



## TEMA 6.

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

QFUNKO



# Índice del Tema 6

---

2

- 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





# Índice del Tema 6

---

## TEMA 6.

### Parte I.

- 1) ESTUDIOS DE METABOLISMO Y SU USO EN EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS FÁRMACOS
- 2) ABSORCIÓN



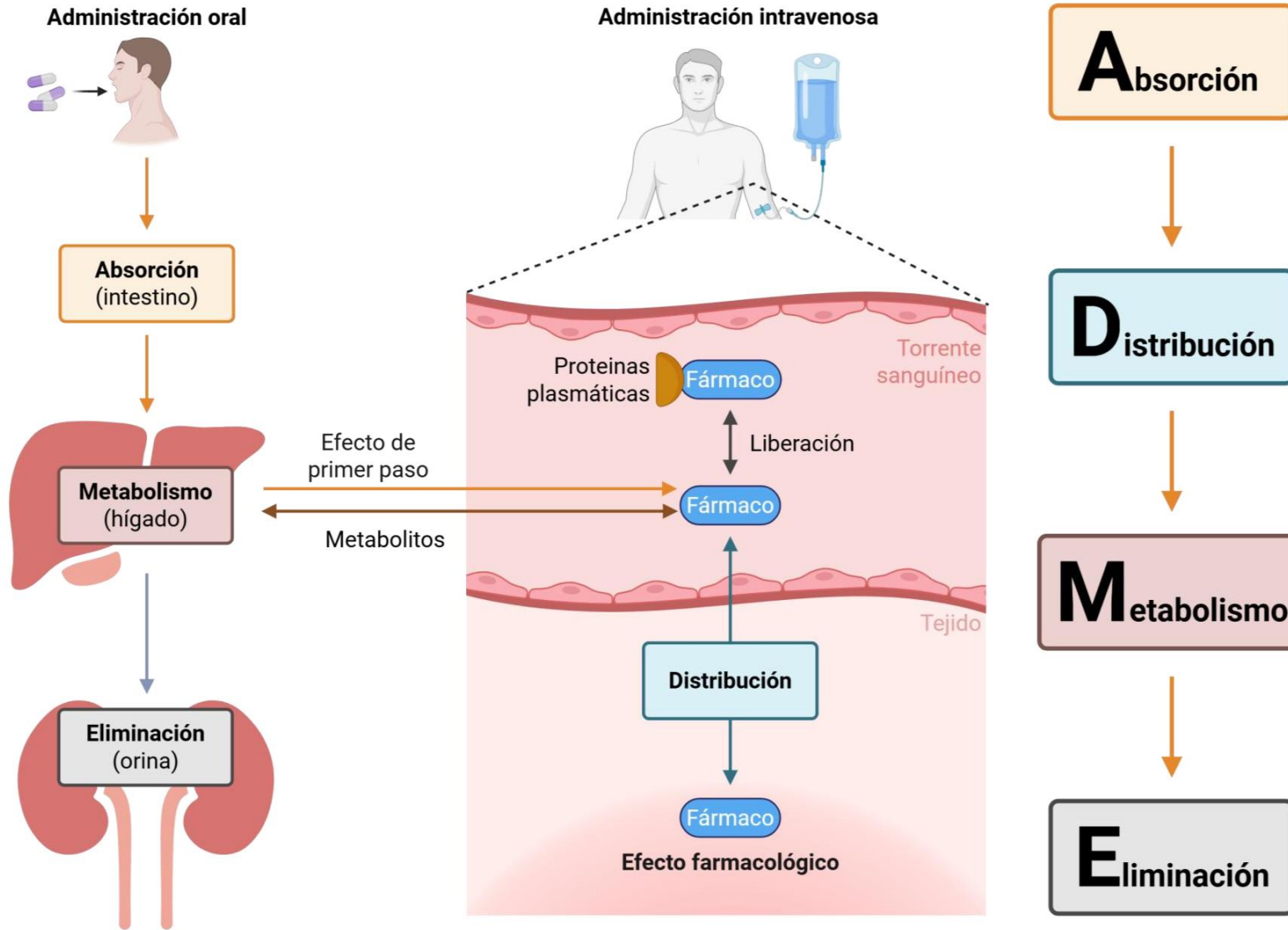
# 1. Estudios de Metabolismo y su Uso en el Descubrimiento de Nuevos Fármacos

- La acción de los fármacos no depende únicamente de su capacidad de desarrollar una respuesta farmacológica. Es también de gran importancia que tengan **propiedades farmacocinéticas** que les permitan alcanzar el lugar requerido para su acción y que su toxicidad sea mínima.
- Las propiedades fisicoquímicas de un fármaco van a determinar su capacidad para:
  - atravesar las membranas biológicas
  - depositarse en tejidos grasos
  - unirse a proteínas séricas o unirse a sus receptores específicos para ejercer su acción
  - sufrir transformación metabólica y eliminación
- Pasos muy importantes en el desarrollo de nuevos fármacos son la **absorción** y el **metabolismo**, en éstas la naturaleza química de los fármacos es fundamental.





