

BLOQUE TEMÁTICO 8.- Profármacos

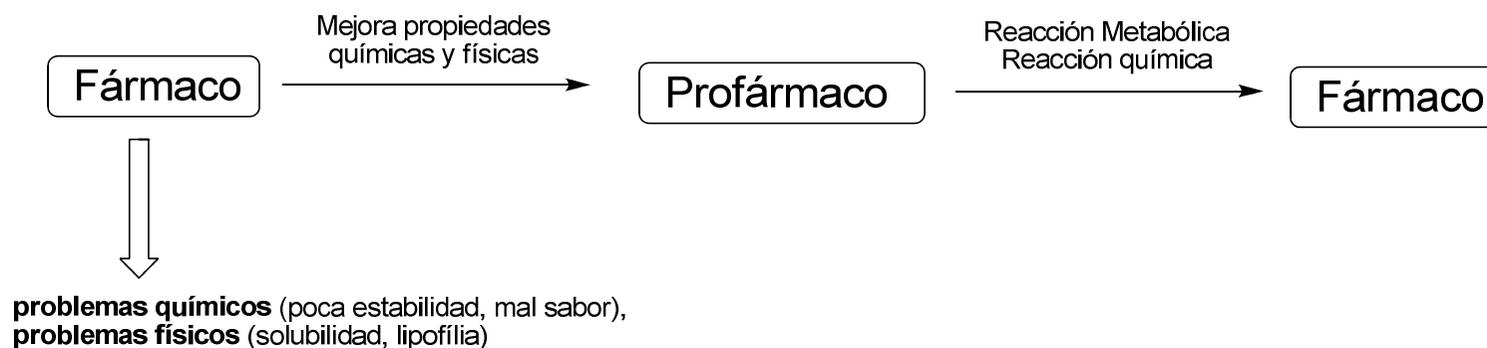
Daniel Collado Martín

Departamento de Química Orgánica

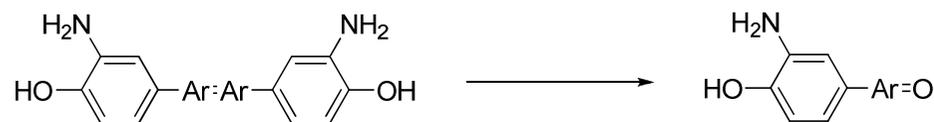
Facultad de Ciencias

Profármaco

Un **profármaco** es una especie sin actividad farmacológica la cual es metabolizada a la especie activa mediante un proceso químico o enzimático.



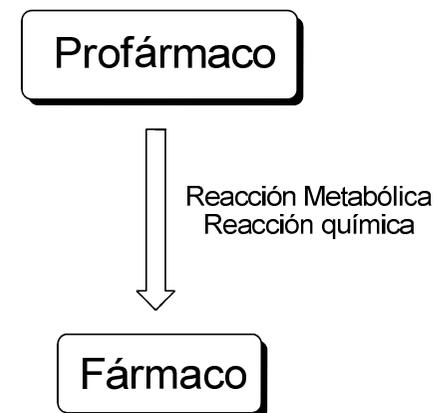
El ejemplo más temprano de profármaco es la arsfenamina usada por Ehrlich en el tratamiento de la sífilis. Posteriormente se demostró que la actividad de este compuesto frente a la enfermedad se debía al metabolito oxofenarsina.



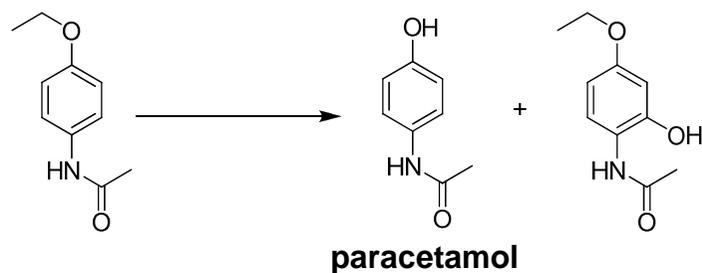
arsfenamina

Profármaco

Por ejemplo el desarrollo reciente de la terapia con sulfonamidas a partir del descubrimiento en 1935 de la actividad antibacteriana del colorante **prontosil**. La especie activa in vivo resultó ser la *p*-aminobencenosulfonamida. Esto permitió el desarrollo de un amplio rango de sulfonamidas con mayor características terapéuticas mediante la modificación química de la *p*-aminobencenosulfonamida.

