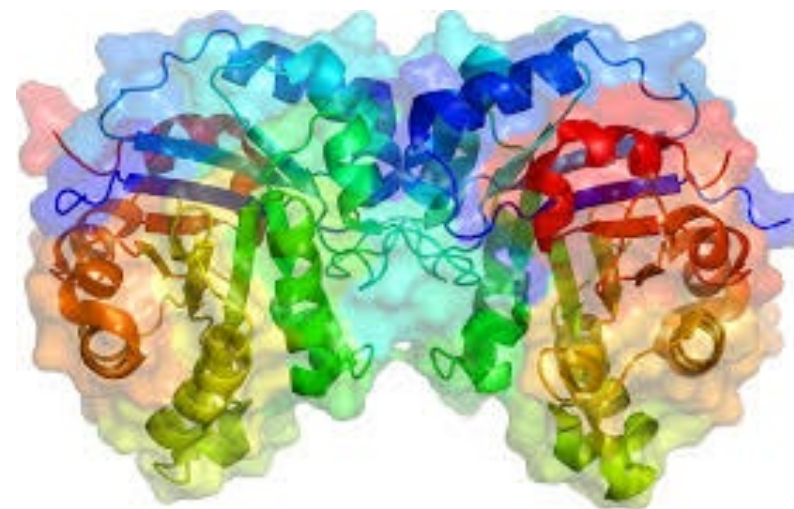




Dr. Yoarhy A. Amador Sánchez
yoarhy@xanum.uam.mx



Optimizando propiedades farmacocinéticas



Diseño racional de fármacos

- Identificar la enfermedad a tratar
- Identificar el blanco farmacológico
- Establecer procedimientos de prueba
- Encontrar un compuesto líder
- Relaciones Estructura Actividad
- Identificar un farmacóforo
- Diseño del fármaco – optimizando interacciones con el blanco
- **Diseño del fármaco – optimizando propiedades farmacocinéticas**
- Pruebas toxicológicas y de seguridad
- Desarrollo químico y producción
- Patentes y asuntos regulatorios
- Pruebas clínicas



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa



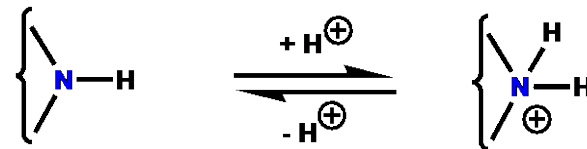
FARMACOCINÉTICA – DISEÑO DE FÁRMACOS

Objetivos

- Mejorar las propiedades farmacocinéticas del compuesto líder
- Optimizar la estabilidad química y metabólica
- Optimizar el balance hidrofílico / hidrofóbico
- Optimizar la solubilidad
- Optimizar la vida media del fármaco
- Optimizar características de distribución

FARMACOCINÉTICA – DISEÑO DE FÁRMACOS

- Los fármacos deben ser suficientemente polares para ser soluble en condiciones acuosas
- Los fármacos deben ser suficientemente polares/grasos para interactuar con sitios de unión
- Los fármacos deben ser suficientemente “grasos” para cruzar membranas celulares
- Los fármacos deben ser suficientemente “grasos” para evitar una rápida excreción
- Los fármacos deben tener ambas características hidrofílica y lipofílica
- Muchos fármacos son bases débiles con pK_a s entre 6-8



Cruza
membranas

Interacción con el receptor
y solubilidad en agua



Solubilidad y permeabilidad de membranas

Variar sustituyentes alquílicos

Lógica

- Variando el tamaño de los grupos alquilo varía el balance hidrofílico / hidrofóbico de la estructura
- Grupos alquilo más grandes incrementan la hidrofobicidad

Desventaja

Puede interferir con la unión al blanco por razones estéricas

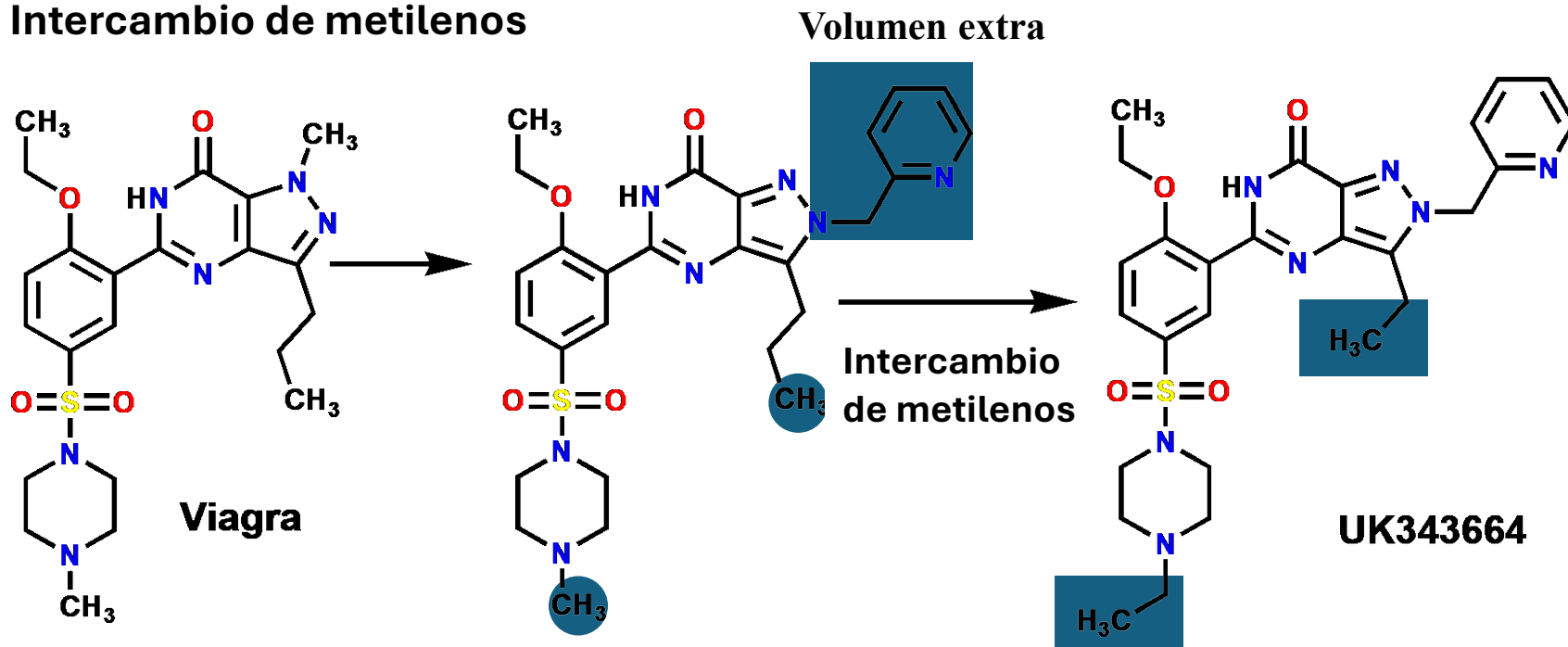
Métodos

- A menudo es factible remover grupos alquilo de heteroátomos y reemplazarlos con diferentes grupos alquilo
- Generalmente es difícil remover grupos alquilo del esqueleto carbonado se requiere síntesis total

Solubilidad y permeabilidad de membranas

Variar sustituyentes alquílicos

Intercambio de metilenos



- Segunda generación de agentes anti-impotencia
- Mayor selectividad
- Exceso de lipofilidad

Solubilidad y permeabilidad de membranas

Enmascarar o eliminar grupos polares

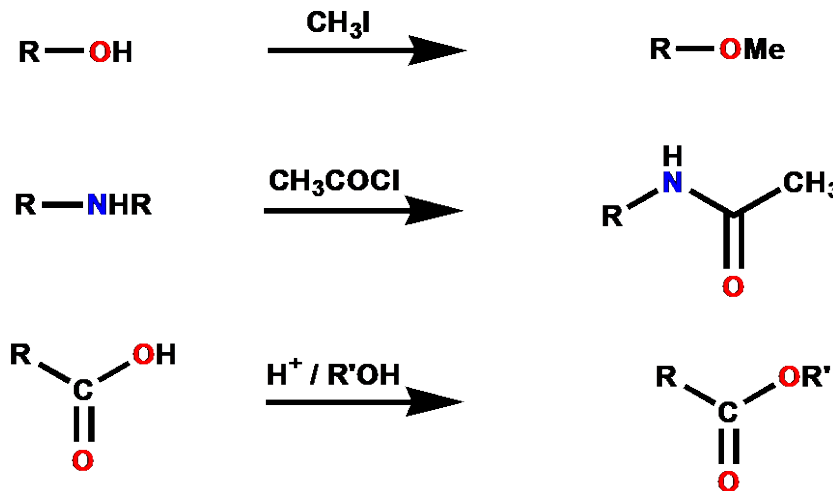
Lógica

Enmascarar o eliminar grupos polares disminuye la polaridad y aumenta el carácter hidrofóbico

Desventaja

- Los grupos polares pueden estar involucrados en la unión al blanco

Métodos

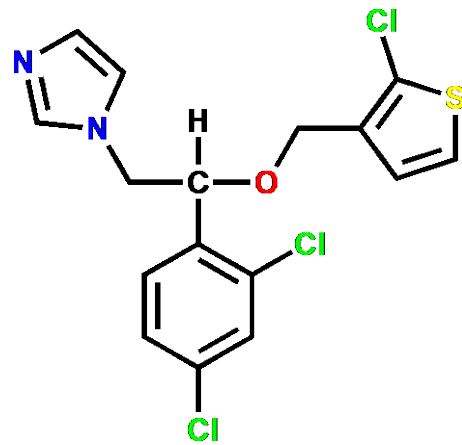


Solubilidad y permeabilidad de membranas

Adicionar grupos polares

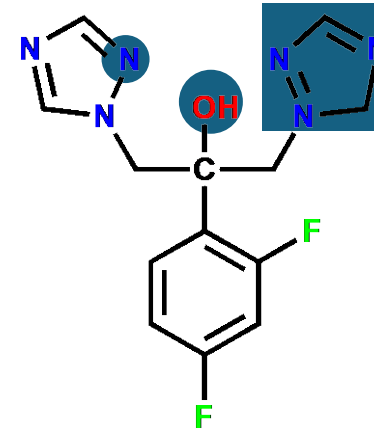
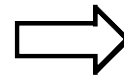
Lógica

- Adicionando grupos polares se incrementa la polaridad y disminuye el carácter hidrofóbico
- Útil para dirigir drogas contra infecciones intestinales
- Útil para reducir efectos secundarios en el SNC



Tioconazol

Agente antifúngico con pobre solubilidad
 – usado solo en infecciones de la piel



Fluconazol

Antifúngico oralmente
 activo, usado en infecciones
 sistémicas
 (torrente sanguíneo)



Solubilidad y permeabilidad de membranas

Variar pK_a

Lógica

- Variando el pK_a se altera el porcentaje de fármaco que está ionizado
- Alterar el pK_a para obtener la proporción requerida de fármaco ionizado a no-ionizado

Método

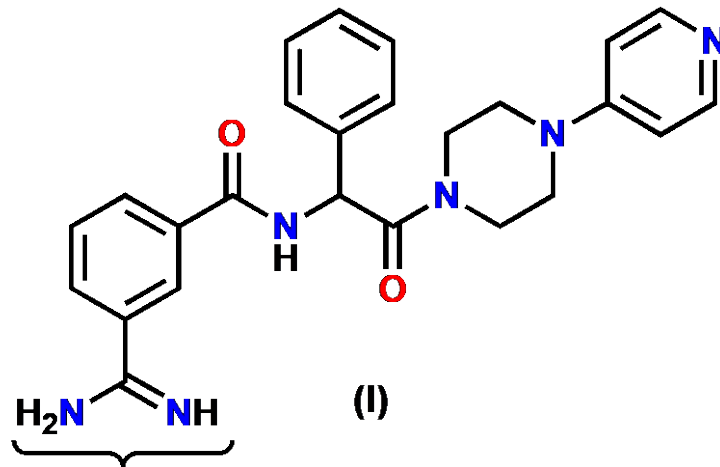
- Variar sustituyentes alquilo en nitrógenos de amina
- Variar sustituyentes arilo para influenciar aminas aromáticas o ácidos carboxílicos aromáticos

