoci-

* Departamento de Bioquímica y Biofísica, Escuela Superior de Medicina, I.P.N. Becario de la COFAA-DEDICT

mientos actuales, cuando un químico habla de estructura se refiere a la constitución; por ejemplo, al ver la estructura del fenol nos dirá que se trata de un ácido débil con pK_a cercano a 10, cuyo cambio de propiedades ácido-básicas con diferentes sustituciones se puede calcular restando del pK_a las constantes σ (sigma) de Hammett para cada sustituyente, que puede formar éteres y ésteres, de difícil reducción y al oxidarse forma quinonas y productos de autocondensación; puede calcular su coeficiente de partición lípido/agua mediante las constantes π (pi) de Hansch, y muchas cosas más acerca de sus propiedades químicas y fisicoquímicas, que integran lo que se conoce como constitución química. Si bien es cierto que el fenol es una molécula pequeña, es posible en la actualidad hacer consideraciones parecidas acerca de moléculas mayores e inclusive macromoléculas.

Estos conceptos han ganado tal importancia que en la actualidad se entiende relaciones constitución-actividad cada vez que se habla de estructura-actividad.

La hipótesis de "un grupo químico-una acción farmacológica" se vio reforzada por los trabajos de Erhlich con arsenicales. Por su parte, A.J. Clark demostró que la mayor parte de los datos cuantitativos más confiables de la acción farmacológica podían interpretarse como resultado de la formación de un enlace (generalmente no covalente) entre un fármaco y un receptor específico.

La aceptación de que los receptores podían ser de tipo proteínico o enzimático, fijos o solubles y habitualmente relacionados con un grupo químico, parecía apoyar aún más la hipótesis propuesta, la que, sin embargo, no aclaraba cómo era posible que drogas con un mismo grupo químico tuvieran actividades opuestas (agonistas y antagonistas), como ocurría a menudo.

El estudio de las sulfonamidas demostró, sin lugar a dudas, que la actividad farmacológica es determinada por toda la molécula y no sólo por un grupo químico, ya que pequeños cambios ocasionan marcadas alteraciones de actividad: desde antibacteriana hasta diurética o hipoglucemiante e inclusive antiepiléptica.

Así, desde la segunda guerra mundial se ha prestado menos atención a los grupos químicos y más a las características físicas que estos producen. Dos han sido los grandes grupos de propiedades fisicoquímicas estudiados con más persistencia, el de las relacionadas con la distribución electrónica de los compuestos y el de las asociadas con las propiedades estéricas de los mismos. Las propiedades del primer grupo facilitan o evitan la combinación química del fármaco con su receptor, en tanto que las últimas condicionan el acceso y la adaptación adecuada del fármaco al receptor. Este enfoque se ve apoyado por diversos estudios entre los que destacan los de Albert con el grupo de las aminoacridinas, en los que logró determinar que cualquier núcleo, heterocíclico o no, plano con superficie igual o superior a 39 angstroms cuadrados presenta el mismo tipo de actividad bacteriostática que las aminoacridinas. Algo similar aconteció con las 8-hidroxiquinoleínas al demostrarse que toda molécula con acción quelante para el Cu^{++} presenta actividad antibacteriana y antimicótica parecida, sin importar su estructura química. Es poco frecuente que la actividad farmacológica de un compuesto se deba a formación de enlaces covalentes con el receptor, como en el caso de la penicilina y los insecticidas organofosforados.

CONCEPTOS MODERNOS

Cada nuevo descubrimiento de cierta relación estructura-actividad parecía establecer que era la explicación universal de la acción farmacológica del compuesto en cuestión, pero no dejaba claro el por qué la mayor parte de fármacos presentan efectos biológicos múltiples, algunos contraproducentes. Hoy, con más corrección, se acepta que puede haber diferentes explicaciones para las distintas acciones biológicas de una sustancia; sin embargo, aún hay confusión en la nomenclatura. Ya se ha explicado que al hablar de *estructura* queremos decir *constitución*, definida ésta como el total de información física y química que podamos prever, o encontrar por experimentación, en una estructura química.