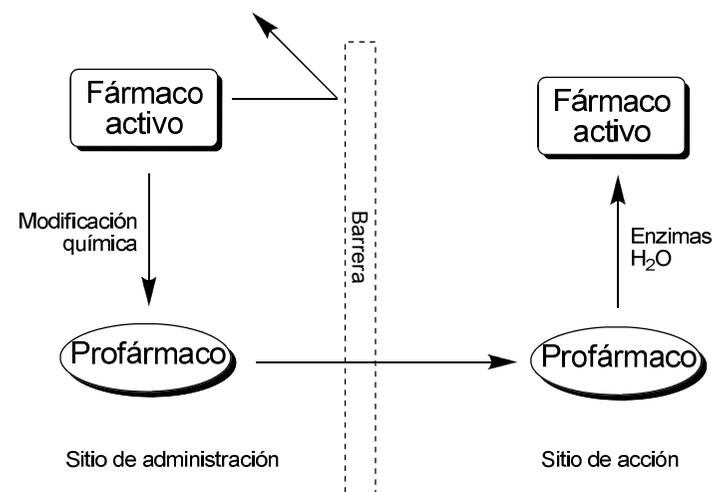


La **fenacetina**, un agente analgésico y antipirético es rápidamente metabolizado en el organismo a un metabolito activo, *N*-acetyl-*p*-aminofenol (**paracetamol**) así como en otra especie inactiva.



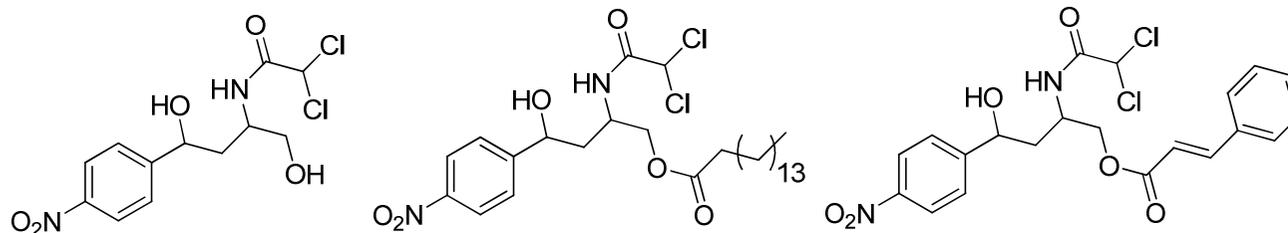
Profármaco

Los problemas farmacológicos que intentan resolverse usando profármacos incluye **sabores desagradables, irritación gástrica, dolor durante la inyección, insolubilidad y estabilidad.**



Sabor y olor desagradable

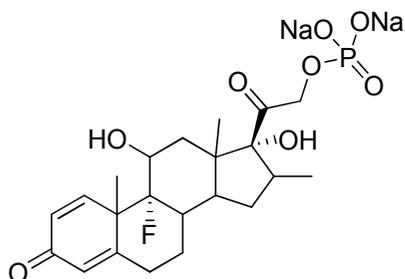
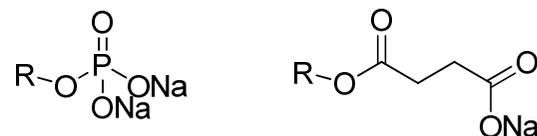
El antibiótico **cloranfenicol** es administrado para el tratamiento de la fiebre tifoidea e infecciones de salmonela. Sin embargo posee un sabor amargo intenso y es muy inestable en suspensión acuosa. Este problema puede solucionarse formulando el fármaco como éster palmítico o cinnámico sin sabor. El fármaco es liberado por las enzimas presentes en el intestino delgado.



