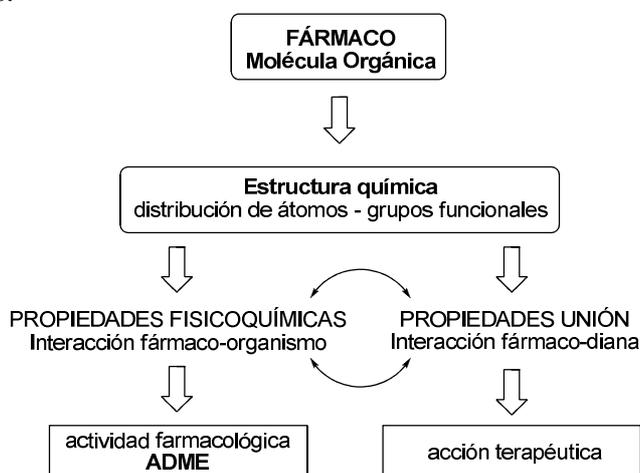


# TEMA 4.- Absorción, Transporte y Metabolismo de Fármacos

*Relación estructura-actividad. Procesos de Absorción y Transporte de Fármacos. Metabolismo de Fármacos: Fases I y II. Otros aspectos del Metabolismo de Fármacos.*

## 1. Relación estructura-actividad

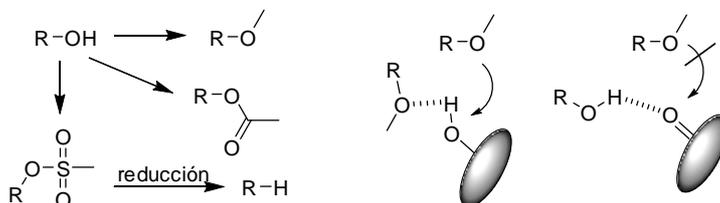
La Química Médica es la disciplina encargada de la determinación de la influencia de la estructura de los fármacos con su actividad biológica. Como tal, es necesario entender no solo el mecanismo por el cual un fármaco ejerce su efecto sino también las propiedades fisicoquímicas de la molécula. El término “propiedades fisicoquímicas” se refiere a la influencia de los grupos funcionales orgánicos de una molécula en sus propiedades de acidez, solubilidad, coeficiente de partición, estructura cristalina, estereoquímica, etcétera. Todas ellas tendrán influencia en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los metabolitos, y toxicidad de la molécula. El diseño de agentes farmacológicos efectivos tiene que tener en cuenta la contribución que cada uno el grupo funcional hace a las propiedades fisicoquímicas totales de la molécula. Estudios de este tipo implica la modificación de la molécula en una manera sistemática y determinada de cómo estos cambios afectan la actividad biológica. Tales estudios se mencionan como estudios de la estructura-actividad (SAR); es decir a qué rasgos estructurales de la molécula contribuyen a la actividad biológica deseada de la molécula de interés.



Los estudios químicos sobre la relación estructura-actividad de un compuesto permiten descubrir qué partes de la molécula son importantes en cuanto a actividad y cuáles no. Para ello los químicos realizan un número de compuestos, los cuales varían ligeramente su estructura a partir de la molécula original y observa su efecto sobre su actividad biológica. A partir de una estructura conocida los estudios de la relación estructura-actividad se inician modificando o alterando un posible grupo funcional relevante. Por ejemplo, la importancia de una grupo amino es fácilmente identificable como centro dador y aceptor de enlace de hidrógeno mientras es más difícil de apreciar el de un anillo aromático.

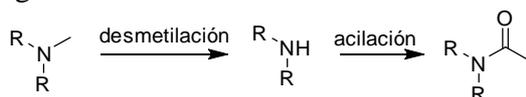
### Grupos hidroxilo

Los grupos hidroxilos están involucrados generalmente en la formación de enlaces de hidrógeno. Químicamente es fácil transformar el grupo hidroxilo eliminando la formación del enlace dador o aceptor de hidrógeno. De esta forma se puede saber el tipo de enlace existente.



### Grupos amino

Las aminas pueden estar involucradas mediante la formación de enlaces de hidrógeno o iónicos. Al pH fisiológico es más común este último. Se puede seguir la misma estrategia que la comentada para los grupos hidroxilo bloqueando la formación de enlaces de hidrógeno o la basicidad. Las aminas terciarias pueden ser dealquiladas mediante bromuro cianógeno o cloroformiatos como cloruro viniloxicarbonilo.

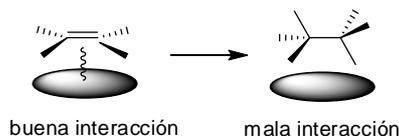


### Anillos aromáticos

Los anillos aromáticos interactúan mediante fuerzas de Van der Waals con regiones apolares planas de los sitios de unión. Si el anillo se hidrogena a ciclohexano la estructura deja de ser plana y no puede interactuar de forma tan eficiente. Sin embargo esta estrategia es difícil de llevar a cabo y es preferible sustituir el ciclo por sustituyentes alquílicos voluminosos para reducir las fuerzas de Van der Waals debido a la interacción estérica.

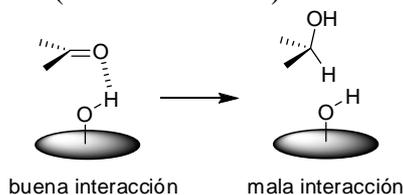
### Dobles enlaces

A diferencia de los anillos aromáticos, los dobles enlaces son fáciles de reducir y este tiene un efecto significativo en la forma de la molécula. El doble enlace plano es convertido en un grupo químico más voluminoso y tridimensional. Si el original alqueno estaba implicado en uniones Van der Waals con una superficie planas en el receptor, la reducción debería debilitar aquella interacción, ya que el producto reducido es menos capaz de acercarse a la superficie de receptor.



