



Temas selectos de farmacoquímica teoría 26-I

Clave 2141114, Grupo CM-01

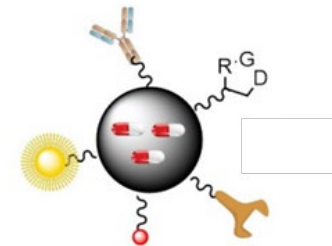
CBI



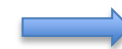
Dr. Yoarhy A. Amador Sánchez
yoarhy@xanum.uam.mx

Farmacocinética

Proceso ADME

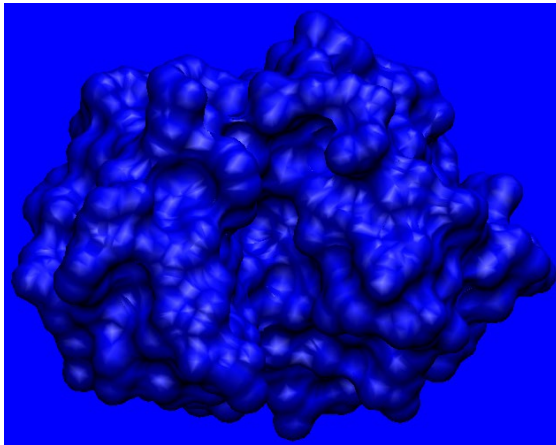


Diseño

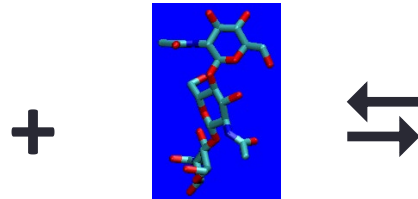


Síntesis de fármacos

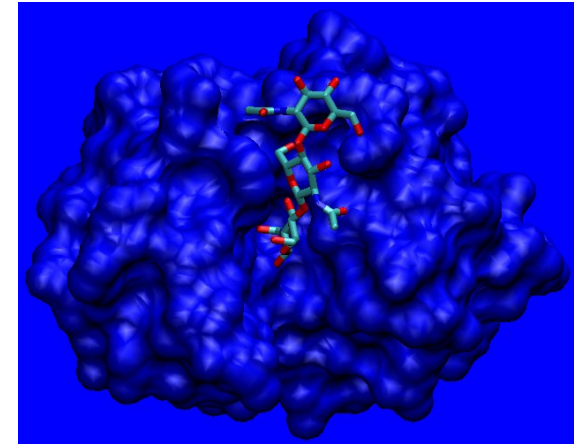
Proteína



Ligando



Complejo



$$\Delta G_u = \Delta H_u - T\Delta S_u$$

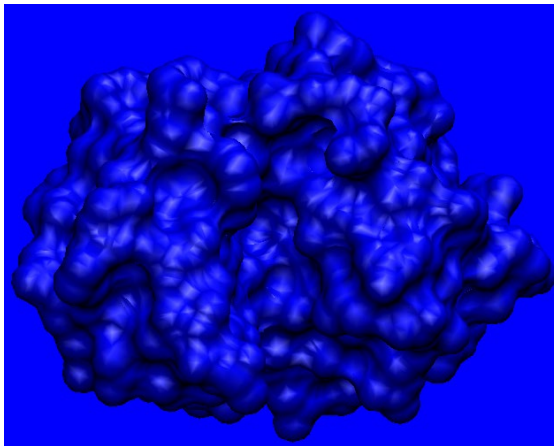
La afinidad de unión de un fármaco se relaciona con la energía libre de Gibbs de unión (ΔG_u), que se puede descomponer en dos componentes:

Donde:

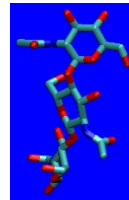
- ΔG_u = energía libre de unión (relacionada directamente con la constante de afinidad)
- ΔH_u = entalpía de unión (calor absorbido o liberado durante la unión)
- ΔS_u = entropía de unión (cambio en el desorden del sistema)
- T = temperatura en kelvin

Un valor negativo de ΔH indica que la unión es exotérmica y, en muchos casos, termodinámicamente favorable.

Proteína



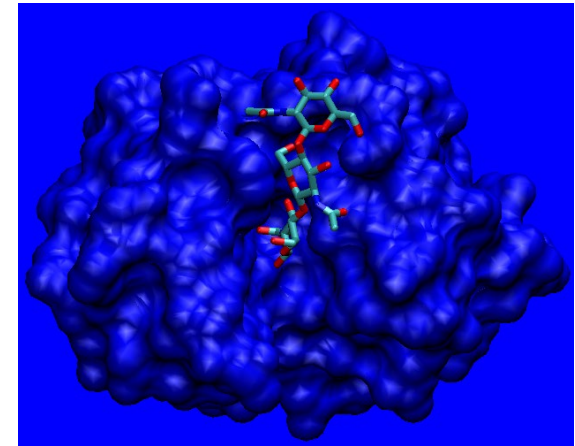
Ligando



+



Complejo

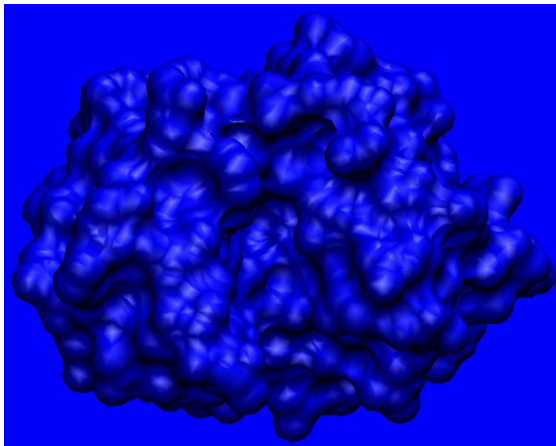


$$\Delta G_u = \Delta H_u - T\Delta S_u$$

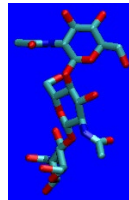
La **entalpía de unión (ΔH)** es la **variación de energía asociada con la formación del complejo fármaco-receptor** bajo condiciones constantes de presión. Se expresa generalmente en kJ/mol y refleja:

- Enlaces no covalentes que se forman: puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones hidrofóbicas, enlaces iónicos, etc.
- Enlaces que se rompen (por ejemplo, de moléculas de agua desplazadas del sitio activo).

Proteína



Ligando

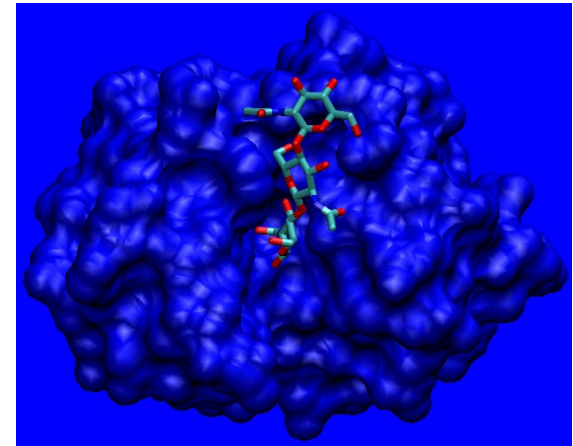


+



$$\Delta Gu = \Delta Hu - T\Delta Su$$

Complejo



La **entropía de unión** representa el **cambio en el desorden (o número de estados accesibles) del sistema** cuando un ligando se une a su diana molecular. Se mide en unidades de $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$

En el contexto de unión fármaco-receptor:

- **ΔS positiva (mayor desorden):** Favorece la unión (hace ΔG más negativa).
- **ΔS negativa (menor desorden):** Puede dificultar la unión (hace ΔG menos negativa o incluso positiva).



$$\Delta Gu = \Delta Hu - T\Delta Su$$

Interacciones favorables, estabilizantes del complejo proteína-ligando (disminuyen ΔH , proceso exotérmico):

1. Puentes de hidrógeno
2. Interacciones electrostáticas (iónicas)
3. Enlaces de coordinación con metales
4. Fuerzas de Van der Waals / Dispersión

Interacciones desfavorables (aumentan ΔH , proceso endotérmico):

1. Ruptura de enlaces o fuerzas intermoleculares proteína-ligante preexistentes
2. Desorganización estructural
 - Si la unión del ligando provoca que la proteína pierda parte de su estructura nativa (como desestabilización de hélices o láminas), eso puede aumentar ΔH .
3. Deshidratación de superficies polares
 - Eliminar moléculas de agua ordenadas en torno a regiones polares puede requerir energía, elevando la entalpía.

$$\Delta G_u = \Delta H_u - T\Delta S_u$$

Contribuciones favorables a la entropía de unión:

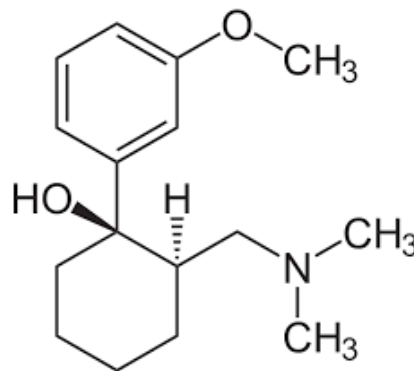
- Desplazamiento de moléculas de agua: El ligando puede expulsar moléculas de agua altamente ordenadas del sitio activo, aumentando el desorden.
- Desorganización de solvente: En general, una menor ordenación del sistema disolvente aumenta ΔS .
- Interacciones hidrofóbicas: Asociadas con el efecto hidrofóbico, favorecen un aumento en ΔS al liberar agua estructurada.

Contribuciones desfavorables a la entropía:

- Pérdida de libertad conformacional: El ligando y/o la proteína suelen volverse más rígidos al unirse.
- Restricción de grados de libertad rotacional/translacional: La formación del complejo impide movimientos libres del ligando.

$\Delta G_u = \Delta H_u - T\Delta S_u$: Entre más negativo es el valor, mayor afinidad tiene nuestro fármaco a la diana

¿Por qué dos personas pueden reaccionar distinto ante el mismo medicamento?



Tramadol
Analgésico



- Edad: 25 años
- Genotipo normal de CYP2D6 (enzima hepática que metaboliza tramadol)
- No toma otros medicamentos
- Buena función renal y hepática

- Edad: 60 años
- Polimorfismo genético (metabolizador lento de CYP2D6)
- Toma fluoxetina (antidepresivo) (inhibidor de CYP2D6)
- Función hepática reducida por cirrosis leve

¿Por qué dos personas pueden reaccionar distinto ante el mismo medicamento?

Tres Fases de Acción de un Fármaco



1. Fase farmacéutica (sólo para fármacos orales). Es la fase de liberación y disolución del fármaco a partir de su forma farmacéutica (comprimido, cápsula, etc.) antes de que pueda ser absorbido.

¿Dónde ocurre?

En el tracto gastrointestinal (estómago e intestino delgado).

Ejemplo

Una tableta de paracetamol se disuelve en el estómago antes de que el principio activo pase a la sangre.

¿Por qué dos personas pueden reaccionar distinto ante el mismo medicamento?

Tres Fases de Acción de un Fármaco



2. Fase farmacocinética. cómo se absorbe, distribuye, metaboliza y excreta. Este es el famoso proceso ADME.

Proceso	¿Dónde ocurre?	Ejemplo
Absorción (A)	Intestino delgado, piel, pulmón, etc.	Absorción oral de amoxicilina
Distribución (D)	Vasos sanguíneos → tejidos	Difusión de lidocaína hacia nervios
Metabolismo (M)	Principalmente en el hígado (enzimas CYP450)	Metabolismo de codeína a morfina
Excreción (E)	Riñón (orina), hígado (bilis)	Excreción renal de cefalexina



¿Por qué dos personas pueden reaccionar distinto ante el mismo medicamento?

Tres Fases de Acción de un Fármaco

3. Fase farmacodinámica. Describe lo que el fármaco le hace al cuerpo, es decir, cómo actúa sobre su diana biológica y qué efectos provoca.

¿Dónde ocurre?

En el tejido blanco o diana terapéutica, como el sistema nervioso, pulmones, corazón, células tumorales, etc.

Ejemplo:

El salbutamol se une a los receptores β_2 en los bronquios para dilatar las vías respiratorias.



Fase farmacéutica

1. Recorrido típico del fármaco:

- El fármaco se administra por vía oral y entra al tracto gastrointestinal

(boca → esófago → estómago → intestino).

- En el estómago, enfrenta un ambiente ácido (jugos gástricos, HCl).
- Si sobrevive, llega al intestino delgado, donde se encuentra con enzimas digestivas.

Barreras físicas:

- El fármaco debe atravesar las células que recubren la pared del intestino, lo que implica cruzar dos veces una membrana celular: una al ingresar a la célula intestinal y otra al salir por el lado opuesto hacia el espacio intercelular.
- Una vez allí, puede acceder al torrente sanguíneo con mayor facilidad, ya que las células que forman los vasos sanguíneos están unidas de manera menos estrictas, permitiendo que muchos fármacos pasen entre ellas en lugar de tener que atravesarlas directamente.