Profármaco

Solubilidad

La formulación de compuestos insolubles representa uno de los mayores problemas en la administración parental cuando el fármaco tiende a precipitar durante la inyección. La solubilidad de estos compuestos puede aumentarse con el uso de **derivados fosfatos** o **hemi-succinimatos**. Los ésteres fosfatos son rápidamente hidrolizados mediante las fosfatasa mientras las sales hemi-succinimatos son hidrolizados con menos eficiencia debido a la presencia del centro iónico cerca del enlace éster a ser hidrolizado.

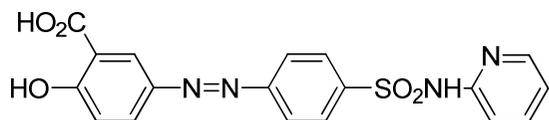


El anti-inflamatorio **dexametasona** presenta una solubilidad en agua muy baja; el éster fosfato derivado se hidroliza rápidamente ($t_{1/2} = 10\text{min}$) liberando la especie activa in vivo.

Profármaco

Estabilidad

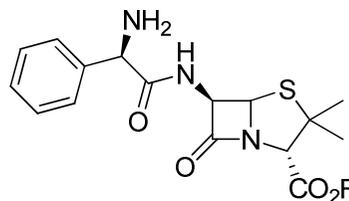
Algunos fármacos presentan una estabilidad baja cuando se almacenan durante un tiempo prolongado o se degradan rápidamente durante su administración. Este problema es especialmente importante cuando se realiza la toma mediante administración oral y el fármaco no es estable frente al ácido gástrico. Este problema puede solucionarse mediante un **protector entérico** en la formulación del medicamento que protege al fármaco del sistema digestivo o bien el uso de profármacos. En este último caso se suele usar **ésteres** (propionil, sales laurilsulfato, succinato de etilo).



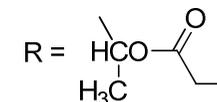
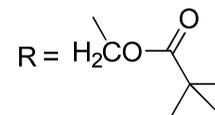
El profármaco **sulfasalizina** permite su paso hasta el colon donde es metabolizado por acción de las bacterias liberando el principio activo en el sitio de acción.

Absorción

Muchos fármacos tienen una pobre o impredecible absorción desde el tracto gastrointestinal.



R = H

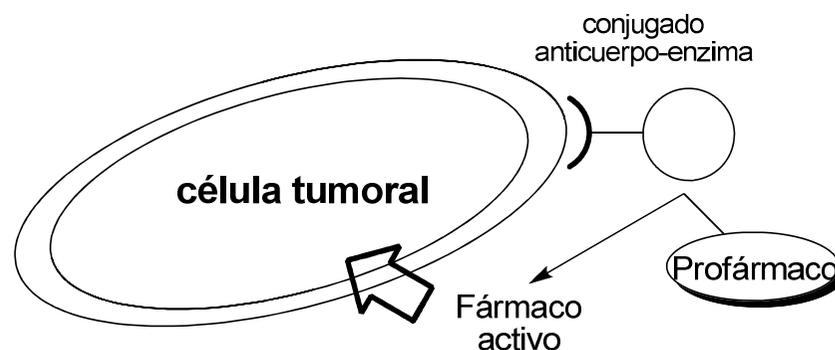


pivampicilina, bacampicilina y talampicilina

Profármaco

Inespecificidad

Avances recientes en el tratamiento quimioterápico del cáncer utilizan un anticuerpo que dirige a cierta enzima hacia una célula diana que posteriormente permite la liberación del fármaco solo en ese sitio en concreto (**terapia ADEPT**). Este anticuerpo es específico para el tumor a tratar. Su conjugación con una enzima no presente en el fluido extracelular, permite actuar como señalizador para el profármaco que al encontrarse con la enzima, libera el fármaco en el sitio específico de acción.



Esquema de acción *Adept* (Tratamiento enzimático con pro-fármaco dirigido por anticuerpos)