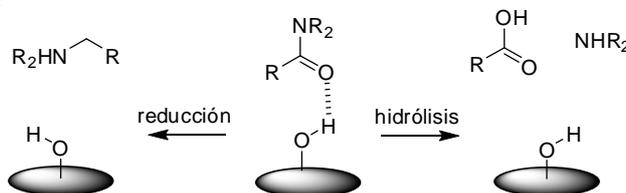
### Cetonas

El grupo funcional cetona es común en muchos fármacos. Este grupo puede interactuar mediante enlaces de hidrógeno o fuerzas dipolo-dipolo. Es fácilmente reducido a alcohol modificando (reduciendo o no) su interacción.



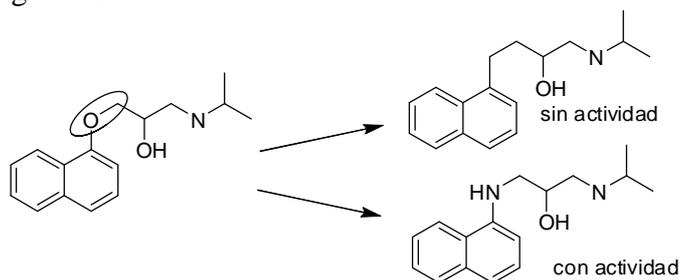
### Amidas

Las amidas interactúan con las proteínas fácilmente por enlace de hidrógeno. La hidrólisis de las amidas significa la destrucción de la molécula por lo que se prefiere la reducción a amina para estudiar su influencia en el fármaco.



### Isósteros

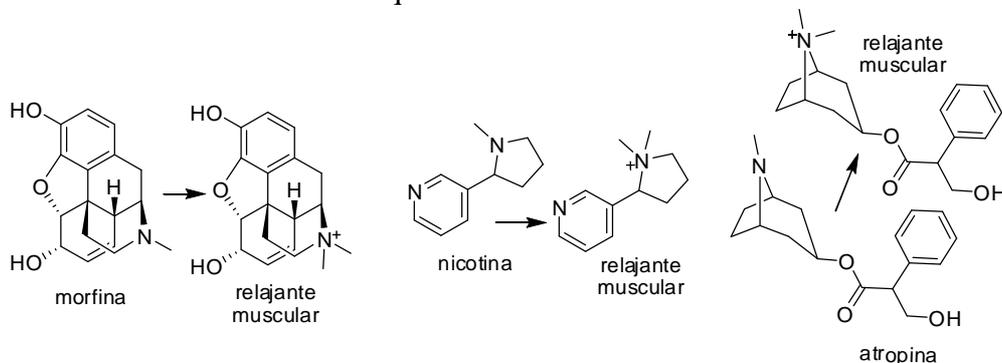
Los isósteros son átomos o grupos de átomos los cuales tienen el mismo número de electrones de valencia. Los isósteros pueden ser utilizados para determinar si un grupo es particularmente importante. El cambio por un isótero puede que no modifica en gran medida la distribución espacial pero sí produce un efecto en la capacidad de formar enlaces. O al contrario, el cambio de un grupo OH por un SH puede no modificar el carácter electrónico pero si los factores estéricos. El cambio por CH<sub>3</sub> en cambio, no produce una modificación estérica relevante pero elimina completamente la capacidad de formar enlaces de hidrógeno. En el caso del propranolol, la modificación de la función éster OCH<sub>2</sub> por los isósteros SCH<sub>2</sub>, CH=CH o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> produce una reducción de su actividad. Sin embargo, el uso del isótero NHCH<sub>2</sub> mantiene esa actividad. Esto muestra que el oxígeno está involucrado en la formación de un enlace de hidrógeno.



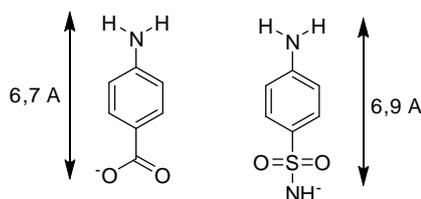
Una vez está establecido cuales de los grupos son importantes para la actividad de un fármaco, es posible determinar el *farmacóforo*. Aquellos grupos funcionales importantes en el reconocimiento molecular así como sus posiciones relativas en el espacio dentro del fármaco.

La relación estructura-actividad se estableció a partir de los estudios realizados con compuestos que poseían aminas terciarias en el siglo XIX. Estos compuestos se

convertían en relajantes musculares cuando las aminas eran convertidas a sales de amonio cuaternarias. Compuestos con diferentes propiedades farmacológicas como la estricnina (convulsivante), morfina (analgésico), nicotina (insecticida), y atropina (anticolinérgico), podían ser convertidas en relajantes musculares con propiedades similares. Se supuso que aquella actividad relajante requería un grupo de amonio cuaternario dentro de la estructura química.



Esta hipótesis inicial fue rebatida posteriormente por el descubrimiento del neurotransmisor natural y activador de contracción de músculo, acetilcolina. Incluso aunque la hipótesis inicial acerca de estructura química y la relajación muscular era incorrecta, se pudo establecer la influencia de la estructura molecular en la actividad biológica de compuestos químicos. Un ejemplo de cómo diferentes moléculas con grupos funcionales diferentes pueden tener similares propiedades fisicoquímicas lo encontramos en los primeros antibióticos desarrollados, las sulfanilamidas. Se encontró que PABA (ácido *para*-aminobenzoico) anulaba el efecto de las sulfanilamidas debido a que presentan propiedades electrónicas y estéricas eran similares. Ambos compuestos tienen grupos ácidos, a pH fisiológicos se encuentran ionizados y tienen a la misma distancia un nitrógeno poco básico. Por tanto no es de extrañar que las sulfanilamidas actúen como antagonistas en el metabolismo de PABA en la bacteria.<sup>1</sup>