Desventaja

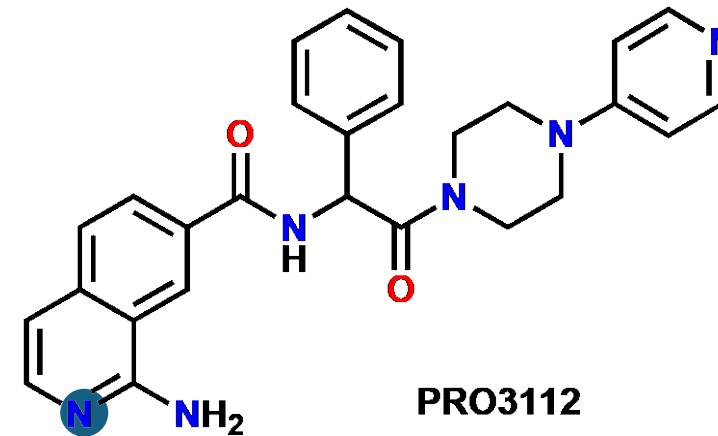
- Puede afectar interacciones enlazantes

Solubilidad y permeabilidad de membranas

Variar pKa



Antitrombótico
Muy básico



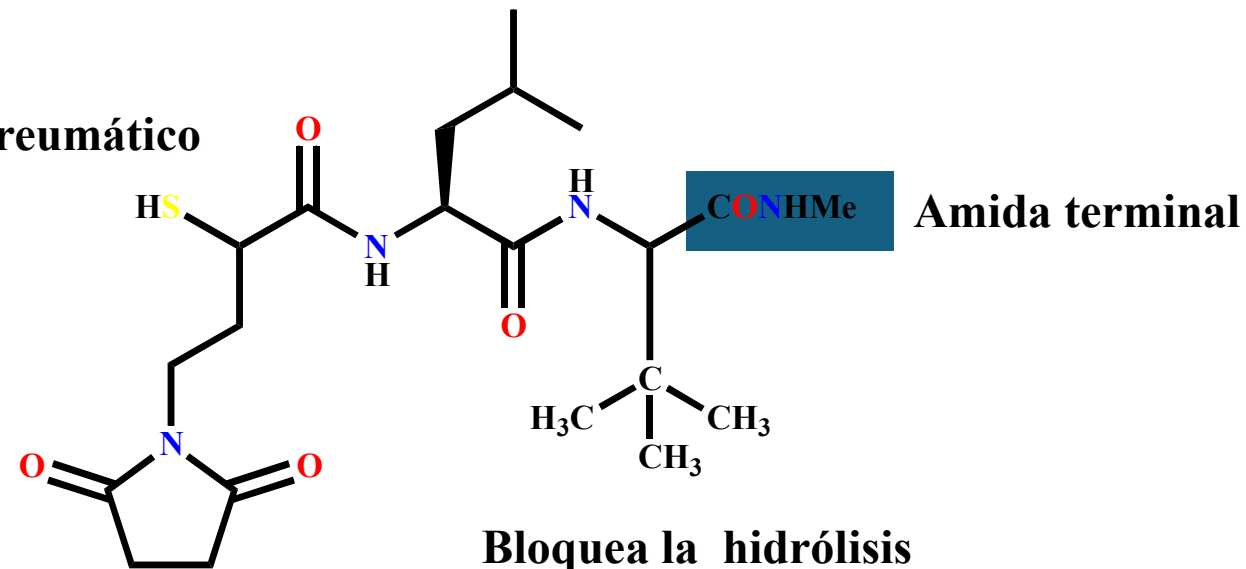
Basicidad disminuida
Nitrógeno encerrado en
el anillo heterocíclico

Solubilidad y permeabilidad de membranas

Escudos estéricos

- Utilizado para aumentar la estabilidad química y metabólica
- Introduce un grupo voluminoso como escudo
- Protege un grupo funcional susceptible de hidrólisis (éster)
- Dificulta el ataque de nucleófilos o enzimas

**Agente antireumático
 D1927**



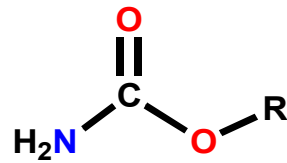
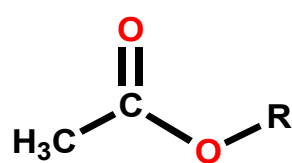
**Bloquea la hidrólisis
 de la amida terminal**

Estabilidad del fármaco

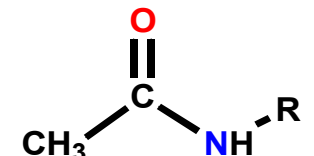
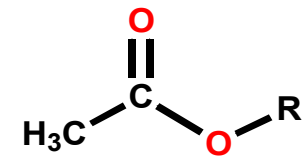
Estabilización electrónica por nitrógeno

Lógica

- Utilizado para estabilizar grupos funcionales (v.gr. ésteres)
- Reemplazar un éster lábil por un uretano o amida mas estable
- El nitrógeno alimenta electrones al grupo carbonilo y lo hace menos reactivo
- Aumenta la estabilidad química y metabólica



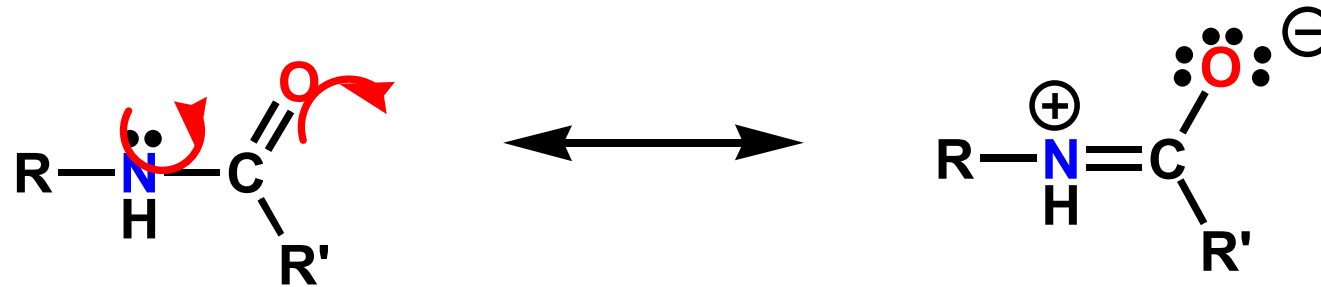
ISÓSTERO



ISÓSTERO

Estabilidad del fármaco

Estabilización electrónica por nitrógeno

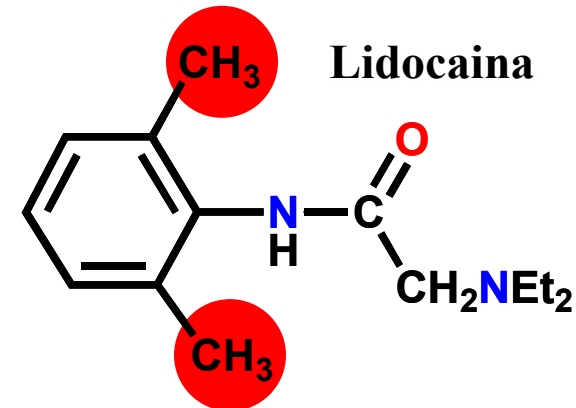
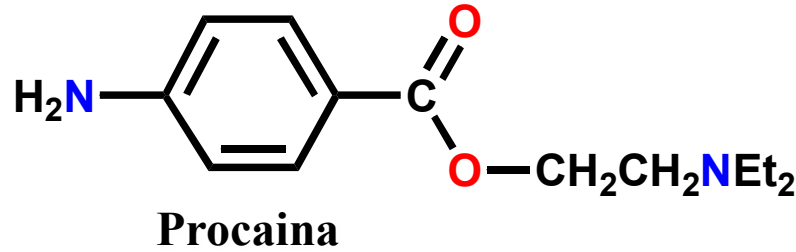


Estabilidad del fármaco

Efectos Estéricos y Electrónicos

Lógica

- Efectos estéricos y electrónicos usados en combinación
- Aumenta la estabilidad química y metabólica



- Anestésico local
- Susceptible a esterasas
- Corta duración

Ver también : oxacilina y betanecol

Estabilidad del fármaco

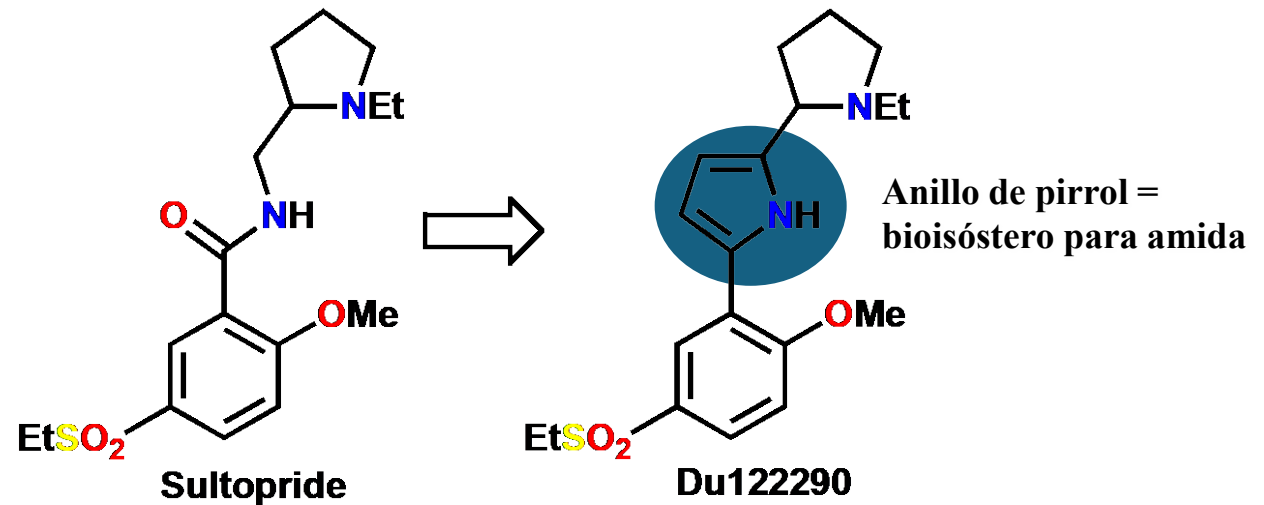
Bio-isósteros

Lógica

- Reemplazar grupos susceptibles con un grupo diferente sin afectar la actividad
- Los bio-isósteros muestran propiedades farmacocinéticas mejoradas
- Los bio-isósteros no son necesariamente isósteros

Ejemplos

- Amidas y uretanos para ésteres
- Du122290 (antagonista de dopamina)