Por otra parte, la acción biológica de un fármaco puede explicarse por las diferentes acti-

vidades que posee. Así, *actividad* significa acción sobre el receptor, pero ésta a menudo conduce a la respuesta fisiológica por una larga cadena de reacciones químicas o biológicas; por ello, es sólo con referencia a la interacción con el receptor que tiene importancia la constitución.²

Aunque antes se admitía que algunos fármacos actuaban por mecanismos físicos y otros químicos, se pensaba también que las propiedades físicas podían ser las responsables de hacerlos llegar al sitio de acción y que ahí reaccionaban con el receptor.

La distinción entre propiedades "físicas" y "químicas" parece irreal ya que aquéllas son el resultado inevitable de una estructura química particular, de tal modo que ambas son como las dos caras de una misma moneda, aspectos distintos de un mismo conjunto de propiedades. Por ejemplo, recuérdese que el concepto de fenómeno físico se nos explicaba mediante la ebullición del agua; pero si aceptamos que el cambio de estado líquido a gaseoso es la liberación de moléculas de agua, veremos fácilmente que se trata en realidad de una despolimerización con ruptura de puentes de hidrógeno, o sea que se trata de una reacción química.

En 1939, Pauling publicó su libro *Nature of the Chemical Bond*,¹² que dio la estructura formal para el desarrollo de toda la química al tiempo que sentó las bases de lo que hoy podemos empezar a concebir como farmacología teórica, dado que la unión de un fármaco con su receptor se efectúa mediante la formación de enlaces químicos, en forma similar a los procesos de adsorción.

ADSORCION

Se dice que una sustancia se adsorbe cuando se concentra reversiblemente sobre una superficie. Este proceso involucra siempre enlaces químicos por lo que resulta inútil la antigua clasificación en adsorción química y física.

Las superficies poseen dos características que inducen a las reacciones a desarrollarse en forma cuantitativamente diferente que cuando lo hacen en solución a saber:

- una superficie representa una concentración del 100% de las sustancias en cuestión, por lo que aumenta mucho la posibilidad de reacción, y
- la superficie es capaz de portar valencias no satisfechas, las que en el seno del sólido mantienen unidos los elementos o moléculas que lo componen.

La adsorción es reversible, excepto en los raros casos en que se forman enlaces covalentes, por lo que se establece un equilibrio de acuerdo a la ley de acción de masas, de la que se puede obtener la ecuación:

$$\frac{x}{m} = \frac{abc}{1 + ac}$$

según la cual, si la temperatura se mantiene constante, el peso, x , de una sustancia adsorbida (en cierto peso, m , de adsorbente) es proporcional a la concentración, c , de sustancia no adsorbida (a y b son constantes). Es claro que el adsorbente se satura con grandes valores de c , ya que si c es mucho mayor de uno el término de la derecha adopta el valor de b . Esta *isoterma* se representa gráficamente como una hipérbola (Fig. 1).

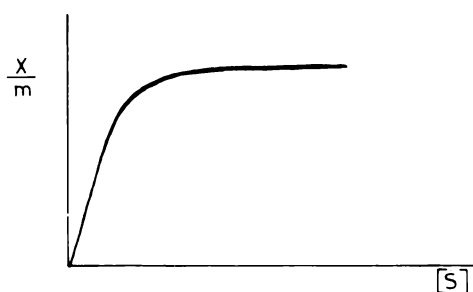


Figura 1. Isoterma de adsorción. x/m , concentración de sustancia adsorbida; S , concentración total de sustancia.

En la adsorción de los fármacos a sus receptores específicos es frecuente encontrar que la duplicación seriada de las dosis produce efectos adicionales cada vez menores, lo que se ajusta a la hipérbola de adsorción.

Es importante recordar que las proteínas y otras macromoléculas "disueltas", se encuentran en realidad en estado coloidal y por ello presentan una gran superficie de adsorción; por ejemplo, un mililitro de suero humano contiene 100 m² de superficie proteínica.

