



TEMA 6.

Procesos metabólicos en los fármacos: otras metodologías disponibles en el descubrimiento de nuevos fármacos.

QFUNKO



Índice del Tema 6

- 1) ESTUDIOS DE METABOLISMO Y SU USO EN EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS
- 2) ABSORCIÓN
- 3) METABOLISMO
 - 3.1. REACCIONES EN FASE I
 - 3.2. REACCIONES EN FASE II
- 4) CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS EN LOS FÁRMACOS
- 5) CONCEPTO DE PROFÁRMACO, FÁRMACO DURO Y FÁRMACO BLANDO





TEMA 6. Parte III.

3) METABOLISMO

3.2. REACCIONES EN FASE II

3.2.1. Conjugación con ácido glucurónico

3.2.2. Conjugación con sulfatos y aminoácidos

3.2.3. Reacciones de acetilación

3.2.4. Reacciones de metilación

3.2.5. Conjugación con glutatión

4) CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS EN LOS FÁRMACOS

5) CONCEPTO DE PROFÁRMACO, FÁRMACO DURO Y FÁRMACO BLANDO





METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase II - REACCIONES DE CONJUGACIÓN

Objetivo Principal:

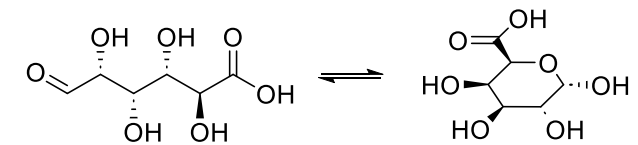
- Hacer los metabolitos (de Fase I o la molécula original si tiene grupos polares) aún más hidrosolubles.
- Lograr una **eliminación más rápida**, principalmente por vía renal.
- (Son clave si los metabolitos de Fase I no son suficientes para la eliminación).

Mecanismo Clave: Conjugación

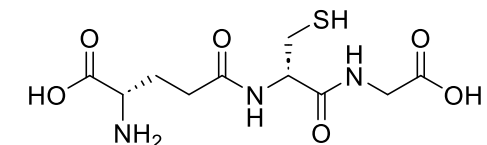
- Unión covalente del fármaco/metabolito a moléculas endógenas de alta polaridad.

Tipos Comunes de Reacciones de Conjugación:

- Conjugación con Ácido Glucurónico (Glucuronidación)
- Conjugación con Sulfatos y Aminoácidos
- Reacciones de Acetilación
- Reacciones de Metilación (reduce polaridad, pero es una biotransformación de Fase II)
- Conjugación con Glutathión (Importante en detoxificación de electrofilos reactivos)



Ácido glucurónico



Glutathión (Glu-Cys-Gly)



METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase II -

3.2.1 Conjugación con ácido glucurónico

¿Qué es la Glucuronidación?

- Una de las reacciones de **conjugación** más frecuentes y significativas en Fase II.
- Implica la unión del fármaco/metabolito a **Ácido Glucurónico**.

¿Cómo Ocurre la Unión?

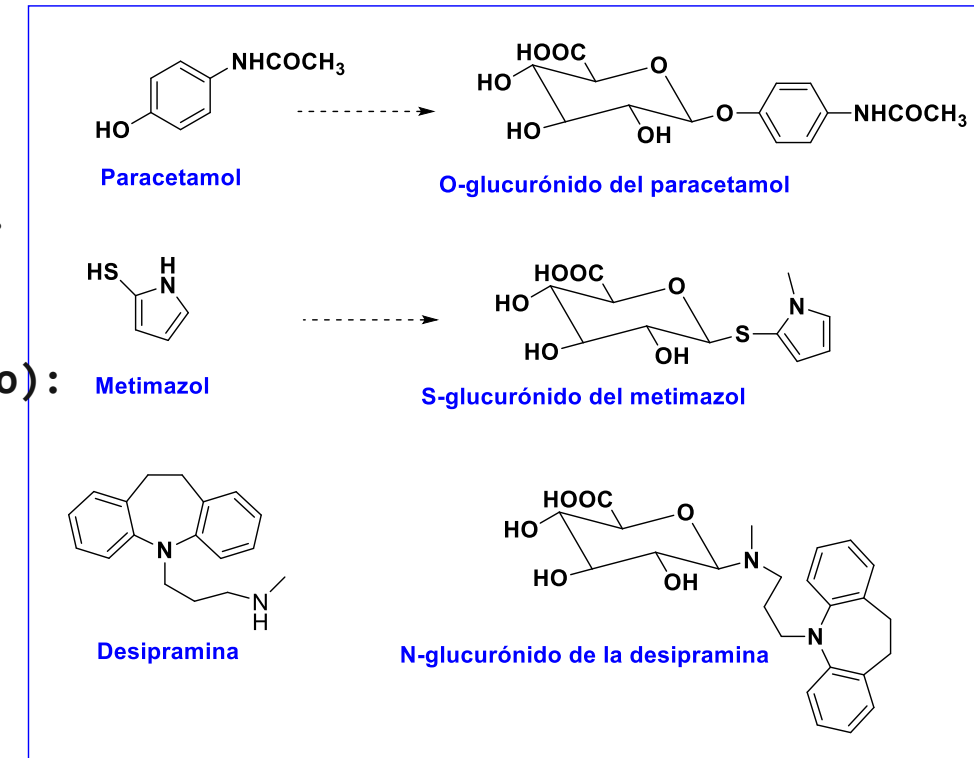
- La unión tiene lugar en el **carbono anomérico** del ácido glucurónico.
- Se forma un enlace entre el ácido glucurónico y un grupo funcional del fármaco/metabolito.

Tipos de Glucurónidos Formados (Según el grupo funcional del fármaco):

- **O-glucurónidos**: Si el fármaco tenía un grupo **Alcohol (-OH)**.
- **N-glucurónidos**: Si el fármaco tenía un grupo **Amina (-NH-)**.
- **S-glucurónidos**: Si el fármaco tenía un grupo **Tiol (-SH)**.

Propiedades de los Glucurónidos:

- Son especies con **muy elevada polaridad**.
- Generalmente facilitan mucho la **eliminación renal**.
- **Sensibles al medio ácido**.
- **Estables en medio alcalino**.



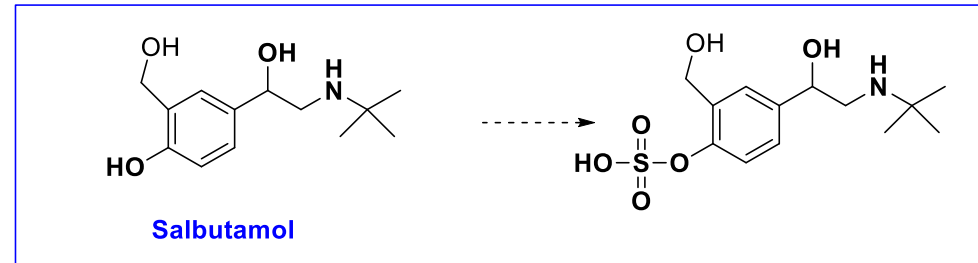


METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase II -

3.2.2. Conjugación con sulfatos y aminoácidos

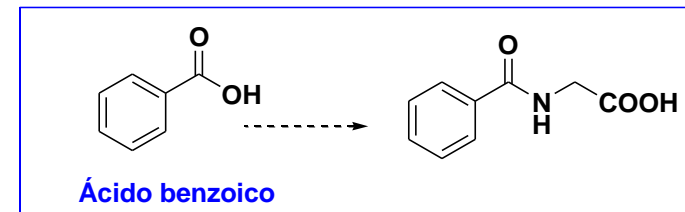
1. Conjugación con Sulfatos (Sulfatación):

- **Substratos Típicos:** Importante vía metabólica para **Fenoles** y **Alcoholes**.
- **Mecanismo:** Unión de un grupo sulfato ($-SO_3H$) al fármaco/metabolito.
- **Consideración Importante:** Las **reservas** de sulfato en el organismo pueden ser **limitadas**. (Esto implica que esta vía puede saturarse o competir con otros fármacos/sustancias endógenas).



2. Conjugación con Aminoácidos:

- **Substratos Típicos:** Principalmente ocurre con **ácidos carboxílicos** aromáticos y **ácidos arilacéticos**.
- **Aminoácido Más Común:** La **Glicina** es el aminoácido que participa con mayor frecuencia en estas conjugaciones.
- **Mecanismo:** Formación de un enlace amida entre el grupo carboxilo del fármaco y el grupo amino del aminoácido.



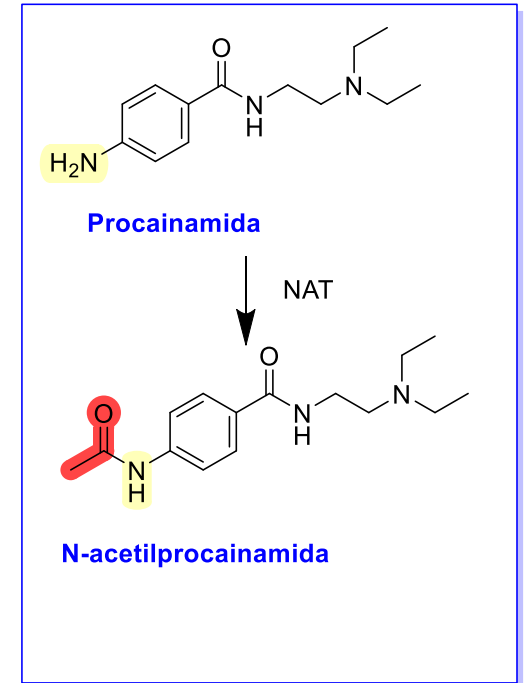


METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase II -

3.2.3. Acetilación y 3.2.4 Metilación

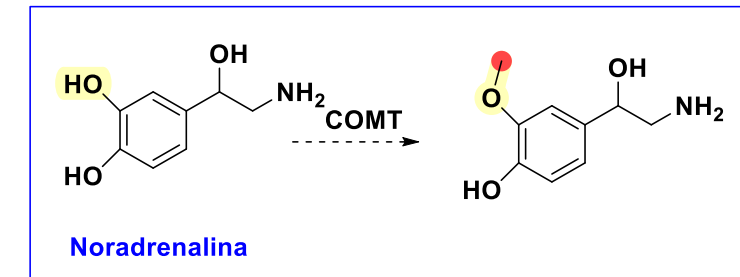
1. Reacciones de Acetilación:

- **Substratos Típicos:** La vía principal para la metabolización de compuestos con **grupos amino (-NH₂)**.
- **Enzima Clave:** N-acetiltransferasa (NAT).
- **Resultado Típico:** Generación de conjugados generalmente **inactivos** o **menos tóxicos**.
- **¡Excepción Importante!** En algunos casos, el metabolito acetilado puede ser **tan o más activo** que el fármaco original.
- **Ejemplo:** N-acetilprocainamida. Tiene mayor vida media que la procainamida y mantiene la actividad, sin ciertos efectos secundarios indeseados.
(Interesante para el diseño de "profármacos" metabólicos).