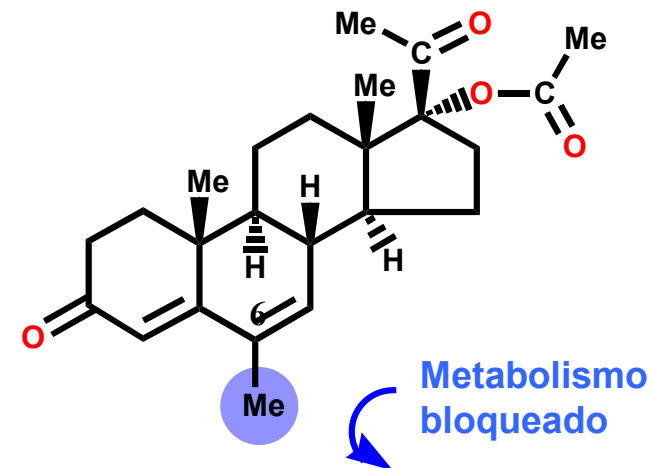
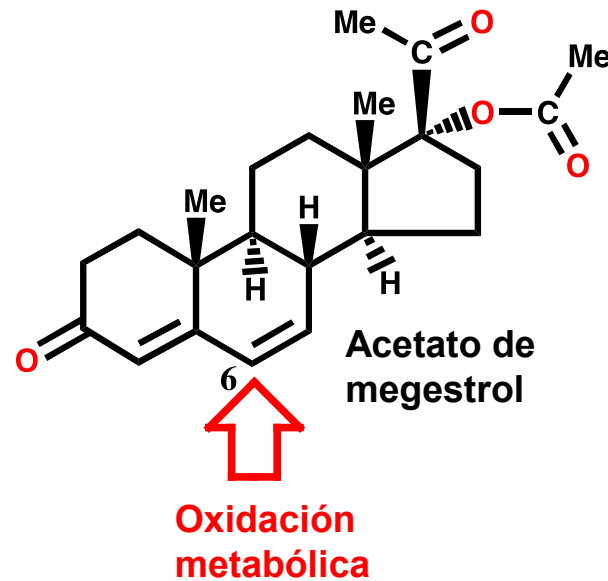


Estabilidad del fármaco

Bloqueadores metabólicos

Lógica

- El metabolismo de fármacos generalmente ocurre en sitios específicos
- Introducir grupos en un sitio susceptible para bloquear la reacción
- Aumenta la estabilidad metabólica y la vida media del fármaco



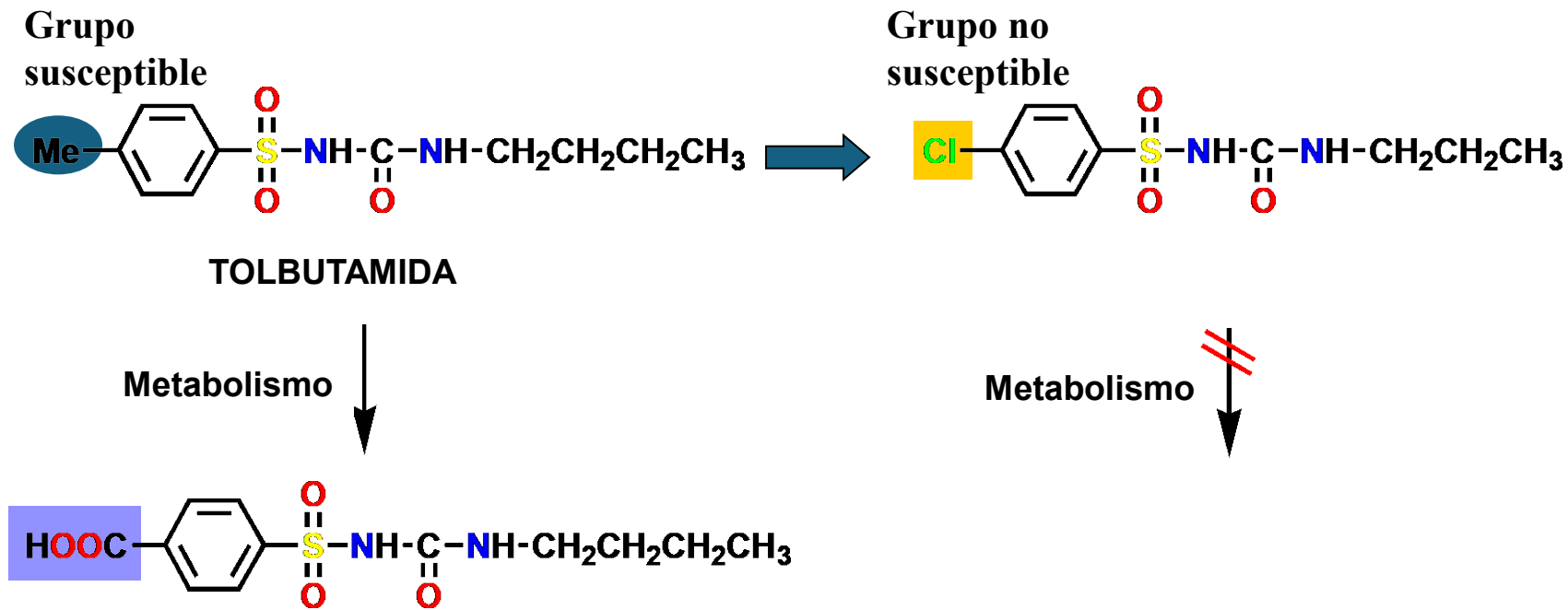
- Anticonceptivo oral
- Vida media limitada

Estabilidad del fármaco

Remover / reemplazar grupos metabólicamente susceptibles

Lógica

- Remover grupos susceptibles o reemplazarlos con un grupo metabólicamente estable



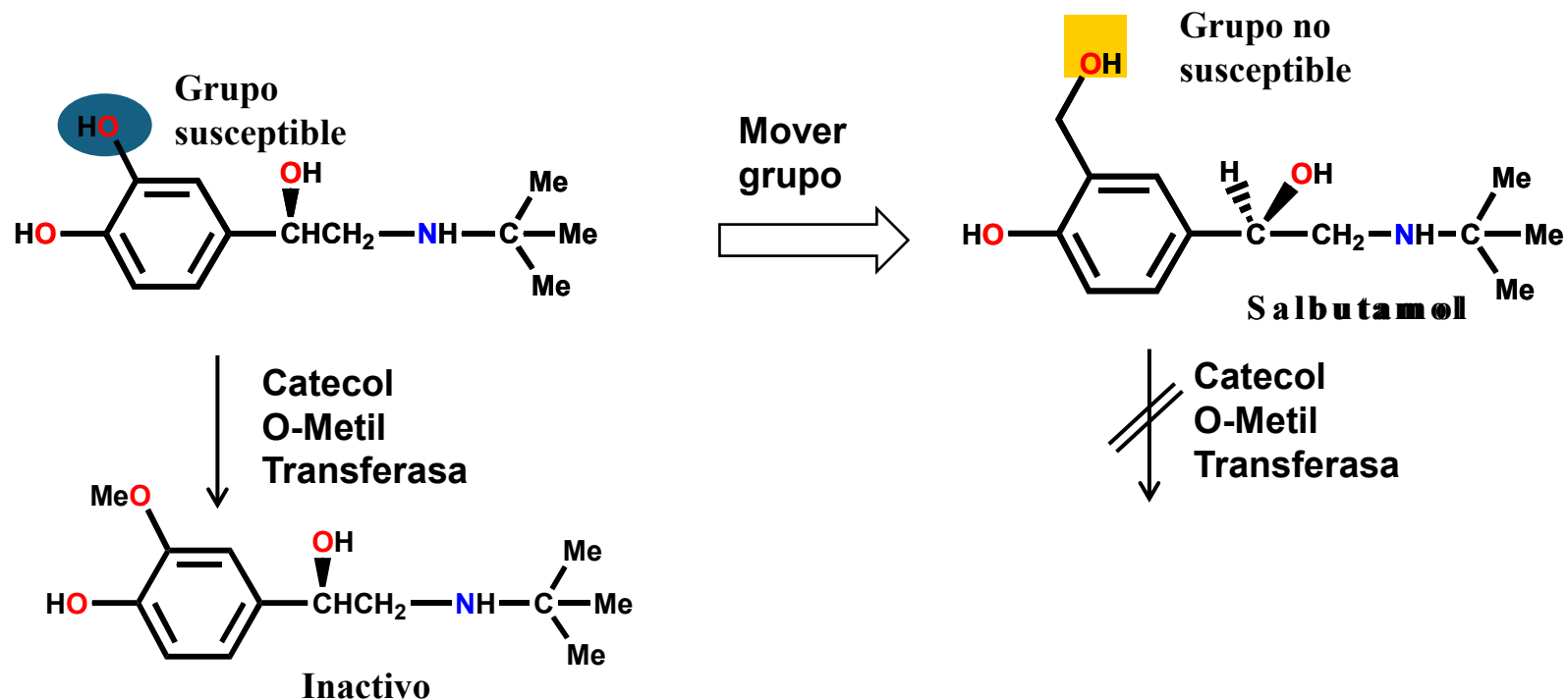
Rápidamente excretado – corta vida media

Estabilidad del fármaco

Mover grupos metabólicamente susceptibles

Lógica

- Utilizado si el grupo metabólicamente susceptible es importante para la unión
- Mover su posición para hacerlo irreconocible a enzimas metabólicas
- Los grupos deben aún ser reconocibles por el blanco



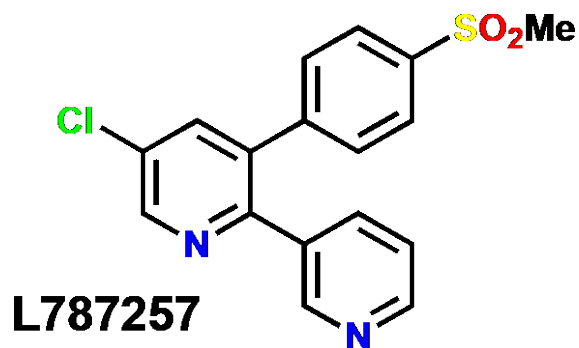
Estabilidad del fármaco

Introducir grupos metabólicamente susceptibles

Lógica

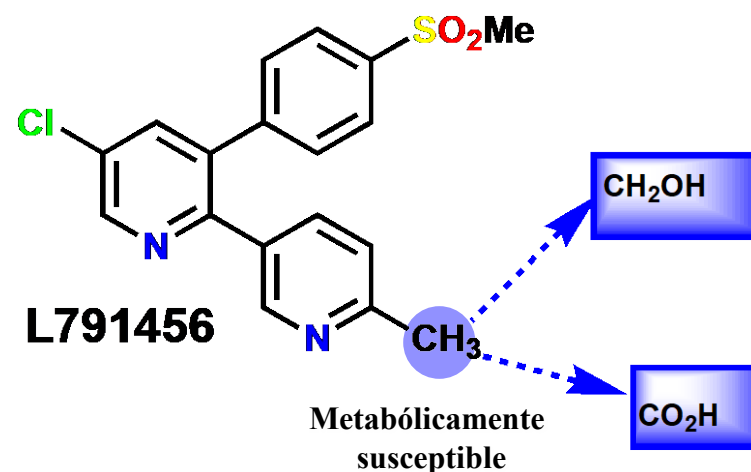
- Usado para disminuir la estabilidad metabólica y la vida media del fármaco
- Usado para fármacos que permanecen demasiado tiempo en el cuerpo y causan efectos secundarios
- Adiciona grupos conocidos de ser susceptibles a las reacciones metabólicas de la Fase I o Fase II

