

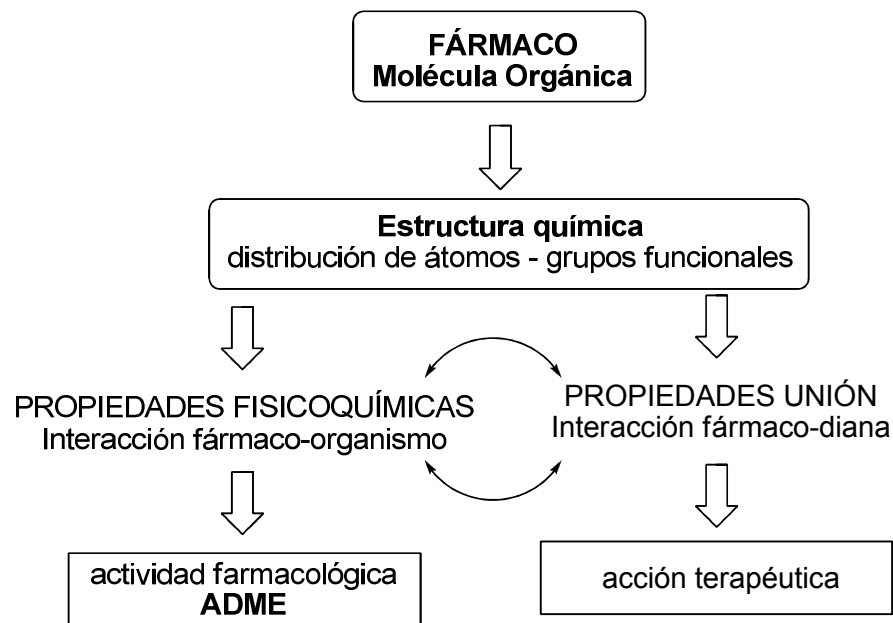
## TEMA 4.- Absorción, Transporte y Metabolismo de Fármacos

**Daniel Collado Martín**

*Departamento de Química Orgánica*

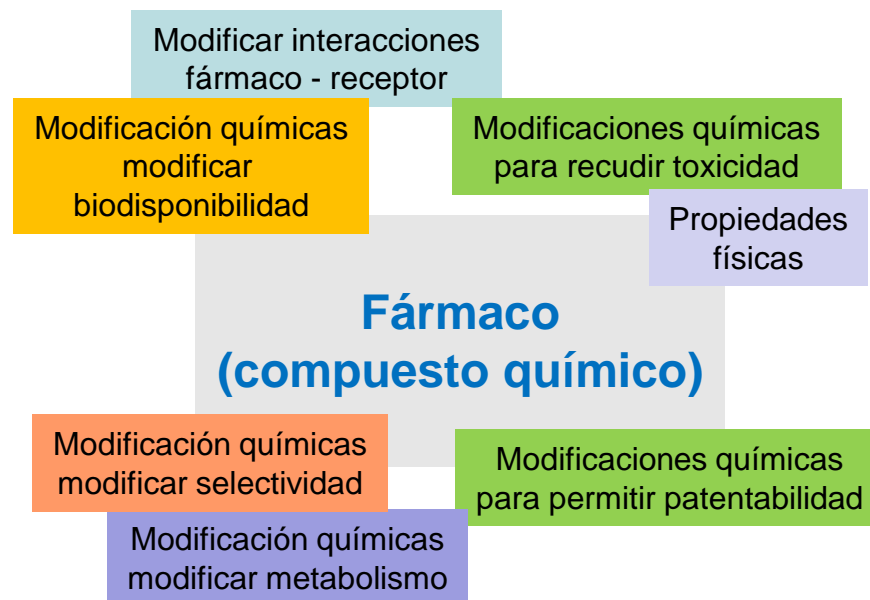
*Facultad de Ciencias*

## Relación estructura-actividad (SAR)



ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Todo fármaco es un producto químico y está formado por átomos que determinan sus propiedades físicas y químicas. Éstas a su vez determinan sus propiedades como fármaco.



### relación estructura-actividad

Los estudios químicos sobre la estructura de un compuesto permiten descubrir qué partes de la molécula son importantes en cuanto a actividad y cuales no y mejorar sus propiedades químicas para un mayor aprovechamiento como fármaco.

## Relación estructura-actividad (SAR)

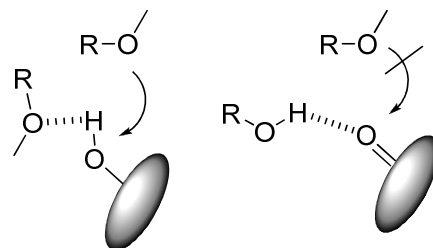
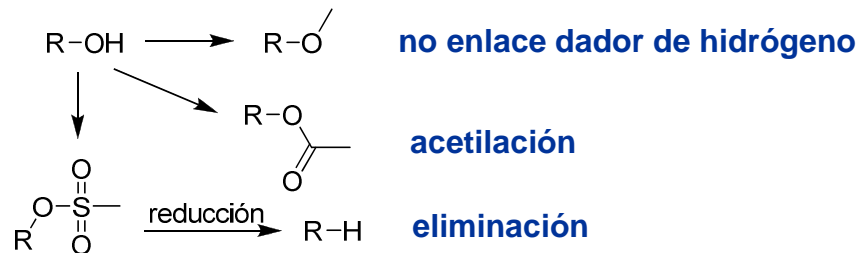
### relación estructura-actividad

A partir de una estructura conocida los estudios de la relación estructura-actividad se inician modificando o alterando un posible grupo funcional relevante

#### 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 receptor de hidrógeno. De esta forma se puede saber el tipo de enlace existente.

1. Enlace dador hidrógeno
2. Enlace aceptor hidrógeno

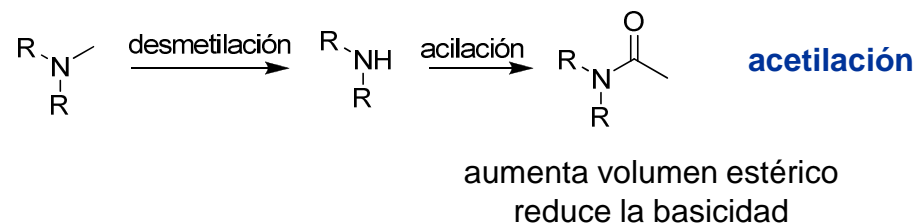


## Relación estructura-actividad (SAR)

### Grupos amina

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 cloroformatos como cloruro viniloxicarbonilo.