Fase farmacéutica

2. Metabolismo inicial y exigencias del diseño oral:

Metabolismo de primer paso:

- El fármaco llega al hígado, donde es parcialmente modificado por enzimas (CYP450) del citocromo
- Esto puede activar, inactivar o preparar al fármaco para su excreción.

Exigencias para un fármaco oral efectivo:

- Estabilidad química y enzimática en el tubo digestivo.
- Buena solubilidad y permeabilidad para atravesar membranas.
- Resistencia al metabolismo hepático excesivo.
- Distribución eficiente al sitio blanco.
- Excreción controlada para mantener su efecto el tiempo necesario.

Conclusión: Un fármaco oral exitoso debe superar múltiples barreras químicas, físicas y biológicas para alcanzar su sitio de acción en concentración terapéutica.

Fase farmacocinética

2. Fase farmacocinética. Describe lo que el cuerpo le hace al fármaco: cómo se absorbe, distribuye, metaboliza y excreta. Este es el famoso proceso ADME.

Proceso	¿Dónde ocurre?	Ejemplo
Absorción (A)	Intestino delgado, piel, pulmón, etc.	Absorción oral de amoxicilina
Distribución (D)	Vasos sanguíneos → tejidos	Difusión de lidocaína hacia nervios
Metabolismo (M)	Principalmente en el hígado (enzimas CYP450)	Metabolismo de codeína a morfina
Excreción (E)	Riñón (orina), hígado (bilis)	Excreción renal de cefalexina



Absorción (A)

Proceso por el cual el medicamento pasa desde la fase de administración hasta la circulación sanguínea

boca → esófago → estómago → intestino → circulación sanguínea

- Se necesita un equilibrio entre carácter hidrofílico e hidrofóbico.
- Los fármacos activos por vía oral suelen cumplir con la Regla de los Cinco de Lipinski.
- Los fármacos polares pueden administrarse por inyección.
- Los fármacos polares pueden dirigirse específicamente a infecciones en el intestino.

El fármaco debe de pasar las membranas celulares para lograr el efecto terapéutico

¿Cómo se logra el paso del fármaco hacia las membranas celulares?



Regla de los Cinco de Lipinski

Los fármacos activos por vía oral generalmente presentan un equilibrio entre propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas y cumplen al menos tres de las siguientes reglas:

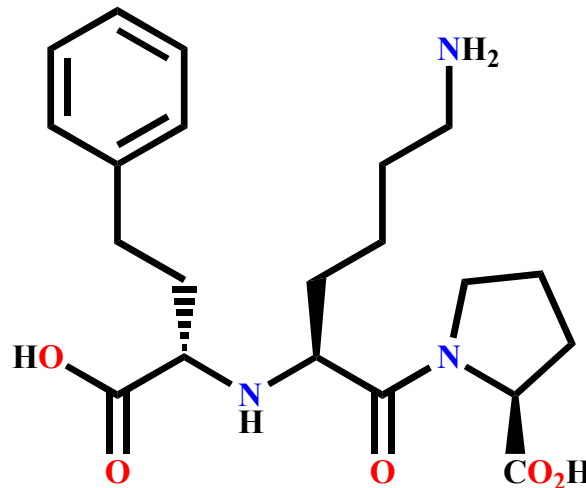
1. Masa molecular (MW) menor de **500** Da
2. No más de **5** grupos donadores de hidrógeno (HBD)
Ej: grupos $-OH$ o $-NH$
3. No más de **10** grupos aceptores de hidrógeno (HBA)
Ej: átomos de oxígeno o nitrógeno con pares de electrones libres
4. Log P menor que **+5**
El log P representa la lipofilia (distribución entre octanol y agua)



No son reglas infalibles, existen varias excepciones

Excepciones

- Moléculas polares pequeñas (MW<200) que cruzan la pared del intestino a través de pequeños poros entre las células
- Moléculas polares acarreadas a través de la membrana por proteínas de transporte (aminoácidos, bases de ácidos nucleicos y algunos fármacos (v.gr. lisinopril))



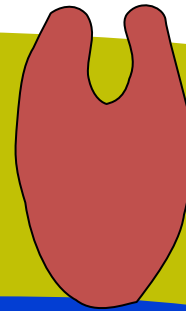
$\log P \approx -1.5$ (muy polar)

El lisinopril es transportado a través de la membrana celular por proteínas transportadoras