Ejemplos Agentes anti-artríticos



L787257

Resistente al metabolismo
Vida media excesivamente larga



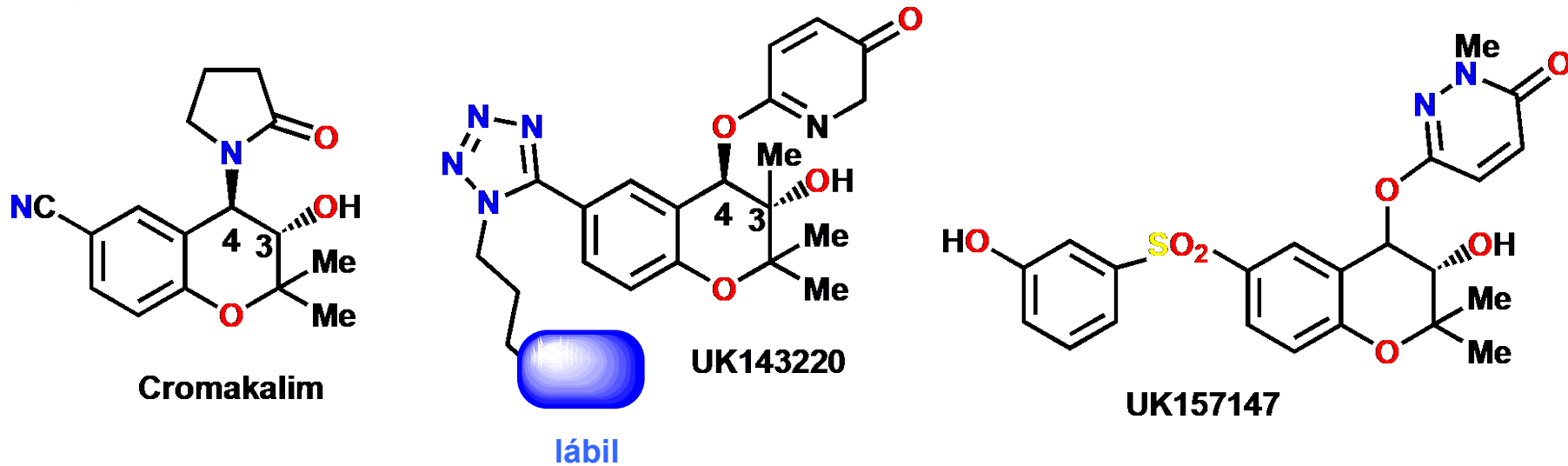
L791456

Metabólicamente susceptible

Estabilidad del fármaco

Introducir grupos metabólicamente susceptibles

Ejemplos Agentes anti-asmáticos



Notas

- El cromakalim produce efectos cardiovasculares secundarios si alcanza el torrente sanguíneo
- Añade una inestabilidad metabólica tal que el compuesto es rápidamente metabolizado en la sangre
- UK143220 - ester es rápidamente hidrolizado por esterasas a un ácido inactivo
- UK 157147- fenol es rápidamente conjugado y eliminado

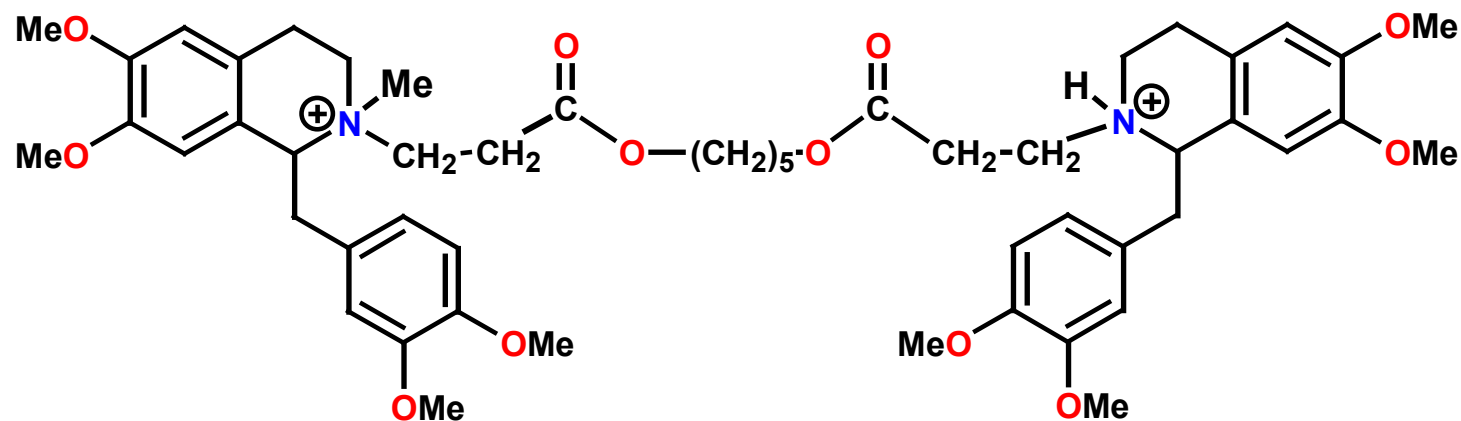
Estabilidad del fármaco

Introducir grupos químicamente susceptibles

Lógica

- Usado para disminuir la vida media del fármaco
- Evita depender de enzimas metabólicas y variaciones individuales

Ejemplo Atracurium – agente bloqueante neuromuscular



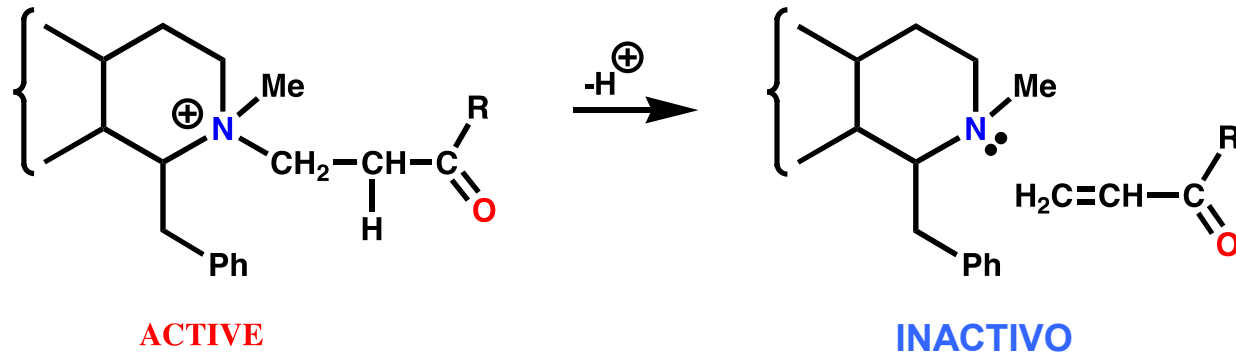
Notas

- Estable a pH ácido, inestable a pH sanguíneo (ligeramente alcalino)
- Se autodestruye por eliminación de Hoffmann y posee una vida corta
- Permite a los anestesiólogos controlar niveles de dosis de forma precisa
- Recuperación rápida después de la cirugía

Estabilidad del fármaco

Introducir grupos químicamente susceptibles

Eliminación de Hoffmann



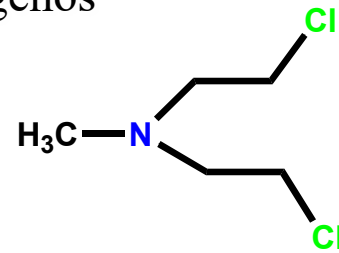
Direccionando al fármaco

Enlazando un fármaco a un bloque de construcción biosintético

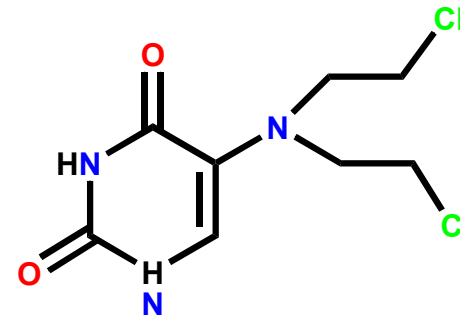
Lógica

- Fármaco acarreado en la célula por proteínas acarreadoras del bloque de construcción (aminoácidos o bases de ácidos nucleicos)
- Aumenta la selectividad del fármaco por las células diana y reduce la toxicidad hacia otras células

Ejemplo: Fármacos anticancerígenos



Agente alquilante no selectivo
Tóxico



Uracilo Mostaza

- El grupo alquilante es unido a una base de ácido nucleico
- Las células cancerosas crecen más rápido que las normales y tiene una mayor demanda por bases de ácidos nucleicos
- Fármacos concentrados en células cancerosas – Táctica del caballo de Troya



Direccionando un fármaco

Enlazando fármacos a anticuerpos monoclonales

Lógica

- Útil para dirigir fármacos hacia células cancerosas
- Identificar un antígeno que sea sobreexpresado en una célula cancerosa
- Clonar un anticuerpo monoclonal para el antígeno
- Unir un fármaco o veneno (v.gr. ricina) al anticuerpo monoclonal
- El anticuerpo lleva el fármaco hasta la célula cancerosa
- El fármaco es liberado en la célula cancerosa



Direccionando un fármaco

Atacando infecciones intestinales

Lógica

- Diseñar el agente antibacteriano para que sea altamente polar o iónico
- El agente será demasiado polar para cruzar la pared intestinal
- El agente se concentrará en el sitio de infección
- Ejemplo: sulfonamidas altamente ionizadas



Variaciones del Anillo

Atacando regiones periféricas sobre el SNC

Lógica

- Aumentar la polaridad del fármaco
- El fármaco es menos probable que cruce la barrera hemato-encefálica



Reduciendo la toxicidad del fármaco

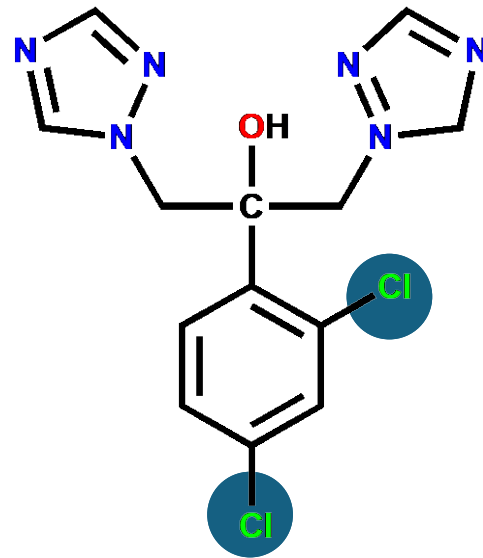
Lógica

- La toxicidad a menudo es debida a grupos funcionales específicos
- Remover o reemplazar grupos funcionales conocidos por ser tóxicos, v.gr.
 - grupos nitro aromáticos
 - aminas aromáticas
 - bromoarenos
 - hidrazinas
 - grupos polihalogenados
 - hidroxilaminas
- Variar sustituyentes
- Variar posición de sustituyentes