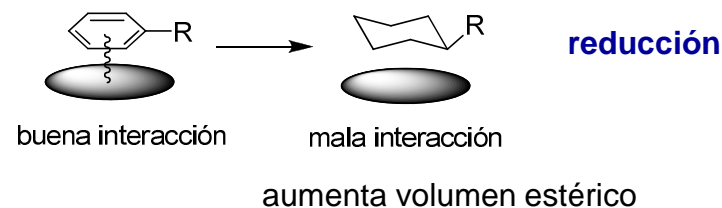
1. Enlace dador hidrógeno
2. Enlace aceptor hidrógeno
3. Enlaces iónicos



### Anillos aromáticos

Los anillos aromáticos interaccionan 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 interaccionar de forma tan eficiente.

1. Interacción apolar

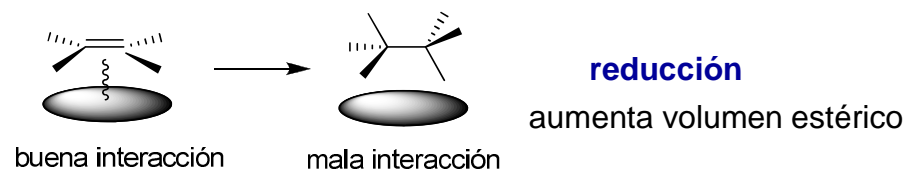


# Relación estructura-actividad (SAR)

## 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 a un grupo químico más voluminoso y tridimensional.

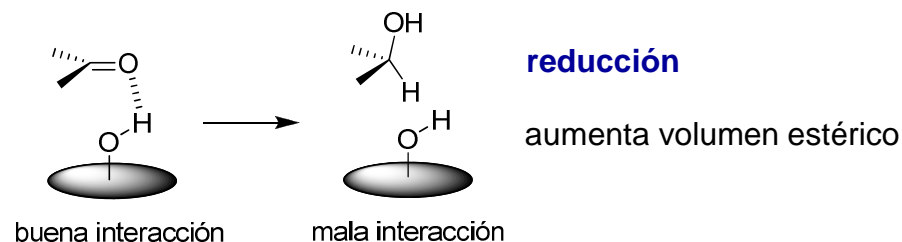
1. Interacción apolar



## 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.

1. Enlace aceptor hidrógeno
2. Interacciones dipolo-dipolo

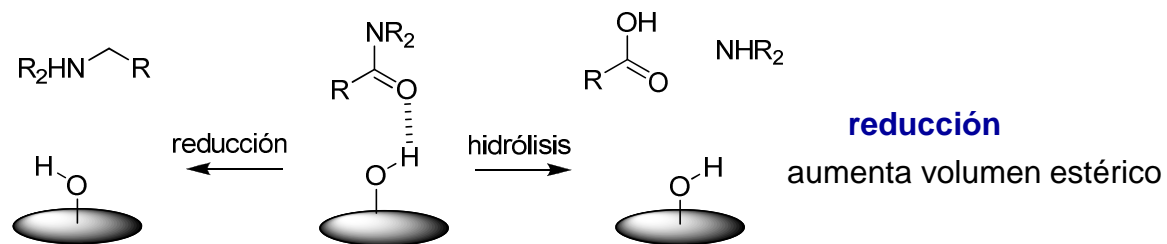


## Relación estructura-actividad (SAR)

### Amidas

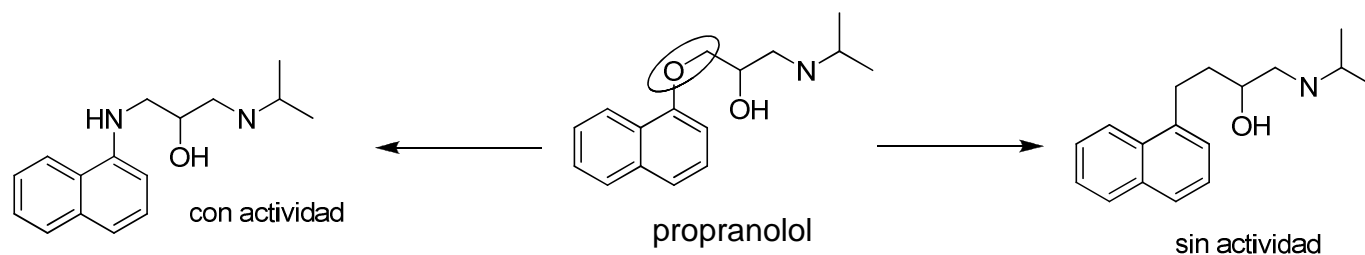
Las amidas interactúan con las proteínas fácilmente por enlace de hidrógeno. La hidrólisis de las amidas significa la destrucción de la molécula por lo que se prefiere la reducción a amina para estudiar su influencia en el fármaco.

1. Enlace dador hidrógeno
2. Enlace aceptor hidrógeno
3. Enlaces iónicos



### Isósteros

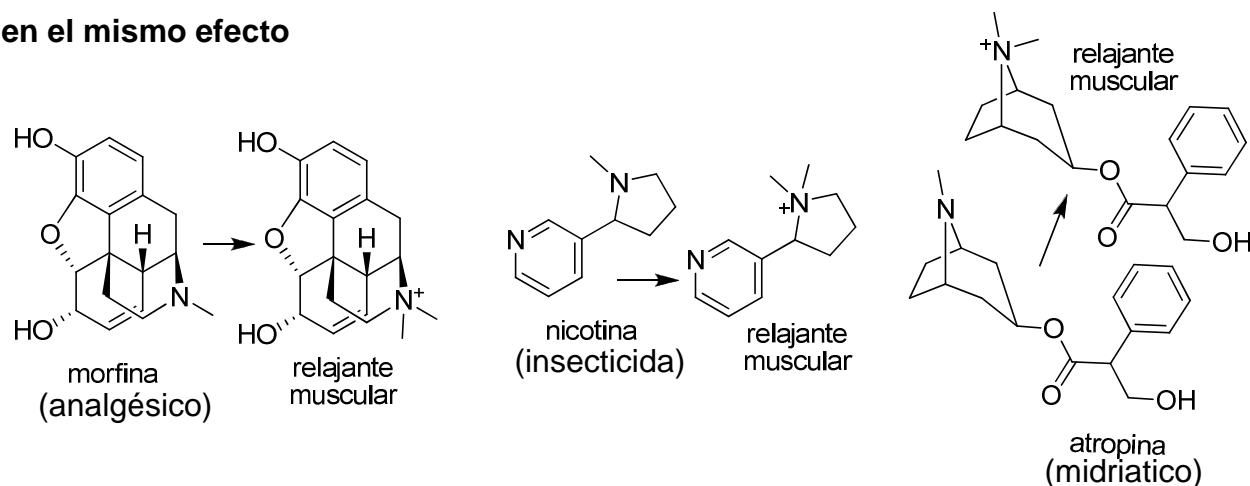
Los isósteros pueden ser utilizados para determinar si un grupo es particularmente importante. El cambio por un isótero puede que no modifica en gran medida la distribución espacial pero sí produce un efecto en la capacidad de formar enlaces. O al contrario, el cambio de un grupo OH por un SH puede no modificar el carácter electrónico pero sí 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.



