

# DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS

**Annia Galano**

R105, R107

Ext. 4372

[agal@xanum.uam.mx](mailto:agal@xanum.uam.mx)

[annia.galano@gmail.com](mailto:annia.galano@gmail.com)



Comunicación dinámica  
aclaración de dudas



55 3232 7221

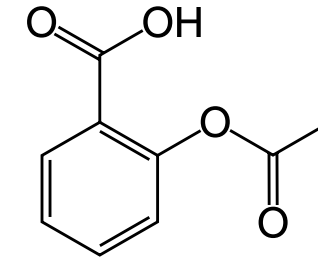


# INTRODUCCIÓN

Algunos conceptos básicos de:  
Química medicinal y  
Diseño de fármacos



**Fármaco** (principio activo, ingrediente farmacéutico activo o API): Cualquier sustancia exógena que no sea alimento, y que se use para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad.



ácido acetil  
salicílico  
(AAS)

**Medicamento:** Formulación que contiene uno o más principios activos, así como ingredientes inactivos. Pueden tener diferentes presentaciones (comprimidos, cápsulas, líquidos, cremas y parches). También diferentes formas de administración (oral, intramuscular, intravenoso, tópico, etc.)



Aspirina  
(AAS  
+  
excipientes)

**El medicamento es lo que consume el paciente, mientras que el fármaco es la sustancia que tiene el efecto deseado en la enfermedad.**

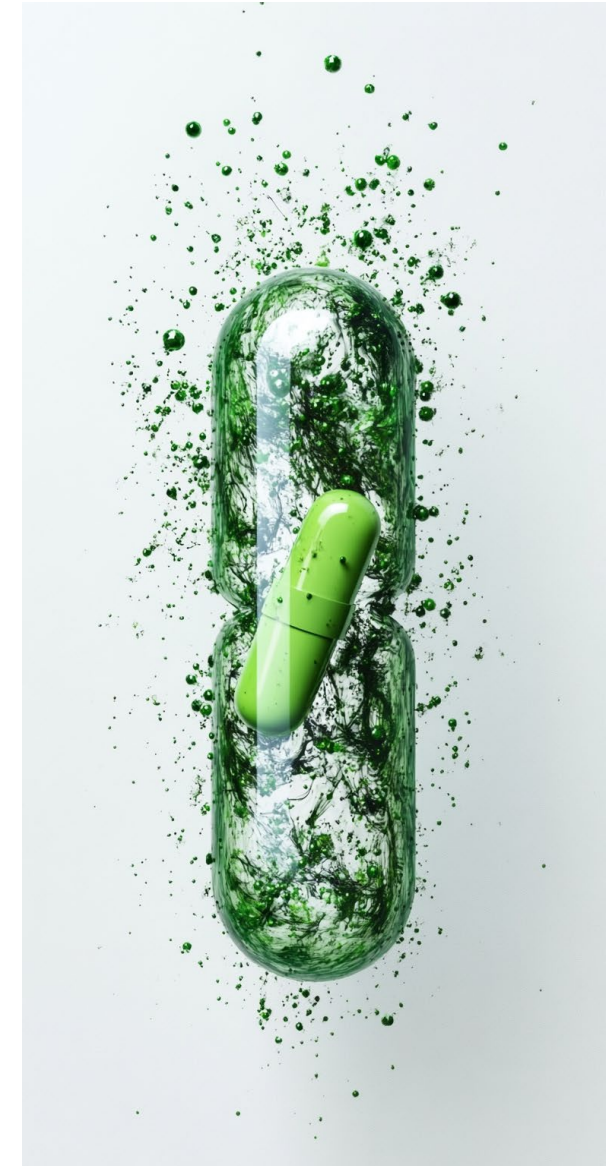


**Farmacocinética:** Es la rama de la farmacología que estudia el destino del fármaco en el organismo desde su administración hasta su eliminación, pasando por los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

Responde a la pregunta:  
**¿Qué le hace el cuerpo al fármaco?**

Se cuantifica mediante parámetros como:

- **Biodisponibilidad:** fracción del fármaco que alcanza la circulación sistémica.
- **Volumen de distribución:** relación entre la cantidad de fármaco en el organismo y su concentración plasmática.
- **Aclaramiento:** volumen de plasma depurado de fármaco por unidad de tiempo.
- **Vida media:** tiempo requerido para reducir la concentración plasmática a la mitad.