Reduciendo la toxicidad del fármaco

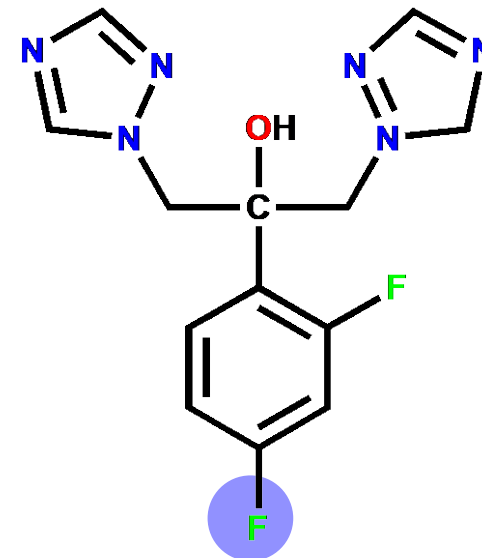
Variando sustituyentes

- Fluconazol (Diflucan) – agente antifúngico



UK-47265

Efectos secundarios tóxicos
debidos a los Cl sustituyentes



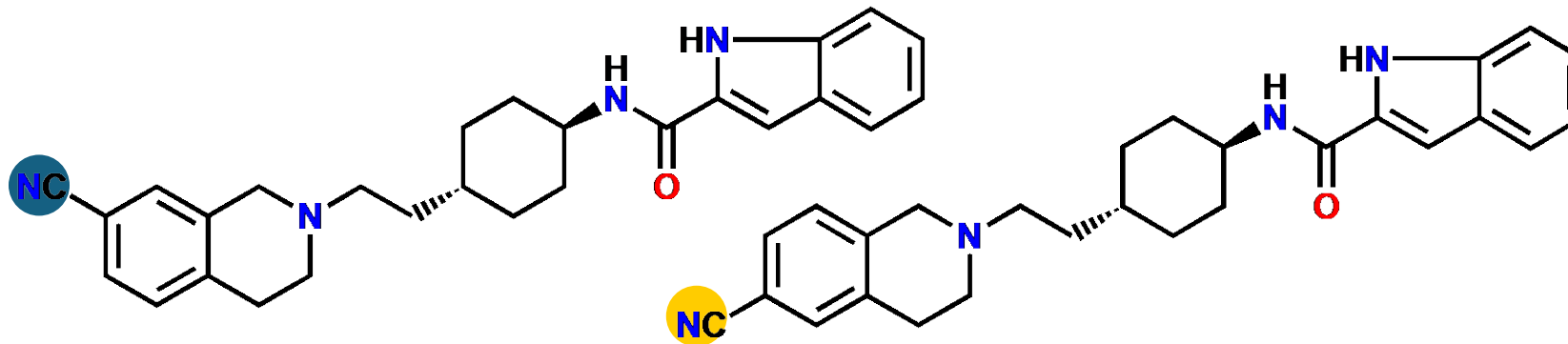
Fluconazol

Sustituyentes cambiados
Menos tóxico

Reduciendo la toxicidad del fármaco

Variando la posición de sustituyentes

- Antagonistas de dopamina



Inhibe enzimas P450

No inhibe enzimas P450



Profármacos

Definición

Compuestos inactivos que son convertidos a compuestos activos en el organismo

Usos

- Mejorar la permeabilidad a membranas
- Prolongar la actividad
- Enmascarar toxicidad y efectos secundarios
- Variar la solubilidad en agua
- Direccionar fármacos
- Mejorar la estabilidad química
- “Agentes dormidos”

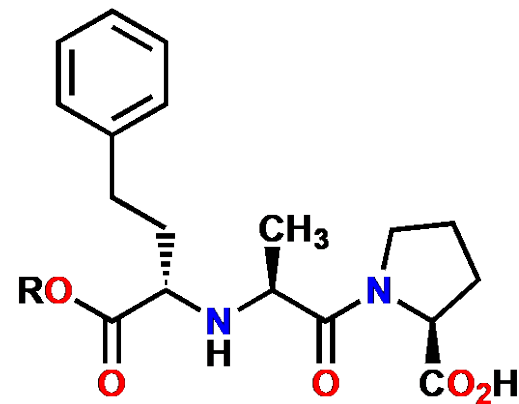
Profármacos para mejorar la permeabilidad a membranas

Ésteres

- Usados para enmascarar ácidos carboxílicos polares, alcoholes o fenoles
- Hidrolizados en la sangre por esterasas
- Utilizados cuando un ácido carboxílico, alcohol o fenol es requerido para enlazarse al blanco
- El grupo saliente (alcohol o ácido carboxílico) idealmente no debe ser tóxico

Ejemplos

Enalapril para enalaprilato (antihipertensivo)



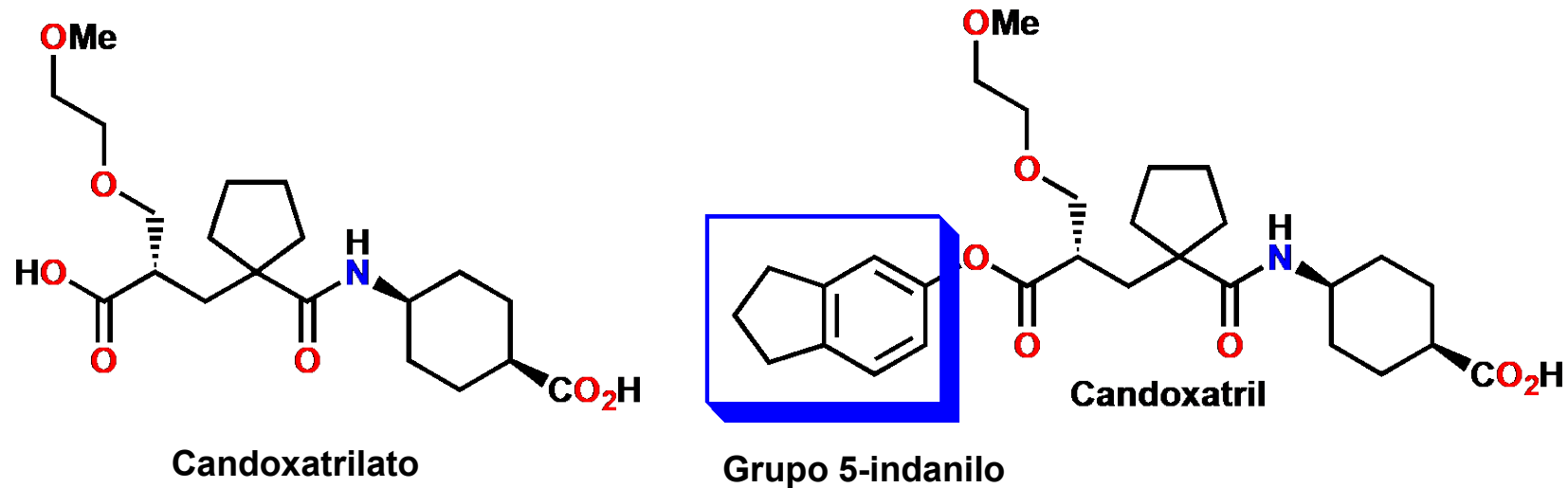
R=Et Enalapril

R=H Enalaprilato

Profármacos para mejorar la permeabilidad a membranas

Ejemplos

Candoxatril para Candoxatrilato (inhibidor de proteasa)



Notas

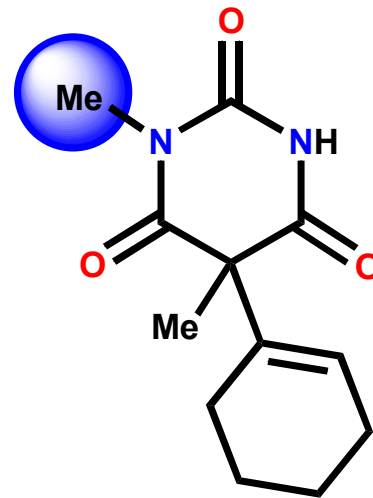
- Variando el éster varía la velocidad de hidrólisis
- Grupos electro-atractores incrementan la velocidad de hidrólisis (v.gr. 5-indanilo)
- El grupo saliente (5-indanol) no es tóxico

Profármacos para mejorar la permeabilidad a membranas

N-metilación de aminas

- Usado para reducir la polaridad de las aminas
- Desmetiladas en el hígado

Ejemplos Hexobarbitona

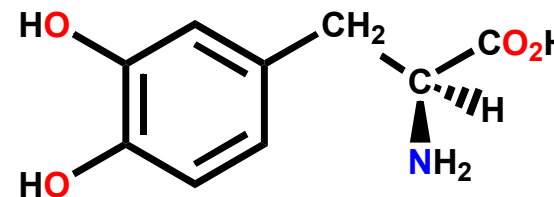
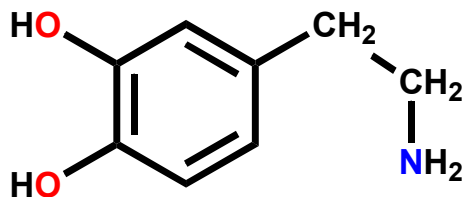


Profármacos para mejorar la permeabilidad a membranas

Estrategia del Caballo de Troya

- Profármacos diseñados para mimetizar bloques constructivos biosintéticos
- Transportados a través de las membranas celulares por proteínas acarreadoras

Ejemplo – Levodopa para dopamina



Dopamina

- Útil en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson
- Demasiado polar para cruzar la BHE

Levodopa

- Aminoácido más polar
- Transportado a través de las membranas por proteínas acarreadoras de aminoácidos
- Descarboxilado en las células a dopamina