## Relación estructura-actividad (SAR)



### Estructuras diferentes tienen el mismo efecto

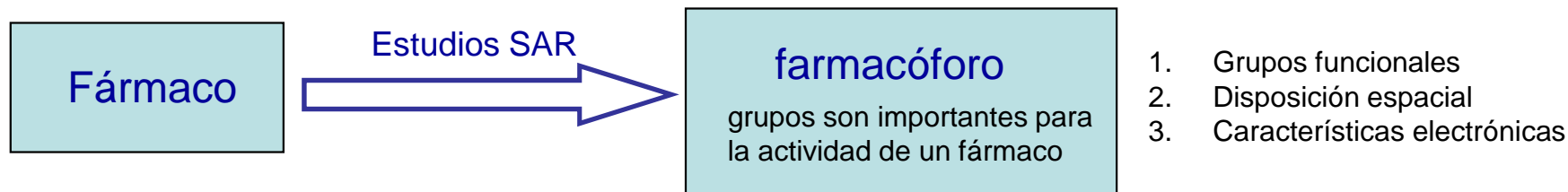


Los relajantes musculares deben contener una sal de amonio



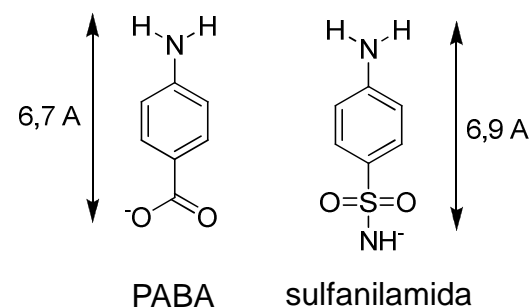
Son anticolinérgicos. Son antagonistas de los receptores de la acetilcolina.

## Relación estructura-actividad (SAR)



### Estructura y grupos funcionales similares provocan la misma interacción

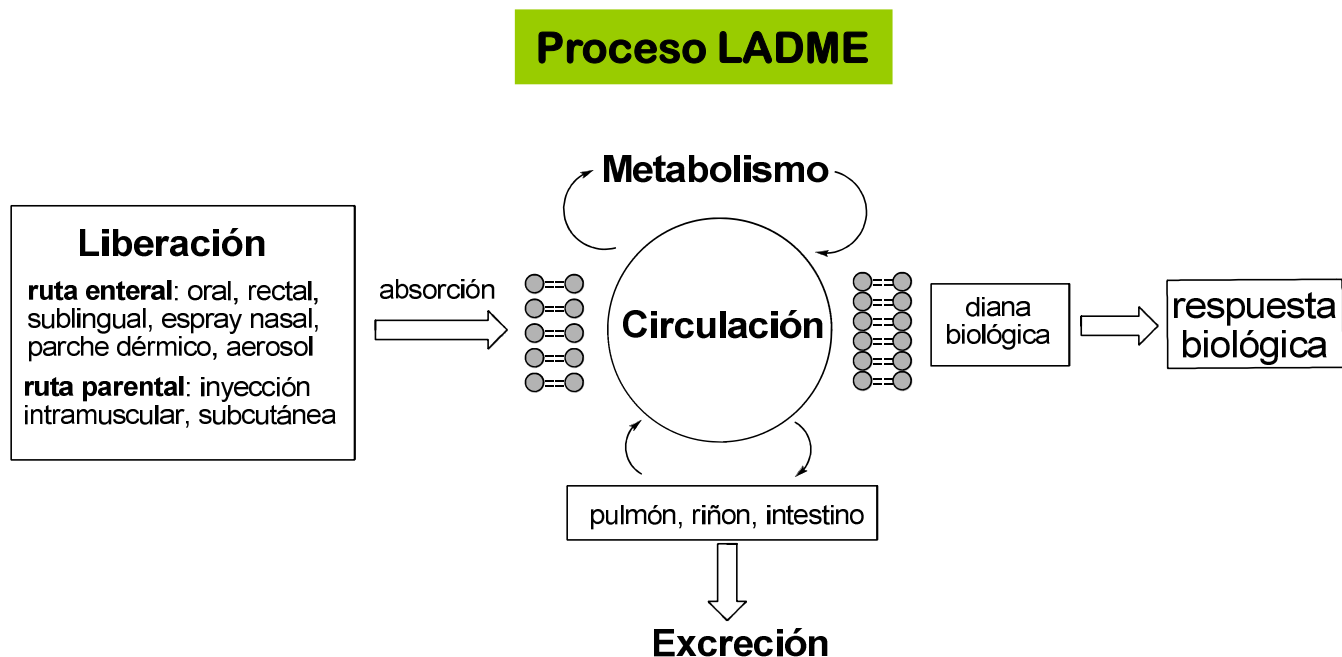
Un ejemplo de cómo distintas moléculas con grupos funcionales diferentes pueden tener similares propiedades fisicoquímicas lo encontramos en los primeros antibióticos desarrollados, las sulfanilamidas. Se encontró que PABA (ácido *para*-aminobenzoico) anulaba el efecto de las sulfanilamidas debido a que presentan propiedades electrónicas y estéricas eran similares. Ambos compuestos tienen grupos ácidos, a pH fisiológico se encuentran ionizados y tienen a la misma distancia un nitrógeno poco básico.





