



## TEMA 6.

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

QFUNKO



- 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. CONCEPTO DE PROFÁRMACO, FÁRMACO DURO Y FÁRMACO BLANDO



## TEMA 6.

### Parte II.

#### 3) METABOLISMO

##### 3.1. REACCIONES EN FASE I

3.1.1 Reacciones de oxidación.

3.1.2. Reacciones de reducción.

3.1.3. Reacciones de hidrólisis.





# METABOLISMO DE FÁRMACOS

---

- 1.Relevancia:** El metabolismo no es solo un tema de farmacocinética, es crucial y central en el *descubrimiento y diseño* de fármacos.
- 2.Problema:** El alto índice de fracaso en desarrollo de fármacos está muy ligado a problemas metabólicos.
- 3.Solución (Avance):** Integrar consideraciones metabólicas desde el inicio y usar metodologías innovadoras para descubrir candidatos más robustos.
- 4.Enfoque del Tema:** Explorar estas "otras metodologías" y cómo se interconectan con la predicción y el diseño metabólico.
- 5.Motivación:** El objetivo final es mejorar la "transferencia" de la ciencia básica a fármacos reales para los pacientes.





# METABOLISMO DE FÁRMACOS

---

## ¿Qué es el Metabolismo?

Proceso de biotransformación de **xenobióticos** [sustancia química que no se encuentra naturalmente en el organismo y puede ser dañina para la salud (fármacos, etc.)].

*Objetivo principal:* Incrementar la solubilidad en agua.

Facilita la eliminación del organismo (vía renal principalmente).

Tradicionalmente visto como "destoxificación", pero ¡ojo! los metabolitos pueden ser activos o tóxicos.

## ¿Dónde Ocurre?

Principalmente en el Hígado. También en: Mucosa intestinal, Pulmones, Riñones, Plasma.

## ¿Siempre se Metabolizan?

No. Algunos xenobióticos se eliminan inalterados:

- Falta de reactividad química (Ej: Gases anestésicos).

- Elevada polaridad intrínseca (Ej: Algunos antisépticos urinarios - utilidad terapéutica).





# METABOLISMO DE FÁRMACOS

---

## Las Dos Fases Clave:

### Fase I:

Introducción / Exposición de Grupos Polares en la molécula.

Reacciones enzimáticas: *Oxidación, Reducción, Hidrólisis.*

### Fase II:

Conjugación: Unión de grupos polares (propios o de Fase I) con moléculas endógenas polares (ácido glucurónico, sulfato, etc.).

Forma especies altamente hidrosolubles.

## El Proceso Dinámico:

- Los metabolitos se distribuyen y pueden sufrir más biotransformaciones.
- Un fármaco original puede generar varios metabolitos diferentes antes de su eliminación total.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

**Recordemos:** Fase I = Introducción/Exposición de Grupos Polares

La Oxidación es el tipo de reacción más común en Fase I.

Ocurre en puntos químicamente "activos" del fármaco.

**Sistema Enzimático Clave:**

- Catalizadas por enzimas microsomales (asociadas al retículo endoplasmático).
- Principal sistema: Oxidasas de Función Mixta (OFM).
- Catalizador esencial: Familia de enzimas Citocromo P-450 (CYP).