**Farmacodinámica:** Es la rama de la farmacología que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y su mecanismo de acción sobre el organismo, incluyendo la relación entre concentración y efecto farmacológico.

Responde a la pregunta  
**¿Qué le hace el fármaco al cuerpo?**

Incluye conceptos como:

- **Afinidad:** capacidad de un fármaco para unirse a su diana (receptor, enzima, canal iónico).
- **Eficacia:** capacidad de producir un efecto máximo una vez unido.
- **Potencia:** cantidad de fármaco necesaria para producir un efecto dado.
- **Curva dosis-respuesta:** relación cuantitativa entre la dosis administrada y la magnitud del efecto observado.

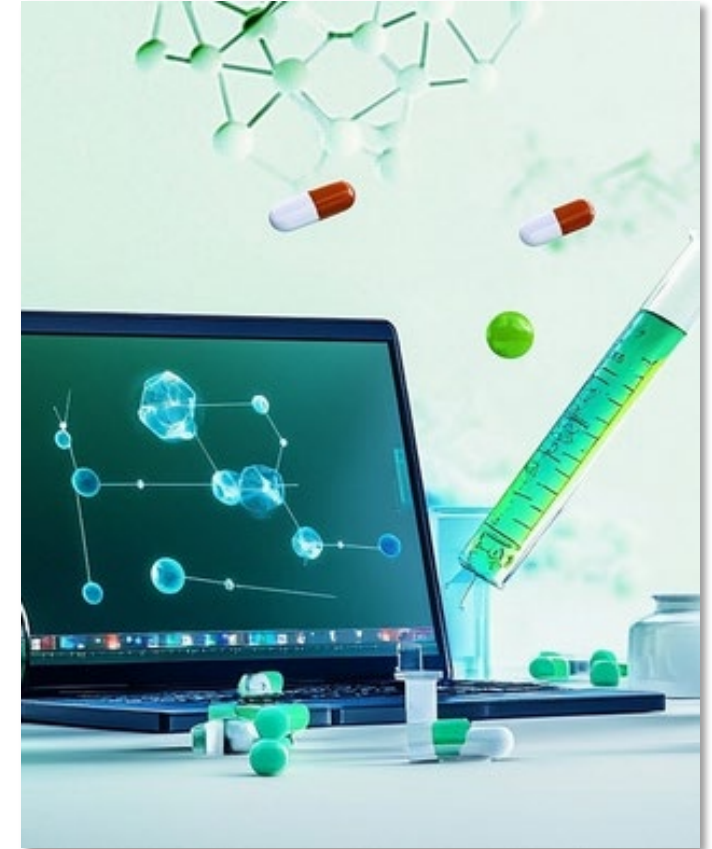


**DIFERENCIAS CLAVE:**

<b>Aspecto</b>	<b>Farmacocinética</b>	<b>Farmacodinámica</b>
Pregunta central	¿Qué le hace el cuerpo al fármaco?	¿Qué le hace el fármaco al cuerpo?
Objeto de estudio	Procesos ADME	Mecanismos y efectos
Parámetros principales	Biodisponibilidad, volumen de distribución, aclaramiento, vida media	Afinidad, eficacia, potencia, dosis-respuesta
Naturaleza del estudio	Descriptiva y cuantitativa del tránsito del fármaco	Explicativa y cuantitativa del efecto
Nivel de análisis	Sistémico y de transporte	Molecular, celular, tisular, sistémico

La **química medicinal** incluye:

- **Aislar** compuestos de fuentes naturales que puedan usarse como fármacos.
  - **Diseñar** nuevos compuestos que puedan usarse como fármacos.
  - **Sintetizar** nuevas moléculas que puedan usarse como fármacos.
- 
- ❖ Investigar la relación entre la estructura de los compuestos y sus actividades biológicas.
  - ❖ Elucidar las interacciones con receptores (proteínas, ADN...)
  - ❖ Determinar propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción.
  - ❖ Estudiar las transformaciones metabólicas de los fármacos.
  - ❖ Estudiar la posible toxicidad de los compuestos pensados como fármacos.