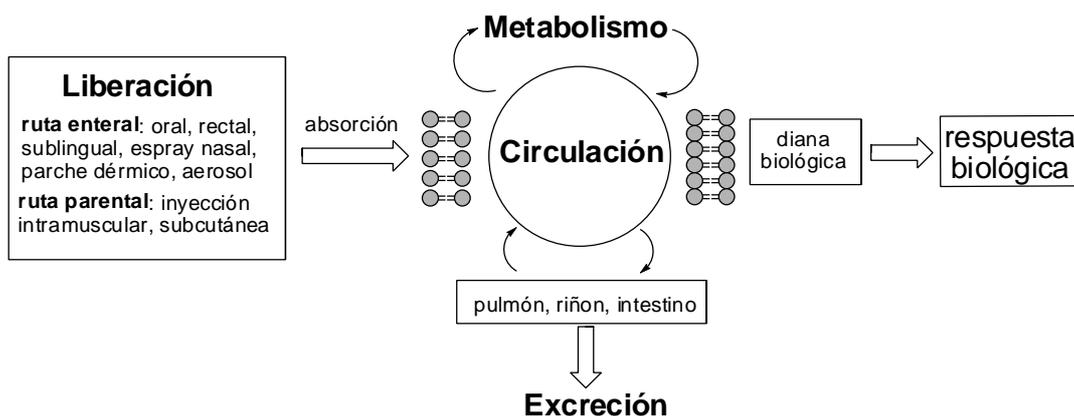


## 2. Procesos de Absorción de Fármacos

### *Propiedades fisicoquímicas de los fármacos*

La acción de un fármaco no solo depende de la interacción con la diana sino que hay que considerar todos y cada uno de los procesos en los cuales éste se relaciona con el organismo. Es decir los procesos constituyentes del LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) a fin de evaluar la eficacia de un fármaco de modo global.

<sup>1</sup> El PABA es esencial para el metabolismo de algunas bacterias y a veces es designado como vitamina B<sub>10</sub>. No es esencial para el metabolismo de los seres humanos.

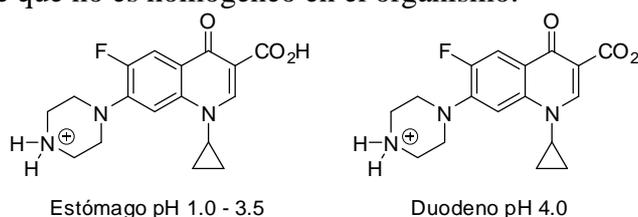


Las propiedades fisicoquímicas de los fármacos más importantes son las propiedades ácido-base (grado de ionización, absorción a través de membranas), la solubilidad en agua y solubilidad en lípidos (grado de absorción, distribución o velocidad de eliminación).

### Propiedades ácido-base

El cuerpo humano contiene entre un 70 - 75 % de agua que asciende a aproximadamente entre 51 a 55 L de agua para un individuo de 73 kilogramos. Para una molécula de medicina media con un peso molecular de 200 g/mol y una dosis de 20 mg, esto conduce a una concentración de solución de aproximadamente  $2 \cdot 10^{-6}$  M. Cuando se considera el comportamiento un fármaco dentro del cuerpo, se trata como disolución diluida, para cual la teoría de Brönsted-Lowry es apropiada para la explicación y la predicción de comportamiento ácido. Este es muy importante porque las propiedades ácidas de fármacos directamente afectan la absorción, excreción, y compatibilidad con otras medicinas en solución.

En sus formas ácidas o básicas, los fármacos se convierten en sus formas ionizadas que facilitan su solubilidad en agua. El grado de ionización dependerá del pH del medio en el cual se encuentre que no es homogéneo en el organismo.



El grado de ionización en función del pH del medio viene dado por la ecuación de Henderson-Hassalbach:

$$pK_a = pH + \log \frac{[\text{ácido}]}{[\text{base}]}$$

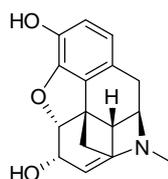
### Solubilidad agua-lípidos

La solubilidad de un fármaco en agua es un factor muy importante, tanto a escala biológica como en su forma farmacéutica más adecuada para su uso terapéutico.

Una de las propiedades estructurales que condiciona la solubilidad en agua de una molécula es la presencia de grupos funcionales capaces de dar lugar a la formación de enlaces por enlace de hidrógeno con el agua. También son importantes las formas

iónicas de la molécula debido a la solvatación por el agua de estos iones. Aunque no existe ningún método cuantitativo sencillo para estimar la solubilidad de una molécula en agua, se ha desarrollado un método empírico basado en la capacidad de solubilización que ejerce cada grupo funcional en la molécula considerada. Así, se puede asignar empíricamente un «potencial disolvente» a cada grupo funcional, expresado como el número de átomos de carbono que es capaz de disolver. A efectos prácticos se considera un compuesto «soluble en agua» cuando pueden alcanzarse concentraciones del 35% a pH neutro.