Fármaco

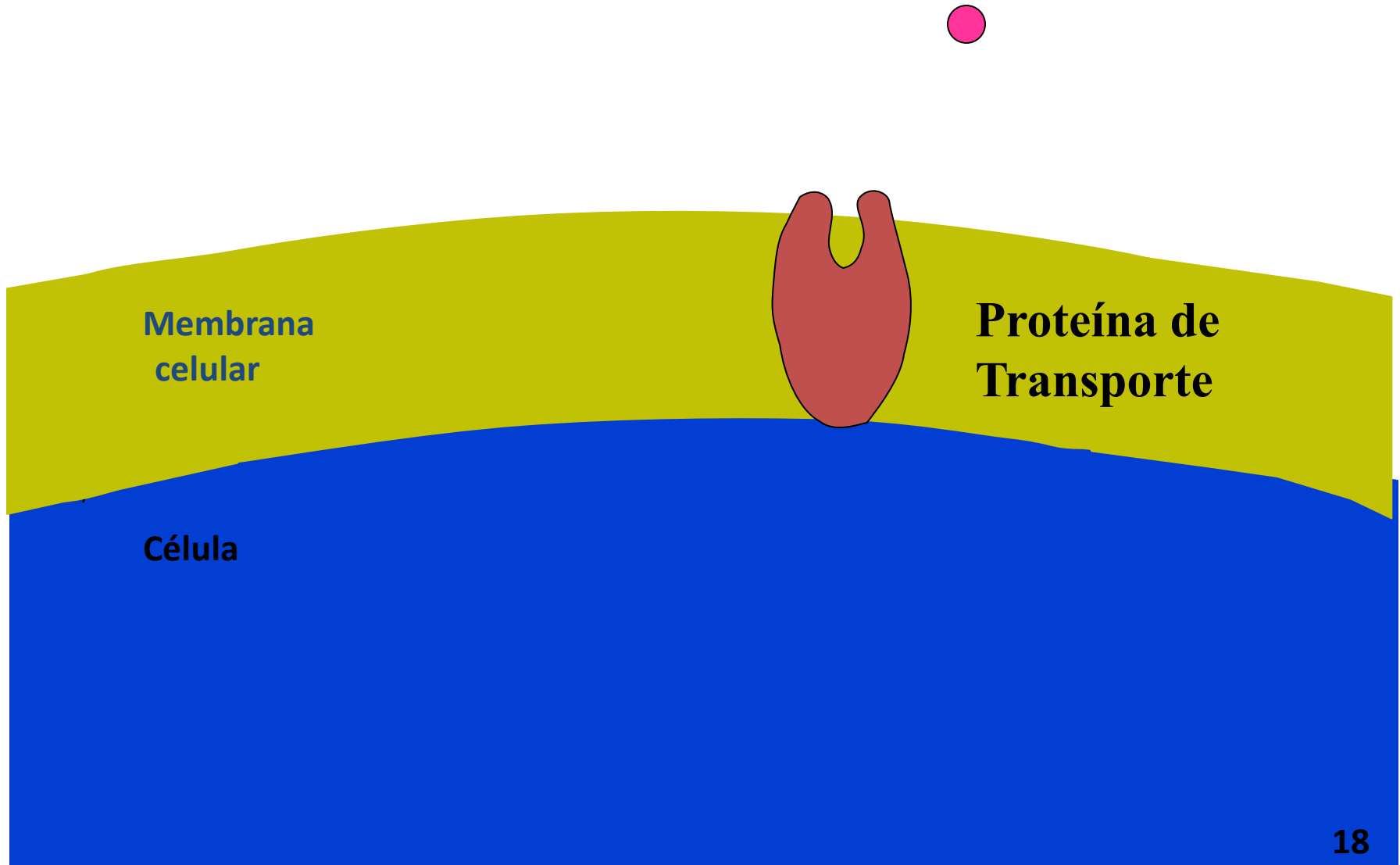


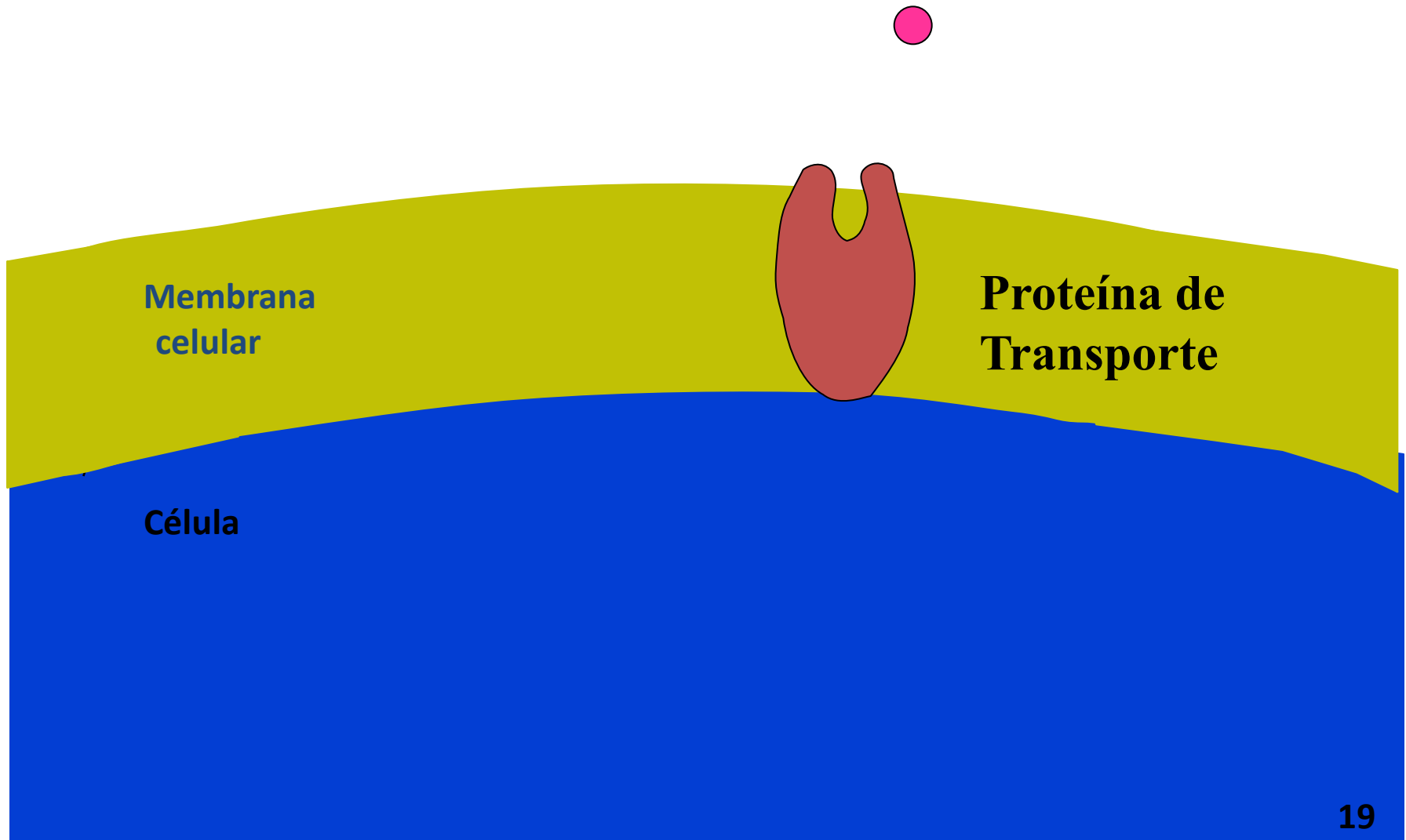
Membrana
celular

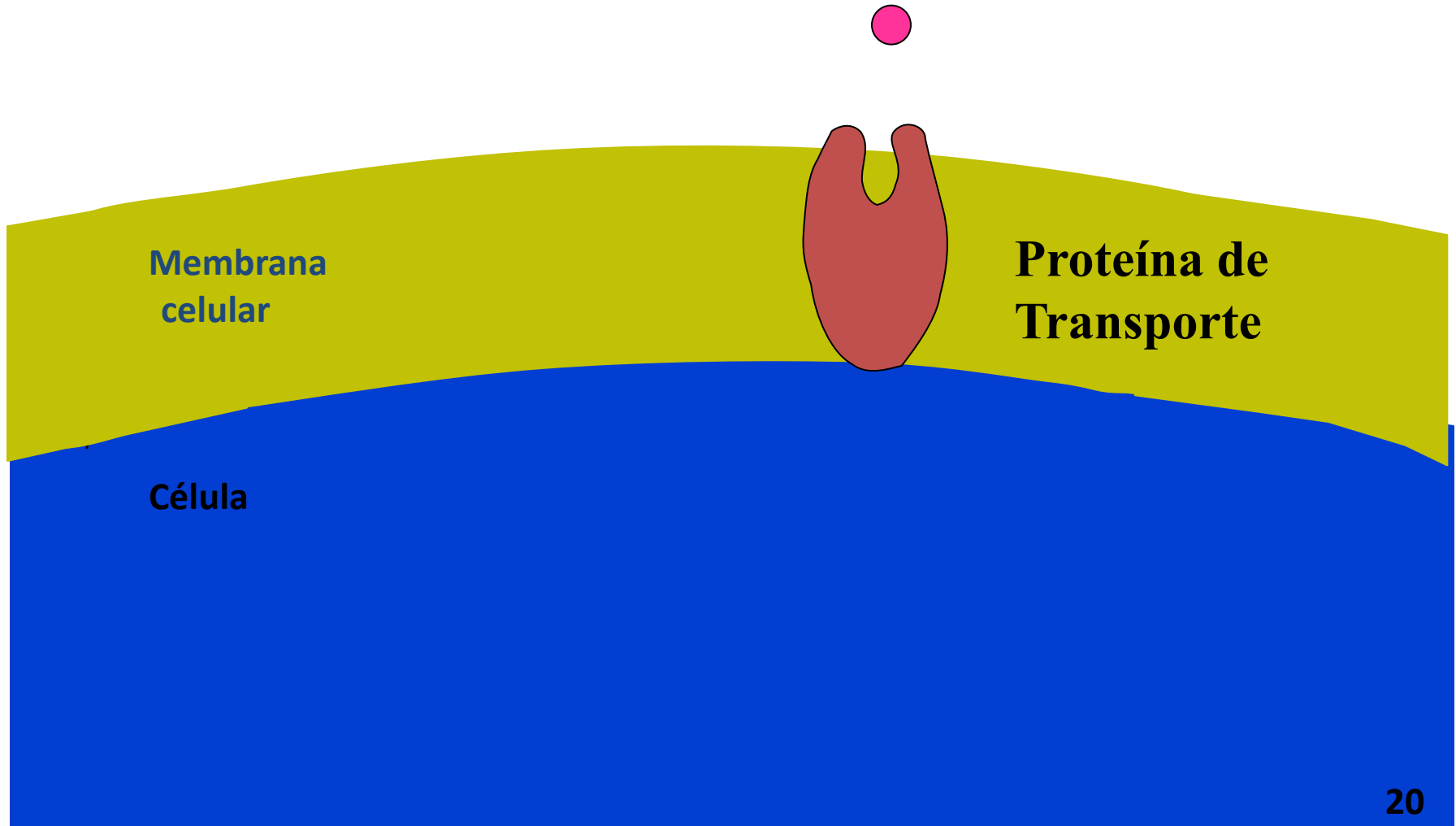


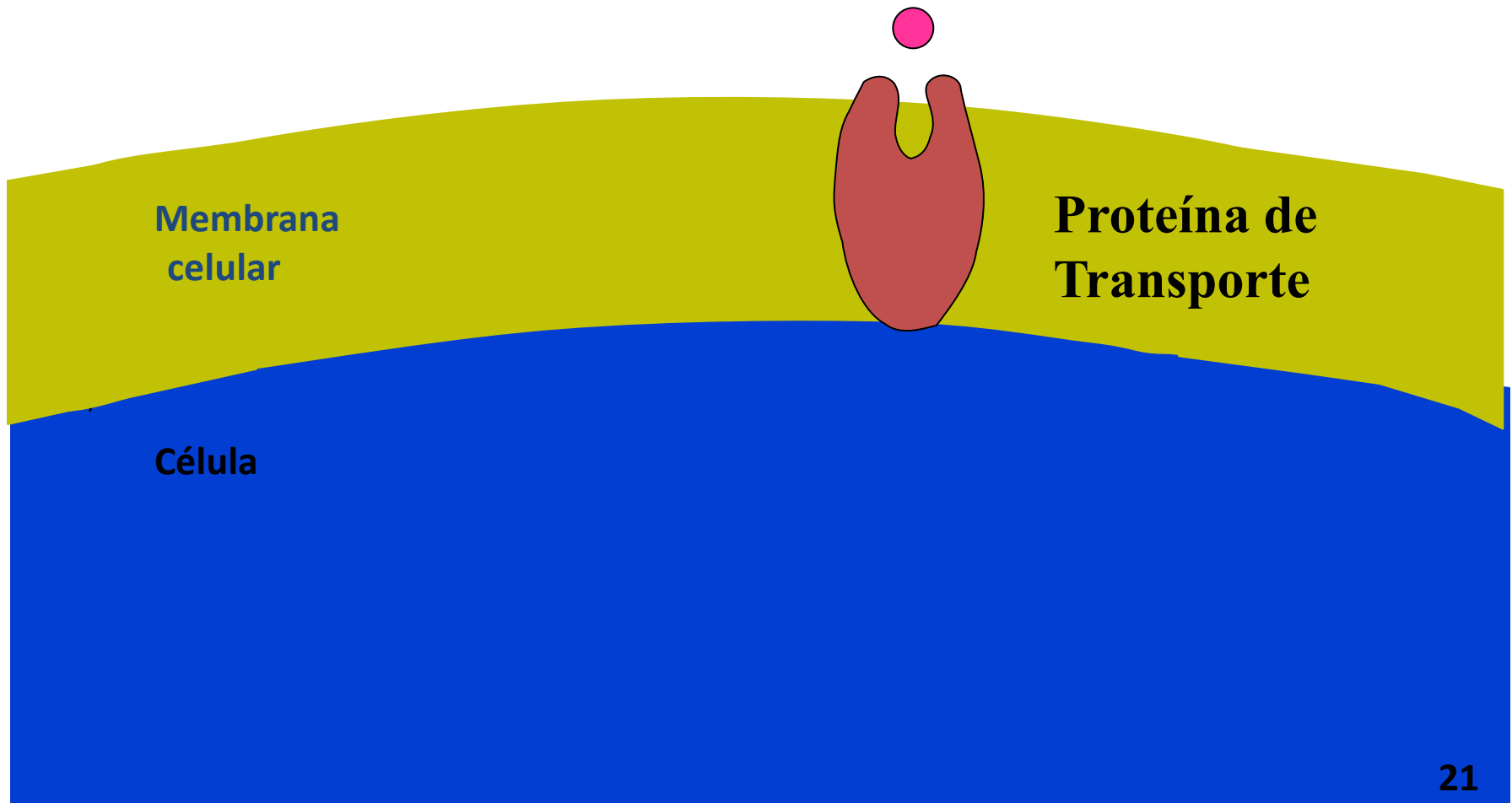
Proteína de
Transporte

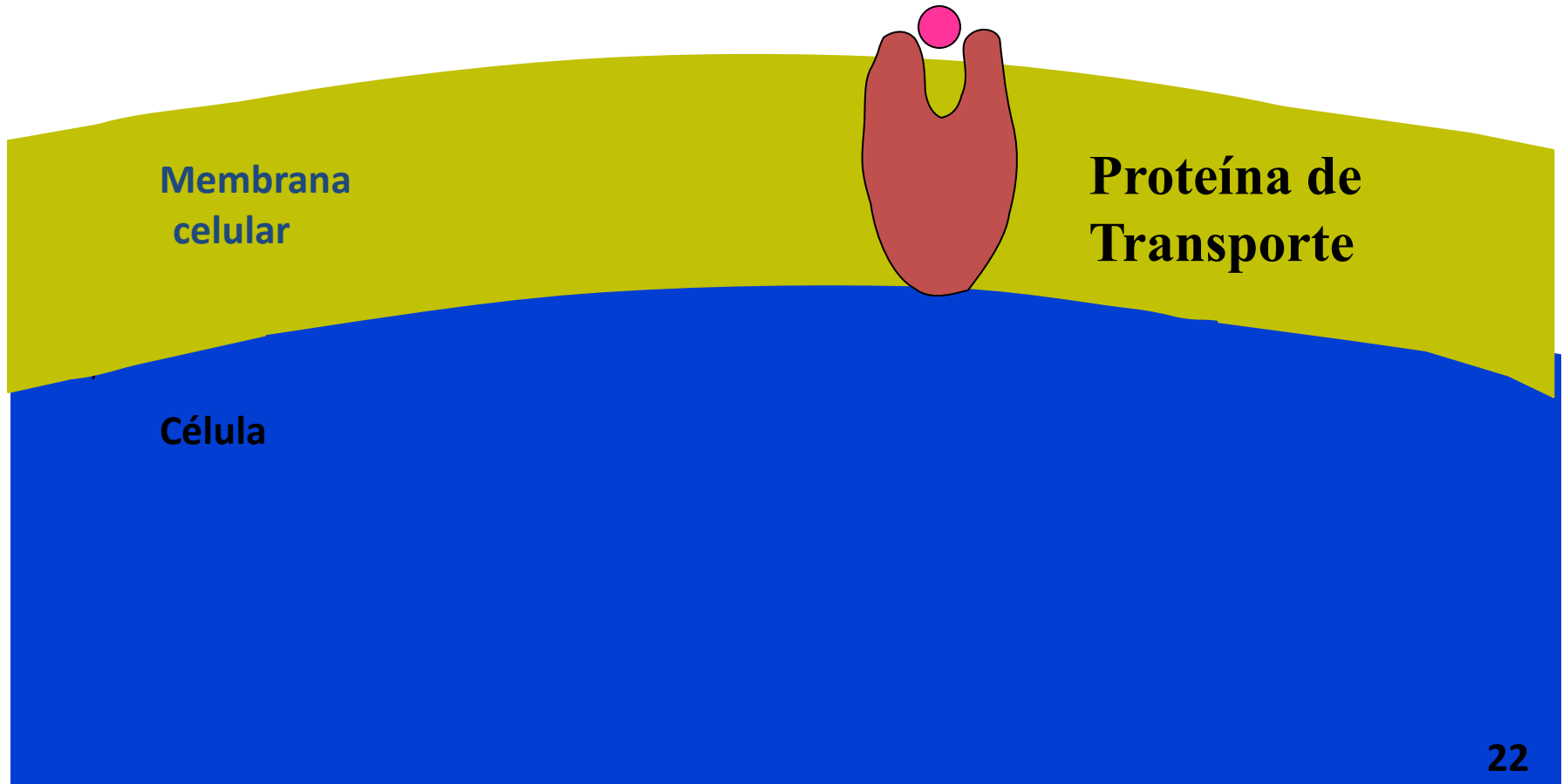
Célula

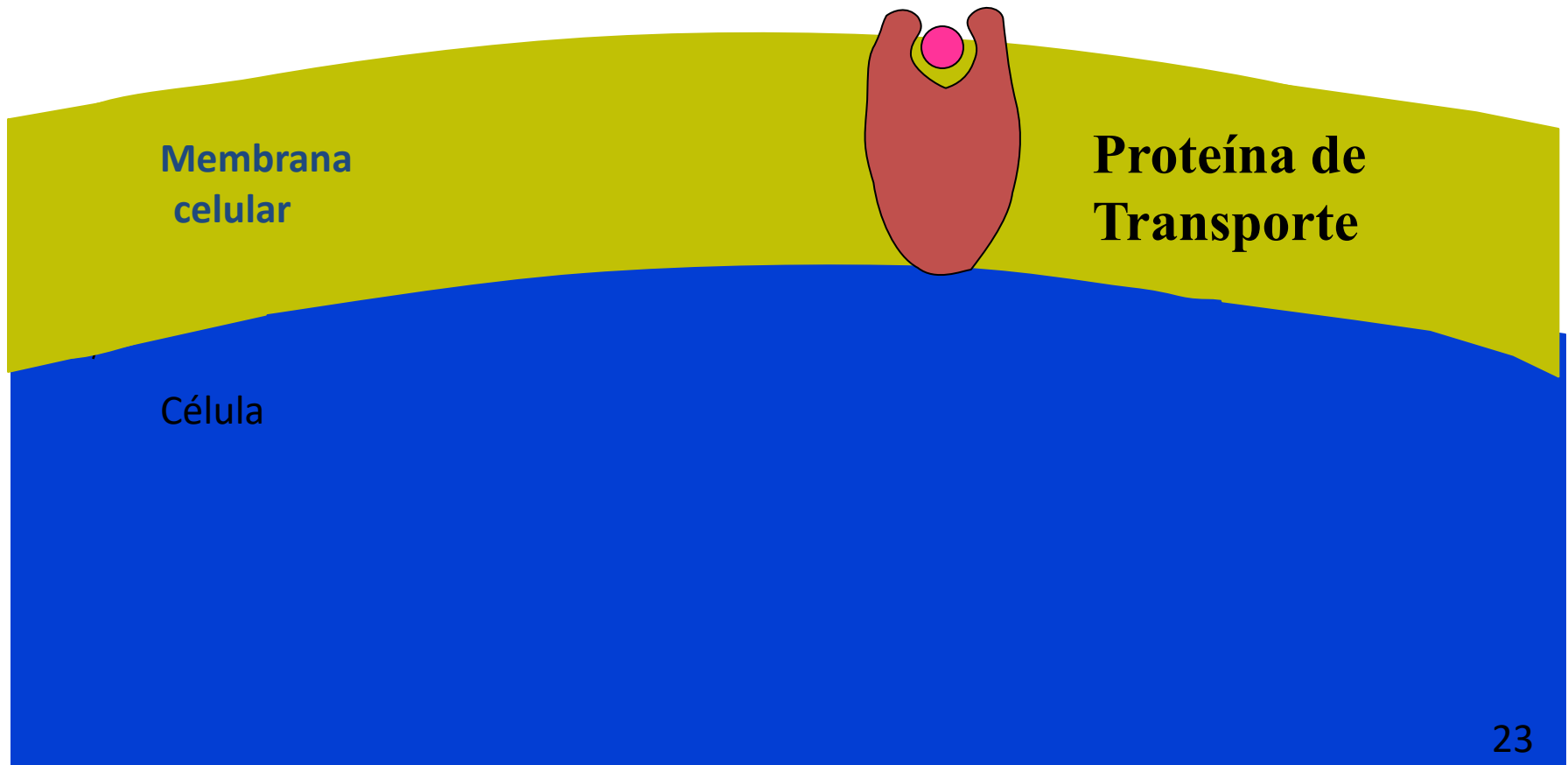


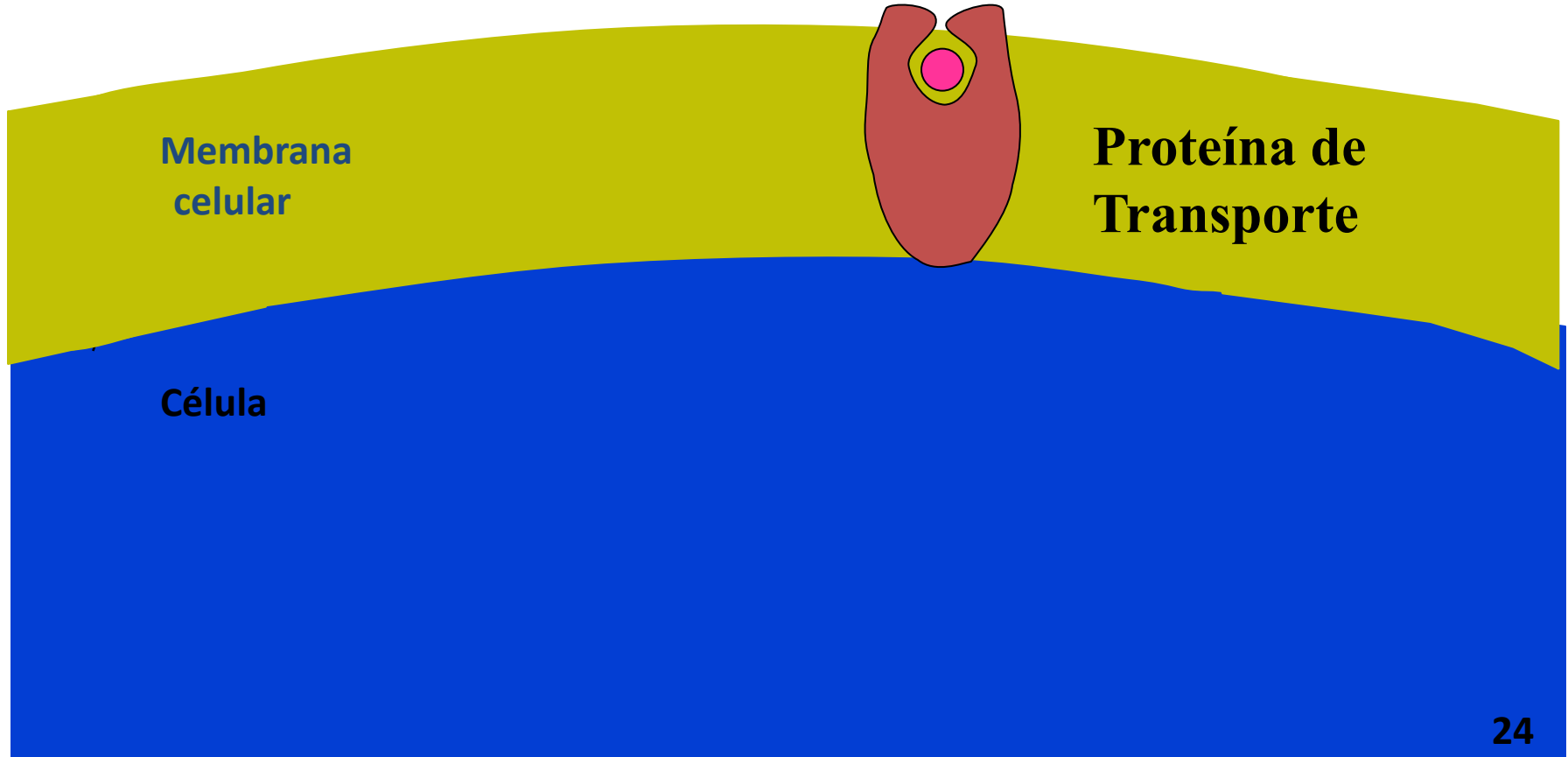


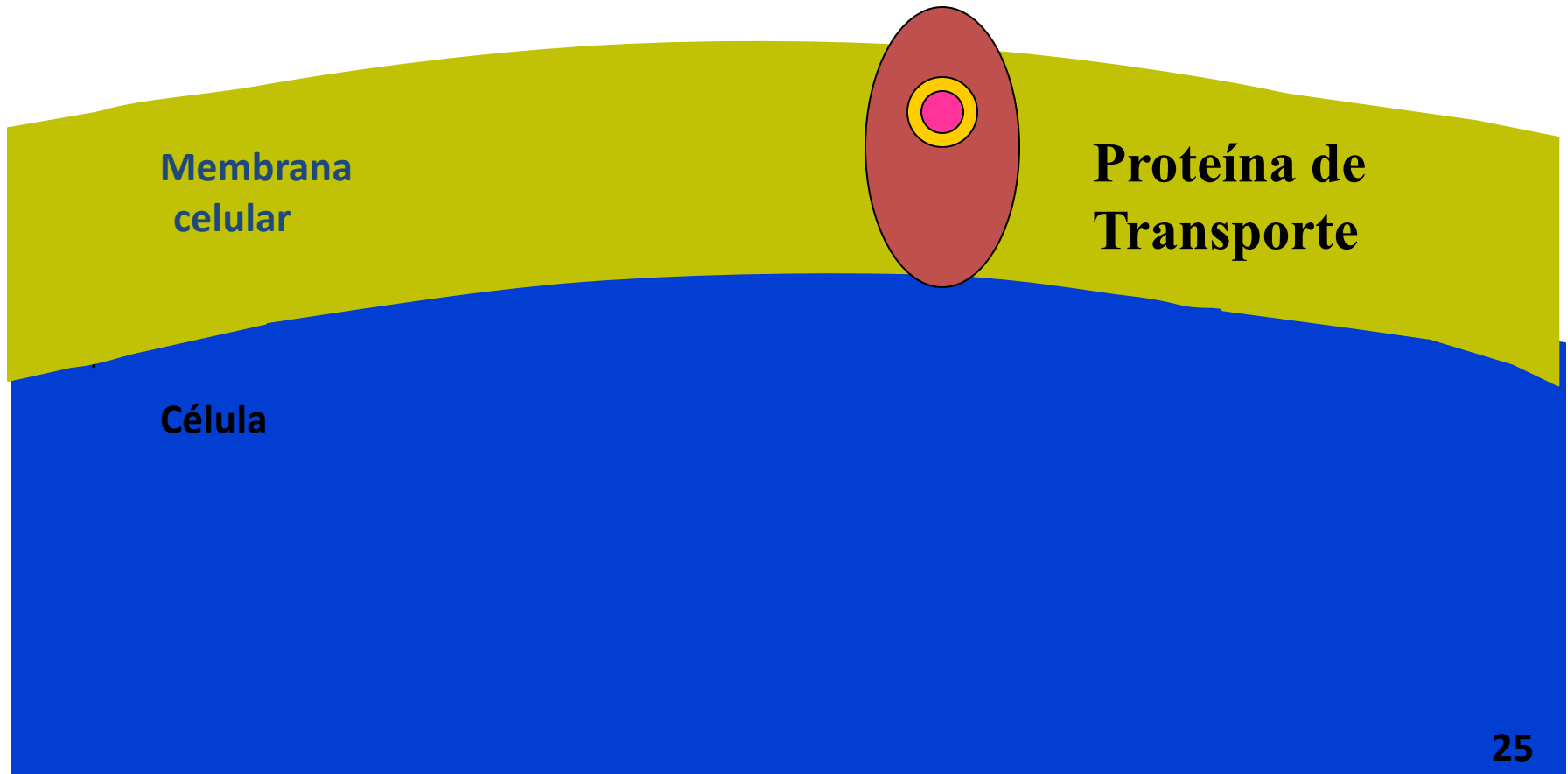


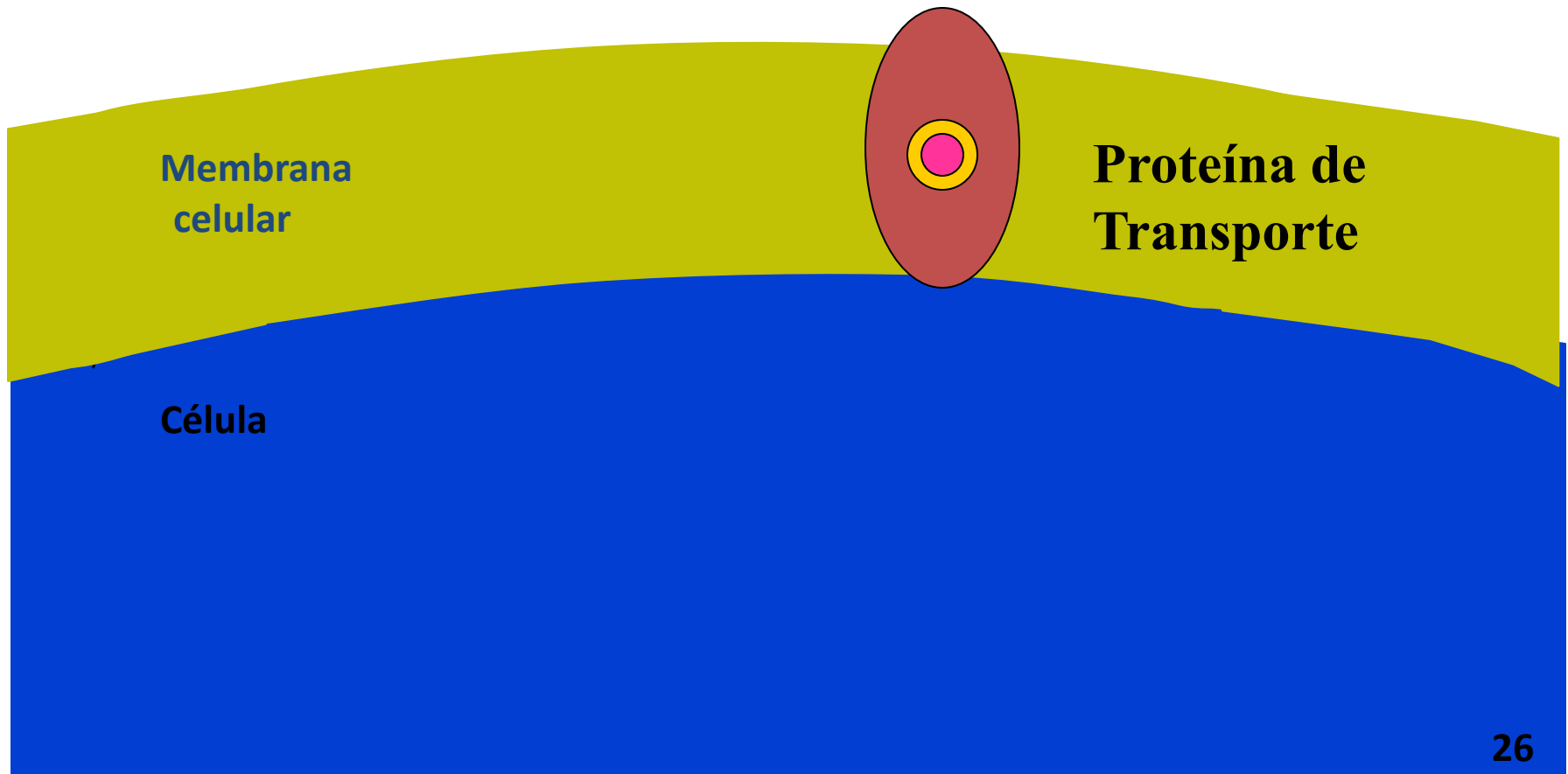


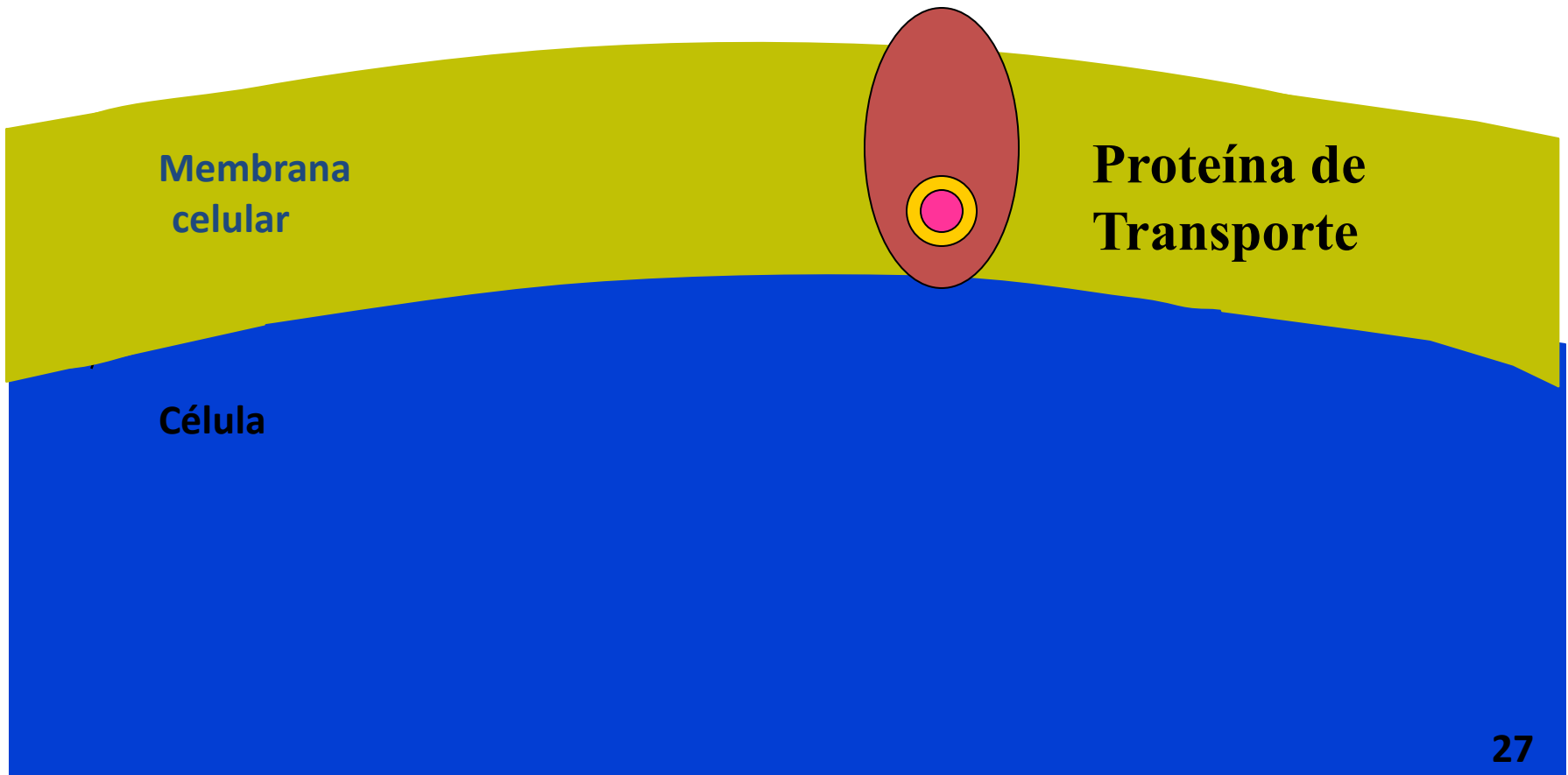