2. Reacciones de Metilación:

- **Substratos Típicos:** El caso más frecuente es la metilación de **orto-difenoles** (catecoles).
- **Enzima Clave (para catecoles):** Catecol-O-metiltransferasa (COMT).
- **Resultado Típico:** A menudo conduce a la **inactivación** del fármaco.
- **Ejemplo:** Inactivación de **catecolaminas** (como la dopamina o norepinefrina) por metilación de uno de sus grupos fenólicos por la COMT.





METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase II -

3.2.5. Conjugación con glutatión

¿Qué es la Conjugación con Glutatión?

- Proceso de conjugación crucial para la **detoxificación**.
- Involucra el tripéptido **Glutatión (GSH)**, que tiene una alta concentración intracelular.

Rol Principal: Actúa como **mecanismo protector** frente a la **toxicidad** causada por ciertos metabolitos **reactivos (electrófilos)**.

Mecanismo de Reacción:

- El grupo **tiol (-SH)** del glutatión es el sitio reactivo clave.
- Reacciona con metabolitos que son **electrófilos** (deficientes en electrones) y, por tanto, potencialmente tóxicos o reactivos con macromoléculas biológicas.
- Ejemplos de electrófilos con los que reacciona GSH: **Haluros, Epóxidos, Dobles Enlaces Activados**.
- Forma **conjugados con glutatión**.

Destino de los Conjugados Glutatión:

- Pueden ser **excretados directamente**.
- O pueden sufrir **nuevas biotransformaciones** (Ej: vía del ácido mercaptúrico) antes de ser excretados.

Importancia en Detoxificación:

Ayuda eficazmente a **eliminar metabolitos electrófilos** dañinos del organismo, previniendo así el daño celular o tisular.





METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase II -

3.2.5. Conjugación con glutatión

¿Qué es la Conjugación con Glutatión?

- Proceso de conjugación crucial para la **detoxificación**.
- Involucra el tripéptido **Glutatión (GSH)**, que tiene una alta concentración intracelular.

Rol Principal: Actúa como **mecanismo protector** frente a la **toxicidad** causada por ciertos metabolitos **reactivos (electrófilos)**.

Mecanismo de Reacción:

- El grupo **tiol (-SH)** del glutatión es el sitio reactivo clave.
- Reacciona con metabolitos que son **electrófilos** (deficientes en electrones) y, por tanto, potencialmente tóxicos o reactivos con macromoléculas biológicas.
- Ejemplos de electrófilos con los que reacciona GSH: **Haluros, Epóxidos, Dobles Enlaces Activados**.
- Forma **conjugados con glutatión**.

Destino de los Conjugados Glutatión:

- Pueden ser **excretados directamente**.
- O pueden sufrir **nuevas biotransformaciones** (Ej: vía del ácido mercaptúrico) antes de ser excretados.

Importancia en Detoxificación:

Ayuda eficazmente a **eliminar metabolitos electrófilos** dañinos del organismo, previniendo así el daño celular o tisular.





METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase II -

3.2.5. Conjugación con glutatión

¿Qué es la Conjugación con Glutatión?

- Proceso de conjugación crucial para la **detoxificación**.
- Involucra el tripéptido **Glutatión (GSH)**, que tiene una alta concentración intracelular.

Rol Principal: Actúa como **mecanismo protector** frente a la **toxicidad** causada por ciertos metabolitos **reactivos (electrófilos)**.

Mecanismo de Reacción:

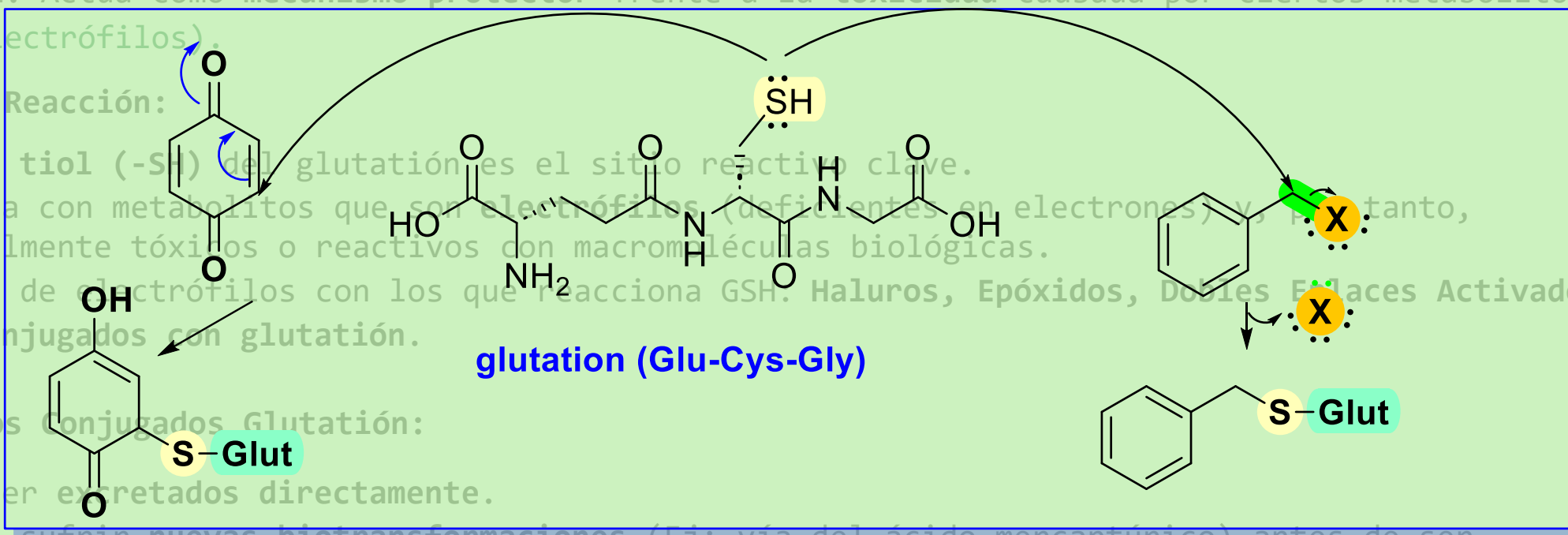
- El grupo **tiol (-SH)** del glutatión es el sitio reactivo clave.
- Reacciona con metabolitos que son **electrófilos** (deficientes en electrones) y, por tanto, potencialmente tóxicos o reactivos con macromoléculas biológicas.
- Ejemplos de **electrófilos** con los que reacciona GSH: **Haluros, Epóxidos, Dobles Enlaces Activados**.
- Forma **conjugados con glutatión**.

Destino de los Conjugados Glutatión:

- Pueden ser **excretados directamente**.
- O pueden sufrir **nuevas biotransformaciones** (Ej: vía del ácido mercaptúrico) antes de ser excretados.

Importancia en Detoxificación:

Ayuda eficazmente a **eliminar metabolitos electrófilos** dañinos del organismo, previniendo así el **daño celular o tisular**.





4) CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS EN LOS FÁRMACOS

1) Desactivación.

2) Biotransformación.

3) Cambio de actividad.

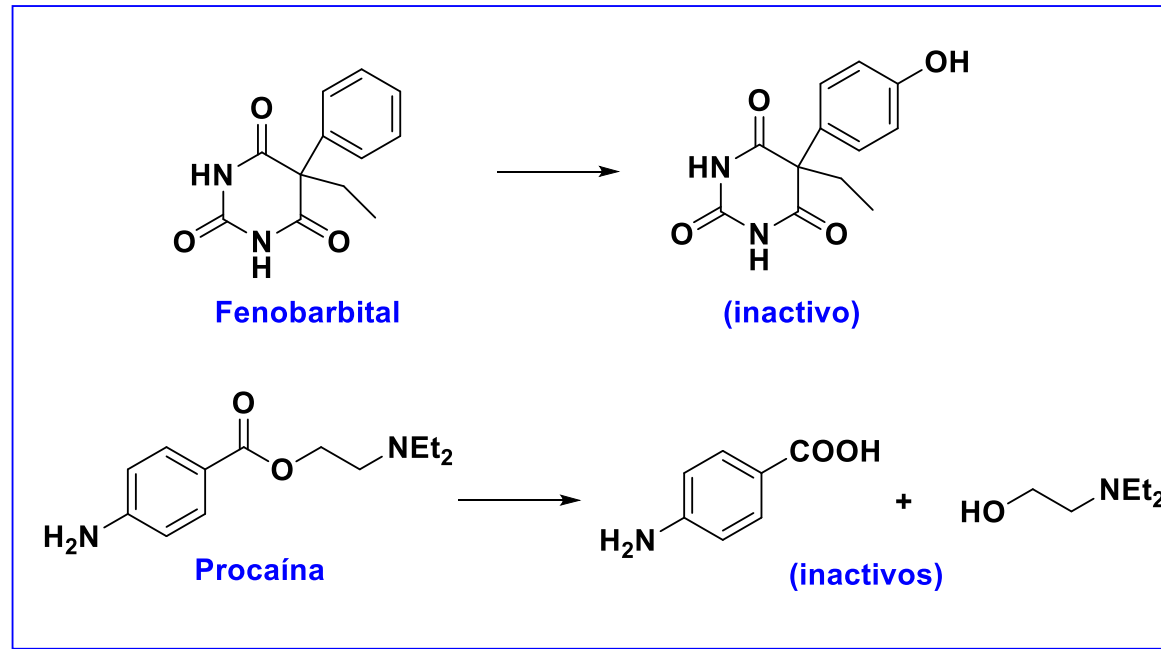
4) Formación de metabolitos tóxicos.



4) CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS EN LOS FÁRMACOS

1) Desactivación:

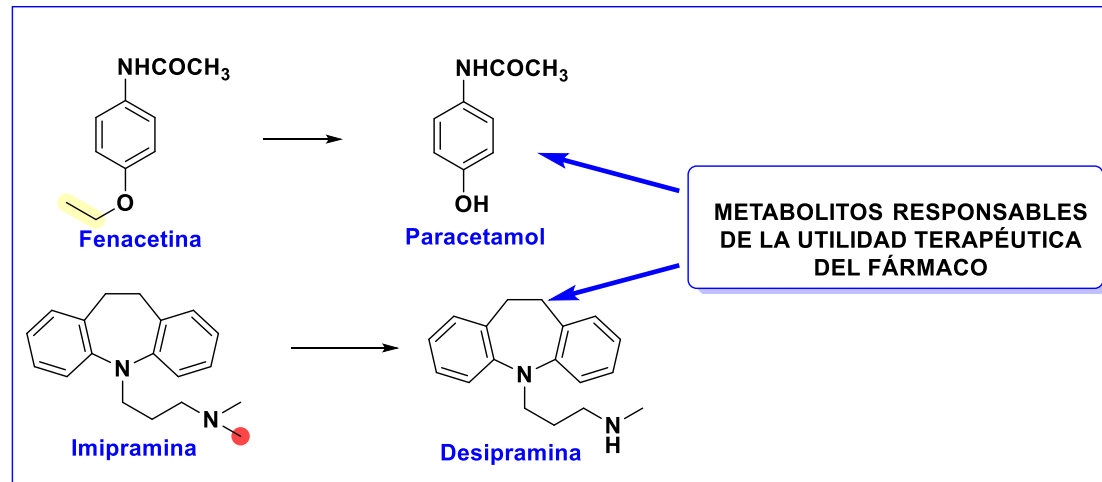
En fármacos que requieren **elevada lipofilia** para ejercer su acción.



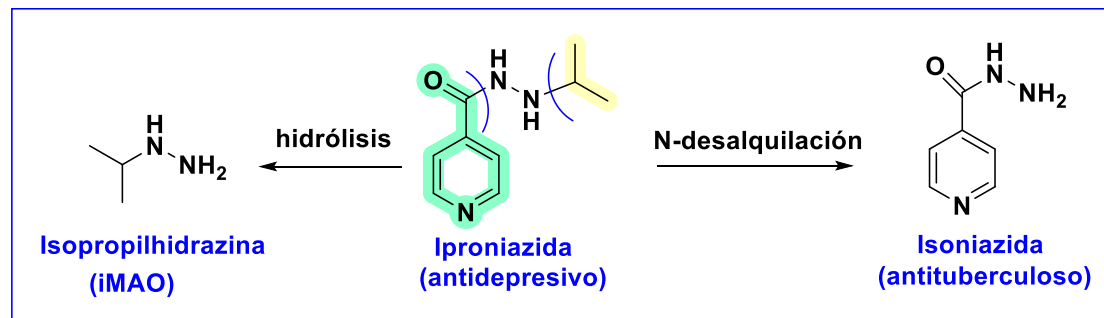


4) CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS EN LOS FÁRMACOS

2) Biotransformación o activación metabólica



3) Cambio de actividad:





4) CONSECUENCIAS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS EN LOS FÁRMACOS

4) Toxicidad de metabolitos

1. Reacciones de Sensibilización/Toxicidad Aguda:

1. A menudo causadas por metabolitos.
2. Generalmente **reversible** al detener el tratamiento.

2. Toxicidad por Metabolitos Reactivos:

1. Formación de especies químicas **altamente reactivas** (Ej: **Quinonas** de aromáticos).
2. Se unen **covalentemente** a macromoléculas (proteínas, ADN).
3. Consecuencias: **Toxicidad a largo plazo**, daño celular, **carcinogénesis**, **teratogénesis**.



4) Caso del Paracetamol

Dosis normales

El paracetamol se metaboliza principalmente en el Hígado.

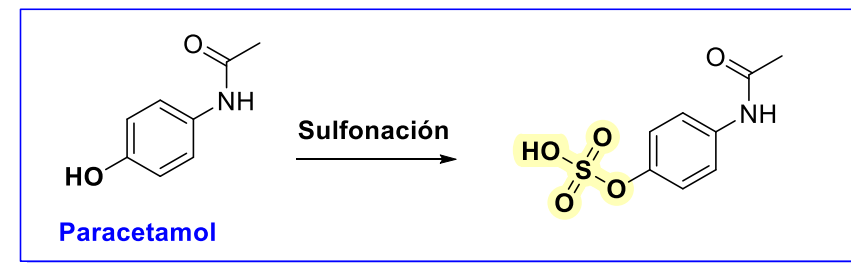
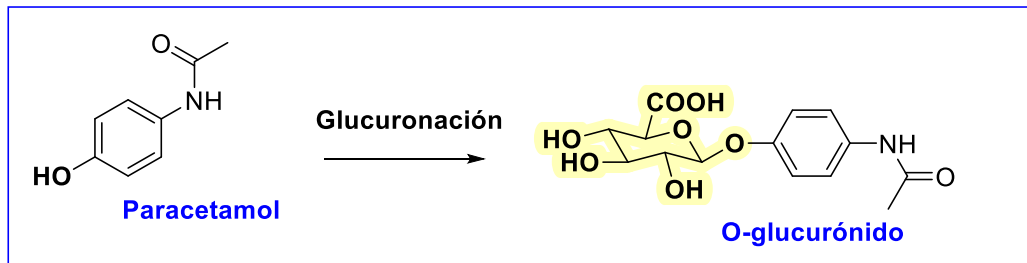
90% de la dosis se elimina por mecanismos de conjugación.

Conjugación: Proceso clave de detoxificación hepática.

Permite la eliminación renal de los metabolitos hidrosolubles.

Principales Vías de Conjugación:

- Glucuronidación: Hasta un 80% de la dosis. (Con Ácido Glucurónico)
- Sulfatación: Hasta un 30% de la dosis. (Con Ácido Sulfúrico)
- Una pequeña parte (~5%) se elimina por Oxidación vía Citocromo P-450.





4) Caso del Paracetamol

Dosis normales

El paracetamol se metaboliza principalmente en el Hígado.

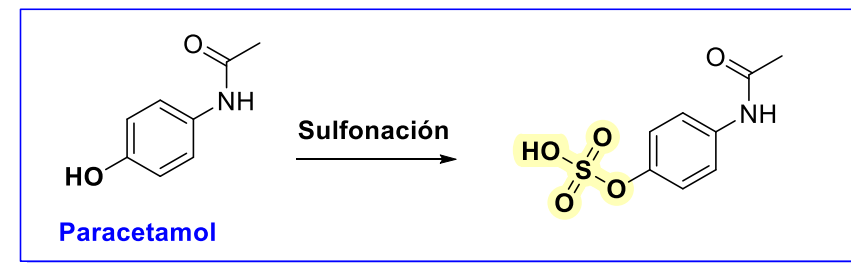
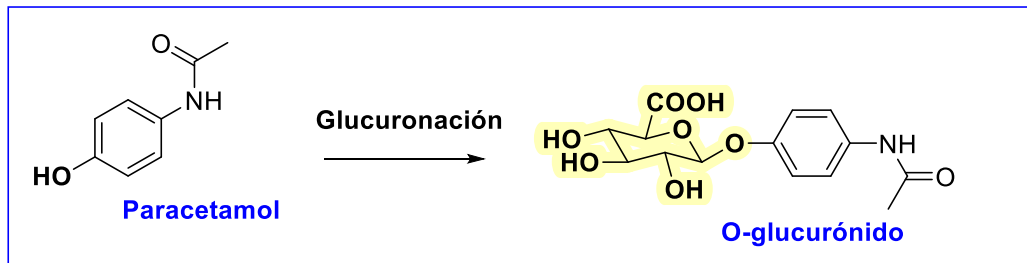
90% de la dosis se elimina por mecanismos de conjugación.

Conjugación: Proceso clave de detoxificación hepática.

Permite la eliminación renal de los metabolitos hidrosolubles.

Principales Vías de Conjugación:

- Glucuronidación: Hasta un 80% de la dosis. (Con Ácido Glucurónico)
- Sulfatación: Hasta un 30% de la dosis. (Con Ácido Sulfúrico)
- Una pequeña parte (~5%) se elimina por Oxidación vía Citocromo P-450.

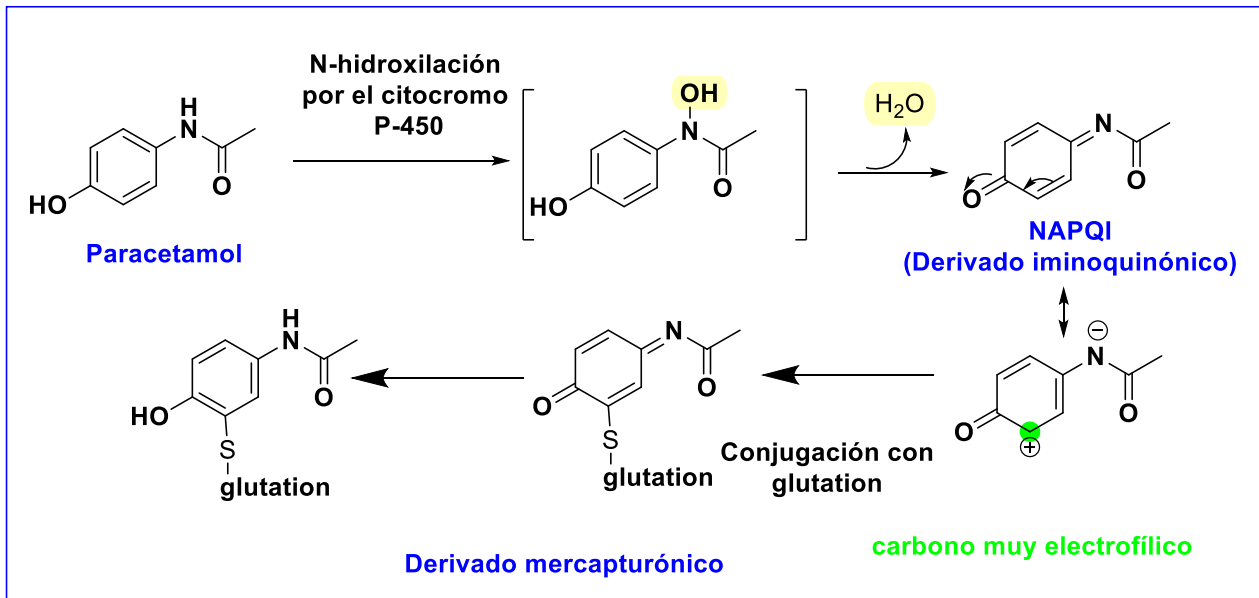




4) Caso del Paracetamol

La Vía Peligrosa (Minoritaria en Dosis Normales):

- La pequeña fracción (~5%) que sufre **oxidación** vía **Citocromo P-450** (especialmente CYP2E1).
- Esta oxidación produce un **derivado iminoquinónico**.
- Nombre: **N-acetil-p-benzoquinona imida (NAPQI)**.
- NAPQI es una sustancia:
 - Con gran capacidad **oxidante**.
 - **Extremadamente tóxica**.
 - Una **especie química muy reactiva**





4) Caso del Paracetamol

En condiciones normales, el **NAPQI** que se forma es rápidamente **inactivado** y **detoxificado**.

