

# TEMA 8.- Profármacos

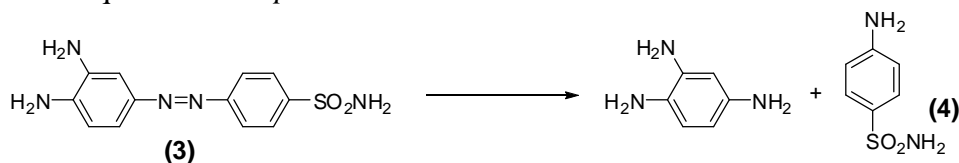
*Conceptos generales. Aplicación de Profármacos.*

## 1. Conceptos generales

Aunque las compañías farmacéuticas tienden al desarrollo de nuevas estructuras químicas usando procesos lógicos y racionales, en algunos de estas estructuras químicas resultan ser fármacos poco útiles debido a interacciones impredecibles con los sistemas biológicos que reducen la eficacia terapéutica y en muchos casos provoca una toxicidad indeseada. Una aproximación alternativa para evitar las propiedades físicas y químicas no deseadas de estructuras químicas conocidas es usando el diseño de *profármacos*.

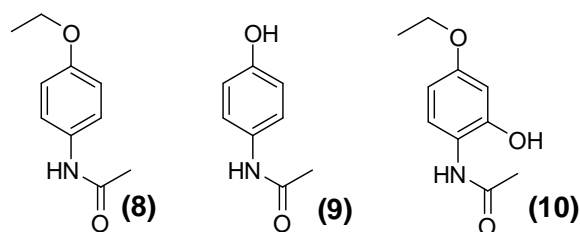
Un profármaco es una especie sin actividad farmacológica la cual es metabolizada a la especie activa mediante un proceso químico o enzimático. Algunos de los primeros fármacos eran en realidad especies profármacos que una vez introducidos en el organismo generaban el metabolito activo. En muchos casos este último era menos tóxico y poseía menos efectos secundarios que el profármaco inicial. El ejemplo más temprano de profármaco es la arsfenamina (1) 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 (2).

Otros descubrimientos similares permitieron el desarrollo de nuevas clases de fármacos. Por ejemplo, el desarrollo de las sulfonamidas a partir del descubrimiento por Domagk en 1935 de la actividad antibacteriana del colorante prontosil. La especie activa in vivo resultó ser la *p*-aminobencenosulfonamida (4). Esto permitió el desarrollo de un amplio rango de sulfonamidas con mejores características terapéuticas mediante la modificación química de la *p*-aminobencenosulfonamida.



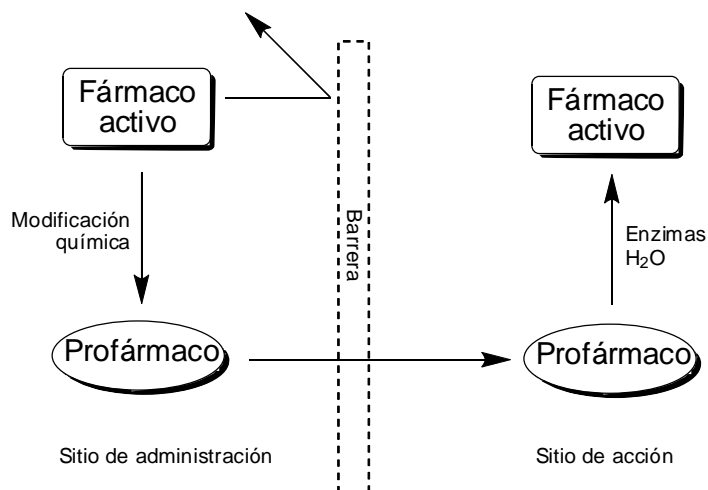
A partir del estudio del metabolismo del medicamento ansiolítico Noctec® (hidrato de cloral, 5), se descubrió que la especie activa era el tricloroetanol (6). Esto permitió el uso del ácido tricloroetanol fosfato (7) para pacientes en los cuales el hidrato de cloral producía sabor desagradable o irritación gástrica.

La fenacetina (8) utilizado como analgésico y antipirético es rápidamente metabolizado en el organismo a un metabolito activo, *N*-acetyl-*p*-aminofenol (paracetamol, 9) así como en otra especie inactiva (10).



El paracetamol ha remplazado a la fenacetina dado que ésta carece de los efectos tóxicos asociados a la fenacetina, sin embargo, puede ocurrir una necrosis hepática cuando se produce una sobredosis por paracetamol dado que la el mecanismo de biotransformación se satura, produciéndose un metabolito muy reactivo que se une irreversiblemente con el tejido hepático.