Grupo funcional	Molécula Monofuncional	Molécula polifuncional
Alcohol	5 – 6 carbonos	3 – 4 carbonos
Fenol	6 – 7 carbonos	3 – 4 carbonos
Éter	4 – 5 carbonos	2 carbonos
Aldehído	4 – 5 carbonos	2 carbonos
Cetona	5 – 6 carbonos	2 carbonos
Amina	6 – 7 carbonos	3 carbonos
Ácido carboxílico	5 – 6 carbonos	3 carbonos
Éster	6 carbonos	3 carbonos
Amida	6 carbonos	2 – 3 carbonos
Urea, carbonato, carbamato		2 carbonos

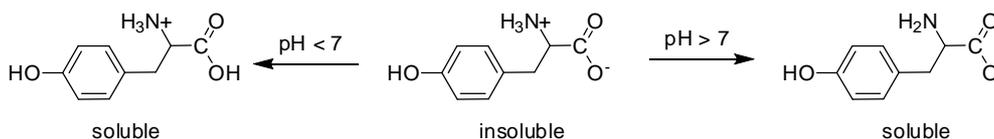


**morfina (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>)**

2 grupos OH      6 - 8 carbonos  
 1 grupo amino    3 carbonos  
 1 grupo éter      2 carbonos

disuletos 11 - 13 carbonos / 17 carbonos  
 insoluble en agua en forma no protonada

Estas reglas son empíricas indicadas anteriormente deben aplicarse con precaución. Un ejemplo de ello lo encontramos en las propiedades de solubilidad del aminoácido tirosina, un compuesto muy polar con un grupo fenol, un grupo carboxilato y un grupo amina. Su «potencia disolvente» es del orden de 10 átomos de carbono. Sin embargo, la tirosina es prácticamente insoluble en agua debido, en gran medida, a la fuerza de los enlaces intramoleculares entre los grupos carboxilato y amina, ambos ionizados, así como a la gran estabilidad de la estructura cristalina iónica. Basta con bloquear uno de los dos grupos iónicos, por protonación (en medio ácido) o desprotonación (en medio básico), para que tenga lugar la solubilidad esperada. En las moléculas capaces de ionizarse (ácidos y bases orgánicas), la solubilidad en agua de las formas ionizadas es muy superior a la de las formas neutras.



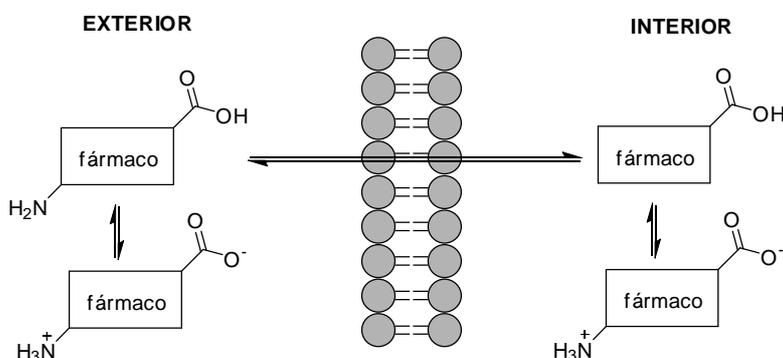
Por ser el plasma una disolución acuosa, la primera exigencia para el transporte de un fármaco hasta su lugar de acción es su solubilidad en agua. No obstante, el fármaco debe ser también capaz de atravesar la barrera lipídica que representa la membrana celular. El balance entre la hidrofilia, o solubilidad en agua, y la lipofilia (solubilidad en

lípidos) se expresa por medio de un parámetro fisicoquímico denominado coeficiente de reparto (P). El coeficiente de reparto se expresa según la ecuación:

$$P = \frac{[\text{solubilidad en n-octanol}]}{[\text{solubilidad tampón 7.4}]}$$

La solubilidad del compuesto en cada una de las fases, n-octanol y agua tamponada (pH = 7,4), se determina sobre la base de la concentración alcanzada después de someterlo a un proceso de reparto entre ambos disolventes. El n-octanol se elige como modelo de disolvente con propiedades fisicoquímicas semejantes a las de una membrana biológica. El coeficiente de reparto (P) permite cuantificar el balance entre la hidrofilia y la lipofilia de una molécula. Así, los valores de  $P > 1$  indican que el compuesto es más soluble en lípidos que en agua.

En los fármacos ionizables, el paso a través de las membranas lipídicas está condicionado por su grado de ionización. En los fármacos capaces de establecer un equilibrio ácido-base por protonación o desprotonación, sólo la fracción de fármaco no ionizado, más liposoluble, es capaz de difundir pasivamente a través de la membrana.

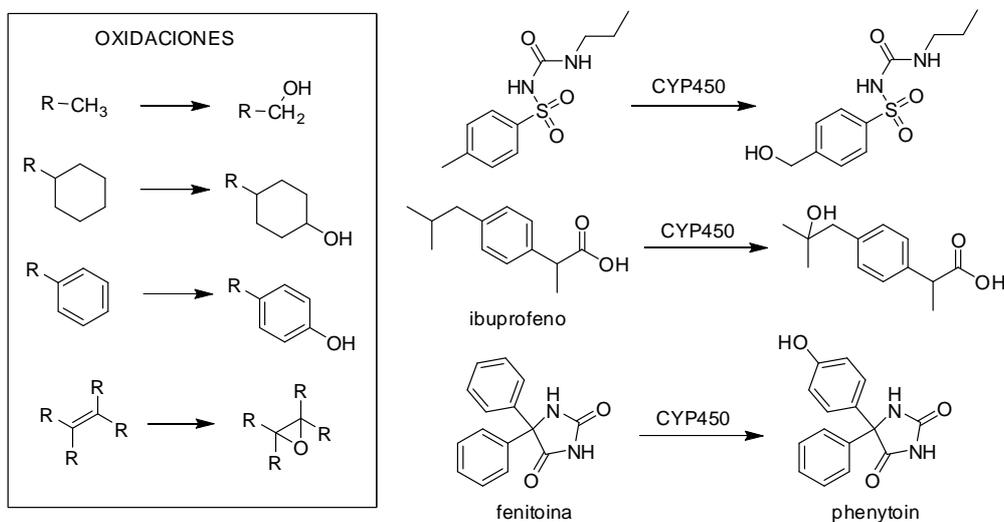


### 3. Metabolismo de Fármacos: Fases I y II.

Los humanos están expuestos a lo largo de su vida a una gran variedad de compuestos exógenos y fármacos (xenobióticos) que pueden afectar a su salud. Los xenobióticos se introducen de forma deliberada como lo son los fármacos pero también de forma accidental como sustancias procedentes de exposiciones privadas y ocupacionales de vapores de compuestos volátiles; fumar y beber también induce la absorción de una enorme cantidad de sustancias con riesgo para la salud. Además de la ingesta de toxinas procedentes de vegetales y frutas, residuos de pesticidas en la comida, así como los producidos en la pirólisis durante la elaboración de productos alimenticios con grasa y proteínas. La mayoría de los xenobióticos sufren procesos de biotransformación enzimáticas por enzimas residentes en el hígado y tejidos extrahepáticos y son eliminados como metabolitos hidrofílicos.