¿Quién hace este trabajo? El **Glutathión (GSH)**.

GSH: Un importante **antioxidante natural** presente en alta concentración en las células (especialmente hepáticas). Su grupo **sulfhidrilo (-SH)** reacciona directamente con el NAPQI (una reacción de conjugación - Fase II).

Resultado: Formación de un **derivado mercaptúrico** (conjugado con GSH), que es **inactivo** y fácilmente **excretable**.

Equilibrio a Dosis Normales:

Mientras las dosis de paracetamol sean normales (approx. 4g al día), hay **suficiente Glutathión** disponible.

Todo el NAPQI que se produce es rápidamente **conjugado y eliminado**.

No hay peligro de intoxicación porque el metabolito tóxico nunca llega a causar daño.



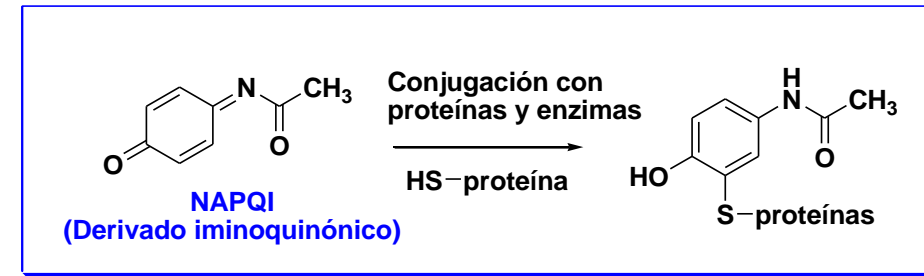
4) Caso del Paracetamol

¿Qué Pasa con Dosis Altas?

- Cuando se ingieren dosis **elevadas** de paracetamol (o incluso dosis "normales" en condiciones comprometidas, ej: alcoholismo crónico - ¡discutir por qué!).
- Las vías de **conjugación** (glucuronidación y sulfatación) se **saturan**. Son vías con capacidad limitada.
- El paracetamol no puede ser procesado eficientemente por estas vías seguras.
- Se desvía hacia la **vía oxidativa** (CYP P450)
- Se produce una **cantidad masiva** de **NAPQI**.

El Agotamiento del Glutathión:

- El sistema de defensa del **Glutathión** comienza a trabajar a marchas forzadas para detoxificar tanto NAPQI.
- Las **reservas de Glutathión** en la célula hepática se **agotan** rápidamente.
- Cuanto más bajas sean las reservas iniciales de GSH, mayor el riesgo.





4) Caso del Paracetamol

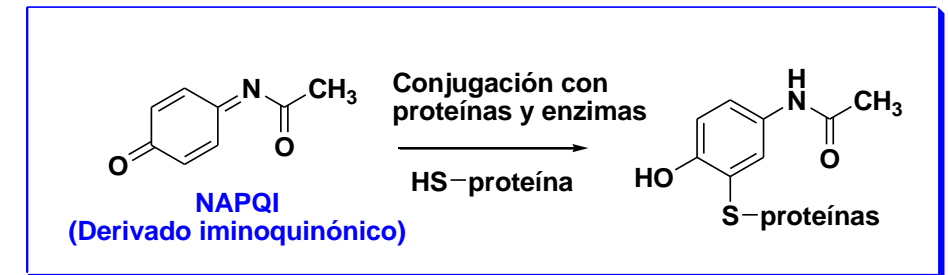
Cuando el Glutathión se Acaba:

- Si la cantidad de **NAPQI** excede la capacidad del **Glutathión**.
- El NAPQI **ya no se detoxifica** adecuadamente.
- El exceso de NAPQI libre comienza a reaccionar **covalentemente** con los **grupos tiol (-SH)** de las **proteínas y enzimas** esenciales del hígado.
- Esto causa **inactivación** de proteínas y enzimas.
- Lleva a una pérdida de **funcionalidad celular**.

Resultado Directo:

- Grave toxicidad celular y hepática.
- Muerte de los hepatocitos (células del hígado).
- Necrosis hepática aguda (muerte masiva de tejido hepático).

La necrosis hepática aguda lleva a un fallo hepático fulminante.





4) Caso del Paracetamol

Cuando el Glutathión se Acaba:

- Si la cantidad de **NAPQI** excede la capacidad del **Glutathión**.

The Telegraph

Your Say

News

Sport

Business

Money

Opinion

Ukraine

Travel

Health

Lifestyle

Culture

Puzzles

PO

Paracetamol kills mother who took a 'few extra' pills a day

Desiree Phillips, a young mother who took “a few extra” paracetamol tablets to relieve the pain of a minor operation died after suffering irreversible liver damage.

- Muerte de los hepatocitos (células del hígado).
- Necrosis hepática aguda (muerte masiva de tejido hepático).





4) Caso del Paracetamol

Antídoto:

- Necesitamos mantener o incrementar el nivel de Glutación en el organismo.
- El GSH es el principal antioxidante celular y el agente que detoxifica el NAPQI.
- Retos con el Glutación Directo:
- Administrar Glutación directamente como suplemento o medicamento tiene poca eficacia.
- Se absorbe muy mal cuando se toma oralmente.

La Cisteína: El Cuello de Botella:

- El Glutación se sintetiza en nuestras células a partir de 3 aminoácidos: **Ácido Glutámico, Cisteína y Glicina**.
- La **Cisteína** es el aminoácido con el grupo **sulfhidrilo (-SH)** clave para la acción detoxificante del GSH.
- La Cisteína es a menudo el **factor limitante** en la síntesis de Glutación en nuestro cuerpo (su disponibilidad es la que marca cuánta GSH podemos fabricar).
- Lógicamente, pensaríamos: "¡Pues demos Cisteína!". Pero la Cisteína por sí sola es **tóxica** a ciertas dosis y se **elimina muy rápido**.





4) Caso del Paracetamol

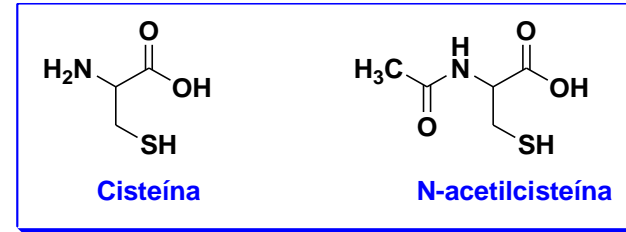
Antídoto:

La Solución Inteligente:

La molécula que resuelve este problema es la N-Acetilcisteína (NAC). Quizás la conozcáis como mucolítico

En el contexto de la intoxicación por paracetamol, la NAC actúa como una fuente eficaz de Glutación para las células.

Mecanismo: La NAC es un "profármaco" de la Cisteína. Se transforma en L-Cisteína, y esta L-Cisteína es utilizada por el hígado para sintetizar nuevo Glutación.





4) Caso del Paracetamol

Pregunta de FIR 2019 relacionada con este tema:

La toxicidad del paracetamol a dosis elevadas se debe a la formación de un metabolito altamente electrófilo ¿De qué naturaleza es este metabolito? (FIR 2019)

- | | |
|-----------------|-----------------------|
| a) Iminoquinona | c) Cation aziridinio. |
| b) Epóxido. | d) Isocianato. |



5) FÁRMACOS BIORREVERSIBLES

Fármacos Biorreversibles: Compuestos cuya actividad farmacológica está condicionada por los procesos metabólicos del organismo.

Más Allá de la Eliminación:

- El metabolismo no siempre inactiva o genera toxicidad.
- En los **Fármacos Biorreversibles**, la actividad farmacológica depende **directamente de los procesos metabólicos**.

Tipos Principales de Fármacos Biorreversibles:

1. Profármacos:

Moléculas **inactivas o con actividad reducida** en sí mismas.

Son transformadas por el metabolismo en un **metabolito activo** (el verdadero fármaco).

2. Fármacos de Inactivación Controlada (fármacos blandos):

Moléculas activas que son diseñadas para ser inactivadas por el metabolismo de forma predecible y segura, controlando su duración de acción.





5) FÁRMACOS BIORREVERSIBLES

PROFÁRMACOS

Enfoque en Profármacos:

- **Concepto:** Una molécula "precursora" (el profármaco) que requiere **metabolismo** para liberar el fármaco activo.
- **Objetivo del Diseño de Profármacos:** Mejorar las propiedades del fármaco activo original. ¡Una estrategia de **diseño racional** basada en el metabolismo!
- **Aplicaciones Frecuentes (Mejoras buscadas):**
 - De Índole Galénico:
 - Aumentar la **solubilidad en agua** (para formulaciones inyectables, por ejemplo).
 - Mejorar características **organolépticas** (sabor, olor) para administración oral (ej: profármacos de antibióticos para niños).

De Índole Farmacocinético:

- Modificar la **Liberación del Fármaco** (lenta, sostenida).
- Mejorar la **Absorción** (oral, tópica).
- Aumentar la **Absorción a través de la piel** (penetración dérmica).
- Dirigir la **Distribución** (llevar el fármaco activo a un tejido específico).



5) PROFÁRMACOS – Mejoras Galénicas

1) Aumentar la Solubilidad en Agua:

Problema: Muchos fármacos activos son poco solubles en agua.

Consecuencia: Dificulta la preparación de formas farmacéuticas líquidas (inyectables, jarabes, gotas).

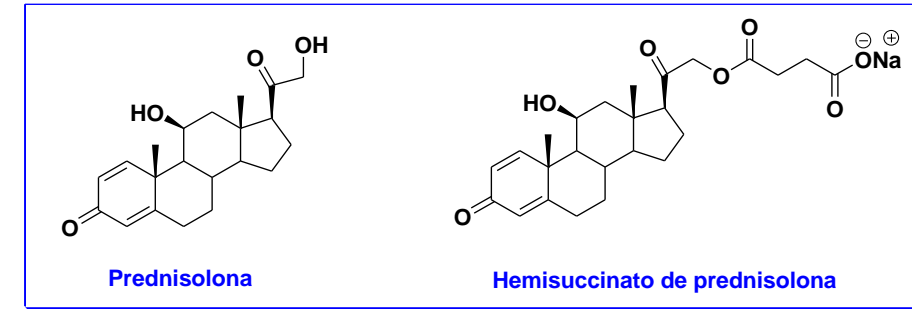
Solución con Profármaco: Diseñar un profármaco más soluble en agua que el fármaco original.