Fármaco

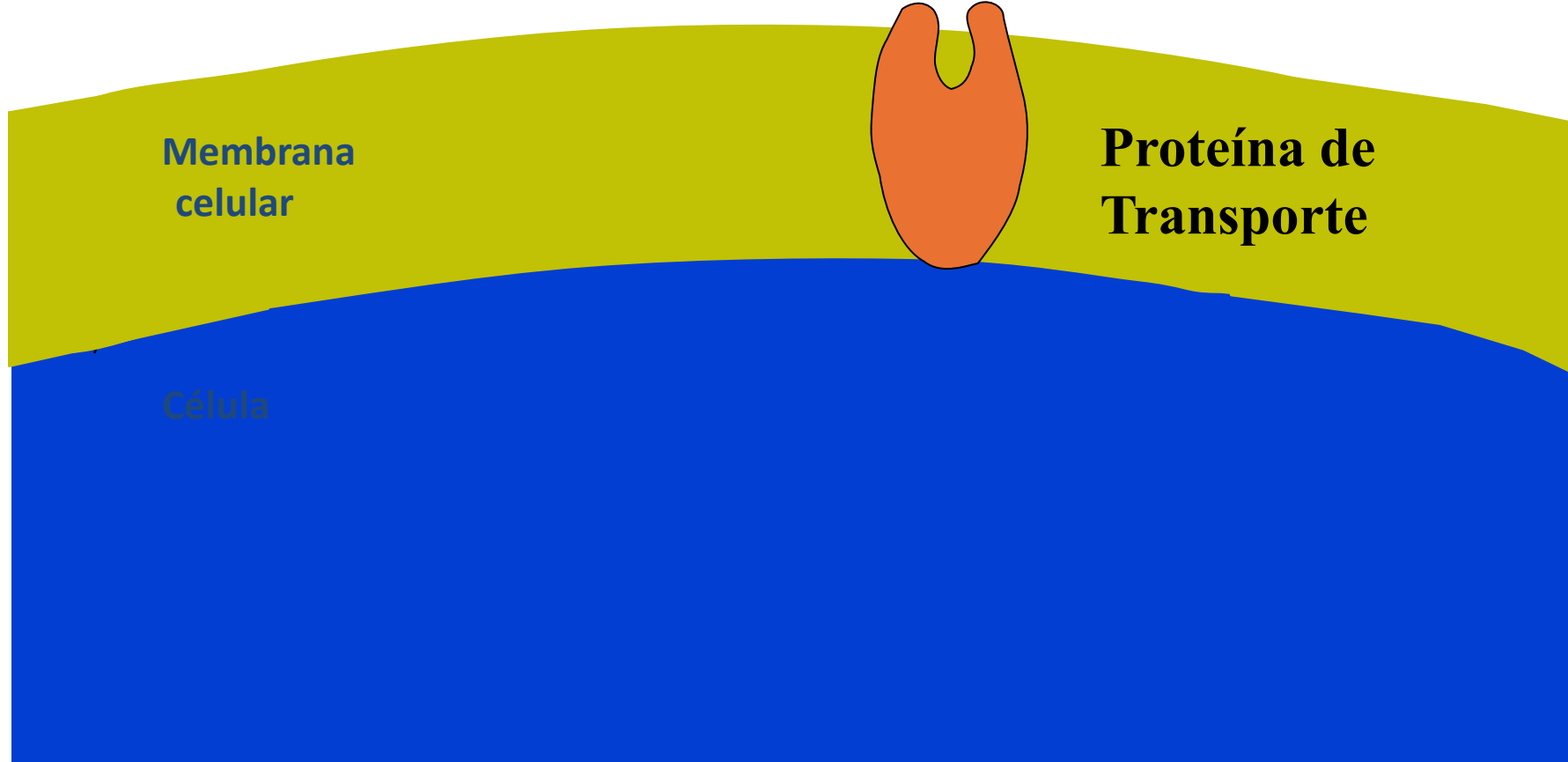


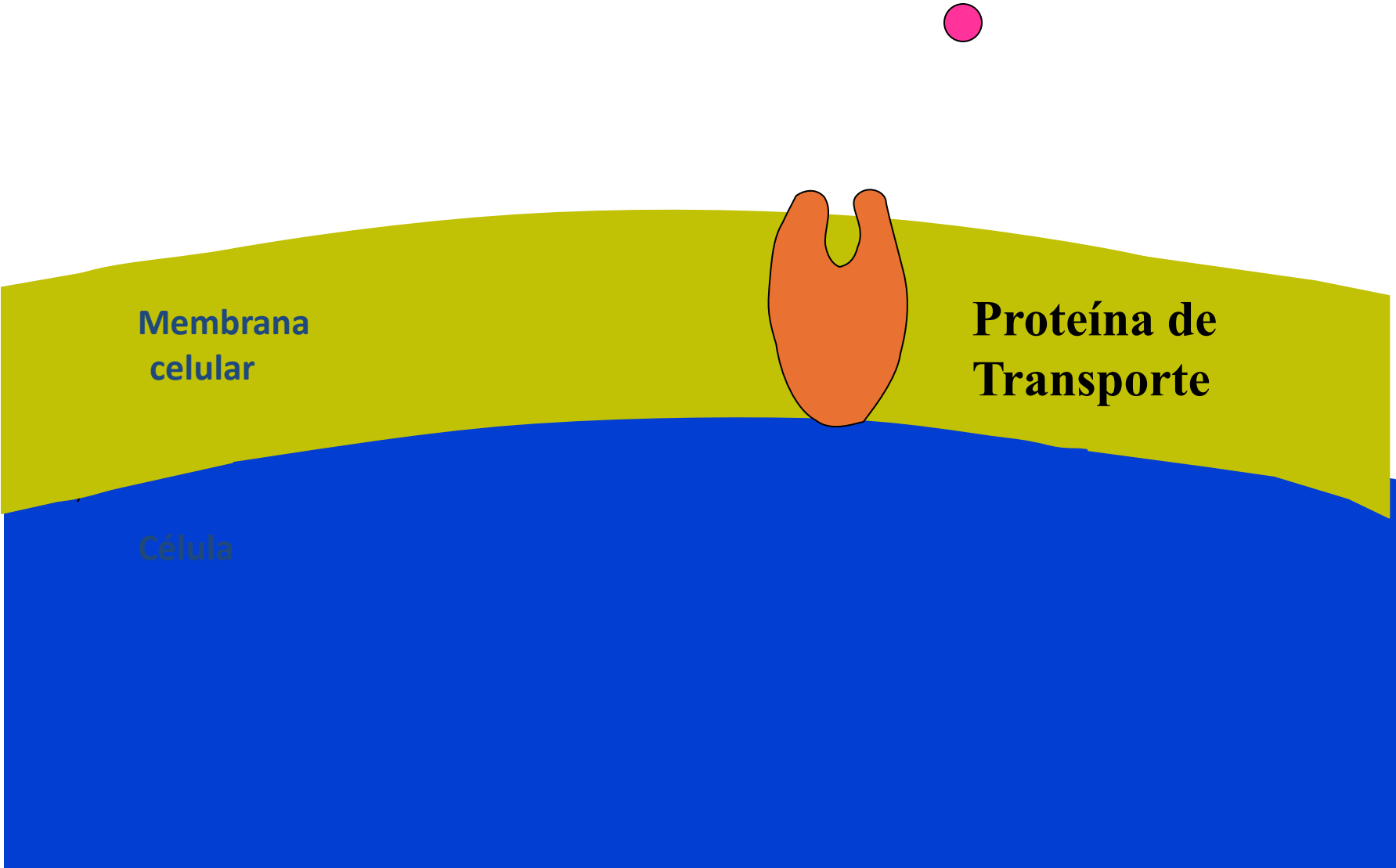
Membrana
celular



Proteína de
Transporte

Célula

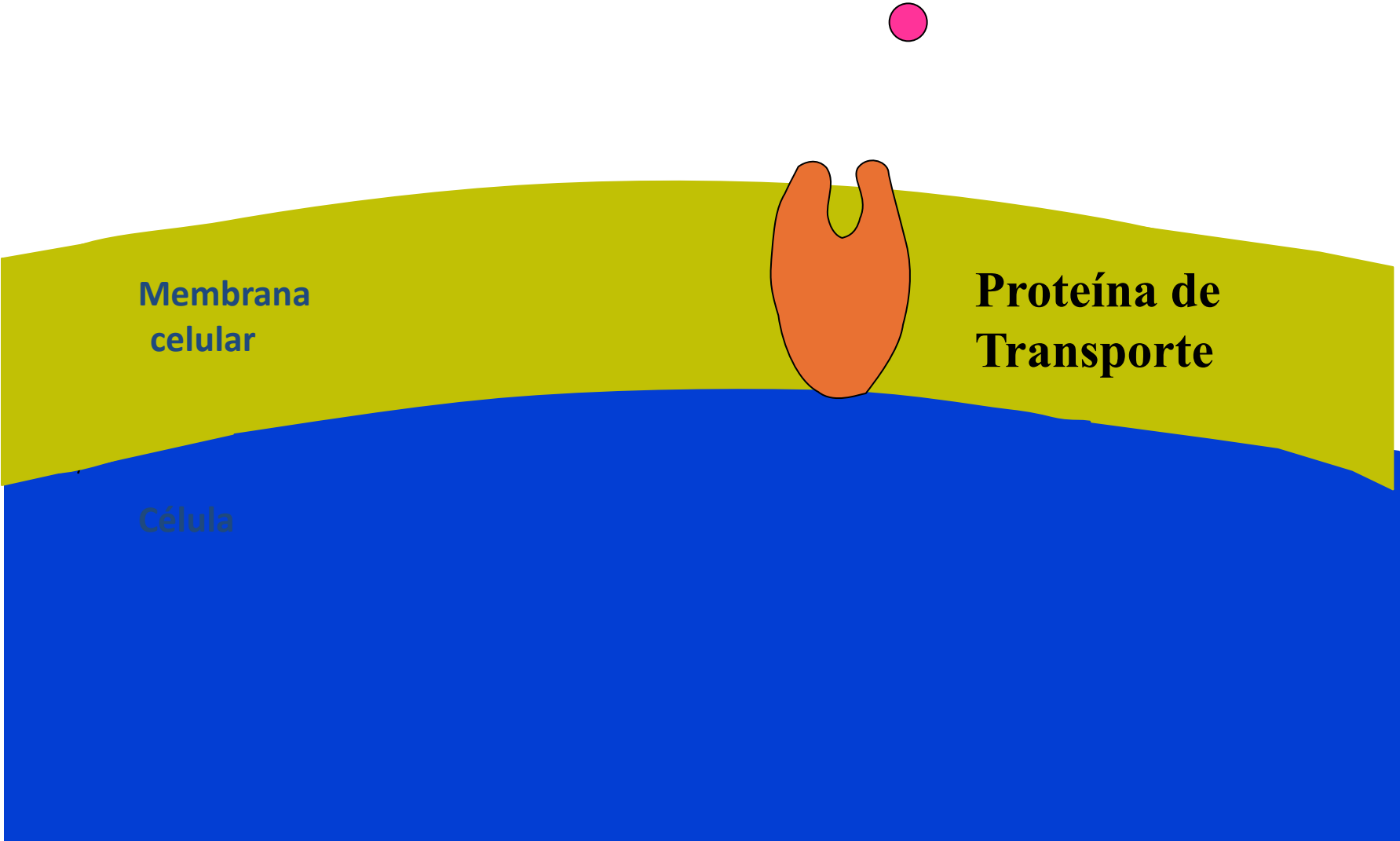




**Membrana
celular**

**Proteína de
Transporte**