## 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.

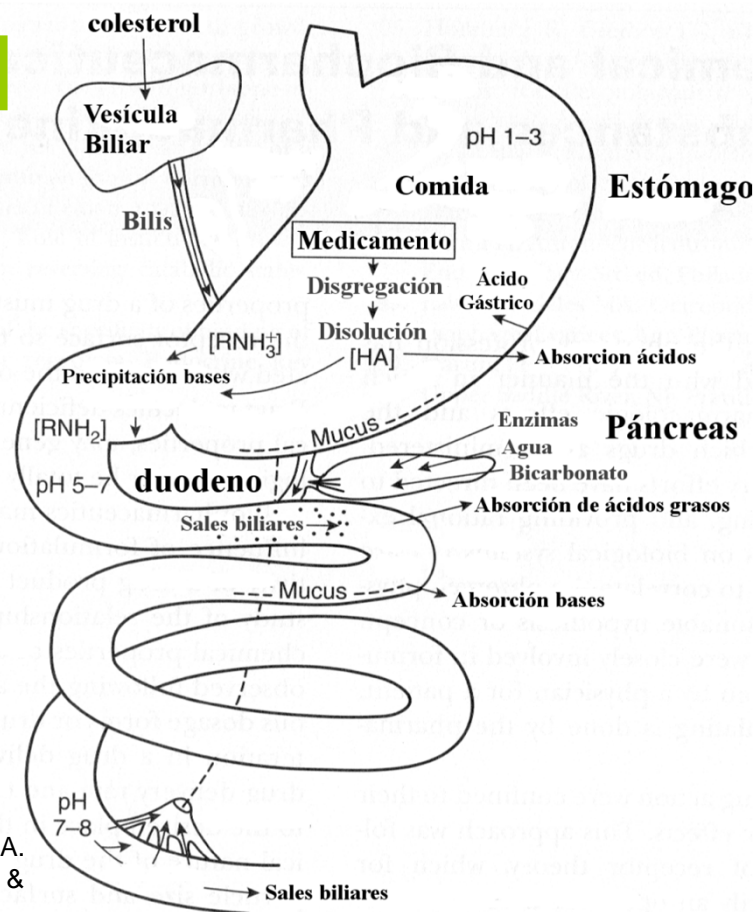
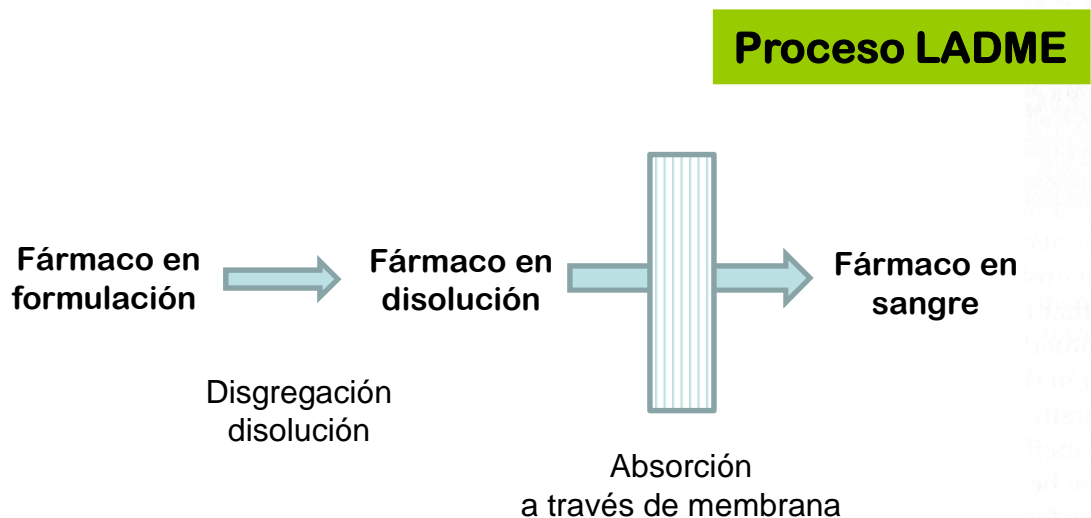


Las propiedades fisicoquímicas más importantes

1. propiedades **ácido-base** (grado de ionización, absorción a través de membranas),
2. la **solubilidad en agua** y **solubilidad en lípidos** (grado de absorción, distribución o velocidad de eliminación).

# 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.



Fuente: Principles of Medicinal Chemistry, D. A. Williams, T. L. Lemke, Ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002

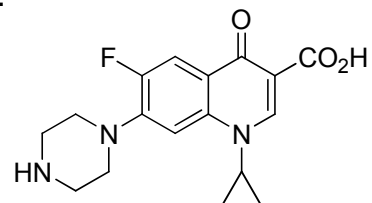
# Propiedades fisicoquímicas de los fármacos

## 1. Propiedades ácido-base

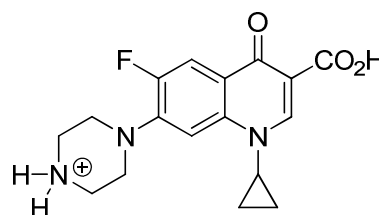
El grado de ionización en función del pH del medio viene dado por la ecuación de Henderson-Hassalbach:

$$pKa = pH + \log \frac{[acido]}{[base]}$$

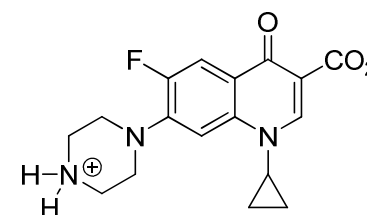
Los fármacos pueden tener grupos funcionales con propiedades ácidas o básicas. En medios ácidos o básicos, los fármacos se convierten en sus formas ionizadas que facilitan su solubilidad en agua. El grado de ionización dependerá del pH del medio en el cual se encuentre que no es homogéneo en el organismo.



ciprofloxacina



Estómago pH 1.0 - 3.5



Duodeno pH 4.0

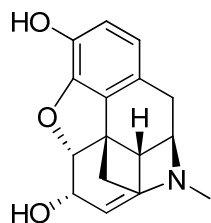
Las formas iónicas favorecen la solubilidad en agua.

Las formas iónicas no favorecen el paso a través de la membrana celular

# Propiedades fisicoquímicas de los fármacos

## 2. Solubilidad en agua-lípidos

un compuesto «soluble en agua» cuando pueden alcanzarse concentraciones del 35% a pH neutro



**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

**Cada carga en una molécula (catiónica o aniónica) contribuye al solubilizar entre 20-30 carbonos.**

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.

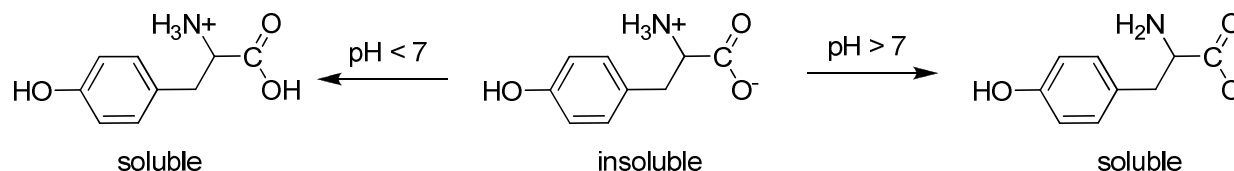
### Potencial disolvente de grupos funcionales

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

## Propiedades fisicoquímicas de los fármacos

### 2. Solubilidad en agua-lípidos

El aminoácido tirosina (un grupo fenol, un grupo carboxilato y un grupo amina) tiene una «potencia disolvente» del orden de 10 átomos de carbono, eso indica soluble. 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.