Mecanismo: A menudo, introduciendo grupos polares o iónicos temporales en la estructura.

Una vez administrado, el profármaco se convierte (revierte) al fármaco activo por **hidrólisis metabólica**.

Ejemplo: Prednisolona (Antiinflamatorio)

- **Problema:** Poco soluble en agua, no ideal para ciertas vías (ej. inyectable intravenoso).
- **Profármaco:** Hemisuccinato de Prednisolona.
- **Diseño:** Se añade un grupo hemisuccinato (que tiene un grupo carboxilo ionizable) a la prednisolona.
- **Resultado:** Derivado mucho más **soluble en agua**.

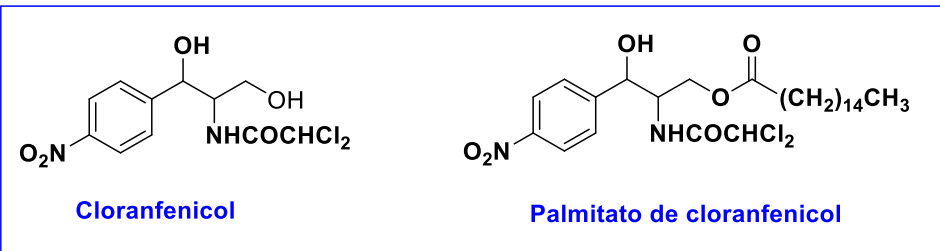


Activación: El hemisuccinato se elimina por **hidrólisis enzimática** en el cuerpo, liberando la prednisolona activa.



5) PROFÁRMACOS – Mejoras Galénicas

2) Mejorar las Características Organolépticas:



Problema: Algunos fármacos tienen un **sabor muy desagradable** (amargo, metálico, etc.) o un olor fuerte.

Consecuencia: Dificulta la administración, especialmente en **pacientes pediátricos**.

Solución con Profármaco: Diseñar un profármaco que sea **insípido** o tenga un sabor/olor neutro.

Mecanismo: Se modifica el grupo funcional responsable del sabor/olor para que ya no interaccione con los receptores del gusto/olfato en la boca o nariz. El profármaco debe ser lo suficientemente estable como para no hidrolizarse en la boca.

Ejemplo: Cloranfenicol (Antibiótico)

- **Problema:** Antibiótico de **intenso sabor amargo**. Dificulta su uso en formulaciones líquidas orales (jarabes).
- **Profármaco:** **Palmitato de Cloranfenicol**.
- **Diseño:** Se esterifica el grupo hidroxilo del cloranfenicol con ácido palmítico (un ácido graso largo y apolar).
- **Resultado:** Un derivado **insípido** y más lipófilo.



Activación: El profármaco es **resistente a la hidrólisis en la boca**, pero una vez absorbido en el intestino (donde hay esterasas), se hidroliza para liberar el cloranfenicol activo.



5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – LIBERACIÓN

Objetivo: Controlar la **velocidad** y el **lugar** de liberación del fármaco activo en el organismo.

Aplicación Clave: Acción Depósito (Depôt)

- **Problema:** Fármacos con vida media corta o que requieren niveles plasmáticos muy constantes pueden necesitar administraciones frecuentes (inyecciones diarias, etc.), lo que es incómodo y puede generar picos y valles.
- **Solución con Profármaco:** Diseñar un profármaco que se **almacene** en un tejido específico y se **libere lentamente** al fármaco activo por metabolismo.

Mejora Farmacocinética:

- Consigue una **liberación lenta y sostenida** del fármaco.
- Permite **pautas de dosificación muy espaciadas** (semanas, incluso meses).
- Resulta en **niveles plasmáticos más estables** y semejantes a los fisiológicos (evitando picos y valles drásticos).
- Mejora la comodidad y la adherencia del paciente.

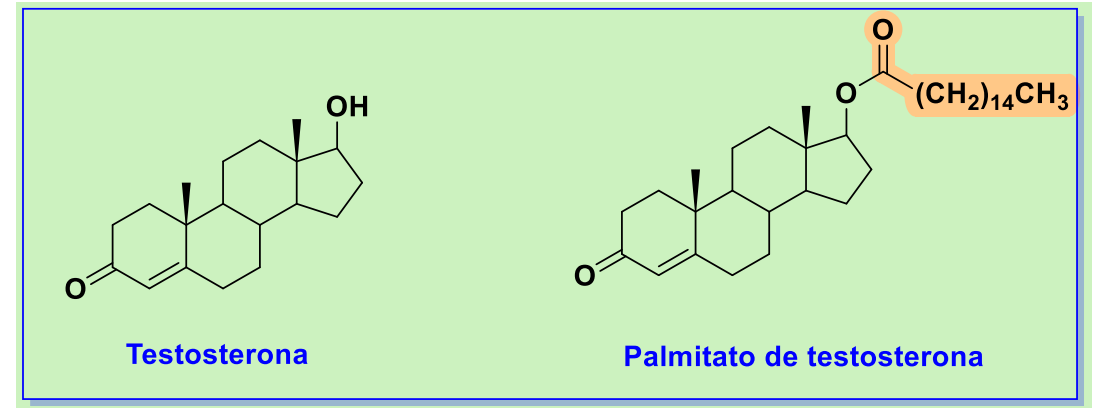


5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – LIBERACIÓN

Objetivo: Controlar la **velocidad** y el **lugar** de liberación del fármaco activo en el organismo.

Ejemplo: Testosterona (Hormona Androgénica/Anabolizante)

- **Problema:** La testosterona por sí sola tiene una vida media relativamente corta y no es ideal para administración oral o inyectable que requiera niveles constantes y espaciados.
- **Profármaco:** **Palmitato de Testosterona** (o ésteres de ácidos grasos largos en general, como enantato, cipionato).
- **Diseño:** Se esterifica el grupo hidroxilo de la testosterona con un ácido graso de cadena larga (ácido palmítico). Esto aumenta enormemente su **lipofilia**.
- **Administración:** Típicamente por vía **intramuscular (IM)**.
- **Mecanismo de Acción Depósito:**
 - El profármaco lipófilo se **acumula** en el **tejido adiposo** y muscular en el sitio de la inyección.
 - Actúa como un **reservorio (depósito)**.
 - Desde este depósito, el profármaco se **hidroliza lentamente** por las esterasas tisulares y plasmáticas.
 - Esta hidrólisis libera la **Testosterona activa** de forma **lenta y constante** al torrente sanguíneo.





5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – ABSORCIÓN

Objetivo: Aumentar la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica después de la administración.

Aplicación Clave: Aumentar la Absorción Oral / a través de Membranas

- **Problema:** Fármacos con **elevada polaridad** o que son **ionizados** a pH fisiológico a menudo se absorben mal a través de las membranas lipídicas del intestino (vía oral) o de la piel (vía tópica/transdérmica).
- **Solución con Profármaco:** Diseñar un profármaco más **lipófilo** que el fármaco original.
- **Mecanismo:** La mayor lipofilia facilita el paso a través de las membranas biológicas. Una vez absorbido, el profármaco se convierte al fármaco activo por metabolismo (hidrólisis, etc.).

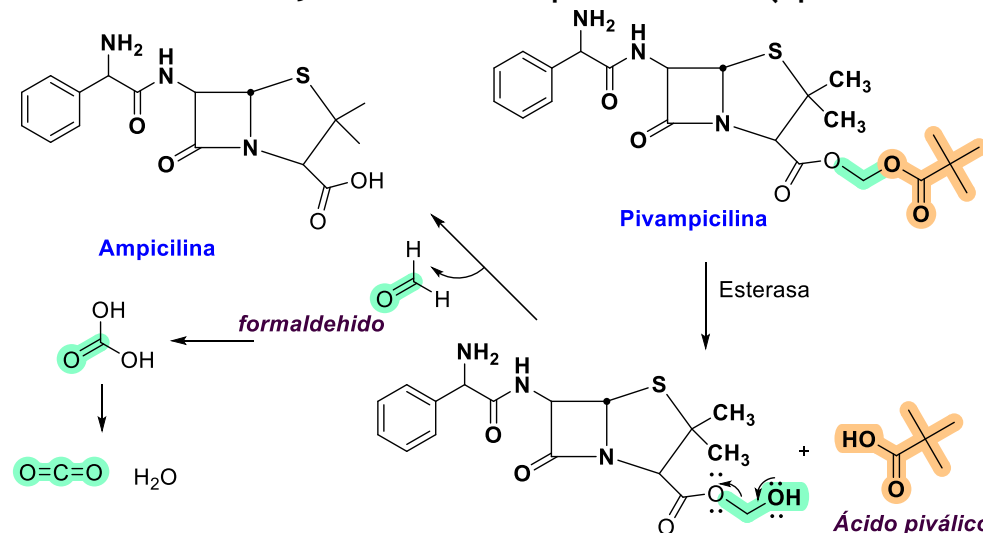


5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – ABSORCIÓN

Ejemplo 1: Ampicilina (Antibiótico)

- **Problema:** Escasa absorción por vía oral debido a su elevada polaridad (tiene múltiples grupos polares, incluyendo grupos amino y carboxilo que se ionizan).
- **Profármaco:** Pivampicilina.
- **Diseño:** Se esterifica un grupo polar de la ampicilina (normalmente el carboxilo) con un grupo pivaloyloxi-metilo. Esto reduce la polaridad y aumenta la lipofilia.
- **Resultado:** Derivado más lipófilo que se absorbe mejor en el intestino.

Activación: El enlace éster se hidroliza enzimáticamente (esterasas) durante la absorción o justo después, liberando la ampicilina activa, el ácido píválico (que se excreta) y el formaldehído ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$).