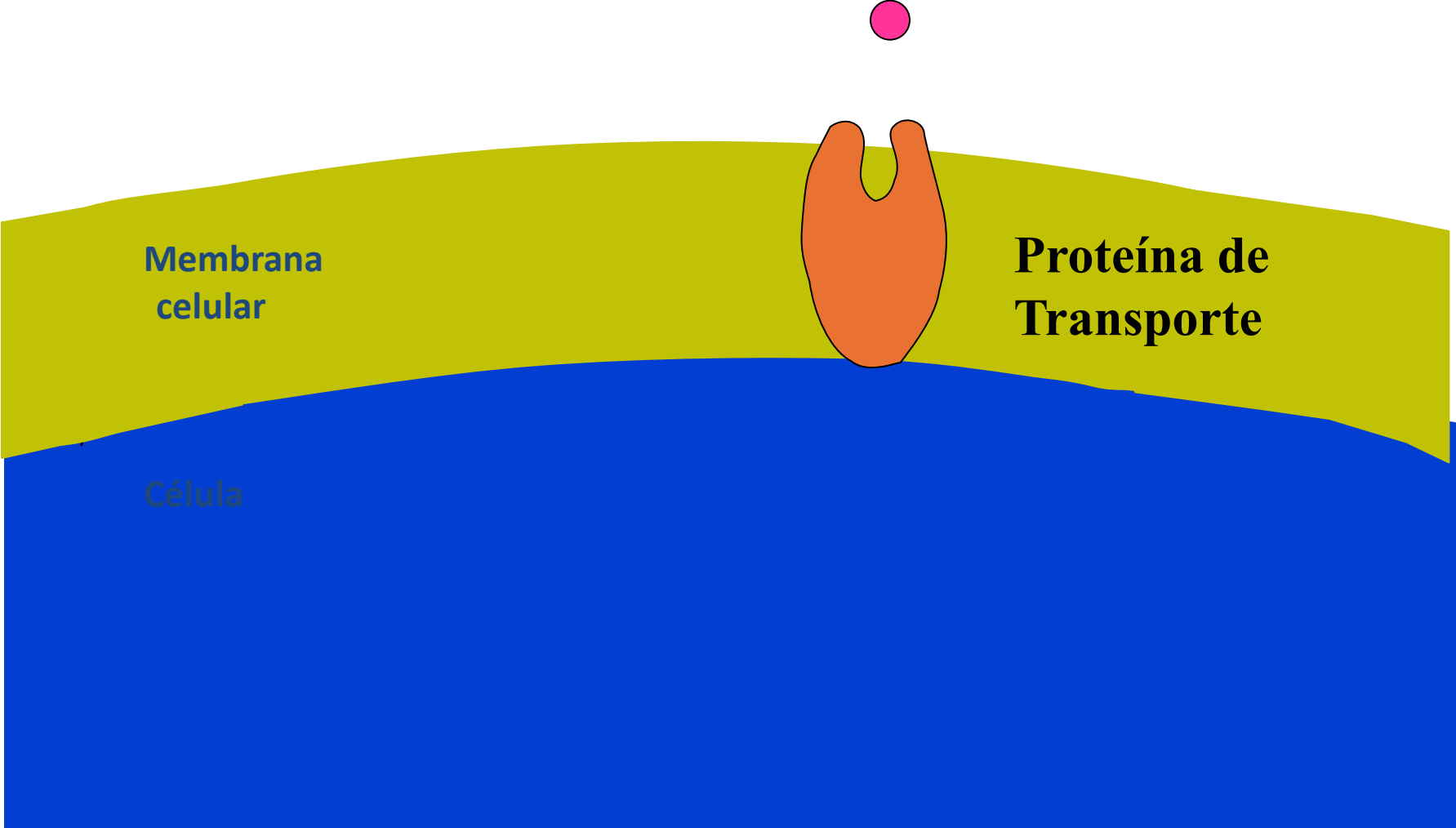
Célula

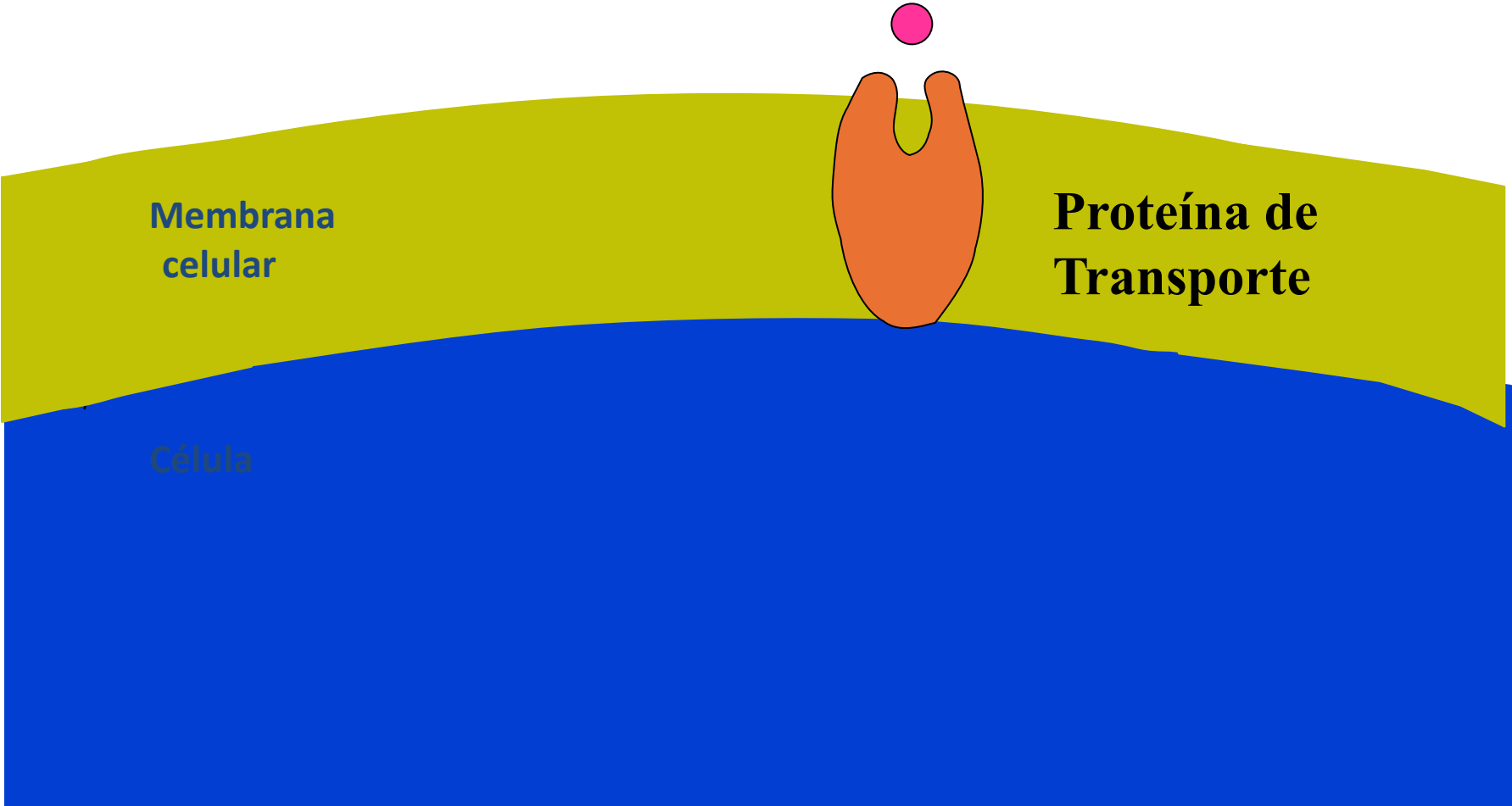


**Membrana
celular**

Célula

**Proteína de
Transporte**

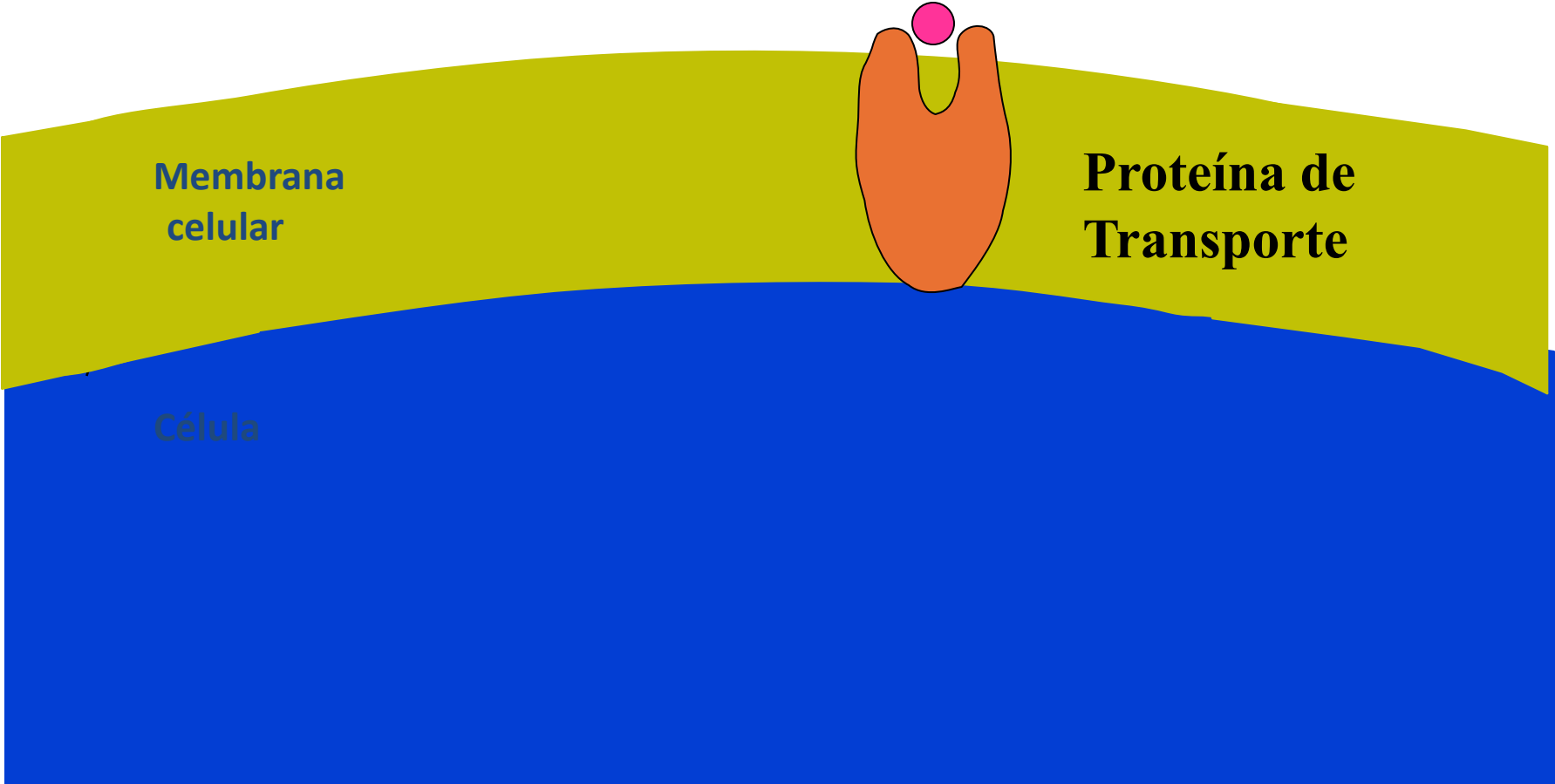




**Membrana
celular**

**Proteína de
Transporte**