a. Oxidaciones alílicas

b. Oxidaciones bencílicas

c. Oxidaciones aromáticas

d. Oxidaciones alquílicas

e. Oxidaciones de aminas

f. O, S y N-desalquilaciones

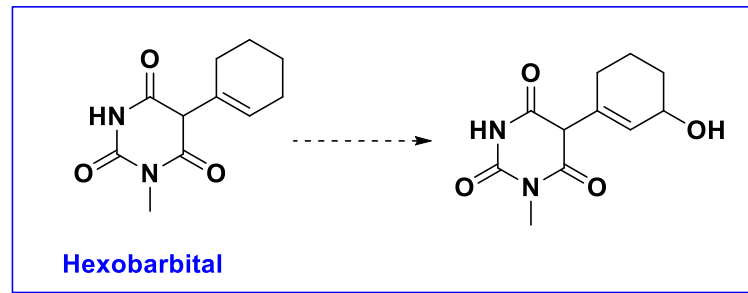




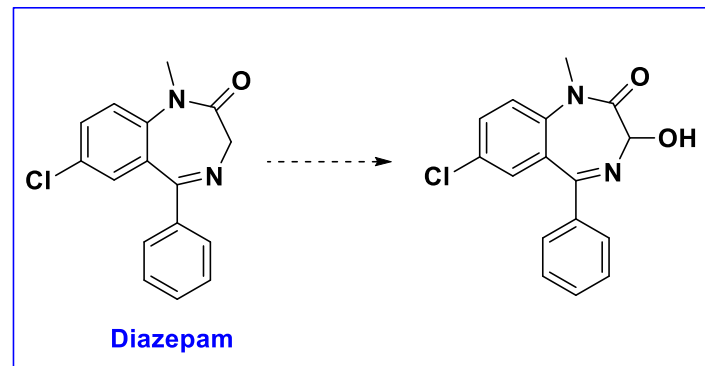
# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

## a. Oxidaciones alílicas:

Enlaces C-H, conjugados con dobles enlaces.



Las posiciones  $\alpha$ , con respecto del grupo carbonilo, pueden experimentar una oxidación análoga.



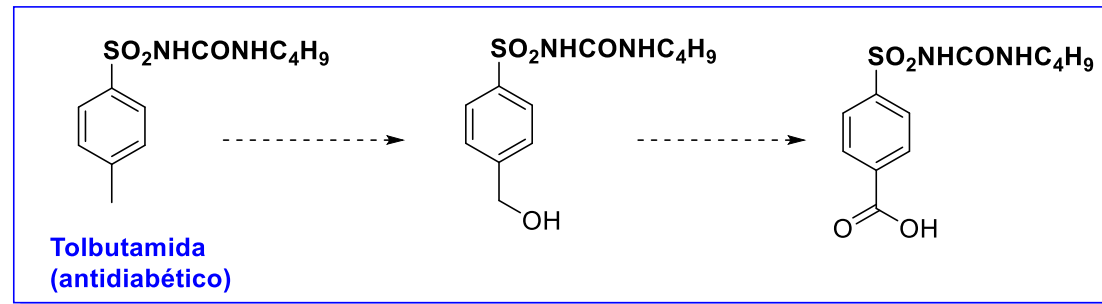




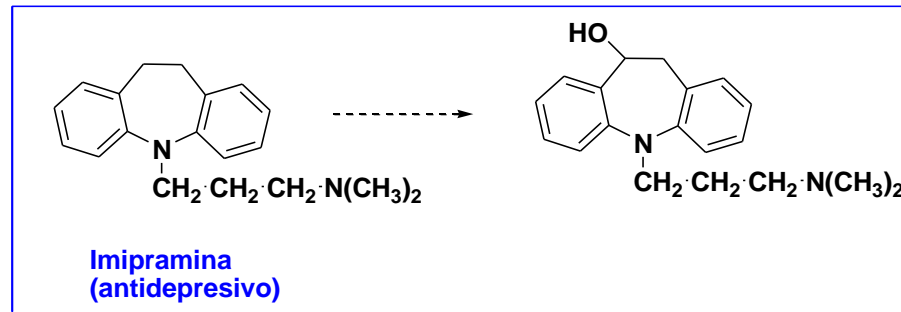
# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

## b. Oxidaciones bencílicas:

Enlace C-H, conjugado con anillos aromáticos. Un ejemplo de este tipo de biooxidación, es la experimentada por el antidiabético **tolbutamida**, en la que tanto el alcohol primario como el ácido carboxílico son inactivos y se eliminan por orina.



Otro ejemplo es el fármaco antidepresivo, **imipramina**.