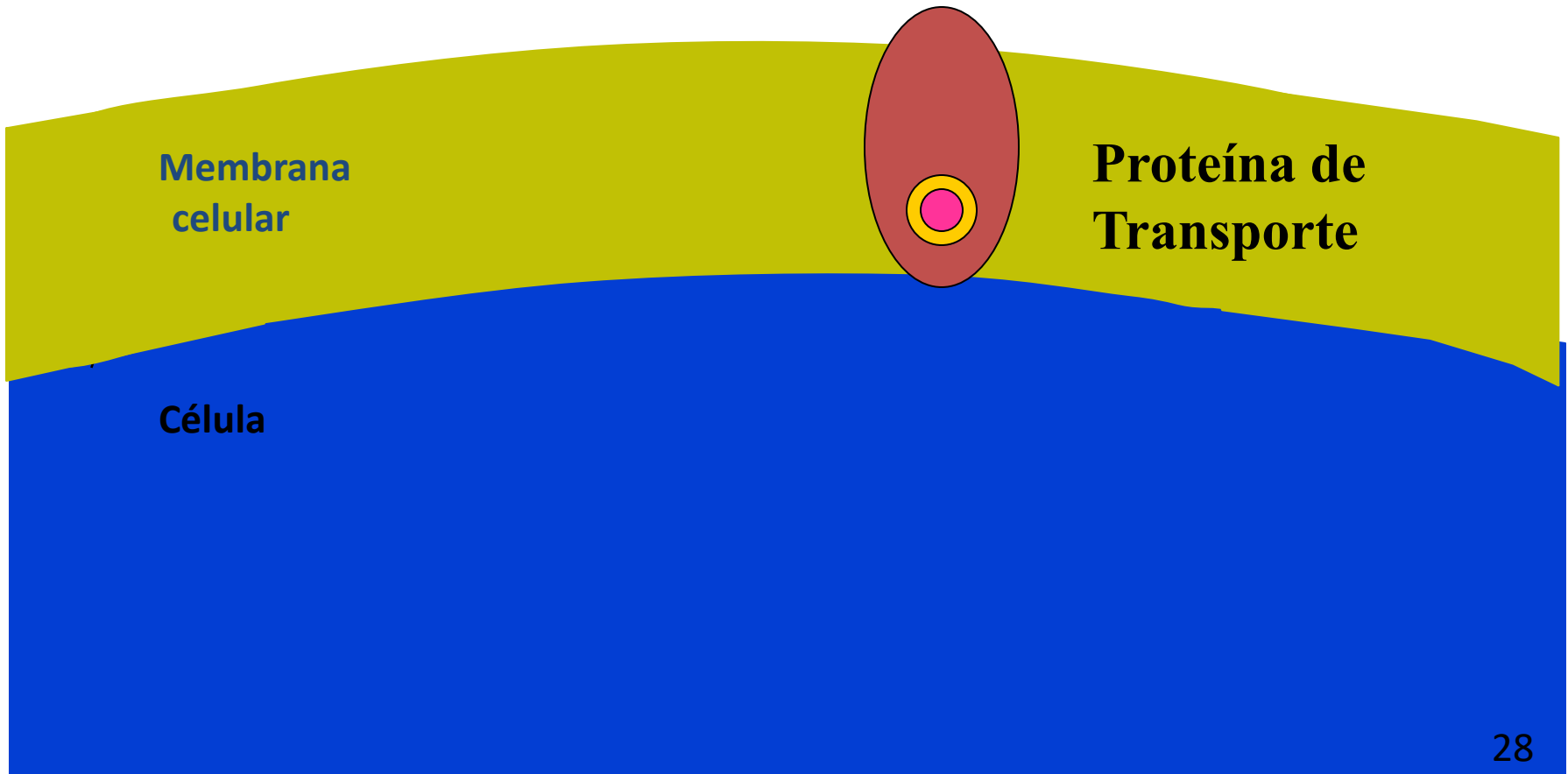


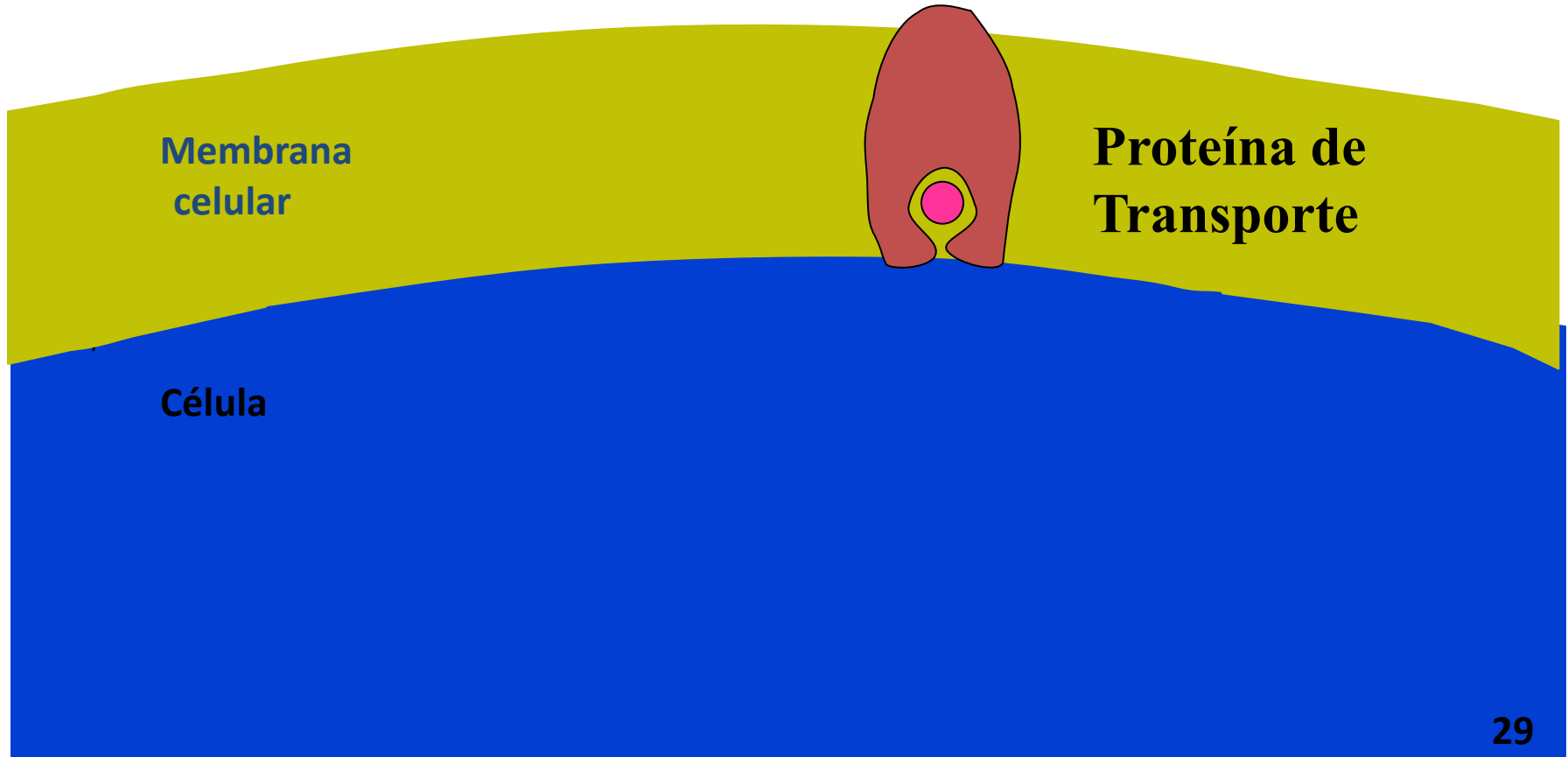


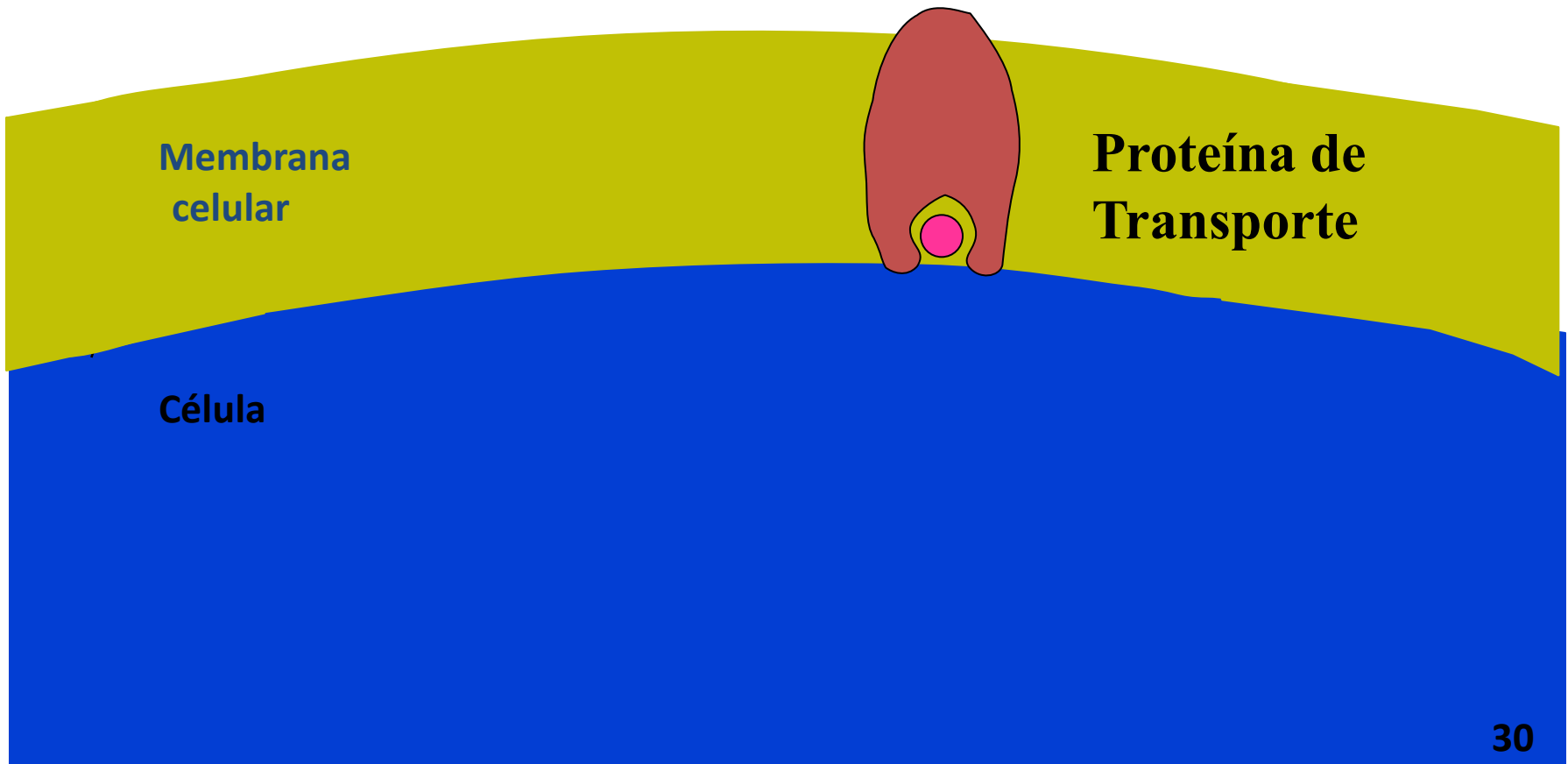


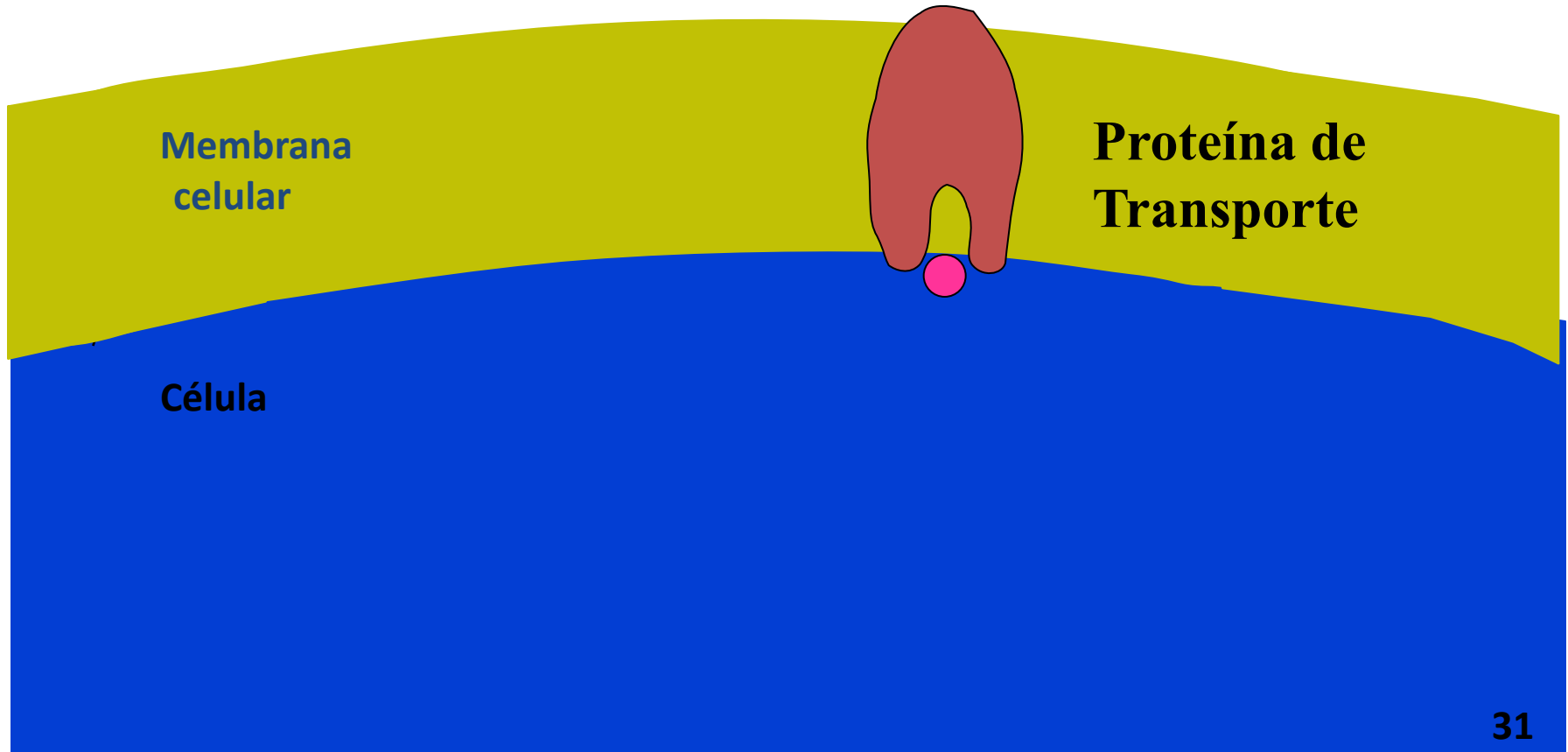


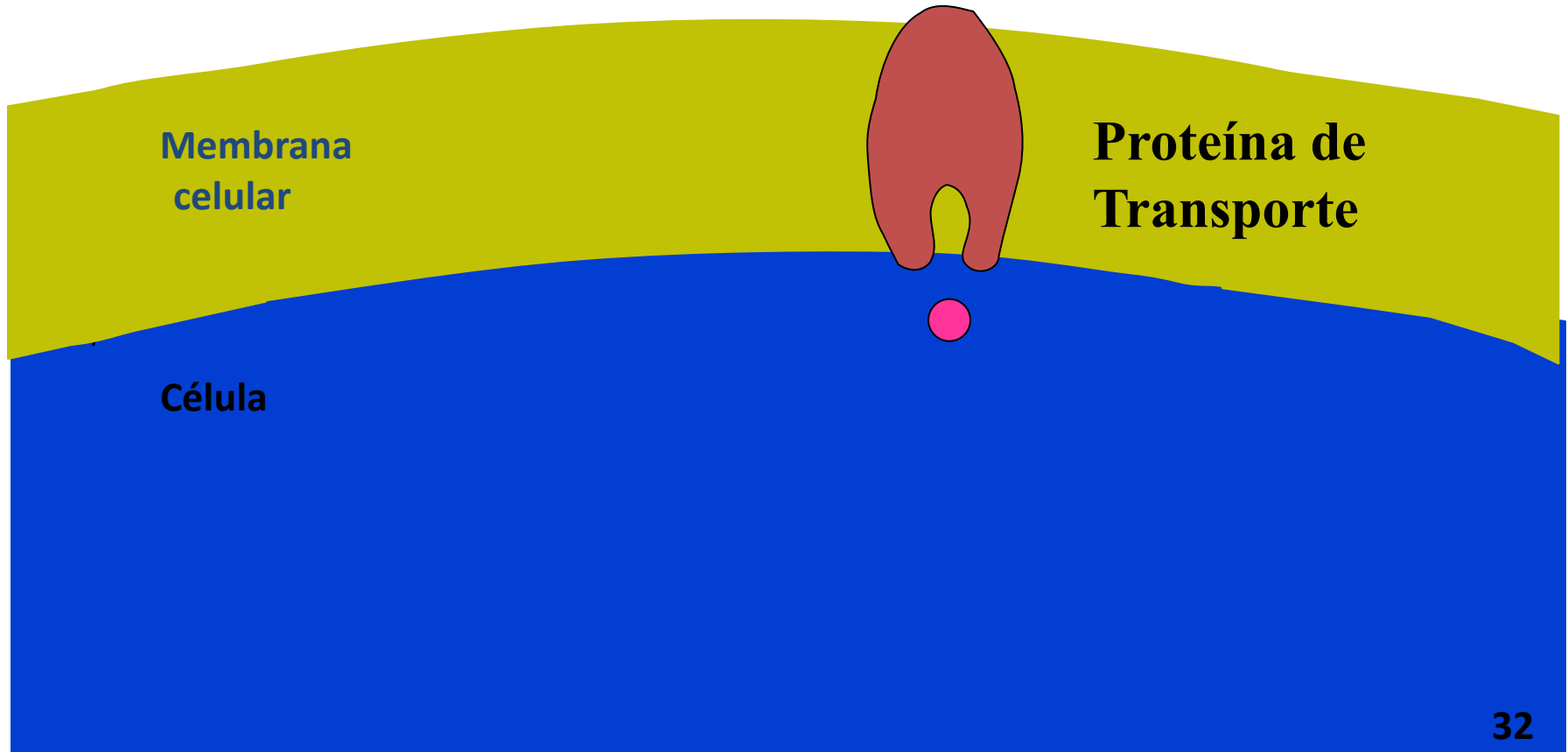








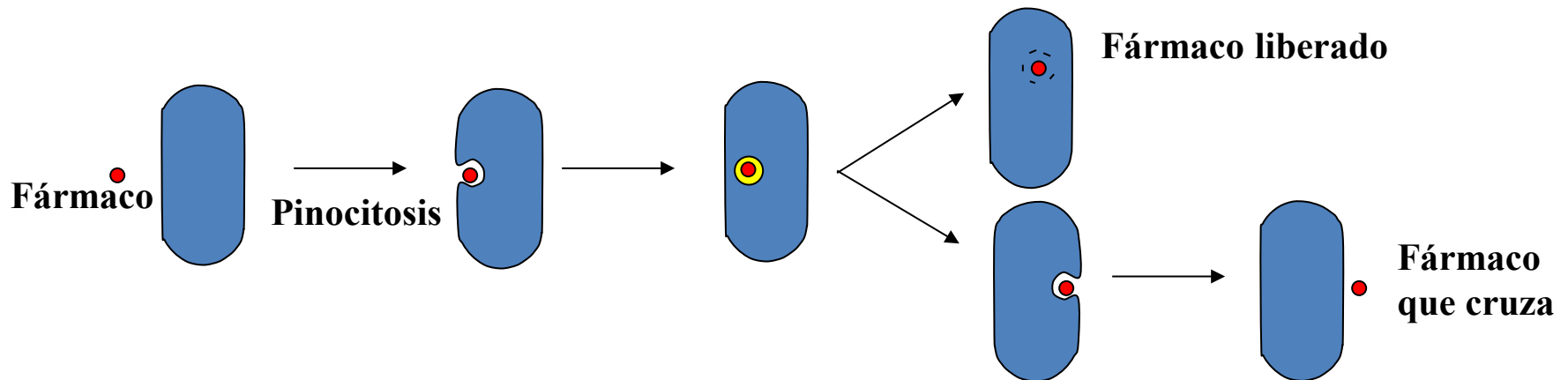




Pinocitosis

Proceso que permite el paso de fármacos polares grandes al interior de una célula sin cruzar directamente la membrana celular.

- La célula engloba el fármaco formando una vesícula a partir de su membrana.
- Es importante para fármacos grandes y muy polares que no pueden pasar por difusión o transporte activo.



Patrick, G. L. (2017). *An Introduction to Medicinal Chemistry* (6th ed.). Oxford University Press.



Parámetros de Veber

Los parámetros de Veber se usan para predecir la biodisponibilidad oral de un fármaco, enfocándose en la flexibilidad molecular y la polaridad superficial.

Parámetro	Valor recomendado	Importancia
Número de enlaces rotables	≤ 10	La flexibilidad afecta la absorción
Superficie polar topológica (TPSA)	$\leq 140 \text{ \AA}^2$	Relacionada con la capacidad de interacción con el agua y membranas

- Las moléculas con muchos enlaces rotables son **más flexibles** y pueden adoptar muchas conformaciones.
- Esta flexibilidad puede dificultar que la molécula atraviese las membranas celulares, porque una forma rígida suele ser más eficiente para pasar por las barreras biológicas (membranas lipídicas).