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:

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

P < 1 más soluble en agua

P > 1 más soluble en lípidos

# Propiedades fisicoquímicas de los fármacos

## 2. Solubilidad en agua-lípidos

Otro método para predecir la solubilidad en agua implica el cálculo aproximado de logP a partir de datos de participación de fragmentos orgánicos en la solubilidad total de una molécula.

$$\text{Log P} = \sum \pi (\text{fragmentos})$$

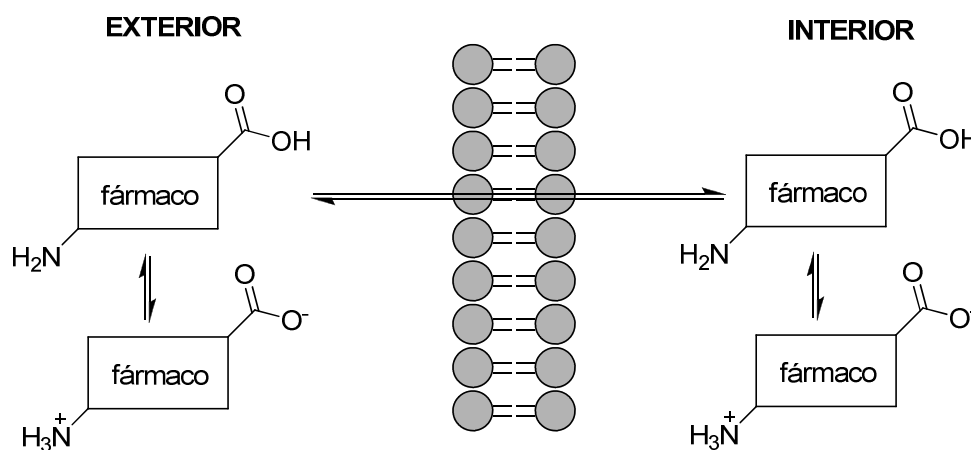
### Valores Hidrofilico-lipofilico ( $\pi$ V) de fragmentos Orgánicos

C (alifático)	+0.5
Fenilo	+2.0
Cl	+0.5
O <sub>2</sub> NO (nitrato ester)	+0.2
Enlace hidrógeno intramolecular	+0.65
S	0.0
O=C-O (carboxílico)	-0.7
O=C-N (amida, imida)	-0.7
O (hydroxyl, phenol, ether)	-1.0
N (amine)	-1.0
NO <sub>2</sub> (alifático)	-0.85
NO <sub>2</sub> (aromatico)	-0.28

## Propiedades fisicoquímicas de los fármacos

### 2. Solubilidad en agua-lípidos

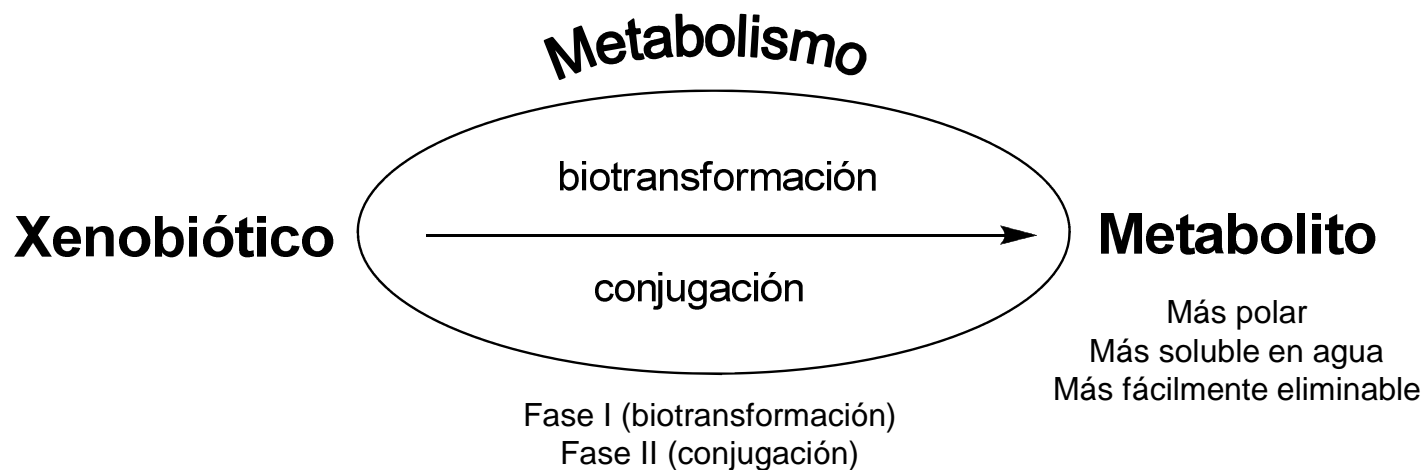
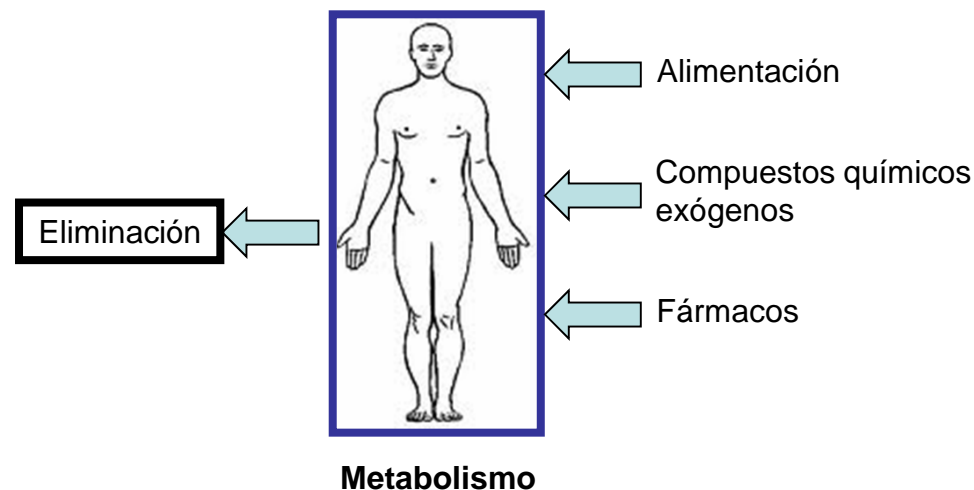
En los fármacos ionizables, el paso a través de las membranas lipídicas está condicionado por su grado de ionización. En los fármacos capaces de establecer un equilibrio ácido-base por protonación o desprotonación, sólo la fracción de fármaco no ionizado, más liposoluble, es capaz de difundir pasivamente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



## Metabolismo de Xenobióticos

Los humanos están expuestos a lo largo de su vida a una gran variedad de compuestos químicos exógenos y fármacos que pueden afectar a su salud. En general, estos compuestos son denominados **xenobióticos**.