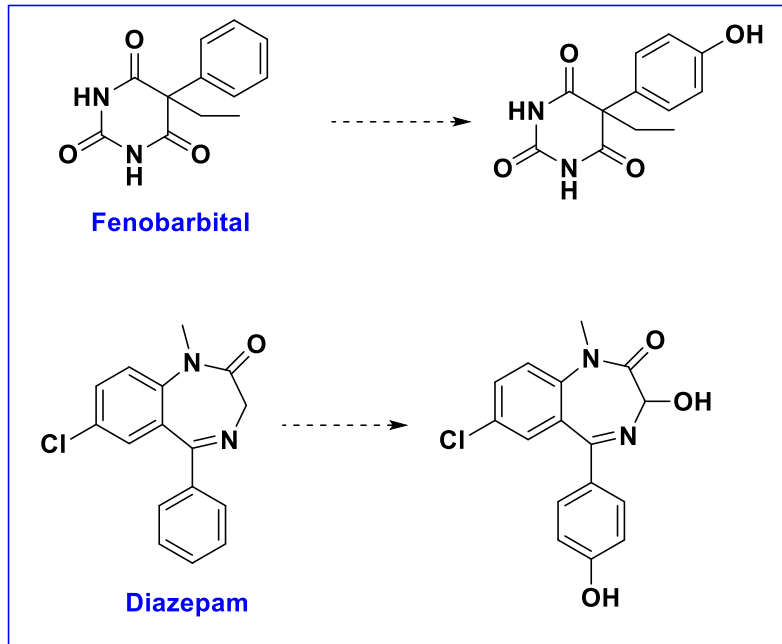




# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

## c. Oxidaciones aromáticas:

Tienen lugar en la posición activada de los anillos frente al ataque electrofílico y cuando hay más de un anillo, preferentemente, sobre el más activado.

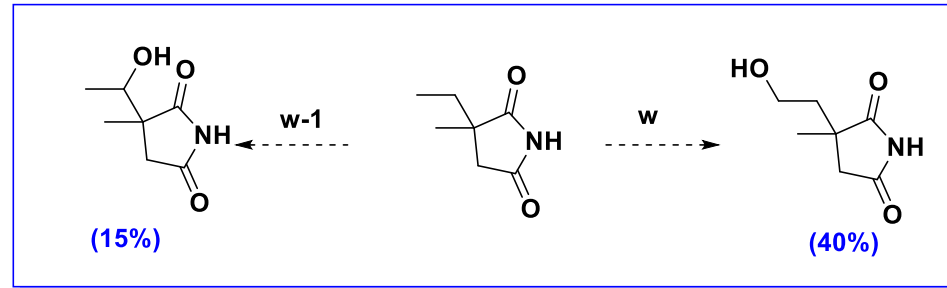




# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

## d. Oxidaciones alquílicas:

Son oxidaciones difíciles, ya que estas posiciones muestran escasa reactividad. Aún así, cuando en la molécula no existen otras posiciones activadas, es posible que tengan lugar oxidaciones de las cadenas alifáticas en su posición terminal (posición  $\omega$ ) o subterminal (posición  $\omega-1$ ), catalizadas por las oxidasas de función mixta.



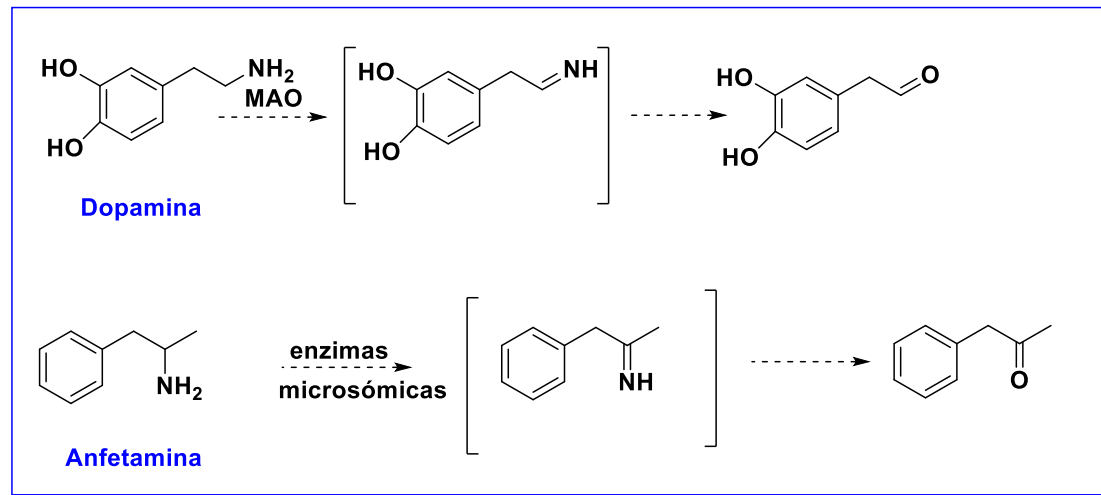
El alcohol alifático formado puede continuar oxidándose hasta ácido carboxílico por la acción de las oxidasas no microsómicas.



# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

## e. Oxidaciones de aminas y derivados de azufre:

La reacción más frecuente de las aminas primarias es la desaminación oxidativa por la acción de la **monoaminoxidasa (MAO)** en las aminas no sustituidas en  $\alpha$  (como en la dopamina) y por **enzimas microsómicas** en las sustituidas (como en la anfetamina), que las transforman en iminas y finalmente en compuestos carbonílicos.

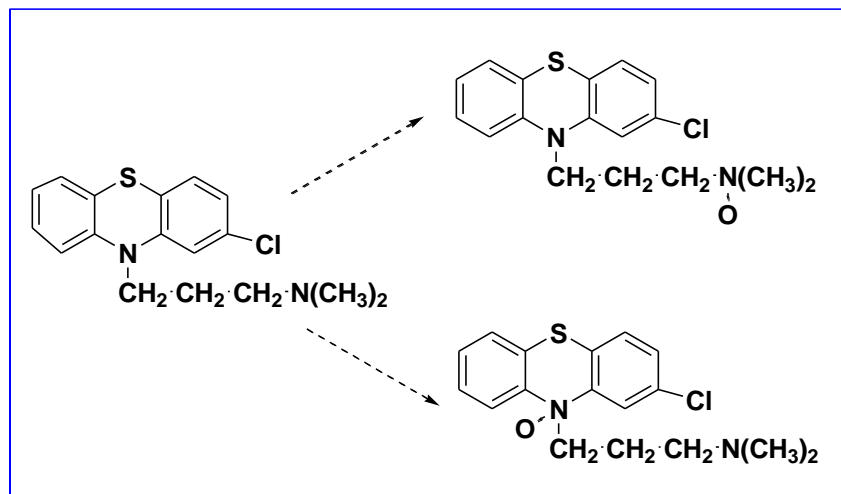




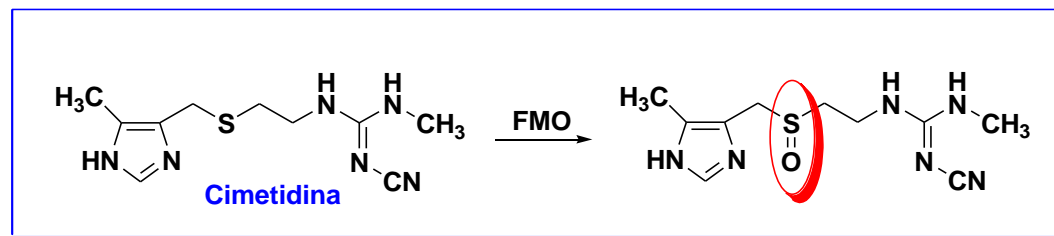
# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

## e. Oxidaciones de aminas y derivados de azufre:

Las aminas terciarias pueden dar N-óxidos estables.



Los derivados de azufre se oxidan a sulfóxidos o sulfonas.