Parámetros de Veber

Valores típicos (método de Ertl)

Oxígeno

- O (alcohol, éter): **17 Å²**
- O carbonilo (=O): **17 Å²**
- O en ácido carboxílico (–COOH): **17 Å² cada O = 2 oxígenos = 34 Å²**

Nitrógeno

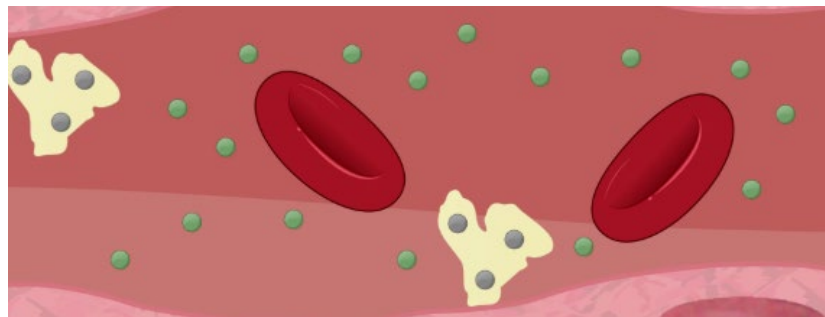
- N amina (–NH–, –NH₂): **12 Å²**
- N amida (–CONH–): **12 Å²**
- N aromático (p. ej. piridina): **25 Å²**
- N cargado (+): suele ser **más alto** (~25–30 Å²)

Distribución del fármaco (D)

Proceso por el cual el fármaco pasa desde el espacio intravascular o vasos sanguíneos (sangre) hasta las células de los tejidos corporales para ejercer su acción.

¿Qué sucede después de la absorción?

- El fármaco absorbido por el intestino entra en los vasos sanguíneos.
- No necesita atravesar membranas celulares, ya que se mueve a través de poros entre las células del endotelio vascular (90–150 Å).
- La distribución por el cuerpo es rápida: en el primer minuto llega a muchos órganos y tejidos.



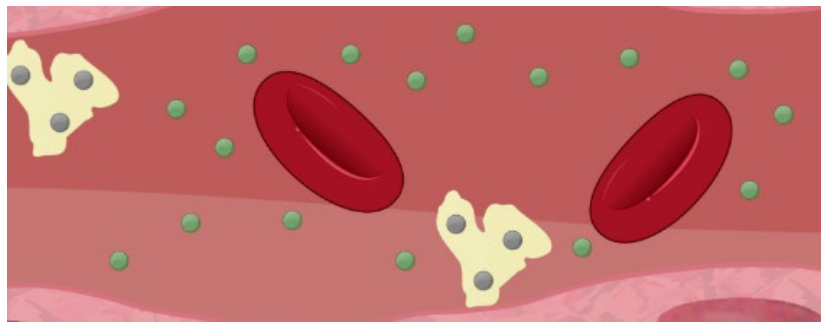
Distribución del fármaco (D)

Paso por el hígado:

- El fármaco llega primero al hígado, donde puede ser modificado o inactivado por enzimas (efecto de primer paso).

Distribución en tejidos:

- Puede almacenarse en tejido graso (como los barbitúricos) o hueso.
- Si el fármaco está dentro de la célula, debe volver a cruzar membranas celulares.





Metabolismo del fármaco (M)

Procesos enzimáticos por los cuales el fármaco se transforma en metabolitos más polares, solubles en agua y fáciles de excretar. Ocurre principalmente a nivel hepático, aunque puede ocurrir en otros órganos.

Consecuencias posibles del metabolismo:

- *Activación (si es un profármaco)*

Un profármaco es un compuesto que no es activo por sí mismo, pero que se convierte en el fármaco activo dentro del cuerpo, generalmente tras un proceso de metabolismo.

- *Inactivación (pérdida de actividad terapéutica)*
- *Formación de metabolitos tóxicos*



Fases del metabolismo de fármacos

Fase I – Reacciones funcionalizantes:

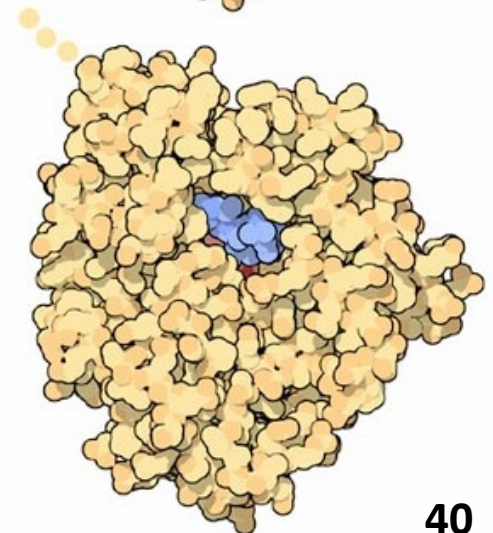
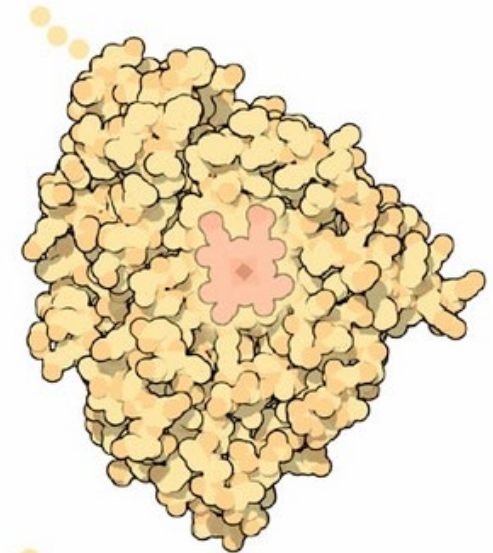
- Oxidación, reducción o hidrólisis.
- Introducen o exponen grupos funcionales ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$).
- Enzimas clave: **CYP450 (citocromo P450)**
 - Especialmente **CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9...**

Fase II – Reacciones de conjugación (combinación del fármaco con otras sustancias del organismo), provoca inactivación:

- Unión del fármaco o su metabolito con moléculas polares:
 - Glucurónido, sulfato, glutatión, aminoácidos, etc.
- Aumenta la **polaridad** para su excreción.

Reacciones de la Fase I: Enzimas Citocromo P450

- Localizadas en el hígado
- Al menos 12 familias en humanos
- Los individuos difieren en los tipos de enzimas citocromo P450 presentes
- La variabilidad en el metabolismo de fármacos de los pacientes complica los niveles de dosis y conduce a diferentes susceptibilidades a los fármacos
- Los fármacos que afectan la actividad de las enzimas citocromo P450 pueden afectar la actividad de otros fármacos (interacciones fármaco-fármaco)



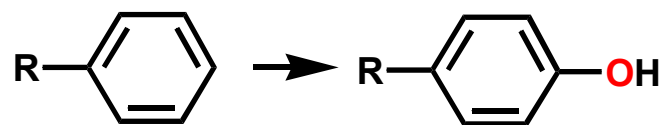
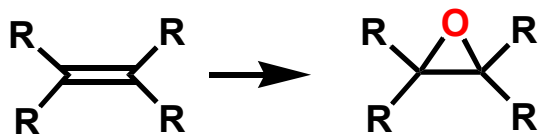
Reacciones de la Fase I: Enzimas Citocromo P450

Oxidaciones (catalizadas por enzimas (oxidasas) citocromo P450)

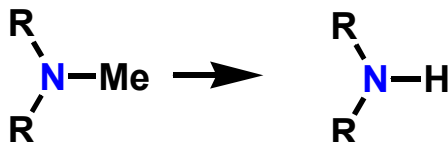
Oxidación de grupos alquilo “expuestos”



Oxidación de alquenos y anillos aromáticos

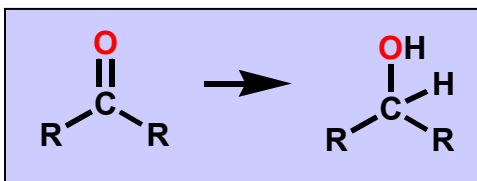


Oxidación de grupos N-alquilo (desmetilación)

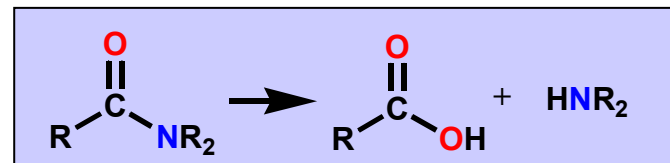
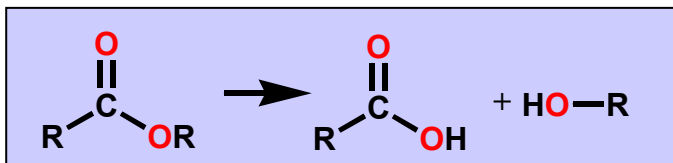


Reacciones de la Fase I: Enzimas Citocromo P450

Reducción (reductasas) de grupos nitro, azo y carbonilo



Hidrólisis de ésteres y amidas (esterasas)

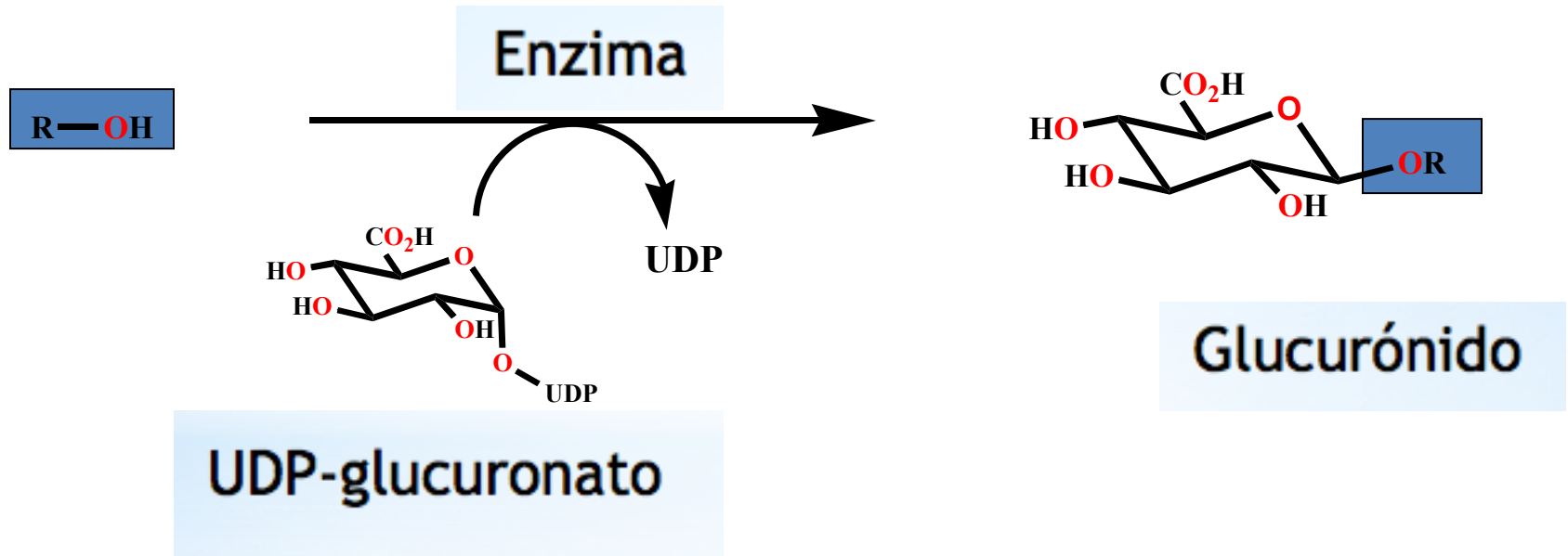




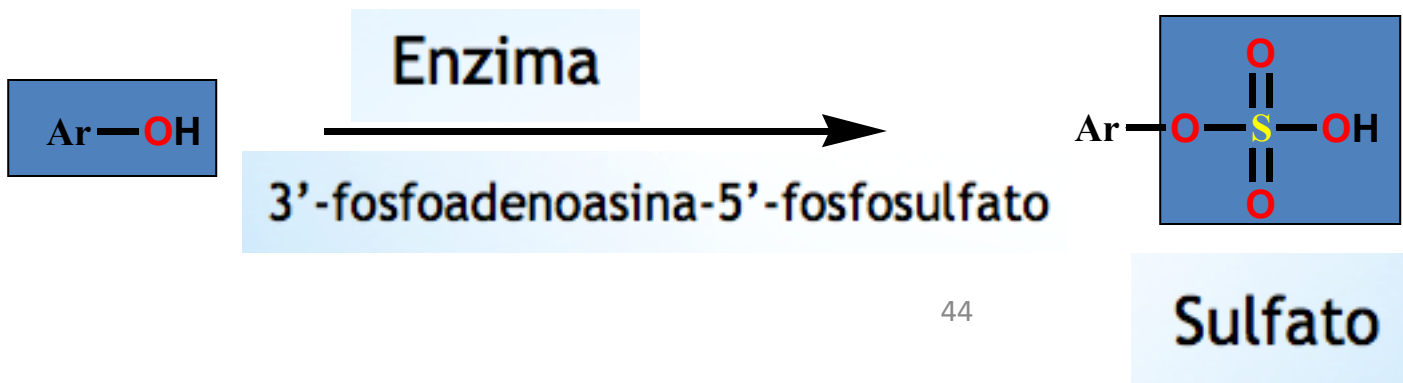
Reacciones de la Fase 2:

- Unión del fármaco o su metabolito con moléculas polares:
- Glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos, etc.
- Aumenta la **polaridad** para su excreción.
- Algunos fármacos saltan la fase I y van directo a la fase II.
- Otros requieren ambas fases para su eliminación.