ENLACES ⁷

La energía de los enlaces químicos se da como entalpía de enlace, ΔH° , que es la energía que se absorbe o libera al formarse o romperse una unión; cada uno de estos casos se puede considerar como una reacción química independiente en la que el cambio energético está dado por:

$$H = \underbrace{\Delta E^{\circ}_p}_{1} + \underbrace{\Delta E_z}_{2} + \underbrace{\int_0^t \Delta C_p dt}_{3}$$

donde:

- 1) representa el cambio de energía potencial,
- 2) el cambio de energía vibracional, y
- 3) el cambio de capacidad calorífica

De estos, el término de mayor importancia es el cambio de energía potencial, que es interpretable en términos de estabilización por resonancia e interacciones electrostáticas que se establecen al constituirse el nuevo enlace, lo que da por resultado una caída de nivel energético.

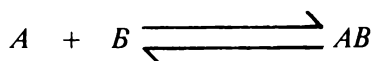
Los enlaces covalentes son los más fuertes, la caída de nivel energético es del orden de 50 a 150 Kcal/mol. En las células vivas son irreversibles o muy lentamente reversibles, como es el caso de los insecticidas organofosforados, ya que en condiciones habituales, a no ser por la hidrólisis, los enlaces más fuertes que se pueden romper son de 10 Kcal/mol. Los enlaces covalentes son poco frecuentes en farmacología, pero no deben confundirse con otros que también son difíciles de separar (poco dissociables), como puede ser el caso de un fármaco que se introduce en los pliegues de una

macromolécula y es aprisionado en su interior hidrofóbico, o la formación de un enlace por coordinación.

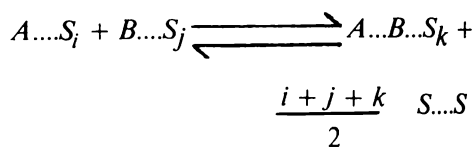
En las interacciones fármaco-receptor, al igual que en la conformación de las macromoléculas, los enlaces más importantes son los no covalentes, que si bien son poco energéticos (menos de 10 Kcal/mol, se encuentran en gran número y sus entalpías son aditivas; además, cuando se forma el primero se pierde la entropía traslacional* de la molécula del fármaco por lo que se facilita la formación de un segundo enlace ya que para éste la pérdida de entropía es menor. A esto se le conoce como efecto de quelato o cooperativo. Los enlaces no covalentes contribuyen con su número al fortalecimiento de la unión fármaco-receptor, en tanto que sus diversos tipos, con distancias de enlace características, proporcionan selectividad y especificidad a dicha interacción.

IMPORTANCIA DEL MEDIO⁸

Al estudiar las relaciones fármaco-receptor debe considerarse que no se llevan a cabo en el vacío sino en el seno de un solvente. Los químicos han demostrado que muchas reacciones son posibles o no según el solvente en que se efectúan. Por ello, la clásica representación:



debe desecharse porque no hay solventes totalmente inertes, para sustituirla por:



en que si S es el solvente, se toman en cuenta las interacciones de los reactantes con él, e in-

*Se conoce como entropía traslacional a la tendencia a formar o no complejos; mientras mayor sea, es menor la formación de complejos; disminuye conforme se integran más enlaces y las moléculas están más fuertemente unidas.

clusivo de las moléculas del solvente entre sí, para explicar el equilibrio, lo que significa que gran parte de las relaciones cuantitativas que se han dado, un tanto empíricamente, deben corregirse al tomar en cuenta al medio.

En el organismo vivo, los fármacos encuentran dos tipos de solventes: el agua y solventes no polares. Ninguno es representativo ni fundamental para la vida sino que los dos son por igual indispensables para la materia viva. Los fármacos, cualquiera que sea su acción, pueden alterar los sistemas de solventes acuosos y apolares ya que el alcanzar al receptor implica el paso por ambos tipos de sistemas. Ya en el micromedio del receptor, las drogas pueden alterar las interacciones de éste con el solvente y, por ejemplo, ocasionar liberación de moléculas de agua "congelada", lo que puede inducir cambios conformacionales del receptor.