La palabra **xenobiótico** deriva del griego "xeno" ("extraño") y "bio" ("vida"). Se aplica a los compuestos cuya estructura química no se dan en los seres vivos debido a que son compuestos sintetizados por el hombre





## *Metabolismo de Xenobióticos*

### **Fase I.- Biotransformación**

Reacciones de modificación de grupos funcionales presentes o introducción de nuevos grupos funcionales aumentando la polaridad de los xenobióticos.

incluye reacciones de:

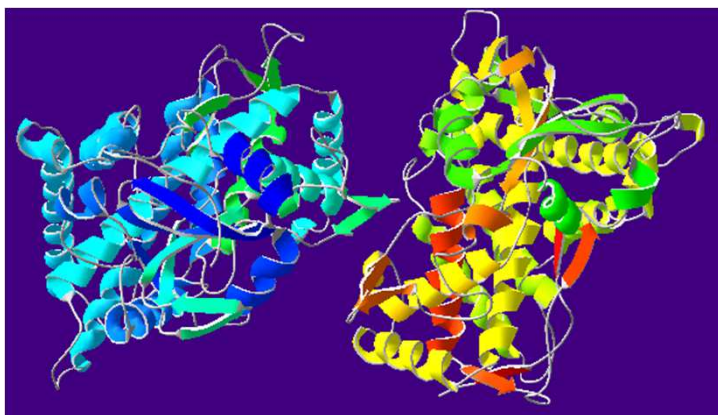
1. oxidación
2. reducción
3. hidrólisis

# Metabolismo de Xenobióticos

## Fase I.- Biotransformación - oxidación

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:

1. las dependientes de citocromo P450 (denominadas P450, CYP)
2. las flavín monooxigenasas (denominadas FMO)



Citocromo P450 Oxidasa. Fuente:  
<http://es.wikipedia.org/wiki/>

Las oxidaciones se dan via radicalaria preferentemente:

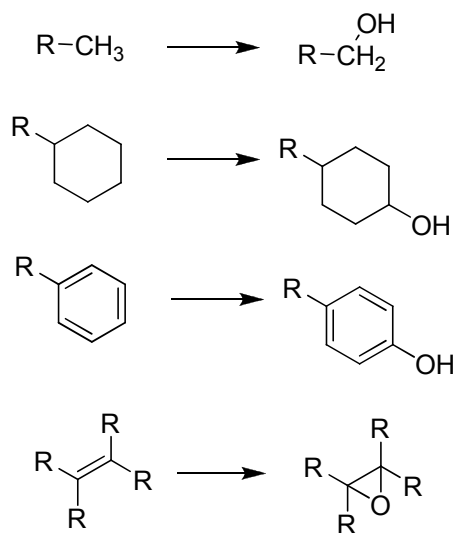
1. en las cadenas laterales más expuestas
2. preferentemente en posiciones estabilizadas
3. posiciones bencílicas
4. α un carbonilo,
5. α un doble enlace
6. En ciclos no aromáticos con heteroátomos se da la oxidación en posiciones vecinas a estos heteroátomos.

# Metabolismo de Xenobióticos

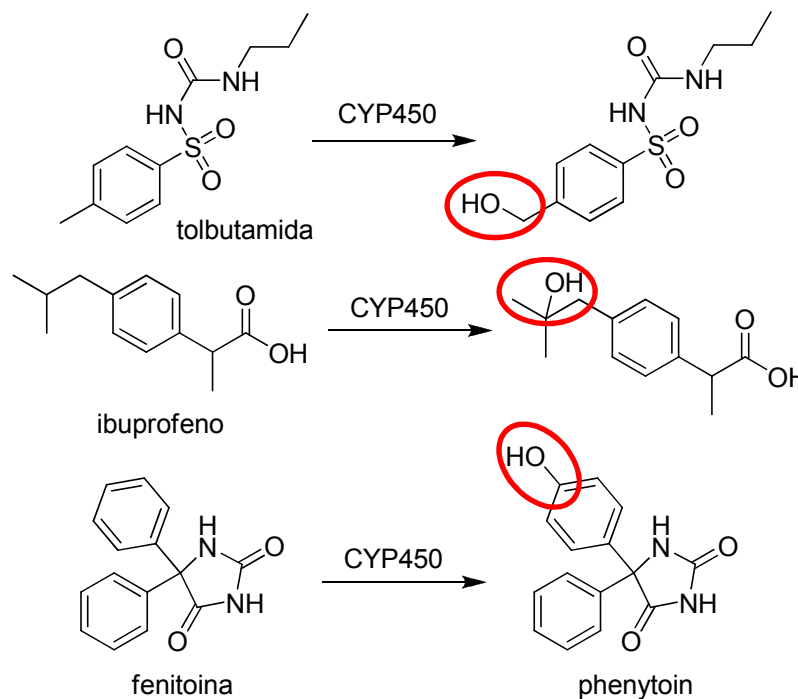
## Fase I.- Biotransformación - oxidación

dependientes de citocromo P450. Hígado.