# 1. Estudios de Metabolismo y su Uso en el Descubrimiento de Nuevos Fármacos





## 2. Absorción de Fármacos

- Los fármacos (excepto los de administración intravenosa) deben **atravesar barreras**, como son las membranas biológicas, hasta llegar a su lugar de acción.
- Al ser estas barreras un paso crítico en la acción del fármaco, hemos de tenerlo en cuenta a la hora de su diseño.
- En el tracto gastrointestinal la absorción de un fármaco no es igual de efectiva en las diferentes partes del tracto. El pH oscila entre 1-3 en el estómago (secreción de ácido clorhídrico) y hasta 8 en el intestino delgado (íleon) y en el colon ascendente.
- Los **compuestos neutros y solubles en lípidos** tienen asegurada su acción sistémica cuando se administran vía oral.
- La mayoría de los fármacos son ácidos y bases débiles. Su absorción depende de su constante de disociación (pKa) y del pH del medio, relacionados por la ecuación de Henderson-Hasselbach:

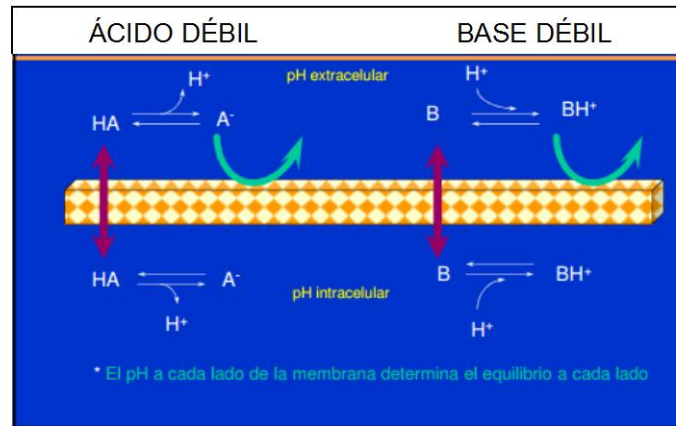
$$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{forma básica}]/[\text{forma ácida}]$$

- Los fármacos en su forma ionizada no pueden atravesar las membranas biológicas mediante difusión pasiva, debido a su escasa solubilidad en lípidos.