El solvente más abundante de los seres vivos es el agua, en ella se encuentran sales, proteínas, enzimas, que modifican la estructura microcristalina de clatratos que presenta cuando está pura y que se debe a la formación de puentes de hidrógeno. La fuerte interacción del agua con las moléculas del soluto hace que su estructura cambie según la naturaleza de la sustancia disuelta; los solutos polares rompen la estructura del agua y la orientan para neutralizar sus cargas, en tanto que los no polares aumentan el grado de organización y la vida media de los clatratos que se integran en lo que se conoce como "icebergs locales" al rodear las moléculas hidrófobas. El que un fár-

cendencia para la actividad final.

En cuanto a las fases biológicas no acuosas, los fármacos deben pasar por varias fases de tipo lipóide, entre las que destaca la membrana celular cuya estructura dinámica de mosaico fluido¹⁶ es aceptada en la actualidad. No deben olvidarse los depósitos de grasas y los interiores hidrofóbicos de las proteínas globulares, sobre todo en lo relativo a la fase de distribución y más tarde en la liberación, en ocasiones muy lenta, de cierto tipo de sustancias a la sangre.

INTERACCION FARMACO-RECEPTOR ^{1, 6, 9}

La unión específica del fármaco con el receptor es, en última instancia, la responsable de la acción farmacológica. Entre los enlaces que la hacen posible se encuentran las interacciones electrostáticas y por puente de hidrógeno, enlaces hidrofóbicos, por dispersión y por transferencia de carga, sin olvidar la repulsión estérica.

Interacciones electrostáticas. De fundamental importancia para la estructura y función proteínica,¹³ las interacciones electrostáticas se establecen entre grupos cargados de signos opuestos o dipolos formales. Es indudable que será de gran trascendencia la constante dieléctrica del medio, la que es frecuentemente ambigua é imposible de medir a nivel molecular. Se reconocen tres tipos de interacciones electrostáticas, que aparecen en la figura 2.

Se aprecia que mientras las ión-ión decrecen en razón inversa de la primera potencia de la

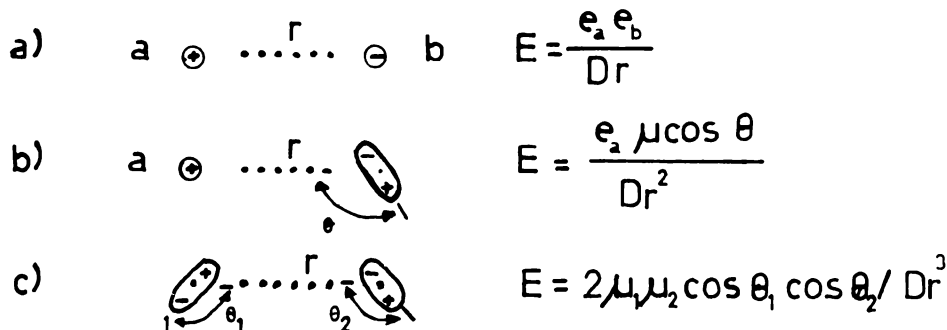


Figura 2. Interacciones electrostáticas: a) ión-ión; b) ión-dipolo; c) dipolo-dipolo. E = energía de unión; e_a, e_b = carga de cada ión; μ = momento de dipolo; r = distancia.

maco sea polar o no, determinará alteraciones de la fase acuosa que pueden tener gran tras-

distancia, las ión-dipolo lo hacen según la segunda y las dipolo-dipolo de la tercera; esto

significa que si bien las últimas son de corto alcance, tienen mayor trascendencia para la estereoespecificidad. Las interacciones ión-ión y las ión-dipolo son de largo alcance y sirven sólo para el acercamiento. En estas interacciones la K_{eg} es determinada principalmente por el cambio de energía potencial (ΔE_p) y, por tanto, tendrán importancia energética únicamente en soluciones no acuosas ya que en las acuosas existe la gran competencia de las fuertes interacciones de los iones con el agua.