### OXIDACIONES



### hidroxilaciones

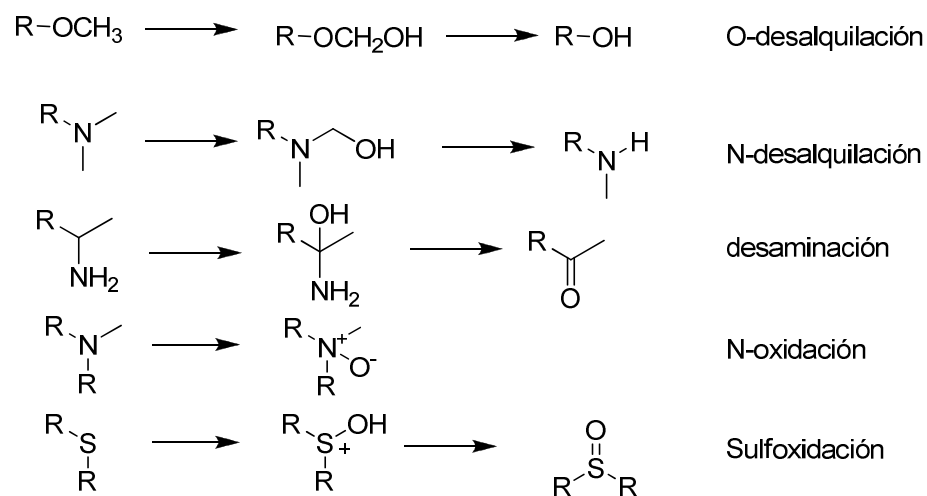


# Metabolismo de Xenobióticos

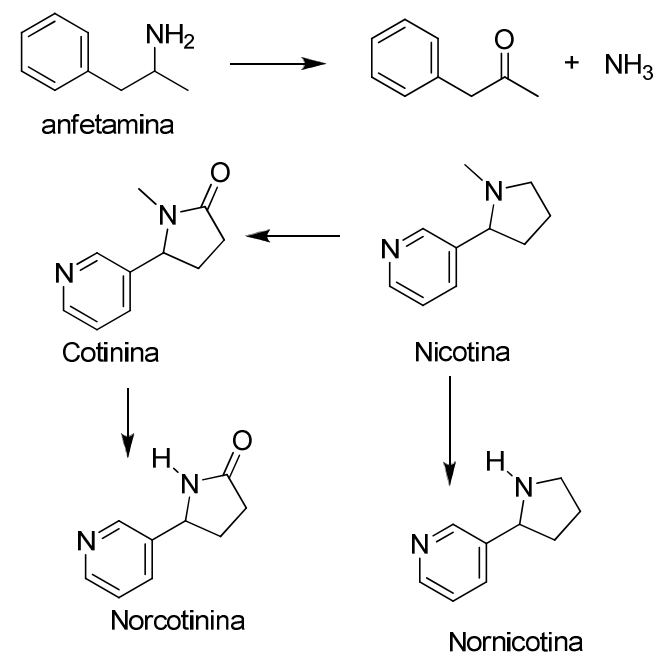
## Fase I.- Biotransformación - oxidación

flavín monooxigenasas. Hígado.

### OXIDACIONES HETEROÁTOMOS



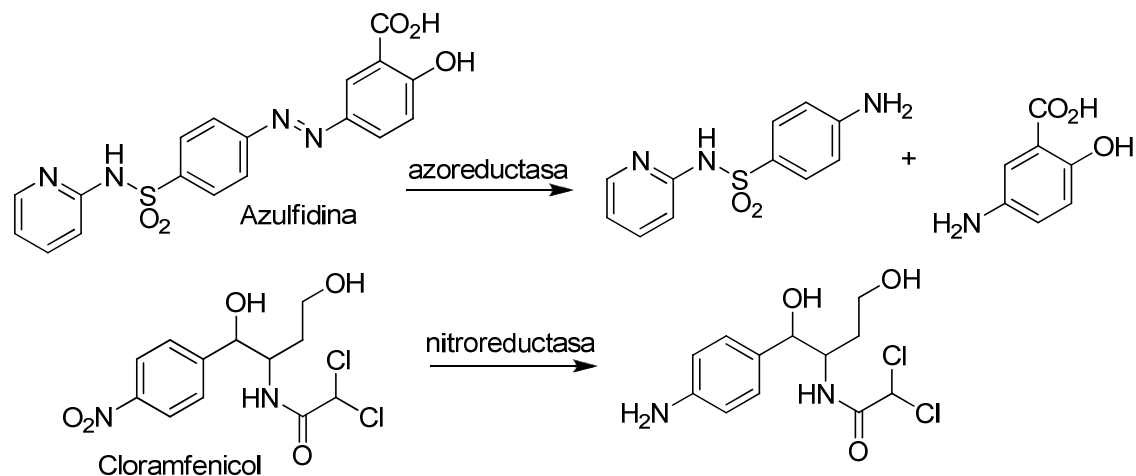
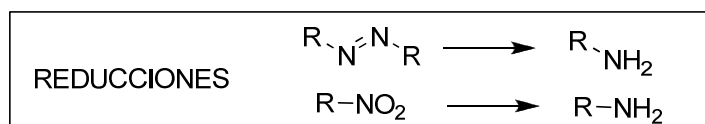
En las dealquillaciones se produce  $CH_2O$  como subproducto



# Metabolismo de Xenobióticos

## Fase I.- Biotransformación - reducción

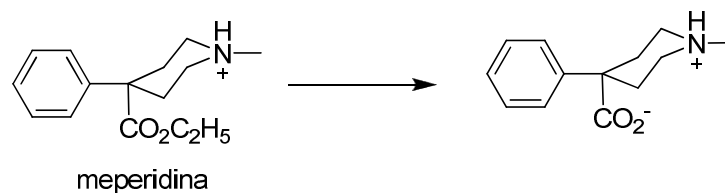
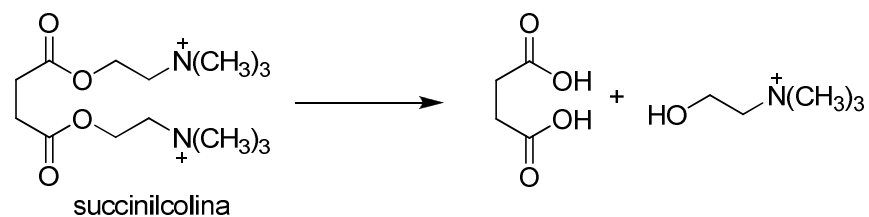
Azoreductasa, nitroreductasa. Microsomas hepáticos



# Metabolismo de Xenobióticos

## Fase I.- Biotransformación - hidrólisis

microsomas hepáticos, riñones y otros tejidos



## Metabolismo de Xenobióticos

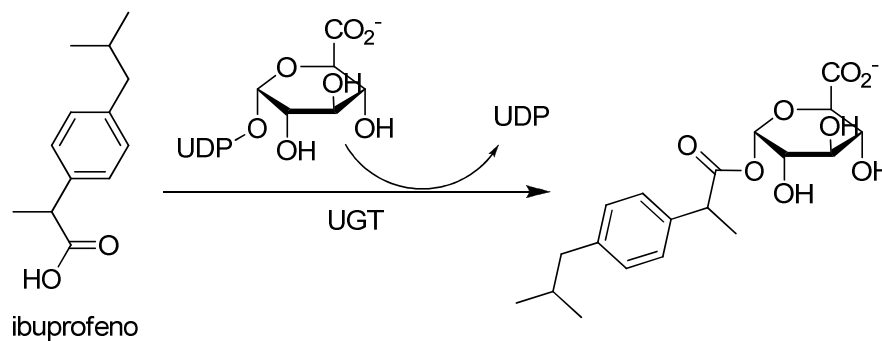
### Fase II.- Conjugación

Los metabolitos de la fase I adquieren un aumento de la hidrofilia iónica como consecuencia de la unión con **ácido glucurónico**, **sulfato**, o **glicina**.

*Derivados glucorónidos.*

Grupos funcionales: fenoles, alcoholes, ácidos carboxílicos, y aminas.

La forma glucorónida de los xenobióticos son las formas más comunes de la ruta metabólica en la fase II. 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).