El metabolismo de los xenobióticos se divide en dos grandes fases: fase I y fase II. La fase I (biotransformación) incluye reacciones de oxidación, hidroxilación, reducción e hidrólisis. En el caso de reacciones enzimáticas se introducen nuevos grupos funcionales, se modifican los ya existentes aumentando la polaridad de los xenobióticos. La fase II (conjugación) implica reacciones de transformación de grupos como alcoholes, fenoles, aminas en grupos acetilos, sulfatos, ácidos glucorónicos o algunos tipos de amino ácidos con el fin de incrementar la polaridad.

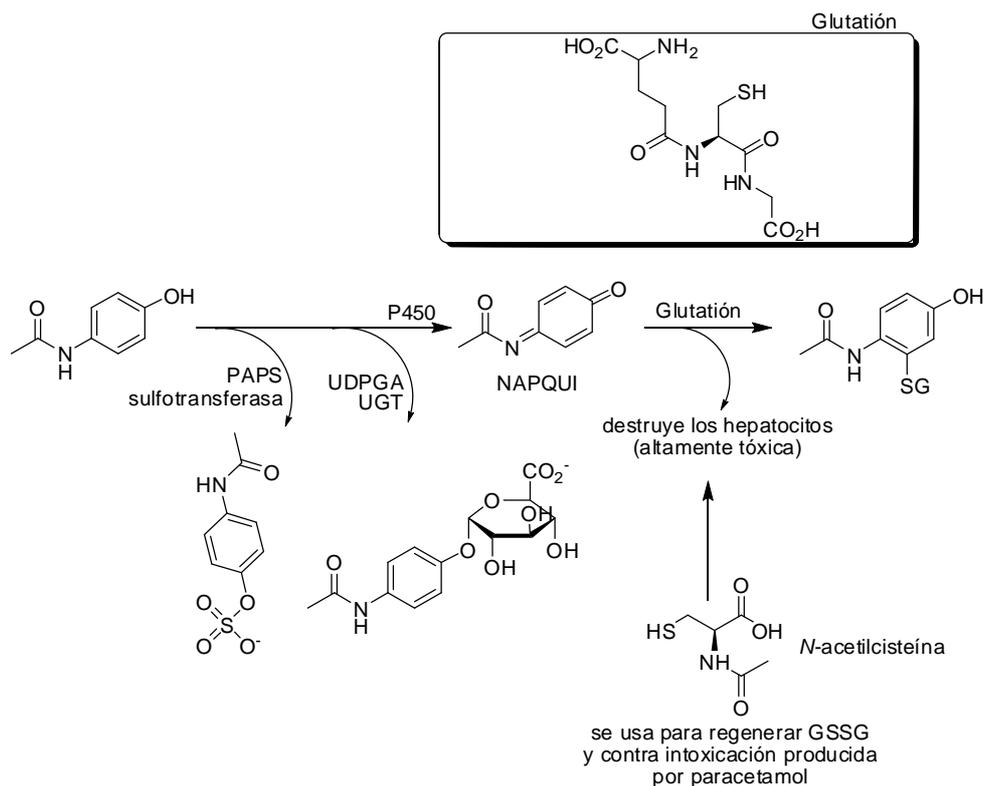
Las oxidaciones son con diferencia, las reacciones más frecuentes en el metabolismo de los fármacos. Enzimas no específicas como citocromo P450 (hígado) son capaces de adicionar grupos hidroxilo a una gran variedad de sustratos.



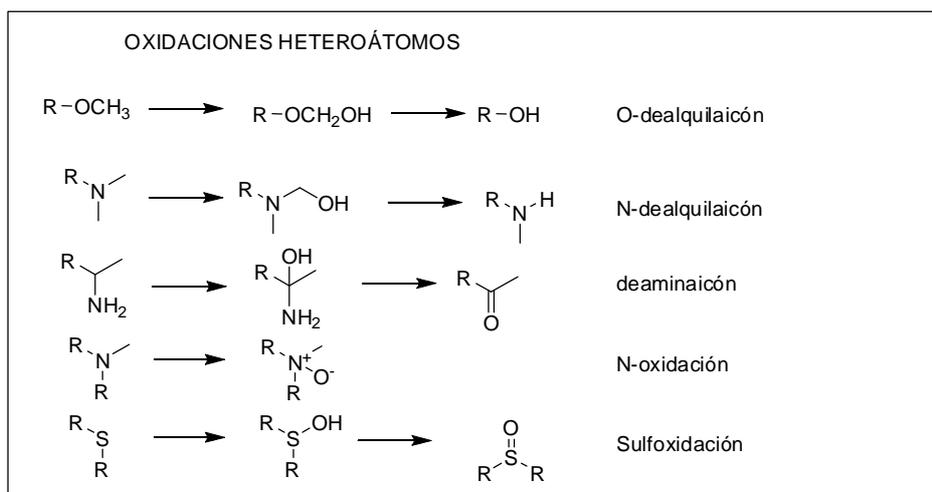
Las oxidaciones se dan en las cadenas laterales más expuestas, en las posiciones última o antepenúltima de la cadena, y preferentemente en posiciones estabilizadas como las posiciones bencílicas o en  $\alpha$  a un carbonilo, a un doble enlace. Los productos de hidroxilación suelen presentar estereoisomería. En ciclos no aromáticos con heteroátomos se da la oxidación en posiciones vecinas a estos heteroátomos. No suelen darse la polihidroxilaciones.