El efecto de un sustituyente sobre la carga neta de un átomo lo da su constante σ (sigma) de Hammett o se puede obtener por cálculos de orbitales moleculares y así se pueden estudiar en forma teórica las repercusiones que tienen las modificaciones de las moléculas sobre sus propiedades físicoquímicas, lo que permite estudiar las relaciones estructura-actividad a un nivel más elemental y obtener conclusiones para el diseño de nuevos fármacos.

Puentes de hidrógeno. Se llevan a cabo cuando un átomo de hidrógeno se encuentra unido covalentemente a otro fuertemente electronegativo y éste se aproxima a otro también muy electronegativo. Es exclusivo del hidrógeno debido a que es el único átomo que puede portar una carga positiva estando unido en forma covalente a uno muy electronegativo, además de ser bastante pequeño y permitir la aproximación necesaria. Hay varios tipos, pero en el medio acuoso no son de importancia cuantitativa ni termodinámica para la interacción fármaco-receptor, la tienen sólo en medios hidrofóbicos como el interior de las proteínas globulares, membranas y micromedio de la mayor parte de receptores. Las sustituciones en las moléculas de los fármacos repercuten, generalmente, en la carga del átomo electronegativo, lo que se puede calcular por constante sigma o por orbitales moleculares.

Enlaces por dispersión. Son los que mantienen unidas las moléculas en la fase líquida en ausencia de enlaces iónicos, dipolares, por transferencia de carga o puentes de hidrógeno. Tiene importancia la capacidad de ionización (potencial de ionización y polarizabilidad electrónica) para la formación de dipolos instan-

táneos e inducidos y su fuerza es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia entre los centros de carga, lo que significa que son química y biológicamente más específicos que los enlaces antes mencionados por requerir mayor aproximación para la unión, cuya fuerza se puede calcular a partir de orbitales moleculares, constantes sigma o refractividades molares. La parácora, como medida del volumen relativo de las moléculas se puede utilizar también para calcular este tipo de interacciones.

Enlaces hidrofóbicos. Se considera que se forman si dos moléculas de soluto, a baja concentración, interactúan entre sí en vez de hacerlo con el solvente acuoso y si tal interacción no puede explicarse por enlaces de hidrógeno, electrostáticos, por transferencia de carga o dispersión.

Se ha dicho que las fuerzas hidrofóbicas son probablemente los factores aislados más importantes que fuerzan las interacciones no covalentes en soluciones acuosas⁵ y se acepta que, al nivel más fundamental, este tipo de efectos es de la mayor importancia para determinar la organización de la materia viva.¹⁸ Este tipo de unión se forma, principalmente, por la tendencia de las moléculas de agua a asociarse entre sí en vez de hacerlo con sustancias apolares.

Para que se formen, debe haber tal aproximación entre orbitales pi o sigma que su especificidad es casi absoluta; de ahí, la importancia que tienen en la interacción fármaco-receptor.

En los enlaces por *transferencia de carga*, el mecanismo de unión involucra intercambio de electrones únicos y no pares de ellos, en muchas ocasiones con formación de radicales libres, cuya importancia en biología parece aumentar conforme mayor es la seriedad de los estudios.¹⁷ Su energía se calcula mediante orbitales moleculares y constante sigma. Han sido poco estudiados en farmacología, pero, cabe esperar mayor participación en los próximos años.

Cuando dos moléculas se aproximan demasiado, entran en acción las *fuerzas de repulsión* conocidas como *estéricas*, íntimamente relacionadas con el radio de Van der Waals de los

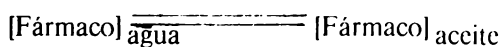
átomos que las componen. Su intervención en el acoplamiento farmacológico está bien establecido mediante el empleo del parámetro estérico de Taft, lo que no indica un retroceso a la teoría de un grupo químico —una acción farmacológica— sino el esfuerzo por considerar todas las características de los compuestos al estudiar su actividad farmacológica.