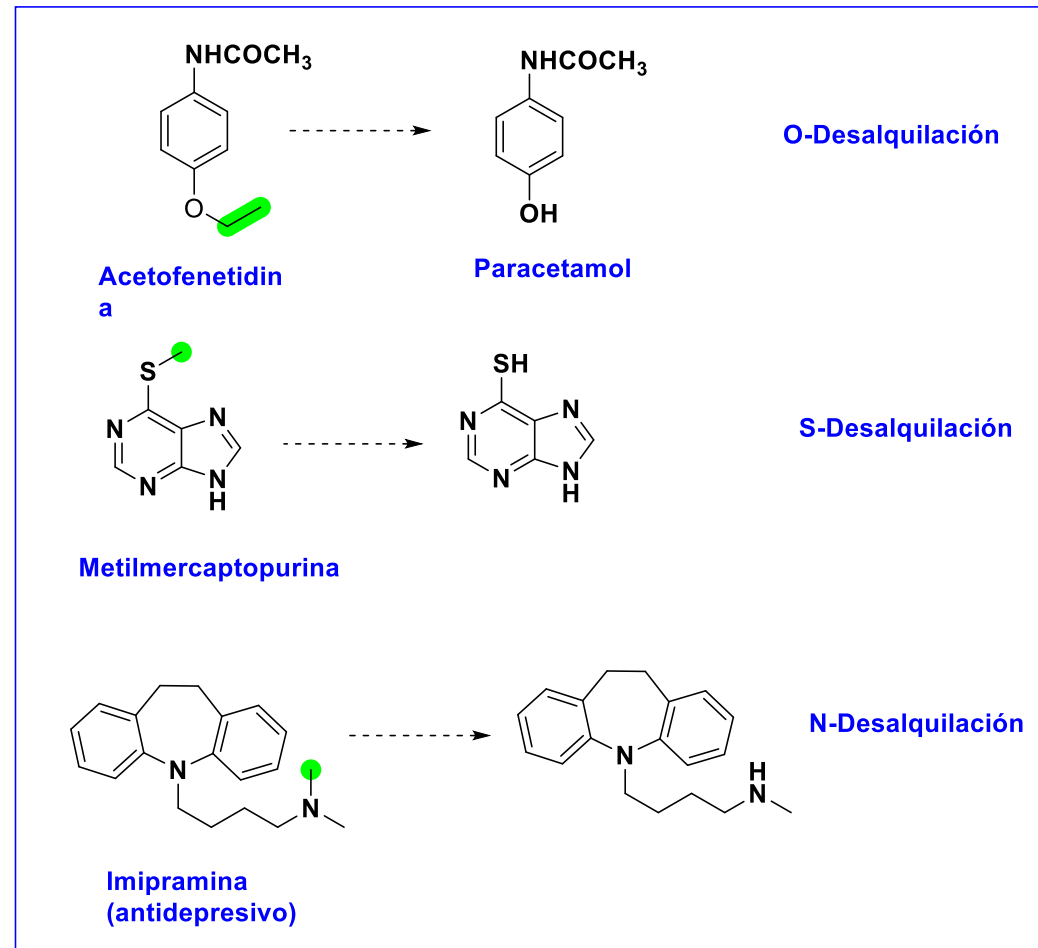




# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE OXIDACIÓN

## f. O, S y N-desalquilaciones:

Se trata también de reacciones de hidroxilación que tienen lugar sobre el carbono en  $\alpha$  con el heteroátomo y van seguidas de hidrólisis.