**Experimental  
Computacional  
Multidisciplinario**



**Diseño racional de fármacos:** enfoque científico y sistemático para el desarrollo de nuevos medicamentos que se basa en el conocimiento detallado de la estructura y el mecanismo de acción de una diana biológica (proteína, enzima o receptor implicado en una enfermedad).

Este método utiliza herramientas experimentales y computacionales (modelado molecular, química medicinal y bioinformática) para diseñar o modificar moléculas con el fin de optimizar su afinidad, selectividad, estabilidad y propiedades farmacocinéticas, así como minimizar los efectos adversos.

A diferencia del descubrimiento empírico tradicional, el diseño racional busca predecir y planificar las interacciones fármaco-diana antes de la síntesis y evaluación experimental, acelerando así el proceso de desarrollo y aumentando la probabilidad de éxito clínico.





El diseño racional de fármacos es actualmente un área de investigación activa en industrias farmacéuticas, instituciones académicas y centros de investigación.

**IMPORTANTE:** En general, los fármacos, no se descubren como tales.

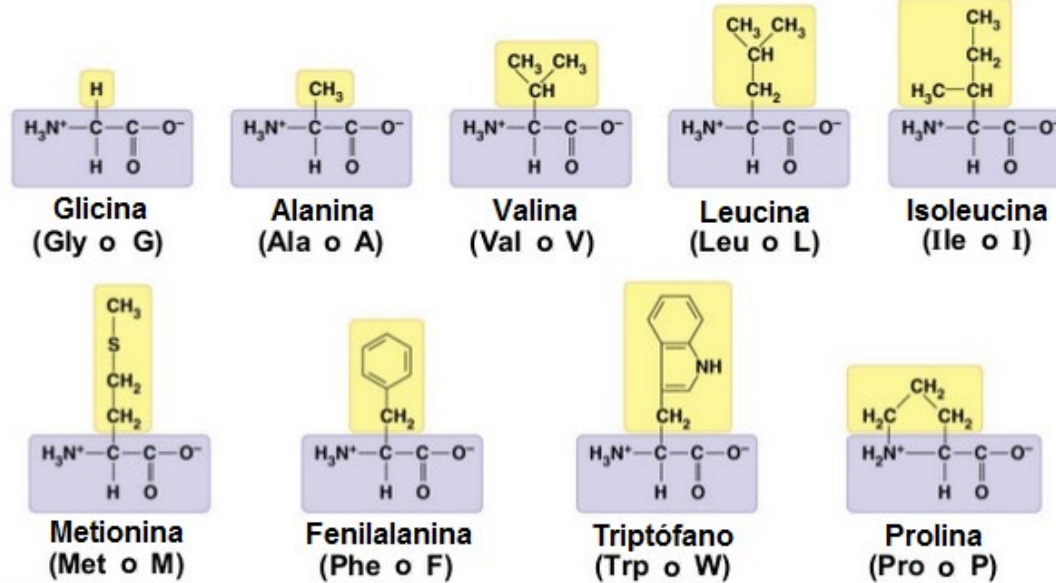
La situación más común es que se descubra lo que se conoce como **compuesto líder** (*lead compound*). El compuesto líder es un prototipo con características atractivas, incluida la actividad biológica o farmacológica deseada, pero que puede tener efectos indeseables. Por ejemplo: alta toxicidad, actividades biológicas diferentes a la que se busca, dificultades de absorción, insolubilidad o problemas de metabolismo.

Entonces, la estructura del compuesto líder se modifica (**series**) para amplificar la actividad deseada y minimizar o eliminar los efectos adversos, hasta que se identifica un **candidato** a fármaco (compuesto digno de estudios biológicos y farmacológicos exhaustivos). Posteriormente se desarrolla un **fármaco clínico** (compuesto listo para ensayos clínicos).