Los profármacos generalmente están compuestos de dos partes en las cuales el compuesto activo está unido a una molécula inerte. Esta unión debe ser lo suficientemente estable para poder formar el medicamento pero permitir la ruptura mediante un proceso químico o enzimático en un periodo de tiempo adecuado. Después de la administración o absorción del profármaco, el fármaco es liberado mediante hidrólisis enzimática en el hígado o en el intestino o simplemente hidrolizado aunque procesos de reducción también son utilizados. Los profármacos son usados comúnmente para superar barreras biológicas o farmacológicas entre el lugar de administración y el sitio de acción.



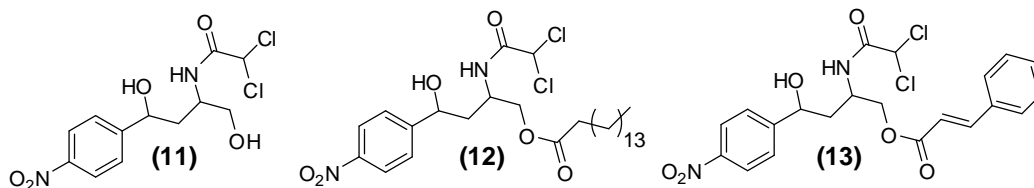
## 2. Aplicación de Profármacos

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

### *Sabor y olor desagradable*

Sabores y olores desagradables son a menudo los principales problemas. El antibiótico cloranfenicol (11) es administrado para el tratamiento de la fiebre tifoidea e infecciones

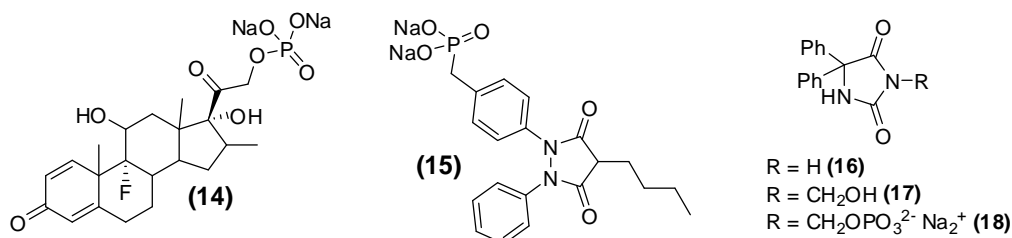
de salmonela. Sin embargo posee un sabor amargo intenso y es muy inestable en suspensión acuosa. Este problema puede solucionarse formulando el fármaco como éster palmítico o cinnámico sin sabor. El fármaco es liberado por las enzimas presentes en el intestino delgado.



### 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 fosfatasas 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 (presenta una vida media de tan solo diez minutos) liberando la especie activa *in vivo* (14).



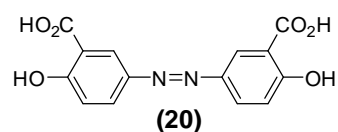
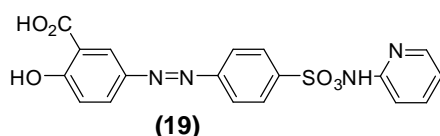
El éster fosfato de oxifenbutazona (15) utilizado como agente antiinflamatorio proporciona un nivel más alto en sangre del fármaco en administración oral o intramuscular que la toma de la misma dosis del fármaco. En el caso de la fenitoína (16), la dificultad de introducir directamente un éster requiere una etapa intermedia. El profármaco se sintetiza a partir de la reacción del fármaco con un exceso de formaldehído para dar el intermedio 3-hidroxi metilo que es inestable en ausencia del exceso de formaldehído. La conversión en el éster fosfato proporciona el profármaco soluble en agua que es metabolizado *in vivo* rápidamente (tiempo de vida media de tan solo dos segundos a 37°C y pH=7.4) mediante las fosfatasas a fenitoína.

### 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).

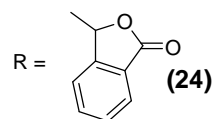
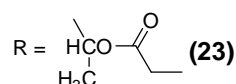
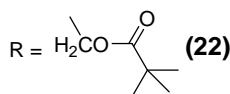
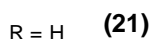
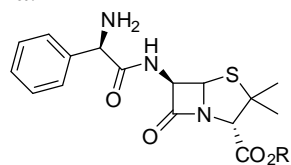
El ácido 5-aminosalicílico (mesalazina) es usado en el tratamiento de colitis ulcerosa. No puede ser administrado directamente debido a que es inestable al ácido gástrico y por su sitio de acción no debe ser absorbido en el intestino delgado. La unión covalente entre la mesalazina para dar el profármaco sulfasalizina (19) permite su paso hasta el colon donde es metabolizado por acción de las bacterias liberando el principio activo en el sitio de acción. Sin embargo, el subproducto formado (la sulfapiridina) es responsable de la mayoría de los efectos secundarios atribuible a este profármaco.