# Metabolismo de Xenobióticos

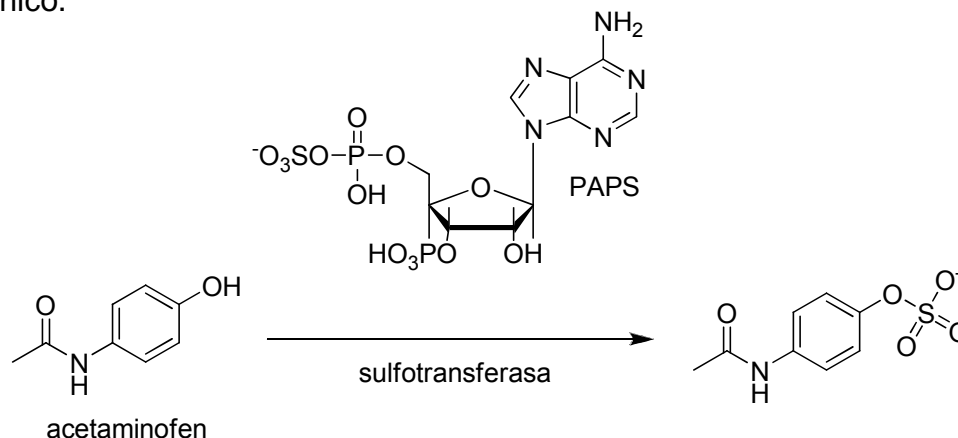
## Fase II.- Conjugación

Los metabolitos de la fase I adquieren un aumento de la hidrofilia iónica como consecuencia de la unión con **ácido glucurónico**, **sulfato**, o **glicina**.

*Sulfatación.*

Grupos funcionales: fenoles, alcoholes.

La sulfatación es la principal reacción de biotransformación que conlleva un incremento de la 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.





# Metabolismo de Xenobióticos

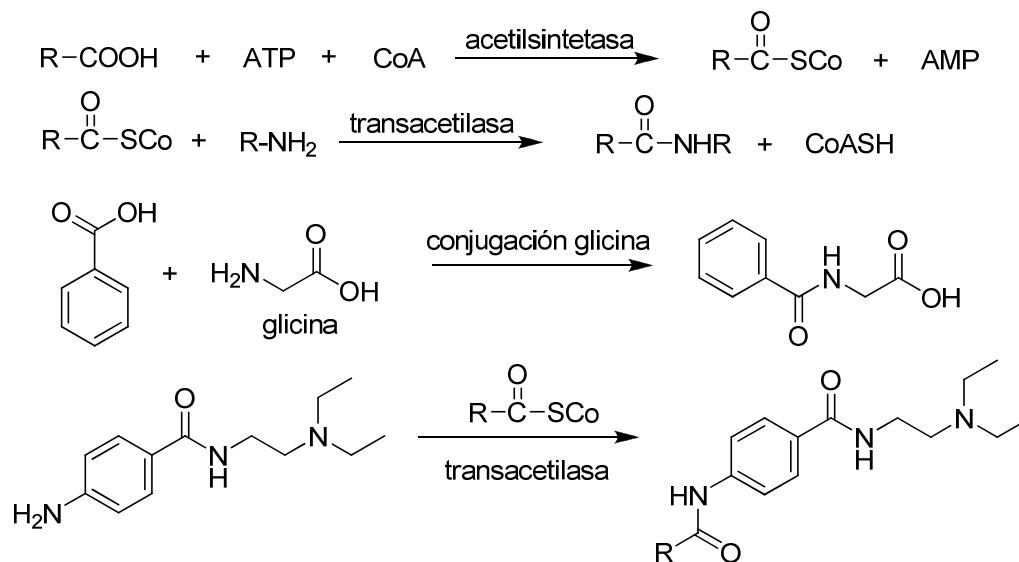
## Fase II.- Conjugación

Los metabolitos de la fase I adquieren un aumento de la hidrofilia iónica como consecuencia de la unión con **ácido glucurónico**, **sulfato**, o **glicina**.

*Conjugación con aminoácidos.*

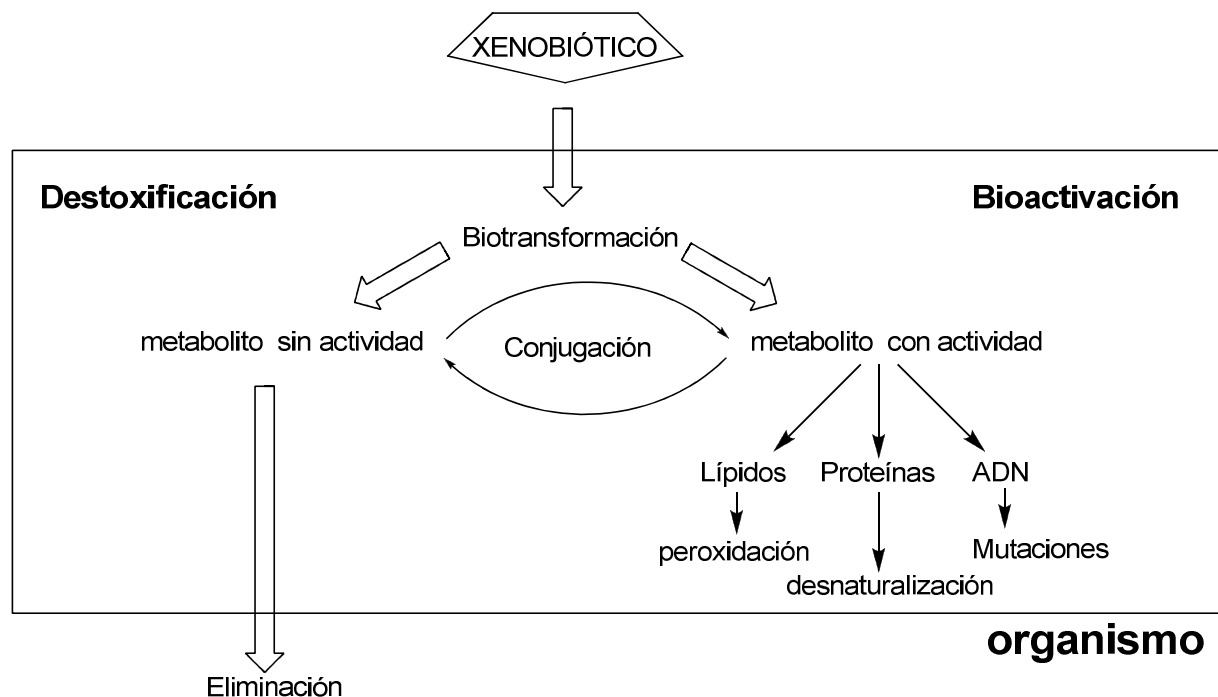
Grupos funcionales: aminas, ácidos carboxílicos.

Glicina, el amino ácido mas común, forma conjugados solubles en agua con ácido carboxílicos de aromáticos, arilalifáticos y heterociclos. 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.



## Metabolismo de Xenobióticos

Las biotransformaciones modifican los fármacos para convertirlos en moléculas más hidrosolubles y, en definitiva, más fácilmente excretables (**proceso de detoxificación**).



Las nuevas sustancias pueden ser bioactivas y 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.