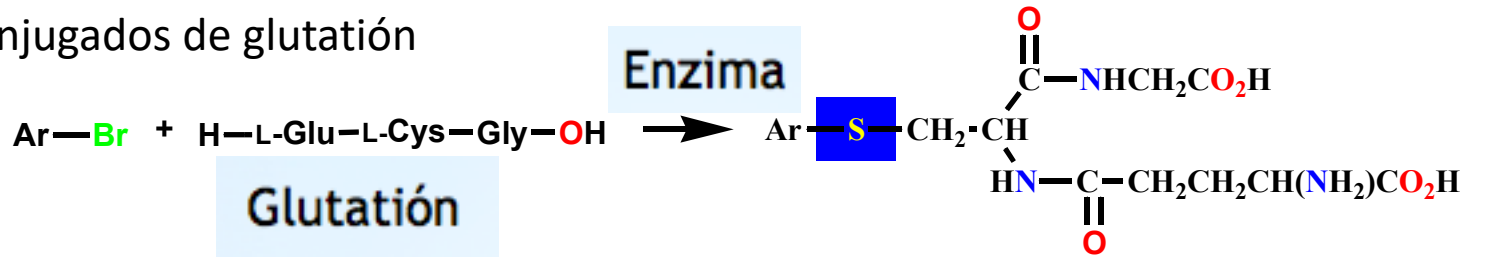
Conjugados glucurónidos



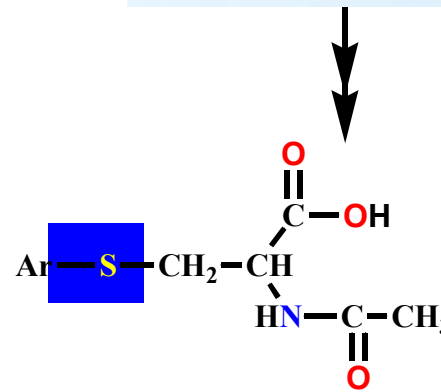
Conjugados sulfatos



Conjugados de glutatión

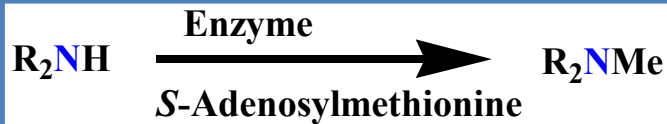


Conjugado de glutatión



Conjugado de ácido mercaptúrico

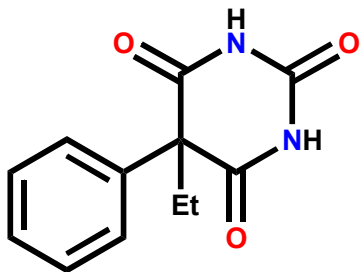
Metilación y acetilación



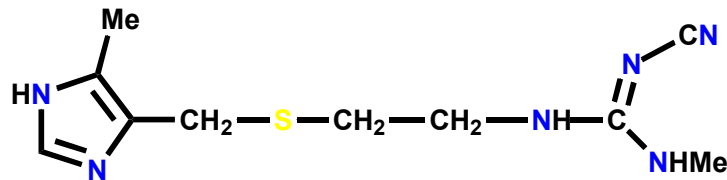
Interacciones fármaco-fármaco

Algunos fármacos afectan la actividad de enzimas citocromo P450

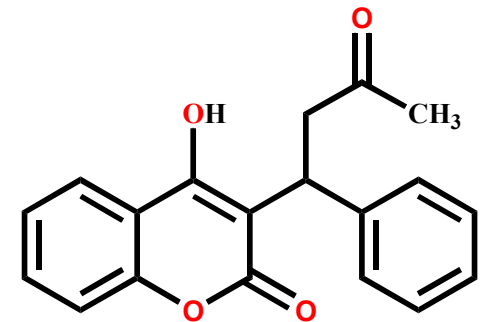
- fenobarbital incrementa la actividad
- cimetidina inhibe la actividad
- puede afectar el metabolismo de otros fármacos (v.gr. warfarina)
da lugar a sobredosis o subdosis del fármaco afectado



Fenobarbital
sedante



Cimetidina
Tratamiento de úlceras

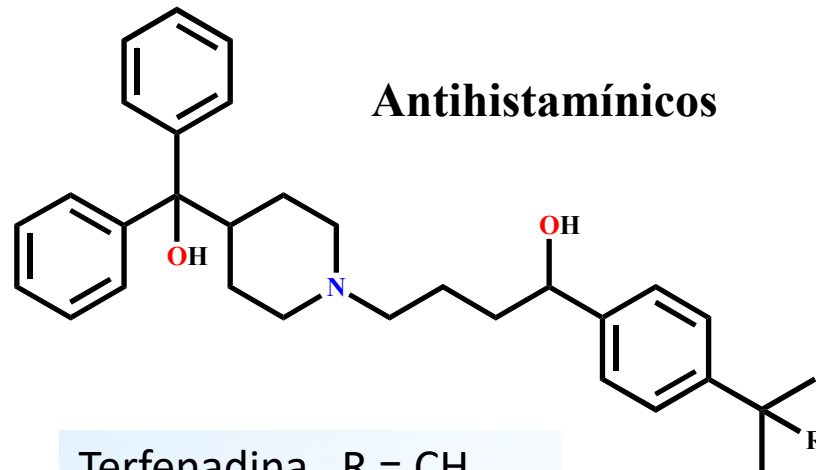


Warfarina
Anticuagulante

Interacciones fármaco-alimento

Ciertos alimentos afectan la actividad de las enzimas citocromo P450

- Las coles de Bruselas y el humo del tabaco aumentan la actividad
- el jugo toronja inhibe la actividad



Terfenadina R = CH₃
Fexofenadina R = CO₂H

- Terfenadina (Seldane) – profármaco de Fexofenadina (Allegra)
- Metabolizada por enzimas citocromo P450
- Metabolismo disminuido por el jugo de toronja
- El incremento de terfenadina produce toxicidad cardiaca



Excreción del fármaco (E)

Proceso por el cual se elimina el fármaco y sus metabolitos del organismo

Rutas de excreción

- **Pulmones – anestésicos generales**
- **Piel (sudor)**
- **Leche materna - nicotina**
- **Ducto biliar - morfina**
- **Riñones - principal ruta de excreción**

Excreción del fármaco (E)

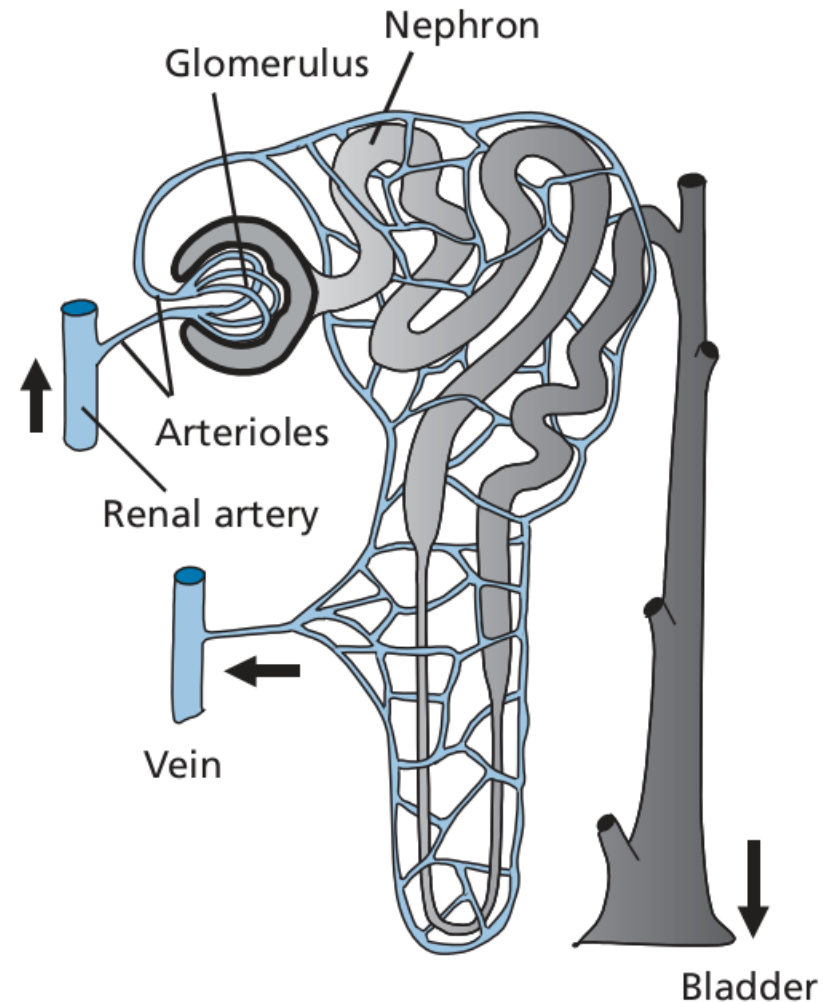
1. Filtración glomerular:

La sangre llega al glomérulo, una red de capilares dentro del riñón, donde se filtra el plasma. Durante esta filtración, el agua, los fármacos y sus metabolitos —si son lo suficientemente pequeños y no están unidos a proteínas plasmáticas— pasan al interior del nefrón, la unidad funcional del riñón.

2. Reabsorción tubular

A lo largo del nefrón, especialmente en el túbulo contorneado proximal, parte del agua filtrada se reabsorbe hacia los capilares que rodean el nefrón. Este proceso se basa en gradientes osmóticos y de concentración.

Los riñones



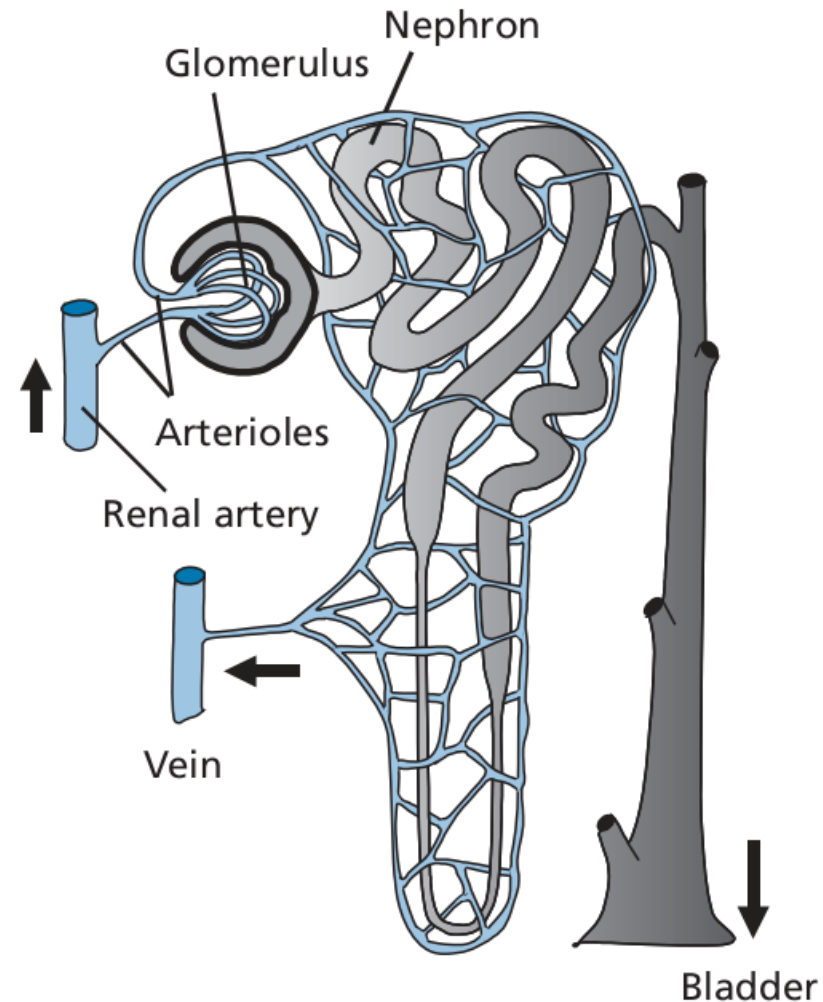
Excreción del fármaco (E)

3. Reabsorción de sustancias según su naturaleza química:

3.1 Las **moléculas lipofílicas o hidrofóbicas** (como algunos fármacos no polares) pueden atravesar fácilmente las membranas celulares del túbulo y regresar a la circulación sanguínea si hay un gradiente de concentración favorable.

3.2 las **moléculas polares o hidrofílicas** tienen dificultad para atravesar las membranas celulares. Si no hay transportadores específicos que las reabsorban, permanecen en el túbulo y finalmente se eliminan en la orina.

Los riñones



Excreción del fármaco (E)

- **Modificaciones metabólicas para facilitar la excreción:**

El cuerpo puede transformar los fármacos mediante reacciones metabólicas (fase I y fase II del metabolismo hepático) para aumentar su polaridad. Al hacerlos más hidrofílicos, se reduce su reabsorción en el nefrón y se favorece su eliminación por vía urinaria.

Los riñones