En suma, hay dos tipos fundamentales de fuerzas que intervienen en la unión del fármaco con su receptor, las que se pueden calcular y explicar mediante la constante sigma de Hammett (dispersión, electrostáticas, de hidrógeno, transferencia de carga) y las que se calculan mediante orbitales moleculares (transferencia de carga, dispersión y potenciales electroquímicos de oxidación); sin embargo, estos cálculos aislados no sirven para inferir el mecanismo de interacción fármaco-receptor sino sólo para calcular su fuerza teórica.

METODOLOGIA ^{6.10.14}

El desarrollo de las técnicas empleadas para estudiar las interacciones fármaco-receptor ha estado íntimamente ligado a la evolución del concepto de actividad farmacológica. En la actualidad existen varios métodos que sirven para explicar dichas interacciones y para diseñar nuevos fármacos. Aquí sólo haremos descripciones sencillas y recomendamos la revisión de la bibliografía citada.

Para la actividad farmacológica es muy importante la propiedad molecular llamada coeficiente de participación o reparto P , que puede definirse simplemente como la constante de equilibrio de la reacción:



o sea

$$P = \frac{[\text{Fármaco}]_{\text{aceite}}}{[\text{Fármaco}]_{\text{agua}}}$$

en donde los paréntesis rectangulares indican concentración molar y los subíndices la fase respectiva. Puesto que el método más utilizado (conocido como extratermodinámico) investiga la correlación entre las propiedades termodinámicas, es pertinente emplear la energía libre relativa de ese equilibrio. La propiedad

de las moléculas que determina su repartición a un solvente no acuoso se ha llamado hidrofobicidad o lipofilidad.

Overton y Meyer introdujeron el coeficiente de partición a los estudios estructura-actividad y Ferguson hizo lo propio con los parámetros termodinámicos.

Cuando, hacia la década de los 60's se pudo disponer de sistemas de solventes adecuados y por tanto de coeficientes de partición confiables, además de métodos estadísticos apropiados (análisis de correlación y regresión) y computadoras de alta velocidad, fue posible sentar las bases teóricas de los dos grandes tipos de metodologías.

Uno de los grandes avances fue el establecimiento de las *relaciones cuantitativas lineales de energía libre* de una variable, en lo que destacó Hammett que estudió las relaciones estructura-actividad para el efecto de sustituyentes estéricamente remotos sobre el equilibrio y constantes de velocidad de diversas reacciones orgánicas. Los efectos de los sustituyentes son de naturaleza electrónica, o sea que se deben a cambios de las fuerzas electrostáticas en el sitio de reacción y pueden ser inductivos y de resonancia.

Utilizando derivados de los ácidos fenilacético y bensóico sustituidos en el núcleo aromático, pudo demostrar que

$$\log(k/k_0) = \rho \sigma$$

relación conocida como ecuación de Hammett, donde k es la constante de equilibrio para la reacción de un compuesto sustituido derivado del original cuya constante de equilibrio para la misma reacción es k_0 ; σ (sigma) es un parámetro empírico para el efecto electrónico del sustituyente sobre la densidad electrónica del sitio de reacción en el compuesto original*, y ρ (rho) es una constante de proporcionalidad determinada por la sensibilidad de la reacción a los efectos electrónicos.

Se ha demostrado que cientos de relaciones

*El valor de σ se puede obtener midiendo el efecto del sustituyente sobre la constante de ionización de compuesto original: $\sigma = \log(K'_{\text{COOH}}/K_{\text{H}})$; K'_{COOH} y K_{H} son las constantes de ionización de los compuestos sustituidos y original, respectivamente.

estructura-actividad se ajustan a esta ecuación, por lo que se acepta que las constantes sigma describen adecuadamente la naturaleza electrónica de los diferentes sustituyentes.