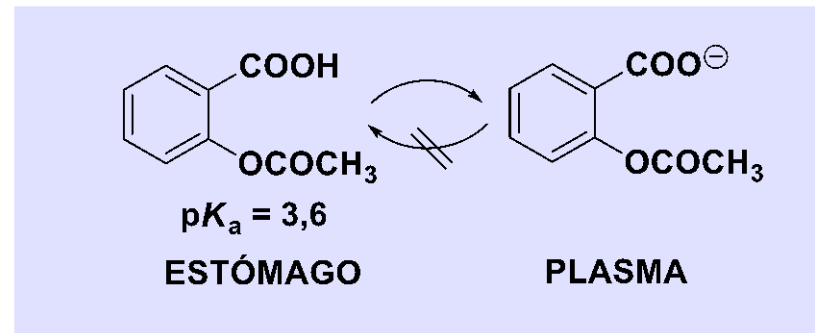




## 2. Absorción de Fármacos

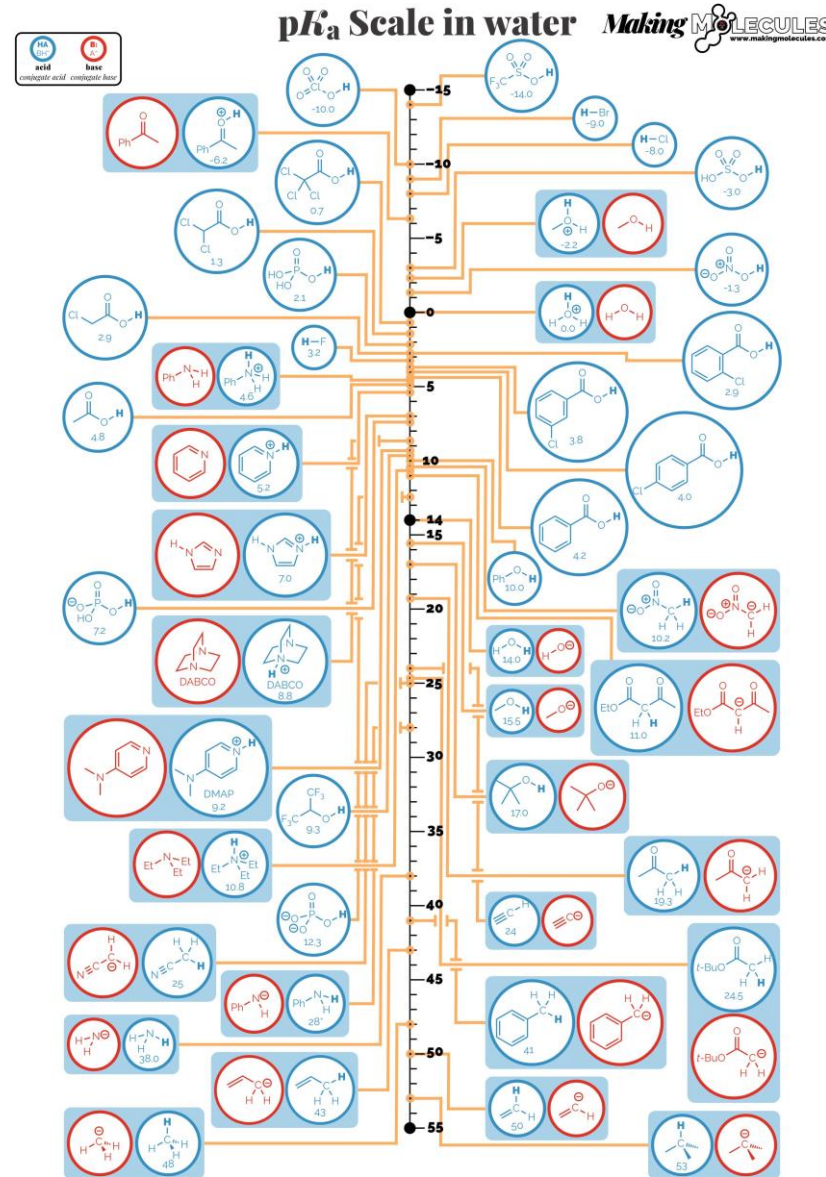


Un ácido débil como la aspirina con un  $pK_a$  de 3.6 se encuentra prácticamente en forma no ionizada en las condiciones ácidas del estómago, y por tanto se absorbe rápidamente. Una vez en el plasma ( $pH = 7.4$ ) se ioniza casi completamente y no tiene tendencia a difundir de nuevo hacia el estómago.





## 2. Absorción de Fármacos







## 2. Absorción de Fármacos

- Las **reglas de Lipinski** es un buen criterio para predecir qué moléculas con acción farmacológica tendrán una buena absorción oral.
- Surgieron de un estudio de un amplio grupo de fármacos (WDI = Word Drug Index) activos por vía oral donde se correlacionó estadísticamente sus propiedades FQ con su perfil de absorción oral a su vez relacionado con su capacidad para atravesar membranas.
- Los fármacos con un mejor perfil de absorción oral son los que presentan un buen balance entre peso molecular, solubilidad en lípidos y solubilidad en agua. Cuatro descriptores:
  1. *Solubilidad en lípidos expresada en  $\log P$  Calculado  $\text{clog } P < 5$  Moriguchi  $\text{mlog } P < 4.15$*
  2. *Peso Molecular  $< 500$*
  3. *Grupos dadores de enlaces de  $H < 5$*
  4. *Grupos aceptores de enlaces de  $H < 10$*

### Regla de los 5

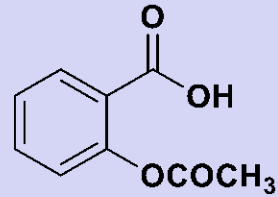
- Cuanto más se aleje una molécula de los parámetros indicados por las reglas de Lipinski, menor será la probabilidad de superar con éxito las etapas avanzadas del desarrollo de un fármaco.





## 2. Absorción de Fármacos

Ejercicio - Aplicar la regla de Lipinski a estos fármacos



ASPIRINA

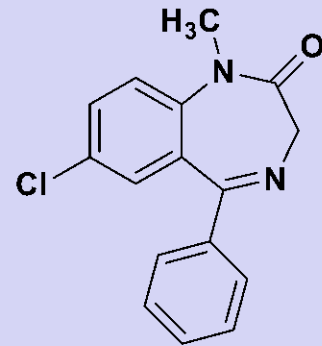
PM = 180

mlog  $P$  = 1,70

grupos dadores de H = 1

grupos aceptores de H = 4

¿Tendrían una buena absorción oral?



DIAZEPAM

PM = 284

mlog  $P$  = 3,36

grupos dadores de H = 0

grupos aceptores de H = 3