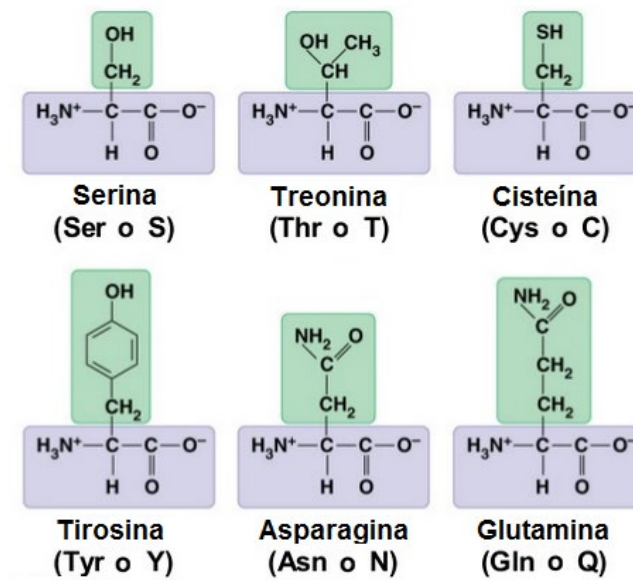
compuesto líder → series → candidato →  
fármaco

La mayoría de los fármacos ejercen su acción mediante interacciones con macromoléculas:  
**enzimas (cadenas de residuos de aminoácidos)**