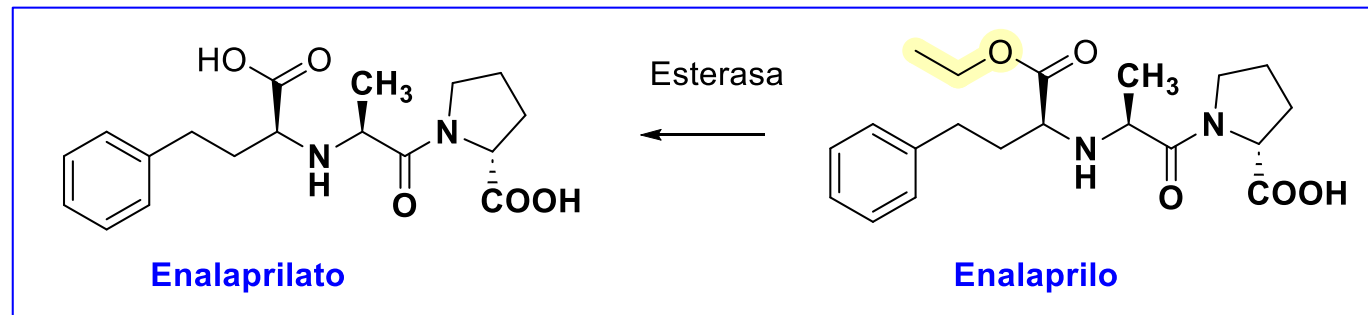


5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – ABSORCIÓN

Ejemplo 2: Enalaprilato / Enalapril (Mejora de Absorción Oral) Tratamiento de la Hipertensión Arterial

- **Fármaco Activo: Enalaprilato** (Inhibidor de la ECA). Muy polar debido a sus dos grupos carboxilo.
- **Problema:** El Enalaprilato por sí solo se absorbe mal por vía oral.
- **Profármaco: Enalapril** (compuesto administrado).
- **Diseño:** Es el éster etílico del enalaprilato. Se esterifica uno de los grupos carboxilo. Esto reduce la polaridad y aumenta la lipofilia.
- **Resultado:** El Enalapril es mucho mejor absorbido en el intestino tras administración oral.

Activación: Una vez absorbido, el enlace éster se hidroliza enzimáticamente (esterasas, principalmente hepáticas y plasmáticas) liberando el Enalaprilato activo.



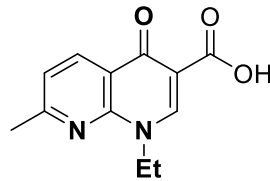


5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – ABSORCIÓN

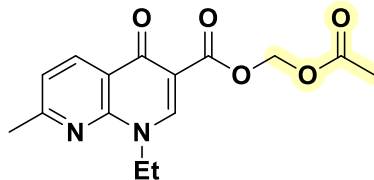
Ejemplo 3: Clioquinol (Mejora de Absorción a Través de la Piel)

- **Fármaco Activo: Clioquinol** (se asume el ácido libre o forma original).
- **Problema:** Absorción limitada a través de la piel para tratar afecciones cutáneas como la psoriasis.
- **Profármaco:** Un **éster acetoximetílico** del Clioquinol.
- **Diseño:** Se modifica el Clioquinol para aumentar su **lipofilia**, facilitando su paso a través de las capas de la piel.
- **Resultado:** El profármaco demuestra ser **más efectivo** que la forma original en el tratamiento de la psoriasis.

Activación: El profármaco se hidroliza en la piel o tras cruzarla para liberar la especie activa. Se libera ácido acético y formaldehído como en el caso de la **Ampicilina**



Clioquinol



Éster acetoximetílico del clioquinol

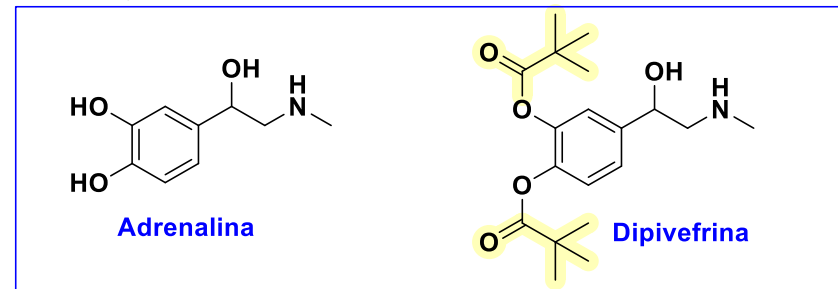


5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – ABSORCIÓN

Ejemplo 4: Adrenalina (Epinefrina) para tratamiento del glaucoma.

- **Problema:** La Adrenalina, utilizada en forma de gotas para los ojos para reducir la presión intraocular (glaucoma), tiene **poca penetración a través de la córnea** debido a su estructura polar (catecolamina).
- **Profármaco: Dipivefrina.**
- **Diseño:** La Dipivefrina es un **doble éster del ácido pivalico** de la Adrenalina. Se esterifican los dos grupos hidroxilo fenólicos. Esto **aumenta drásticamente la lipofilia**.
- **Resultado:** La Dipivefrina es mucho **más efectiva** que la Adrenalina porque su mayor lipofilia le permite **cruzar la córnea** de forma más eficiente.
- **Administración:** Se aplica localmente en el ojo (pomadas, gotas).

Activación: Una vez absorbida a través de la córnea y dentro del ojo, los grupos éster se **hidrolizan enzimáticamente** (esterasas tisulares) liberando la Adrenalina activa en el humor acuoso, donde ejerce su efecto.





5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – DISTRIBUCIÓN

Objetivo: Conseguir que el fármaco activo se **libere o concentre** específicamente en un **tejido u órgano diana**, a menudo superando barreras o aprovechando condiciones locales.

- **Aplicación Clave:** Dirigir la Acción a un Sitio Específico (Ej: Intestino Grueso)
- **Problema:** Necesitamos tratar una infección o afección en una parte específica del cuerpo (ej: el colon) con un fármaco que, si se absorbiera sistémicamente, podría causar efectos secundarios o no alcanzar concentraciones suficientes localmente.
- **Solución con Profármaco:** Diseñar un profármaco que **no se absorba** hasta llegar al sitio diana, donde es **activado por condiciones locales** (ej: enzimas bacterianas, pH, etc.).



5) PROFÁRMACOS – Mejoras Farmacocinéticas – DISTRIBUCIÓN

Ejemplo 1: Sulfonamidas Antibacterianas para infecciones intestinales.

- **Problema:** Algunas sulfonamidas tienen un grupo polar que les impide una **absorción intestinal significativa** en el intestino delgado.
- **Profármaco:** Se modifica la sulfonamida original añadiendo un grupo (un "grupo modulador") que la hace aún **menos absorbible** en el intestino delgado.
- **Activación Dirigida:** El profármaco inactivo viaja a lo largo del tracto gastrointestinal. Al llegar a la parte final (intestino grueso/colon), donde hay una **alta concentración de flora bacteriana intestinal**.
- La **flora bacteriana posee enzimas** (a menudo hidrolasas o reductasas) capaces de **eliminar el** grupo modulador añadido al profármaco.
- Esta eliminación **libera la sulfonamida activa** directamente en el lumen o la mucosa del intestino grueso.

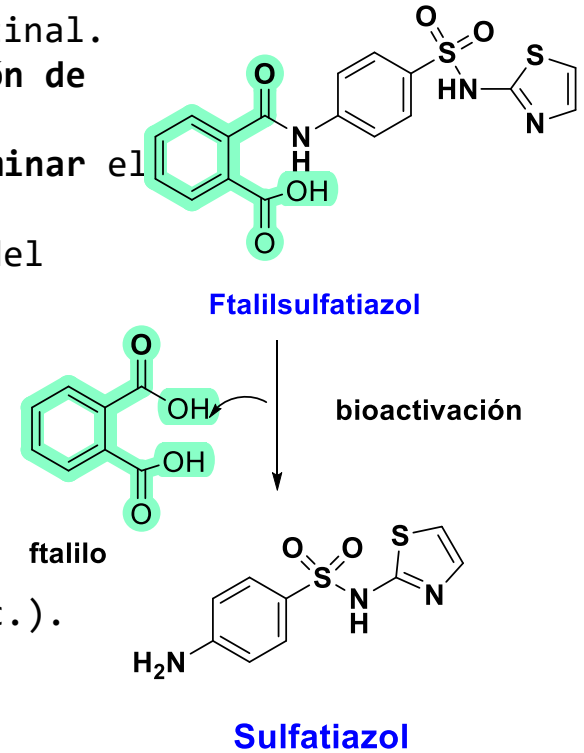
Mejora de Distribución:

El fármaco activo se **genera y actúa localmente** en la parte final del tracto GI. Minimiza la **absorción sistémica** del fármaco activo (reduciendo efectos secundarios sistémicos).
Permite el tratamiento de **infecciones localizadas** en esa zona (colitis bacterianas, etc.).

Estrategias de Diseño (Ejemplo: Ftalilsulfatiazol):

Ftalilsulfatiazol es un ejemplo de profármaco transportador del **Sulfatiazol** activo.

El grupo **Ftalilo** es un **grupo modulador lábil**. Requiere **procesos hidrolíticos** (químicos o, crucialmente, enzimáticos **por las bacterias intestinales**) para liberar el Sulfatiazol activo.





5) PROFÁRMACOS - Bioprecursores: Activación No Hidrolítica

¿Qué son los Profármacos Bioprecursores?

Un tipo especial de profármacos.

Su activación no depende de reacciones hidrolíticas (como vimos con los ésteres que se cortan por esterasas).

Requieren procesos de activación metabólica NO hidrolíticos (Ej: Reducción, Oxidación).