Las propiedades correlacionadas por constantes sigma son aditivas y constitutivas. Por aditivas se entiende que las sustituciones múltiples ejercen una influencia equivalente a la suma de los sustituyentes individuales. Por su parte, constitutivas significa que el efecto de un sustituyente determinado puede variar dependiendo de la molécula en que se fija o del medio ambiente.

Todas estas relaciones se llaman extratermodinámicas porque, si bien se enuncian en lenguaje termodinámico (valores de ΔG o $\log k$), no existe un principio termodinámico que obligue a que sean ciertas.

La ecuación de Hammett permite comparar la sensibilidad relativa de las reacciones hacia los efectos electrónicos y, a la inversa, hace posible examinar los efectos electrónicos relativos de diferentes sustituyentes. Su éxito confirmó que era posible usar una reacción como "modelo" de otra, hecho de la mayor trascendencia para la farmacología molecular.

Más tarde Taft amplió la ecuación de Hammett para incluir los efectos estéricos (E_s) de los sustituyentes y los electrónicos de las sustituciones sobre compuestos no aromáticos (σ^*), y obtuvo:

$$\log (k/k_0) = \rho^* \sigma^* + \delta E_s$$

Se trata de las relaciones extratermodinámicas de variables múltiples.

ESTADÍSTICA

Las relaciones de Hammett y Taft pueden estudiarse gráficamente, o mejor con la técnica de regresión lineal (método de los cuadrados mínimos). Con el análisis de regresión se puede calcular el mejor ajuste de los datos experimentales con la ecuación, además de evaluar la significancia de la contribución de cada término de la ecuación y la precisión con que

se aproximan los valores calculados a los evaluados.

Un criterio importante para evaluar una ecuación de regresión es la estadística R^2 , la que da la fracción de la variación en la propiedad dependiente (por ejemplo, la potencia de un fármaco) explicada por la relación en estudio. Otro criterio útil es el error estándar de la estimación (s), una medida de la aproximación de los valores observados a los calculados con la relación teórica; el ajuste es mejor a medida que disminuye s .

DISEÑO DE FARMACOS^{6,11,14,15}

En base a las técnicas mencionadas en la sección anterior, se han desarrollado dos métodos fundamentales para el diseño de nuevos fármacos, el extratermodinámico y el *de novo*.

El método extratermodinámico supone que el efecto biológico relativo de una serie de análogos se debe al efecto del sustituyente variable sobre las propiedades físicas y químicas de la molécula. Dicho efecto se evalúa mediante reacciones y compuestos "modelo". Por ejemplo, el efecto de un sustituyente sobre la distribución de un compuesto en las fases biológicas no acuosas se simula por su efecto sobre el coeficiente de partición lípido/agua (P) de un compuesto modelo, y su efecto electrónico por σ o σ^* .

La aplicación de este método no se limita al estudio retrospectivo de las relaciones cuantitativas estructura-actividad en una serie de compuestos, sino que se puede utilizar para diseñar una serie de análogos en busca de la molécula más activa (cabeza de serie o líder); de acuerdo con ello, tal serie debe contener un máximo de variación en las propiedades trascendentes, un patrón de sustitución en el que esas propiedades no están correlacionadas y el menor número posible de compuestos.

El análisis de los resultados puede proporcionar datos de la farmacología molecular de la interacción fármaco-receptor y, en ciertos casos, distinguir si la forma iónica o la neutra es la responsable de la actividad; también puede investigar el tipo de unión con el receptor. En ciertos casos queda implícita la suposición de que todos los análogos de la serie reaccio-

nan con el mismo receptor en forma esencialmente idéntica.