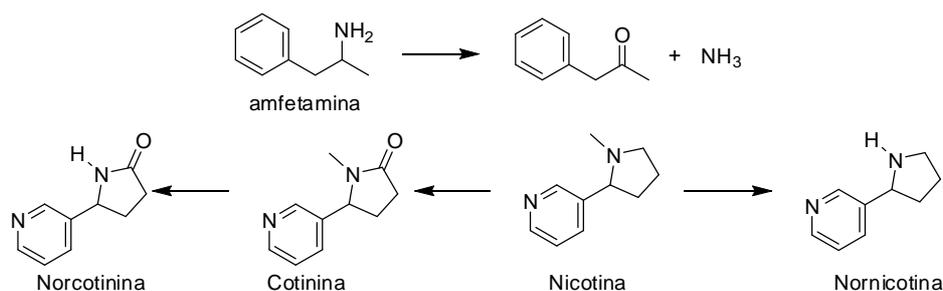
#### *Estudio de un caso: metabolismo del paracetamol*

El paracetamol es metabolizado a especies inactivas como productos de conjugación como sulfato o derivado glucurónico. Una pequeña cantidad es metabolizada por citocromo P450 cuyo producto de oxidación es un intermedio muy reactivo, la imina N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). En condiciones normales, la NAPQI se neutraliza por acción del glutatión. Dado que la dosis recomendada para este medicamento están cercanos a los niveles de toxicidad, pueden darse episodios de intoxicación por paracetamol que puede agravarse con otros problemas hepáticos (como los producidos por alcoholismo crónico) o toma cantidades de alcohol elevadas al mismo tiempo (lo que se conoce como el síndrome de alcohol acetaminofeno). Las vías metabólicas del sulfato y la glucurónica se saturan de tal forma que una mayor cantidad paracetamol se desvía al metabolismo por el citocromo P-450 donde se produce NAPQI. Consecuentemente, los suministros hepatocelulares de glutatión pueden agotarse y el producto NAPQI puede reaccionar libremente con las membranas celulares, causando amplios daños y muerte de muchos hepatocitos. El resultado puede llegar a ser necrosis hepática aguda si se consume 70% del glutatión hepático. La N-acetilcisteína puede usarse contra la hepatotoxicidad generada ya que esta molécula es un precursor de glutatión al tiempo que reacciona directamente con NAPQI como sustituto del glutatión.

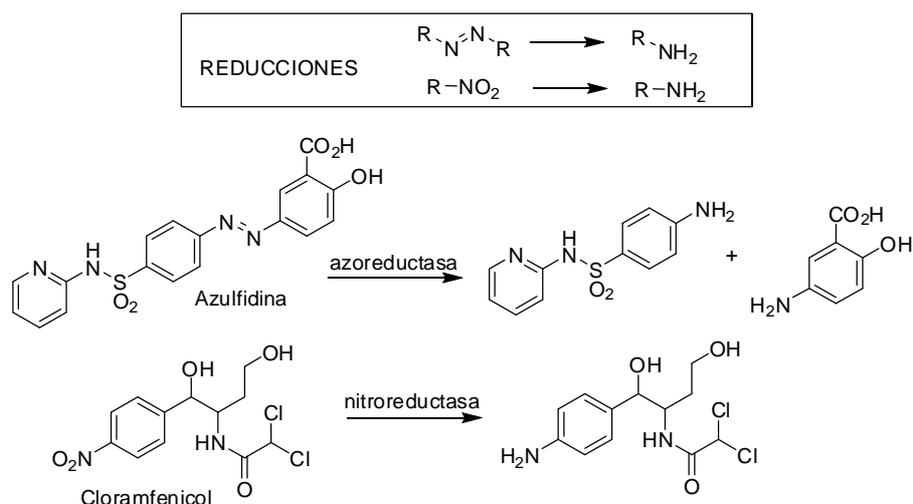


Las monooxigenasas son enzimas que hacen uso del oxígeno molecular, del que utilizan uno de los átomos para oxigenar al xenobiótico (oxidación + incorporación de oxígeno a una molécula orgánica), al tiempo que el otro átomo termina reducido a H<sub>2</sub>O. Existen dos grandes familias de oxigenasas en el hígado: las dependientes de citocromo P450 (denominadas P450, CYP) y las flavín monooxigenasas (denominadas FMO). A diferencia de las segundas, la acción de los CYP requiere de la coparticipación de una enzima auxiliar (CYP reductasa), a través de la cual fluyen los electrones necesarios para la reducción de uno de los átomos de oxígeno hacia la formación de H<sub>2</sub>O. Las flavín monooxigenasas son las encargadas de las oxidaciones a heteroátomos.

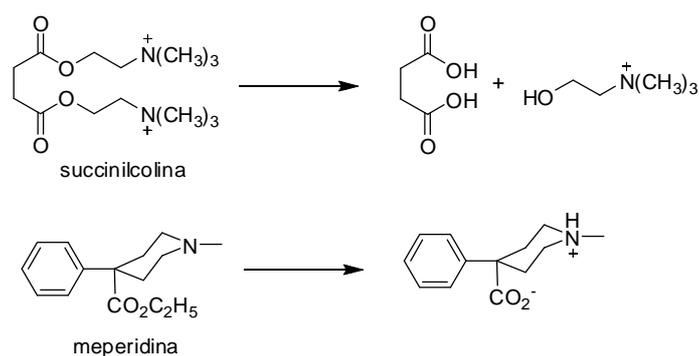




También en los microsomas hepáticos se encuentran enzimas que pueden reducir grupos funcionales como grupos *azo* y *nitro*.