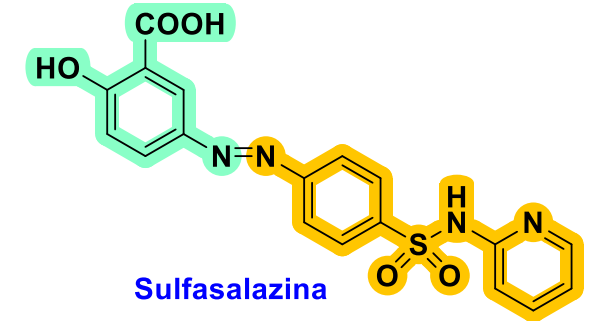


5) PROFÁRMACOS -

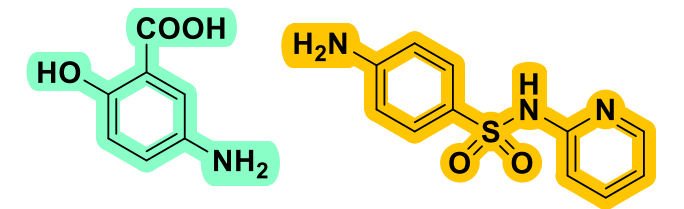
Bioprecursores: Activación No Hidrolítica

Ejemplo 1: Sulfasalazina (Activación por Reducción)

- **Contexto:** La Sulfasalazina es un ejemplo de profármaco bioprecursor.
- **Diseño:** Es una molécula que contiene un **grupo azo (-N=N-)** uniendo una sulfapiridina (antibacteriano) a un ácido 5-aminosalicílico (antiinflamatorio, usado para enfermedad inflamatoria intestinal).
- **Problema que aborda:** Dirigir la acción al **intestino grueso** y separar la actividad antibacteriana de la antiinflamatoria.
- **Activación Metabólica:** La activación ocurre por **reducción del grupo azo**.
- **¿Dónde ocurre la Reducción?** Principalmente por las **enzimas de la flora bacteriana anaeróbica** en el **intestino grueso**.
- **Resultado:** La Sulfasalazina se rompe en dos fármacos activos:
 - **Sulfapiridina** (antibacteriano, absorbido sistémicamente).
 - **Ácido 5-aminosalicílico** (antiinflamatorio, actúa localmente en el colon).
- **Mejora:** Permite la liberación de fármacos activos en el sitio de la infección/inflamación (colon) y aprovecha el metabolismo bacteriano para la activación.



bioactivación





5) PROFÁRMACOS -

Bioprecursores: Activación No Hidrolítica - REDUCCIÓN

Aplicación Clave: Dirigir la Quimioterapia a Tumores Sólidos

Problema: Los fármacos alquilantes (muy reactivos, dañan ADN) son potentes anticancerígenos pero causan toxicidad sistémica severa por reaccionar en tejidos sanos.

Objetivo: Diseñar profármacos alquilantes que se activen preferentemente en las células tumorales.

Oportunidad Metabólica: Los tumores sólidos a menudo presentan un entorno diferente al tejido sano:

Menores niveles de oxígeno (Hipoxia).

Elevada acidez.

Estas condiciones favorecen la **REDUCCIÓN** metabólica.





5) PROFÁRMACOS -

Bioprecursores: Activación No Hidrolítica - REDUCCIÓN

Aplicación Clave: Dirigir la Quimioterapia a Tumores Sólidos

Diseño de Profármacos Beta-Haloalquilaminas Bioprecursores:

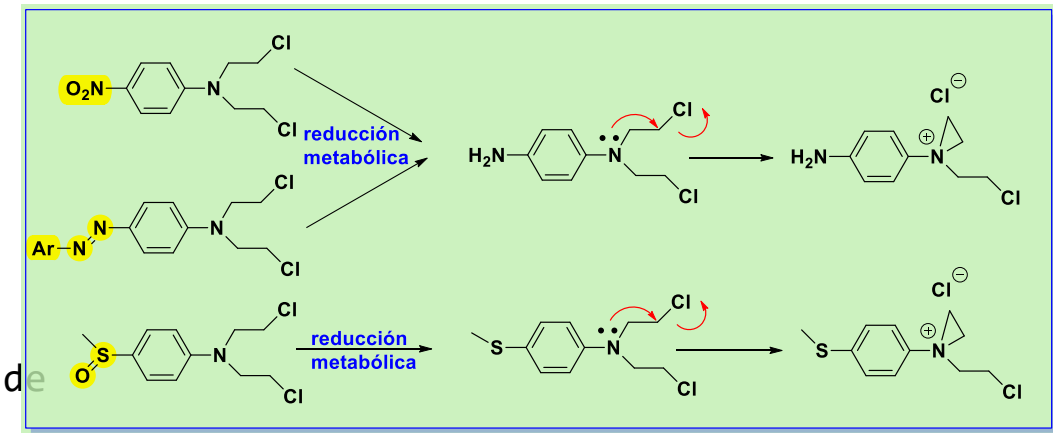
Se diseñaron como profármacos de **mostazas nitrogenadas alquilantes** (agentes que se unen covalentemente al ADN).

En estado de **profármaco (inactivo sistémicamente)**:

- Contienen **grupos funcionales atrayentes de electrones** en el anillo aromático (Ej: Sulfóxido, Nitro, Azo).
- Estos grupos **impiden la formación de la sal de aziridinio** (la especie alquilante, ¡altamente reactiva!), manteniendo el profármaco inactivo en condiciones normales/oxigenadas.

Activación en Células Tumerales (Condiciones Reductoras):

- En el entorno hipóxico/ácido del tumor, los grupos atrayentes de electrones se **REDUCEN** (a Sulfuro, Amino, etc.).
- Los grupos reducidos tienen carácter dador de electrones.
- Este cambio de carácter electrónico **FAVORECE** la formación de la sal de aziridinio cíclica a partir de la beta-haloalquilamina.
- **Se activa el fármaco alquilante justo donde está el tumor**



Resultado: El fármaco activo se genera preferentemente en el tejido tumoral, aumentando la **eficacia antitumoral** y reduciendo la **toxicidad sistémica**.



5) PROFÁRMACOS -

Bioprecursores: Activación No Hidrolítica - OXIDACIÓN

Algunos bioprecursores necesitan **procesos de oxidación** para liberar el fármaco activo. Esto implica la intervención de enzimas oxidativas, como las del sistema **Citocromo P-450** (que vimos en la Fase I).

Ejemplo Clave: 3-(p-clorofenil)pirrolidina -> Baclofeno

Problema con el Baclofeno original: El Baclofeno es un relajante muscular que actúa en el Sistema Nervioso Central (SNC), pero su capacidad para cruzar la Barrera Hematoencefálica (BHE) es limitada.

Solución con Bioprecursor: Se diseñó la 3-(p-clorofenil)pirrolidina.

Esta molécula es un **profármaco bioprecursor** del Baclofeno.

Tiene características (generalmente más lipofílicas) que le permiten **atravesar la Barrera Hematoencefálica** de forma más eficiente que el Baclofeno.

Una vez en el SNC, sufre un proceso de **oxidación metabólica**.

Esta oxidación la convierte en el **Baclofeno** (la forma activa).

Resultado: Se consiguen **niveles apreciables del fármaco activo en el SNC**, donde es necesario para su efecto terapéutico.



5) PROFÁRMACOS -

Bioprecursores: Activación No Hidrolítica - OXIDACIÓN

Algunos bioprecursores necesitan procesos de oxidación para liberar el fármaco activo.

Esto implica la intervención de enzimas oxidativas, como las del sistema Citocromo P-450 (que vimos en la Fase I).

Ejemplo Clave: 3-(p-clorofenil)pirrolidina → Baclofeno

Problema con el Baclofeno original: El Baclofeno es un relajante muscular que actúa en el Sistema Nervioso Central (SNC), pero su capacidad para cruzar la Barrera Hematoencefálica (BHE) es limitada.

Solución con bioprecursor: Se diseñó la 3-(p-clorofenil)pirrolidina.

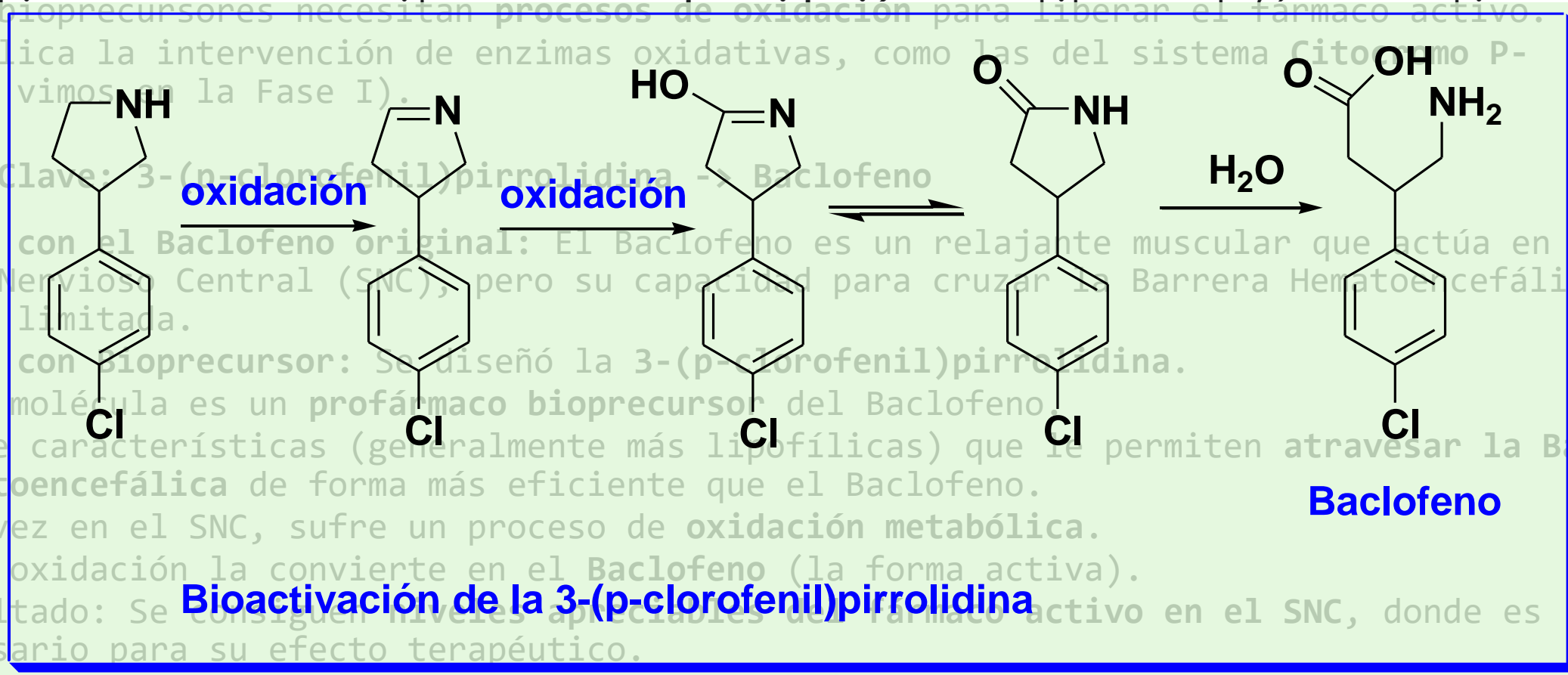
Esta molécula es un profármaco bioprecursor del Baclofeno.

Tiene características (generalmente más lipofílicas) que le permiten atravesar la Barrera Hematoencefálica de forma más eficiente que el Baclofeno.

Una vez en el SNC, sufre un proceso de oxidación metabólica.

Esta oxidación la convierte en el Baclofeno (la forma activa).

Resultado: Se consiguen niveles apreciables del fármaco activo en el SNC, donde es necesario para su efecto terapéutico.