El método *de novo* o de Free-Wilson se basa en la afirmación estadística, por regresión múltiple, de que en una serie de compuestos relacionados modificados en varias posiciones, el efecto de un sustituyente en particular, en una posición específica, es independiente del efecto de los sustituyentes en las otras posiciones. Supóngase, por ejemplo, que se tiene un cierto compuesto clorado y otro metilado en la misma posición, y que el primero es diez veces más potente que el segundo; se admite entonces que cualquiera que sea la composición de un tercer análogo, éste será diez veces más potente que el respectivo compuesto metilado si el cloro se encuentra en la misma posición que se estudió previamente. Por tanto, un requisito del método es que la serie se integre por moléculas que tengan cambios en varias posiciones simultáneamente, además de que cada sustituyente aparezca más de una vez en la misma posición.

El resultado de la aplicación de este método es una tabla de la contribución, de cada sustituyente en cada posición, a la potencia de los compuestos. No es necesario calcular propiedades físicas y la solución no da información de la importancia de las reacciones modelo para la potencia.

Se presentan relaciones claras entre ambos métodos, la más relevante es que si las relaciones de energía libre son lineales o específicas

para cierta posición, los cálculos *de novo* serán satisfactorios.

Los sistemas de trabajo expuestos facilitan el desarrollo de nuevos fármacos ya que permiten evitar trabajo extra de síntesis y abren la puerta a la técnica de optimización de recursos, en lo que se refiere a estructura-actividad, al combinar la labor de síntesis con la mental. Sin embargo, todo suena y tal vez seguirá sonando un poco a ciencia ficción hasta que la masa de conocimientos alcance el punto crítico y cristalice en una farmacología teórica.

Obviamente, los puntos de partida lógicos para el desarrollo de nuevos fármacos mediante las técnicas descritas, serán productos naturales, muchas veces de origen vegetal, pero guiados por principios generales también teóricos; uno de ellos es la afirmación de que la mayoría de los fármacos imitan sustancias endógenas. Interaccionan con receptores específicos para alterar una función bioquímica y producir así una acción farmacológica; pero los fármacos son generalmente de origen vegetal o sintético por lo que no pudieron haberse desarrollado receptores para ellos durante la evolución. Los receptores con los que interactúan están en realidad destinados para sustancias endógenas que tienen un papel en la fisiología normal del organismo humano. Por accidente, su forma molecular permite a ciertos compuestos exógenos actuar como drogas al posibilitar su fijación a dichos receptores bloqueando o activándolos.⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Albert, A. *Selective Toxicity*, 5a. ed. Chapman y Hall, Londres, 1973; pp. 215-242.
2. *Ibid.*, pp. 221-222.
3. Crum, A. y T. Fraser; *Trans. Roy. Soc. Edinburgh*, 25: 151, 693 (1869), citado por Albert, A. en *op. cit.* (1).
4. Goldstein, A. *Ann. New York Acad. Sci.* 311: 49 (1978).
5. Jencks, W.P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, Nueva York, 1969; pp. 323-462.
6. Korolkovas, A. *Essentials of Molecular Pharmacology*, Wiley, Nueva York, 1970.
7. Martin, Y.C. *Quantitative Drug Design*, Dekker, Nueva York y Basilea, 1978; pp. 35-36.
8. *Ibid.*, pp. 36-41.
9. *Ibid.*, pp. 41-59.
10. *Ibid.*, pp. 18-19.
11. *Ibid.*, pp. 19-29, 215-232, 329-347.
12. Pauling, L. *Nature of the Chemical Bond*, 3a. ed. Ithaca: Cornell University Press, 1960 (1a. ed. en 1939, 2a. ed. en 1940).
13. Perutz, M.F. *Science*, 201: 1187 (1978).
14. Purcell, W.P., Bass, G.F. y Clayton, J.M. *Strategy of Drug Design*, Wiley, Nueva York, 1973; pp. 1-37.
15. *Ibid.*, pp. 38-125.
16. Singer, S.J. y Nicholson, G.I. *Science*, 175: 720 (1971).
17. Szent-Gyorgyi, A. *Electromic Biology*, Dekker, Nueva York, 1976.
18. Tanford, Ch. *Science*, 200: 1012 (1978).
19. Waddington, Ch. y otros. *Hacia una biología teórica*, Alianza Universidad, Madrid, 1976; pp. 11-12.