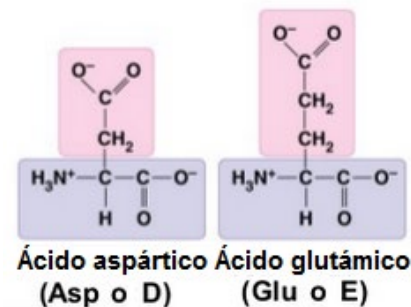
Neutros,  
no polares



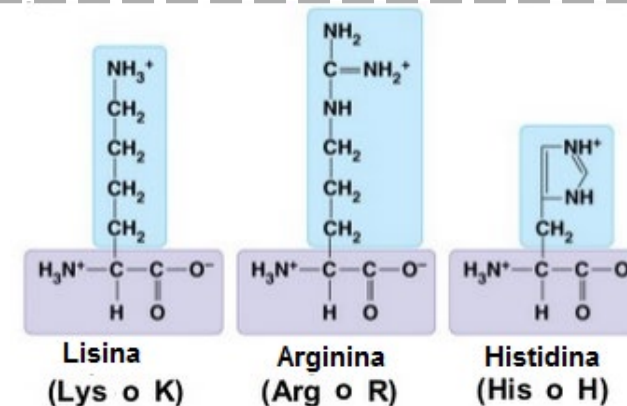
Neutros,  
polares



Cargados,  
negativos

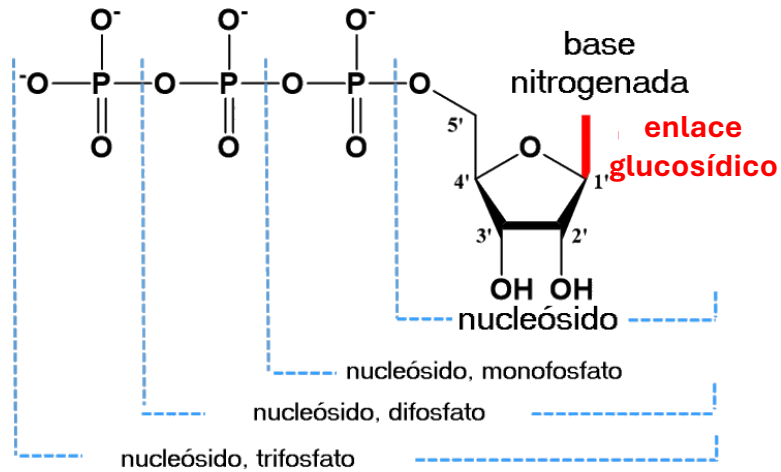


Cargados,  
positivos

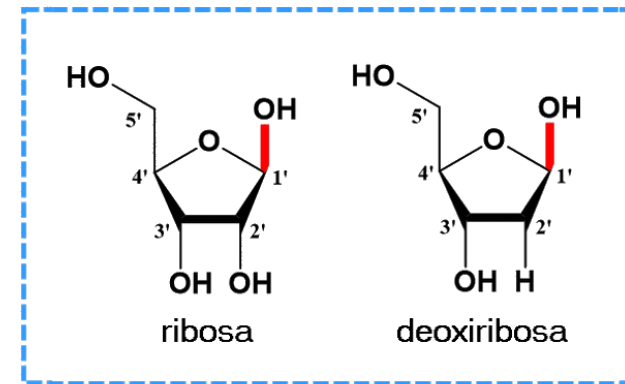


La mayoría de los fármacos ejercen su acción mediante interacciones con macromoléculas:  
**ácidos nucleicos (cadenas de residuos de nucleótidos)**

## Estructura de los nucleótidos

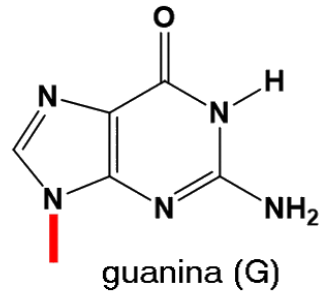
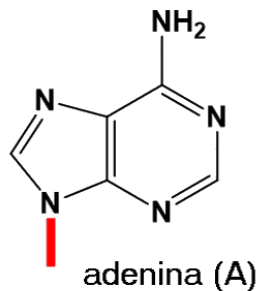


## monosacárido

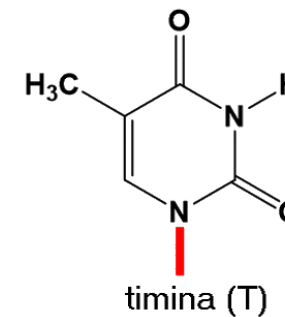
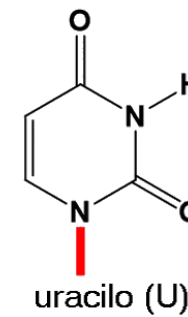
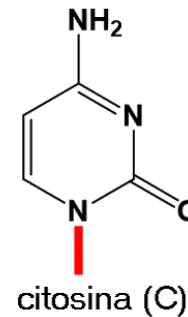