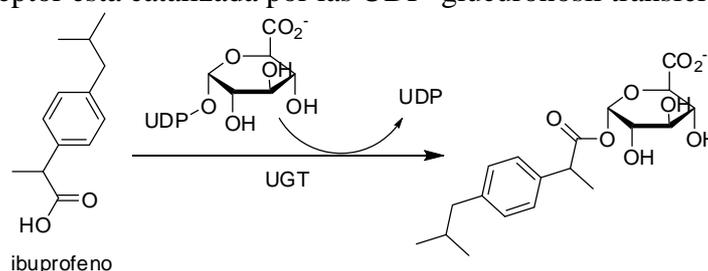
Otro grupo principal de reacciones lo forman las hidrólisis de amidas y ésteres catalizadas por enzimas de distribución más genérica en la sangre, en los microsomas hepáticos, riñones y otros tejidos. Cuando más lipofílica sea la amida o el éster más favorable es la unión con la enzima. En la mayoría de los casos, la hidrólisis da a lugar a sustancias hidrofílicas bioactivas que son eliminadas fácilmente.



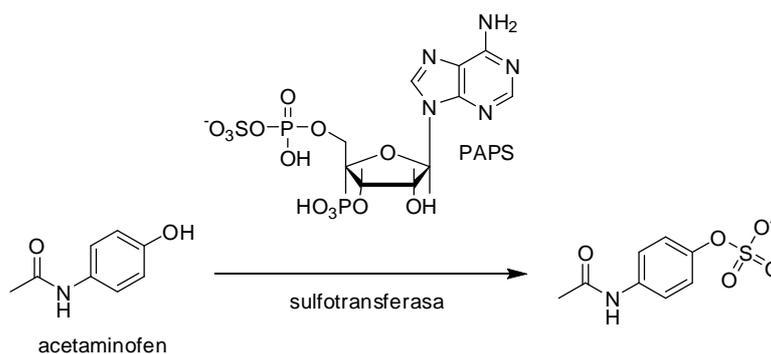
Las reacciones de conjugación representan probablemente la parte de importante de la biotransformación de xenobióticos. Estos por lo general son lipofílicos, bien absorbidos en sangre, pero difícilmente eliminados por la orina. Sólo después de la conjugación (fase 2) adquieren un aumento de la hidrofilia iónica como consecuencia de la unión con ácido glucurónico, sulfato, o glicina. Estas reacciones pueden ser precedidas por la fase I o darse al mismo tiempo. Tradicionalmente se había pensado

que la conjugación era la principal causa de la pérdida de la actividad farmacológica de un fármaco dado que las reacciones de la fase II dificultan la difusión celular y la pérdida de la actividad. Sin embargo, existen ciertos casos en los cuales se aprecia un aumento de la actividad como en el derivado morfina 6-glucurónido de la morfina que presenta mayor actividad que la morfina. Para la mayor parte de xenobioticos, la conjugación es un mecanismo de detoxificación mecanismo. Algunos compuestos, sin embargo, la forma de la fase II se ha visto que son intermediarios en procesos de carcinogénesis y reacciones alérgicas.

*Derivados glucorónidos.* La forma glucorónida de los xenobióticos son las formas más comunes de la ruta metabólica en la fase II. Muchos grupos funcionales reaccionan con el ácido glucurónico: fenoles, alcoholes, ácidos carboxílicos, y aminas. La reacción se da por la condensación directa del xenobiótico (o el metabolito fase I) con la forma activada del ácido glucurónico, UDP-ácido glucurónico (UDPGA). La reacción entre UDPGA y el aceptor está catalizada por las UDP-glucuronosil transferasas (UGT).

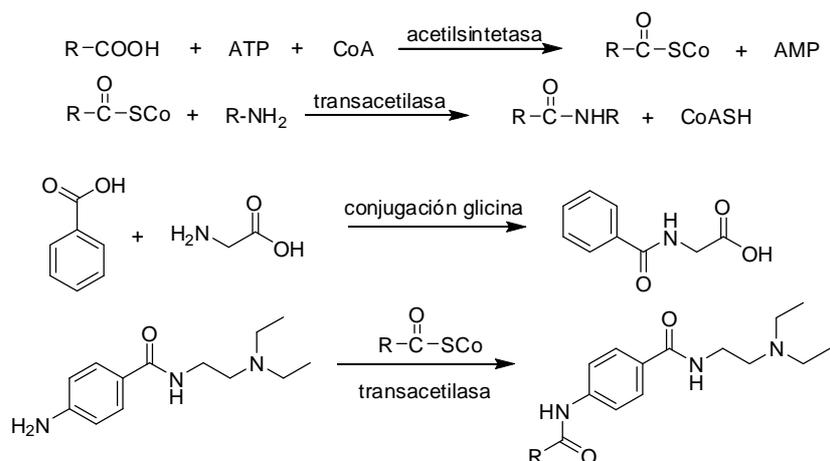


*Sulfatación.* La sulfatación es la principal reacción de biotransformación de hormonas esteroideas, neurotransmisores catecolaminas, fármacos fenólicos y otros xenobióticos. La principal consecuencia es su incremento de solubilidad en agua debido al pKa del nuevo grupo, aproximadamente entre 1 o 2 y por tanto los conjugados sulfatos están totalmente ionizados. Un xenobiótico es sulfatado por la transferencia desde un sulfato activado desde 3'-fosfoadenosina-5'-fosfosulfato (PAPS) a la molécula receptora, catalizada por sulfotransferasas; PAPS se forma enzimáticamente a partir de adenosina trifosfato (ATP) y un sulfato inorgánico.