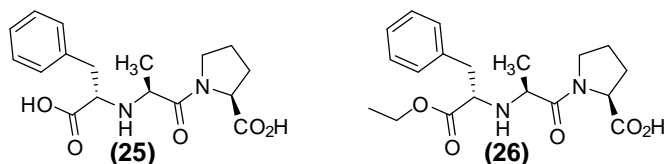
Una alternativa es la osalazina (20) formado por la unión de dos moléculas de ácido 5-aminosalicílico. La reducción del grupo azo por la microflora bacteriana presente en el colon libera dos moléculas de principio activo. Más recientemente se han desarrollado profármacos macromoleculares que reduzcan la inestabilidad y los indeseables efectos durante la toma del medicamento. Por ejemplo, ácido 5-aminosalicílico se ha unido a un polímero sulfonamidoetileno que reduce los efectos secundarios de sulfasalazina y es por tanto mejor tolerado por pacientes alérgicos o intolerantes a este fármaco.

### Absorción

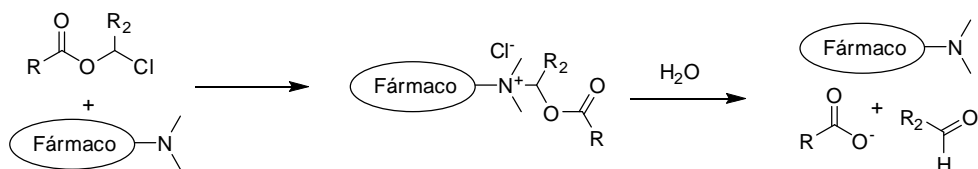
Muchos fármacos tienen una pobre o impredecible absorción desde el tracto gastrointestinal. Muchas penicilinas no son absorbidas eficientemente cuando se administran vía oral y sus ésteres lipofílicos han sido usados para mejorar su adsorción. Sin embargo, los ésteres alifáticos de las penicilinas no son activo in vivo y necesitan ser liberadas. Ampicilina es un antibiótico de amplio espectro y es absorbida oralmente de manera eficiente como profármaco inactivo, pivampicilina, bacampicilina y talampicilina.



En otro ejemplo, los efectos antihipertensivos en la administración oral del inhibidor enzimático enalaprilat pueden mejorarse mediante la conversión al profármaco enalapril. En su forma activa menos del 12% es absorbido mientras que el derivado inactivo presenta absorciones entre 50% y 75%. Es posible pasar de una forma a otra in vivo mediante hidrólisis en el hígado.



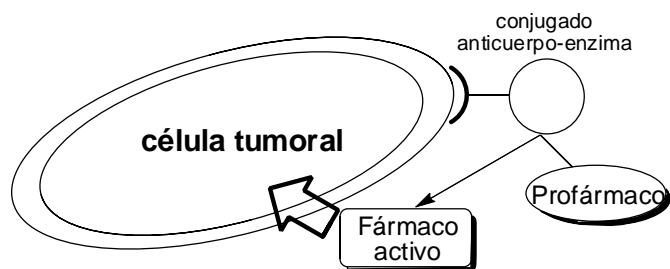
Estudio con animales han demostrado que la absorción oral de ciertos fármacos básicos puede incrementarse mediante el uso de sales cuaternarias blandas. Estas sales cuaternarias se forman mediante la reacción entre el grupo amino del fármaco y  $\alpha$ -clorometilesteres. La sal formada es blanda en cuanto que se hidroliza con facilidad recuperándose el fármaco.



Esta metodología ha sido usada para mejorar la biodisponibilidad de pilocarpina en administración ocular. Pilocarpina es rápidamente drenada desde el ojo produciendo un efecto muy limitado. La sal cuaternaria tiene una cadena lateral lipofílica que mejora la absorción y prolonga los efectos de la pilocarpina.

Una de las limitaciones actuales de los fármacos es la *inespecificidad* de su acción. Los profármacos han sido usados para mejorar el direccionamiento específico de fármaco hacia varios tejidos, tal que se libere el fármaco en el sitio específico de acción y se reduzca los efectos secundarios debido a concentraciones altas en el plasma que pueden dañar otros tejidos.

Avances recientes en el tratamiento quimioterápico del cáncer utilizan un anticuerpo que dirige a cierta enzima que 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.



### *Bibliografía utilizada*

1) Introduction to the Principles of Drug Design and Action, H. John Smith, Ed. Harwood Academic Publishers, 1998. ISBN: 90-5702-037-8.

2) Profármacos: pasado, presente y futuro, S. Cabrera, A. Díez-Torrubia, *An. Quím.* **2010**, *106(3)*, 207-2014.