5) PROFÁRMACOS -

Bioprecursores: Profármacos Mixtos:

Diseñados con un **fragmento polivalente** que cumple **dos funciones** simultáneamente:

- 1. Modulador:** Modifica las propiedades físico-químicas (ej: lipofilia) para mejorar el transporte.
- 2. Bioprecursor:** Contiene un grupo que es metabolizado para desencadenar la liberación del fármaco activo.

Estrategia de Distribución Selectiva en el SNC (Enfoque Bodor):

- Diseñado para llevar fármacos a través de la **Barrera Hematoencefálica (BHE)** y **atraparlos** selectivamente en el **Sistema Nervioso Central (SNC)**.
- Utiliza como fragmento polivalente un **éster del ácido dihidropiridina-3-carboxílico**.



5) PROFÁRMACOS -

Bioprecursores: Profármacos Mixtos:

Mecanismo Paso a Paso:

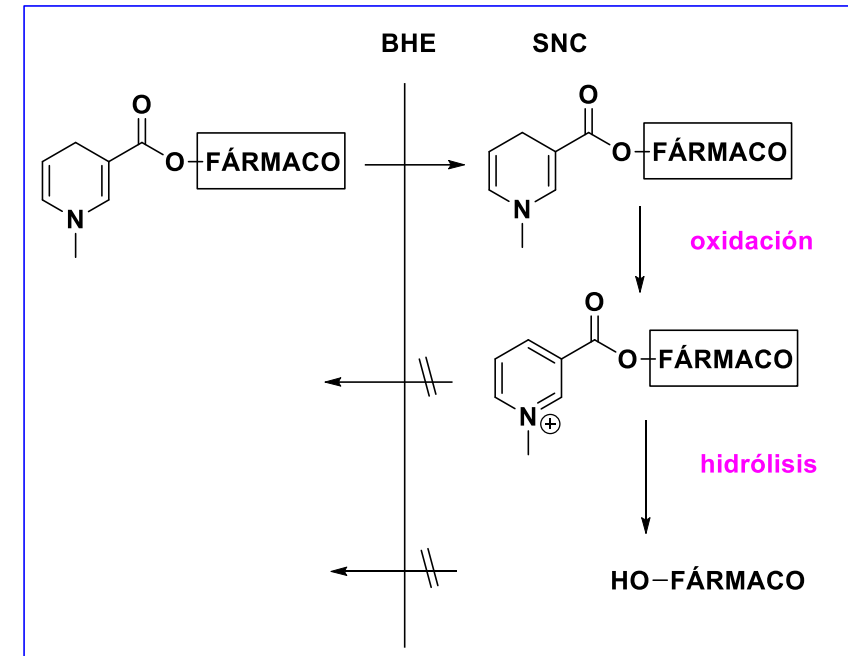
1. Diseño del Profármaco: El fármaco activo se une (vía éster) a un anillo de dihidropiridina.

2. Transporte al SNC: La porción de dihidropiridina hace que el profármaco sea muy **lipófilo**. Esto le permite **atravesar fácilmente la BHE**.

3. Activación y ATRAPAMIENTO en el SNC: Una vez dentro del SNC:

- La porción de **dihidropiridina se OXIDA** (reacción metabólica, a menudo enzimática) a la correspondiente **sal de piridinio**.
- La sal de piridinio tiene una **carga positiva**.
- Esta carga positiva **impide** que el compuesto (ahora cargado) **abandone el SNC**. Queda "atrapado".

4. Liberación Final del Fármaco Activo: La sal de piridinio resultante sufre una **hidrólisis final del enlace éster**. Esta hidrólisis libera la **especie activa del fármaco** dentro del SNC.





5) PROFÁRMACOS - Bioprecursores vs Transportadores

Característica	Profármacos Transportadores	Profármacos Bioprecursores
Fragmento Adicional	Presente. Es un "fragmento transportador" lábil y temporal .	No presente (en el sentido de un "transportador" distinto).
Función del Fragmento	Modifica temporalmente localización o distribución .	La molécula original o su modificación es el bioprecursor.
Alteración de Lipofilia	Importante alteración con relación a la forma activa.	Lipofilia prácticamente inalterada (en el bioprecursor).
Activación Metabólica	Suele ser Hidrolítica (química o enzimática).	Implica procesos Redox (Oxidación/Reducción), propios de Fase I .



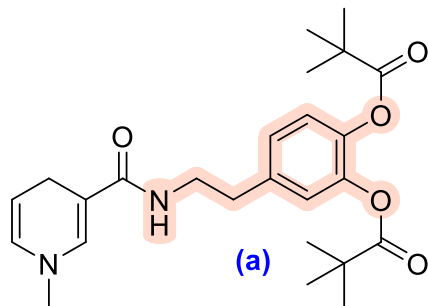
5) PROFÁRMACOS -

Bioprecursores vs Transportadores

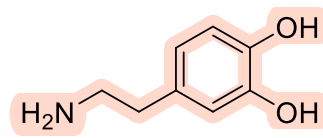
Recordemos: Profármacos = Inactivo -> Activo (para mejorar ADME)

Ejemplos de Fármacos con Profármacos Diseñados:

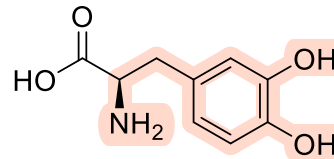
- **Dopamina:** Se han diseñado profármacos para mejorar su administración y/o paso a través de la BHE (ya que la dopamina por sí sola no la cruza bien). (Ej: L-DOPA, que es un profármaco metabólico que se descarboxila a dopamina en el cerebro. Aunque no es un "transportador" puro como Bodor, es un bioprecursor que usa una enzima endógena - descarboxilasa de aminoácidos aromáticos).
- **Fenitoína:** También se han desarrollado profármacos para mejorar su solubilidad (Ej: Fosfenitoína, un profármaco fosfato soluble en agua que se hidroliza mediante una fosfatasa rápidamente a fenitoína in vivo).



(a)

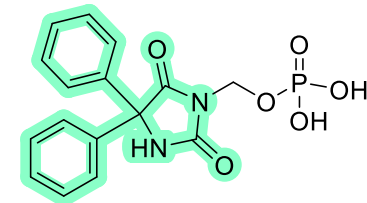


dopamina



(b)

levodopa



Fosfenitoína

Profármacos de la dopamina transportador (a) y bioprecursor (b)



5) FÁRMACOS BLANDOS – “SOFT DRUGS”

¿Qué son los "Soft Drugs"?

- Concepto **opuesto** al de profármaco.
- Fármacos que se administran en forma **ACTIVA**.
- Diseñados para experimentar una **inactivación metabólica RÁPIDA, PREDECIBLE y CONTROLADA**.

Objetivos del Diseño de "Soft Drugs":

- **Reducir los riesgos de toxicidad:** Al ser inactivados rápidamente, se minimiza la exposición sistémica o en tejidos no diana.
- **Controlar la duración de la acción:** La rápida inactivación permite un cese rápido del efecto al interrumpir la administración.

Profármaco vs. Soft Drug:

- **Profármaco:** Especie **INACTIVA** -> Activación por metabolismo (ruta determinada).
- **Soft Drug:** Especie **ACTIVA** -> Inactivación por metabolismo (forma controlable).

Características Típicas de los "Soft Drugs":

Suelen tener una **vida media más corta** que sus análogos "duros" (fármacos similares no diseñados para inactivación rápida).

A menudo se administran por **vía intravenosa (IV)**, limitando su uso a la terapia hospitalaria (aunque hay excepciones).

Guardan una estrecha **relación estructural** con sus análogos "duros".

Presentan **propiedades fisicoquímicas similares** a sus análogos "duros".

Su principal ventaja es la **menor toxicidad** debido a su rápida y controlada inactivación.



5) FÁRMACOS BLANDOS – “SOFT DRUGS”

¿Qué s

- Cor
- Fárm
- Dise

Objetiv

- Rec
- Cor

Profárm

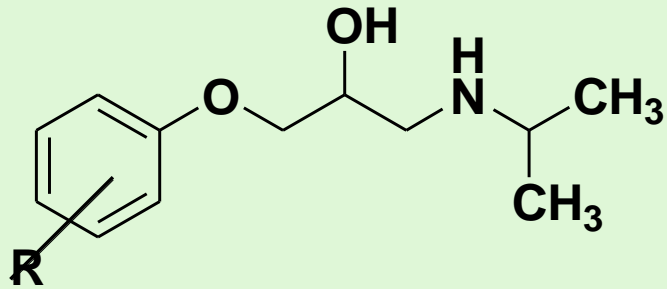
- Pro
- Sof

Caract

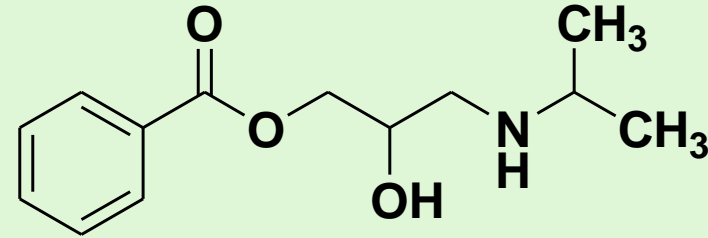
Suelen
A men
Guarda

Presentan **propiedades fisicoquímicas similares** a sus analogos "duros".

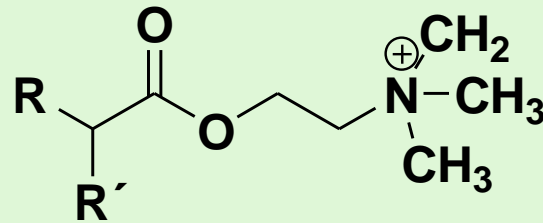
Su principal ventaja es la **menor toxicidad** debido a su rápida y controlada inactivación.



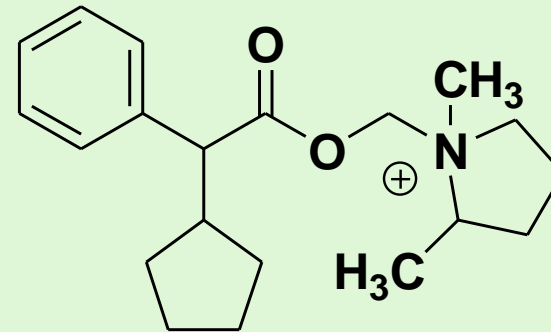
Ariloxipropanolamina



Análogo "blando" de una ariloxipropanolamina



Anticolinérgico



Análogo "blando" de un anticolinérgico

ana.
ión.

i).