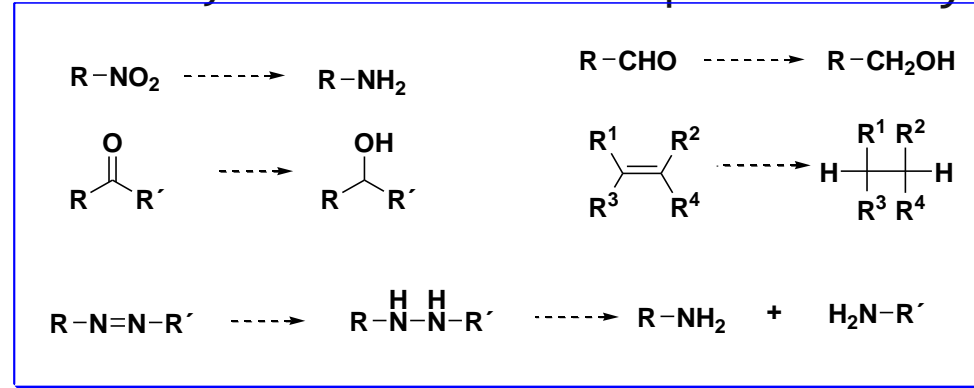




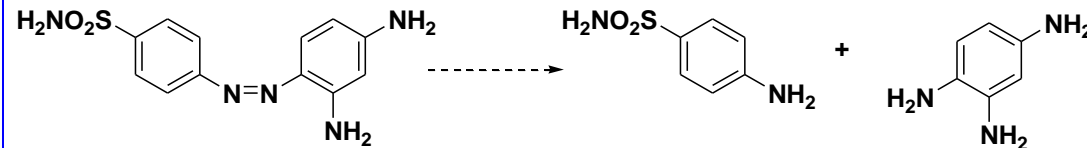
# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE REDUCCIÓN

## 2. Reacciones de reducción:

Los procesos de reducción son menos importantes que los de oxidación. Las funciones más susceptibles de experimentar procesos de reducción son los grupo nitro, azo, carbonilo y sulfóxido, así como los alquenos tal y como se indica en la figura:

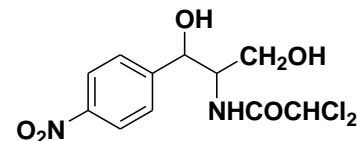


### EJEMPLOS

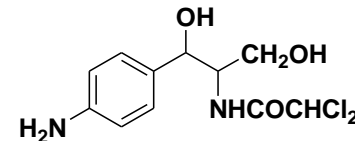


Prontosil

Sulfanilamida



Cloranfenicol

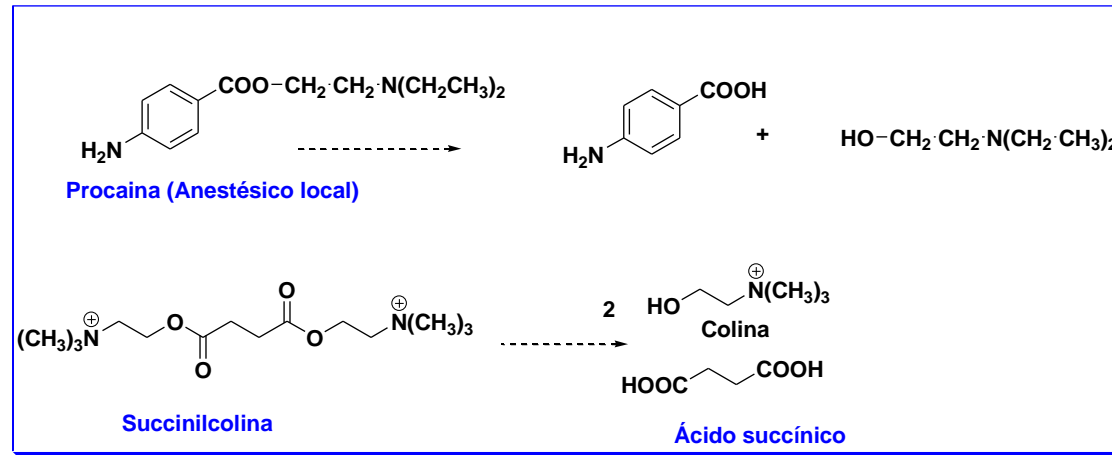




# METABOLISMO DE FÁRMACOS: Fase I - REACCIONES DE HIDRÓLISIS

## 3. Reacciones de hidrólisis:

Ésta es la forma inmediata de metabolismo de los ésteres y de las amidas en procesos promovidos por esterasas y amidasas inespecíficas y de amplia distribución en el organismo, especialmente en plasma.



Las amidas se hidrolizan más lentamente que los ésteres. Por ejemplo la procainamida es más estable que la procaina frente a la hidrólisis.