## bases nitrogenadas

### purinas



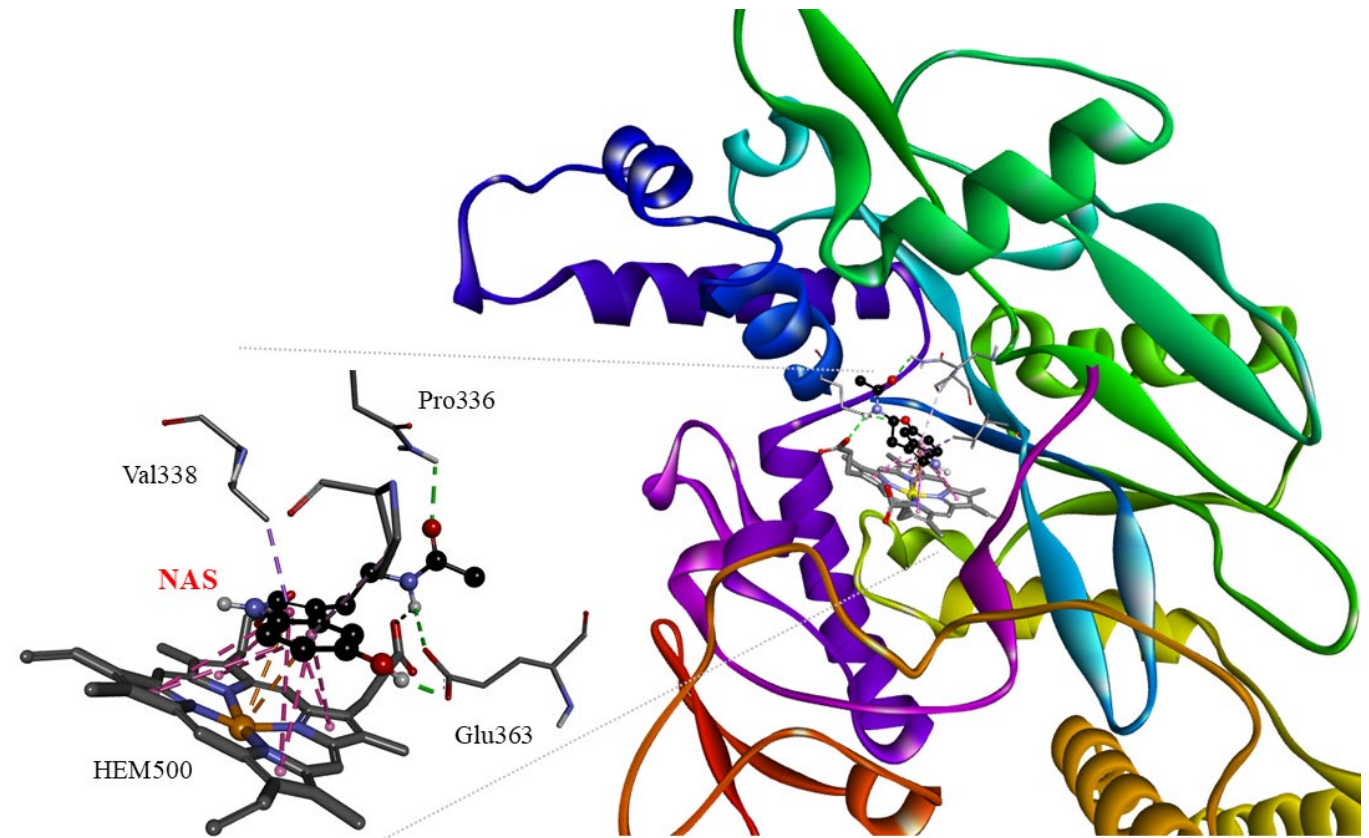
### pirimidinas



Si bien algunos fármacos forman enlaces covalentes con sus dianas biológicas, en la mayoría de los casos las interacciones no covalentes son las responsables de la afinidad entre el fármaco y la diana.

Las principales interacciones atractivas no covalentes son: iónicas, ión-dipolo, dipolo-dipolo, enlaces de hidrógeno, puente salino, complejos de transferencia de carga, huecos sigma (ej. enlaces de halógeno), hidrofóbicas, catión- $\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$  y de van der Waals.

Complejo receptor-ligando



Interacciones entre la N-acetilserotonina y la sintasa neuronal de óxido nítrico. Las interacciones no covalentes se representan con líneas punteadas: enlaces de hidrógeno (verde), fuerzas  $\pi$  (rosa y naranja)



## TIPOS DE BLANCOS:

- **Receptores:** transmiten señales biológicas. La unión con ciertos ligandos estimula la acción de los receptores.
- **Transportadores:** facilitan el transporte de sustancias a través de membranas celulares.
- **Enzimas:** catalizan la transformación de sustratos en productos.

## TIPOS DE LIGANDOS:

**Agonista:** molécula (endógena o exógena) que se une a un receptor específico y lo activa, produciendo una respuesta biológica. Clasificación según su efecto:

- **Agonista completo:** produce la respuesta máxima posible del receptor.
- **Agonista parcial:** activa el receptor, pero con una eficacia menor que la máxima.

**Antagonista:** molécula que se une a un receptor, pero en vez de activarlo lo inhibe, o sea impide o reduce su acción.

Clasificación según su efecto:

- **Antagonista competitivo:** bloquea el sitio de unión del agonista.
- **Antagonista no competitivo:** interfiere con la señalización del receptor por otros mecanismos.

# DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS

Característica	Agonista	Antagonista
Definición	Molécula que se une a un receptor y lo activa, desencadenando una respuesta biológica.	Molécula que se une a un receptor pero no lo activa; bloquea o reduce la acción de un agonista.
Afinidad por el receptor	Sí	Sí
Actividad intrínseca	$> 0$ (produce efecto)	$= 0$ (no produce efecto)
Efecto sobre el receptor	Estabiliza la conformación activa del receptor.	Mantiene o favorece la conformación inactiva del receptor.
Respuesta biológica	Genera señal intracelular y respuesta fisiológica.	No genera señal por sí mismo, pero inhibe la respuesta causada por un agonista.
Tipos principales	<ul style="list-style-type: none"><li>- Agonista completo</li><li>- Agonista parcial</li><li>- Agonista inverso (reduce la actividad basal)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Antagonista competitivo</li><li>- Antagonista no competitivo</li><li>- Antagonista irreversible</li></ul>
Ejemplo	Morfina (agonista de receptores $\mu$ -opioides)	Naloxona (antagonista de receptores $\mu$ -opioides)

## IMPORTANTE

Desde que se comienza la investigación hasta que el medicamento llega a los pacientes transcurren alrededor de **15 años**.

## Etapas del desarrollo de fármacos:

### 1. Descubrimiento y Desarrollo:

- Identificación de dianas terapéuticas (proteínas, enzimas, etc.) y compuestos candidatos que interactúen con ellas.
- Estudios de cribado para identificar candidatos prometedores.
- Optimización de compuestos para mejorar su eficacia y seguridad.
- Caracterización del fármaco (propiedades físicas, químicas, etc.).

### 2. Investigación Preclínica:

- Estudios en cultivos celulares y modelos animales para evaluar toxicidad y eficacia.
- Estudios farmacodinámicos y farmacocinéticos para comprender cómo el fármaco se absorbe, distribuye, metaboliza y excreta en el organismo.
- Determinación de la dosis inicial para los ensayos clínicos.



## Etapas del desarrollo de fármacos:

### 3. Investigación Clínica:

- Fase I: Evaluación de la seguridad y la tolerabilidad en un grupo pequeño de voluntarios sanos.
- Fase II: Evaluación de la eficacia en un grupo más amplio de pacientes con la enfermedad objetivo, y estudios adicionales de seguridad y dosis.
- Fase III: Ensayos a gran escala en pacientes para confirmar la eficacia, monitorizar efectos secundarios y compararlos con tratamientos existentes.
- Fase IV: (punto 5).

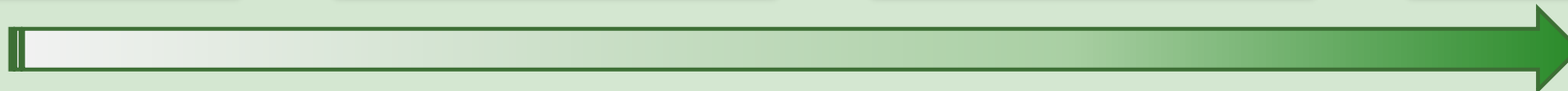
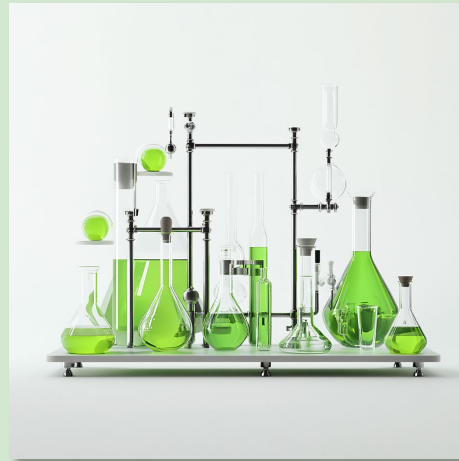
### 4. Revisión Regulatoria y Aprobación:

- Presentación de resultados a las agencias reguladoras (ej. FDA en EE. UU., EMA en Europa, COFEPRIS en México) para su revisión y posible aprobación.
- Evaluación de la calidad, seguridad y eficacia del fármaco.

## Etapas del desarrollo de fármacos:

### 5. Monitoreo Post-Comercialización (Fase IV, investigación clínica):

- Seguimiento continuo de la seguridad del fármaco en la práctica clínica.
- Recopilación de datos sobre efectos adversos a largo plazo.
- Posibles estudios para ampliar indicaciones o mejorar el fármaco.



~15 años