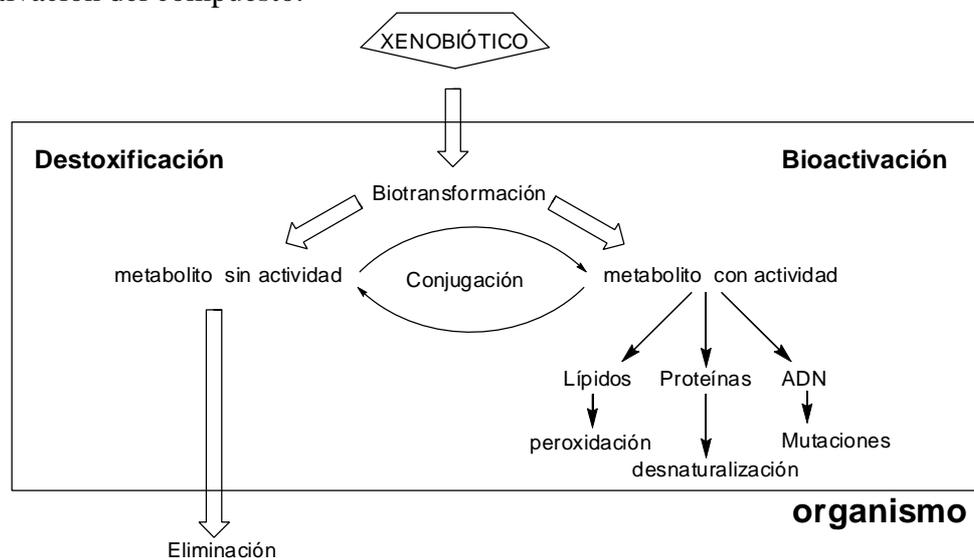
*Conjugación con Amino Ácidos.* La conjugación con amino ácido es una importante ruta metabólica en el metabolismo de xenobióticos que presentan ácidos carboxílicos antes de ser eliminados. Glicina, el amino ácido más común, forma conjugados solubles en agua con ácidos carboxílicos de aromáticos, arilalifáticos y heterociclos. Estos conjugados suelen ser menos tóxicos que sus precursores ácidos y son rápidamente excretados a través de la orina. Estas reacciones involucran una etapa de activación del

ácido al tioéster derivado mediante CoA. Ésta etapa de activación es clave para el metabolismo de lípidos así como ácido grasos de cadena larga.



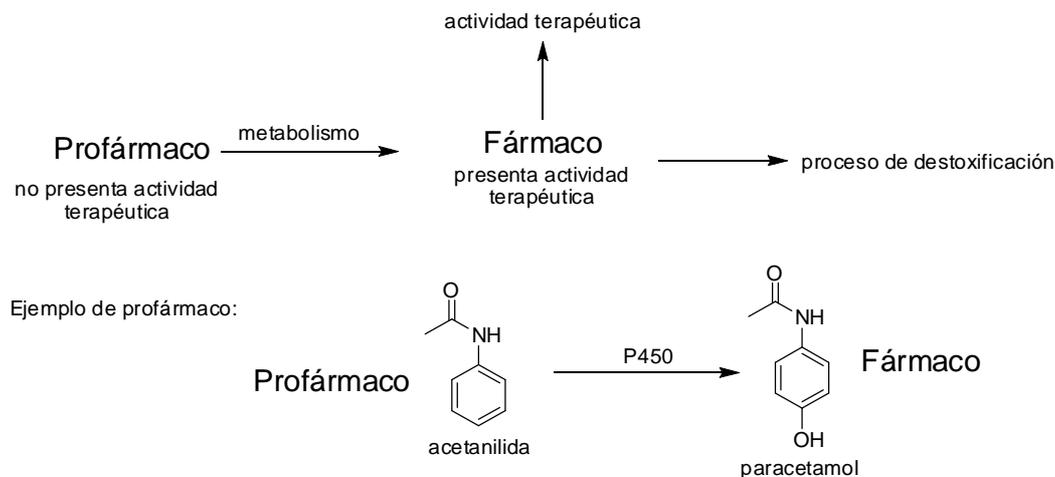
#### 4. Otros aspectos del Metabolismo de Fármacos.

Por lo general, las reacciones del metabolismo implican reacciones de biotransformación las cuales modifican los fármacos para convertirlos en moléculas más hidrosolubles y, en definitiva, más fácilmente excretables. Dichas modificaciones químicas conllevan una disminución del potencial tóxico (proceso de detoxificación). Sin embargo, hay casos en los que, como consecuencia del propio metabolismo del fármaco, se originan especies químicamente reactivas capaces de interactuar con biomoléculas de la célula. En el transcurso de las reacciones de oxidación en las que intervienen, se pueden generar intermedios electrófilos reactivos, capaces de reaccionar con nucleófilos presentes en la célula. El resultado es por tanto una reacción de bioactivación del compuesto.



Las nuevas sustancias activadas pueden provocar reacciones no deseadas de los fármacos (reacciones secundarias) que pueden ser beneficiosas (en el caso de los profármacos) o generalmente perjudiciales por ser altamente inespecíficas. Los

xenobióticos están relacionados con procesos cancerígenos por interacción con el ADN así como procesos alérgicos.



### Bibliografía utilizada

- 1) Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. ISBN: 0-683-30737-1.
- 2) Introducción a la Química Terapéutica, A. Delgado Cirilo, C. Minguillón Llombart, J. Joglar Tamargo, Ed. Díaz de Santos, 2004. ISBN: 84-7978-601-9.
- 3) Introducción a la Síntesis de Fármacos, A. Delgado, C. Minguillón, J. Joglar, Ed. Síntesis, 2002. ISBN: 84-9756-029-9.
- 4) An introduction to Medicinal Chemistry, G. L. Patrick, Ed. Oxford, 2001. ISBN: 0-19-850533-7.