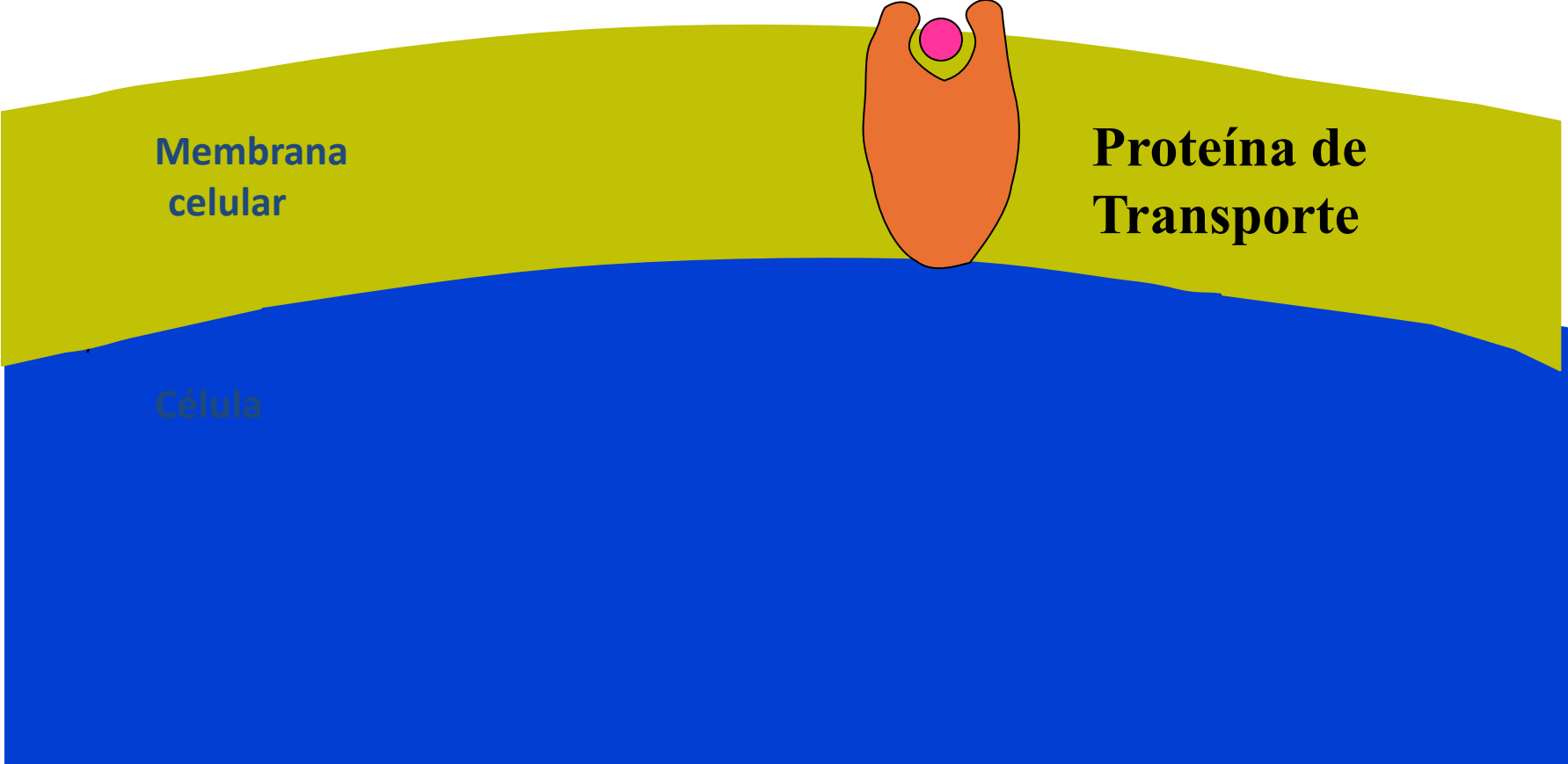
Célula

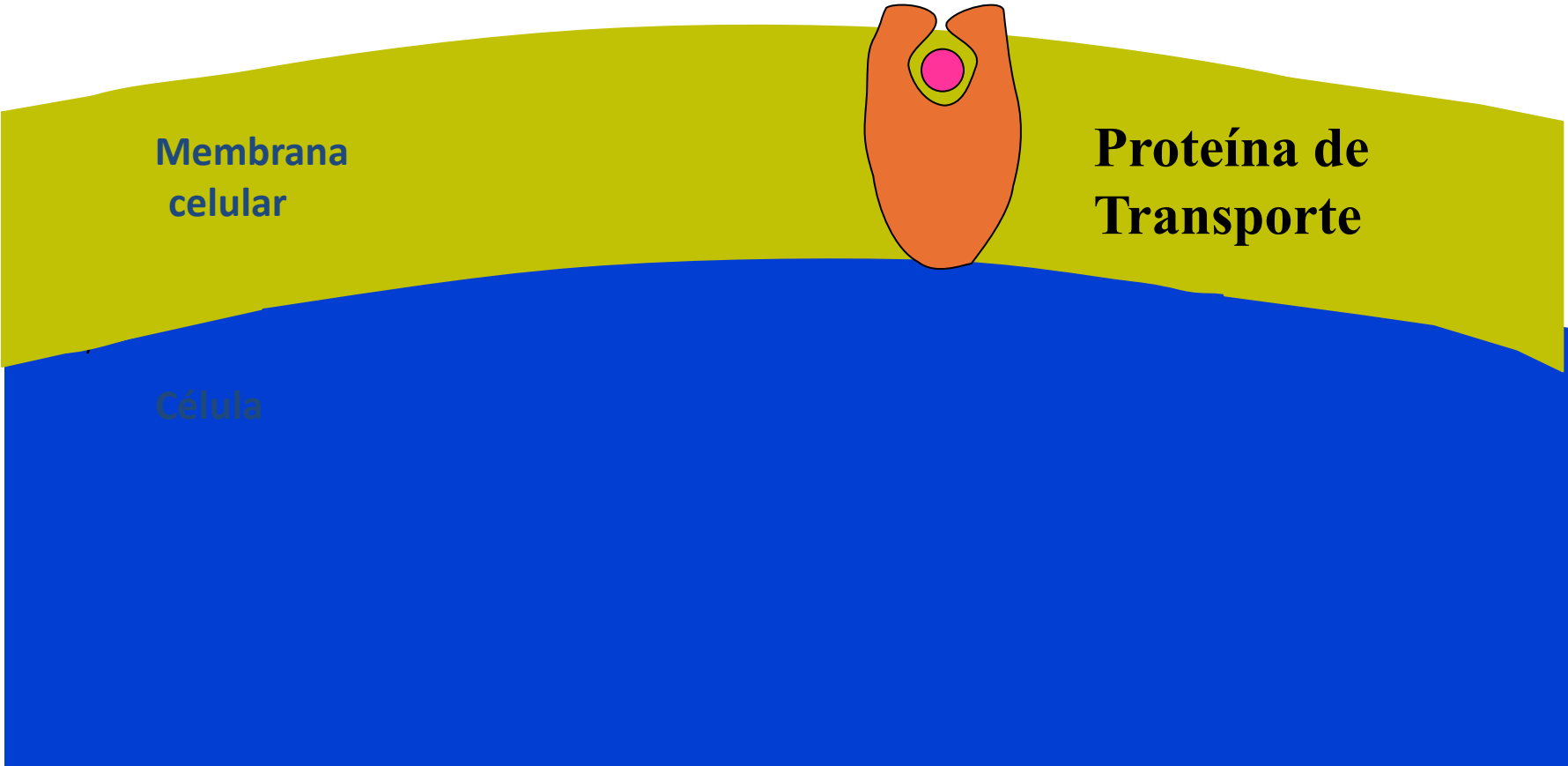


**Membrana
celular**

**Proteína de
Transporte**

Célula

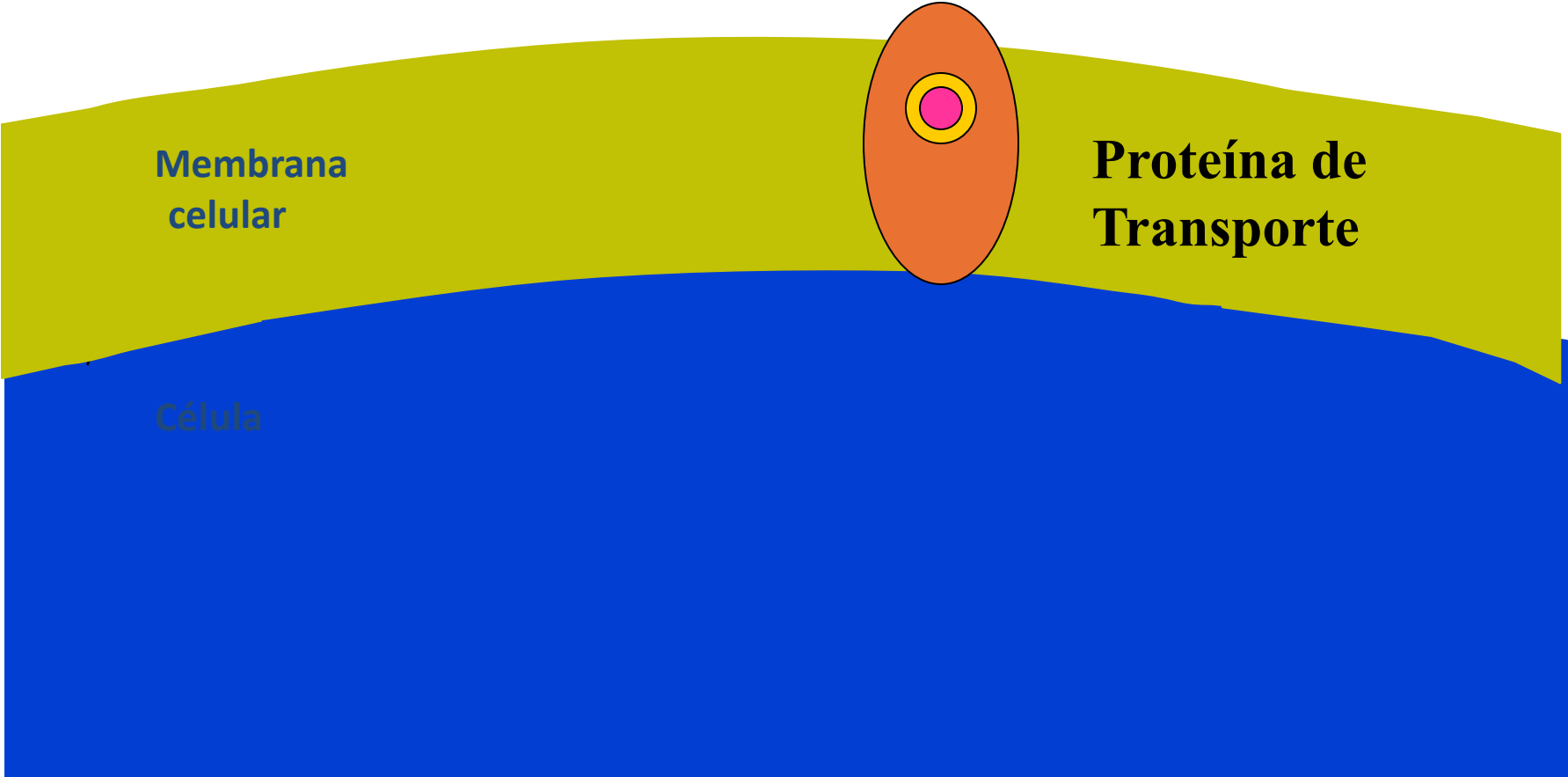


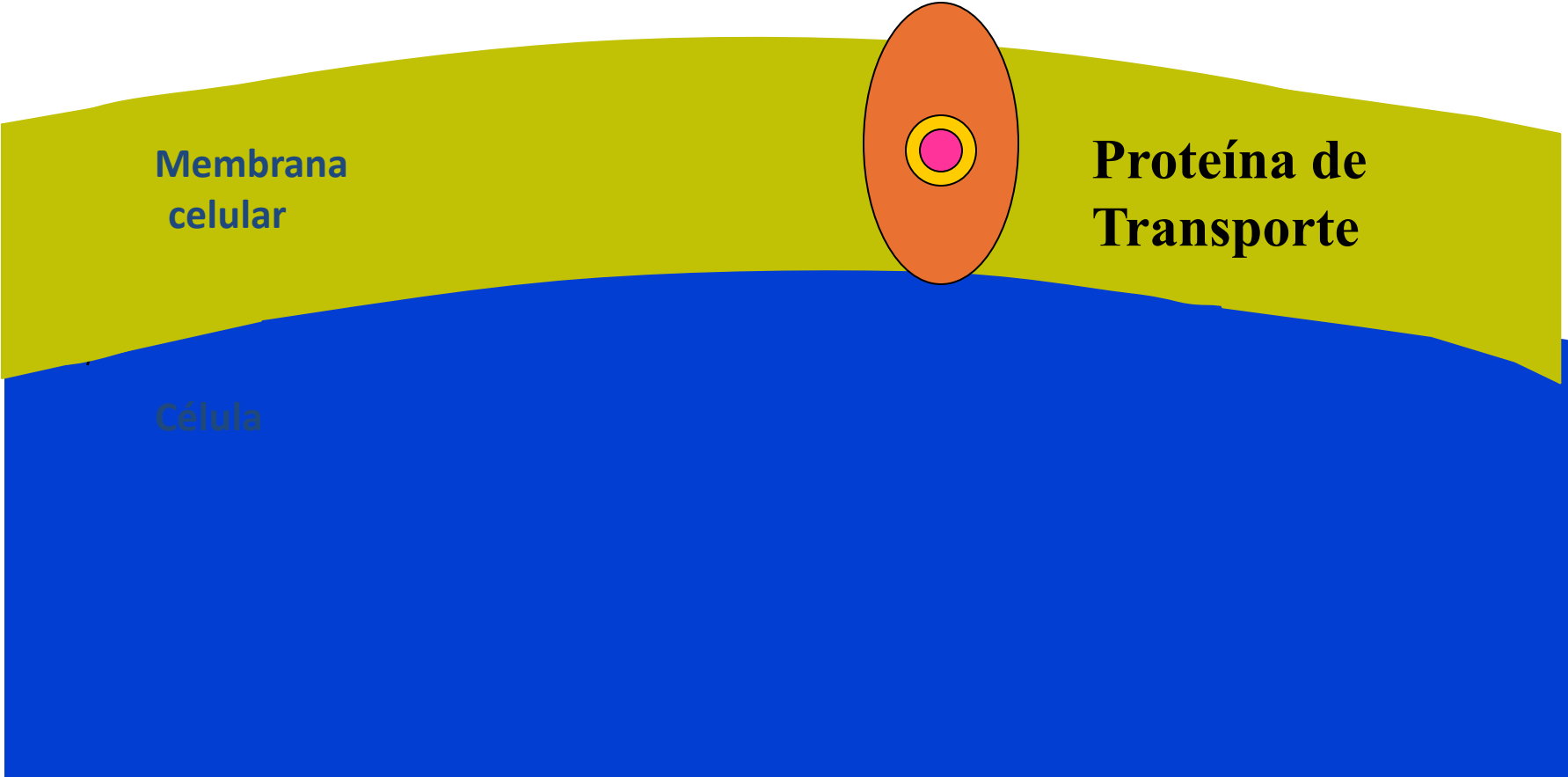


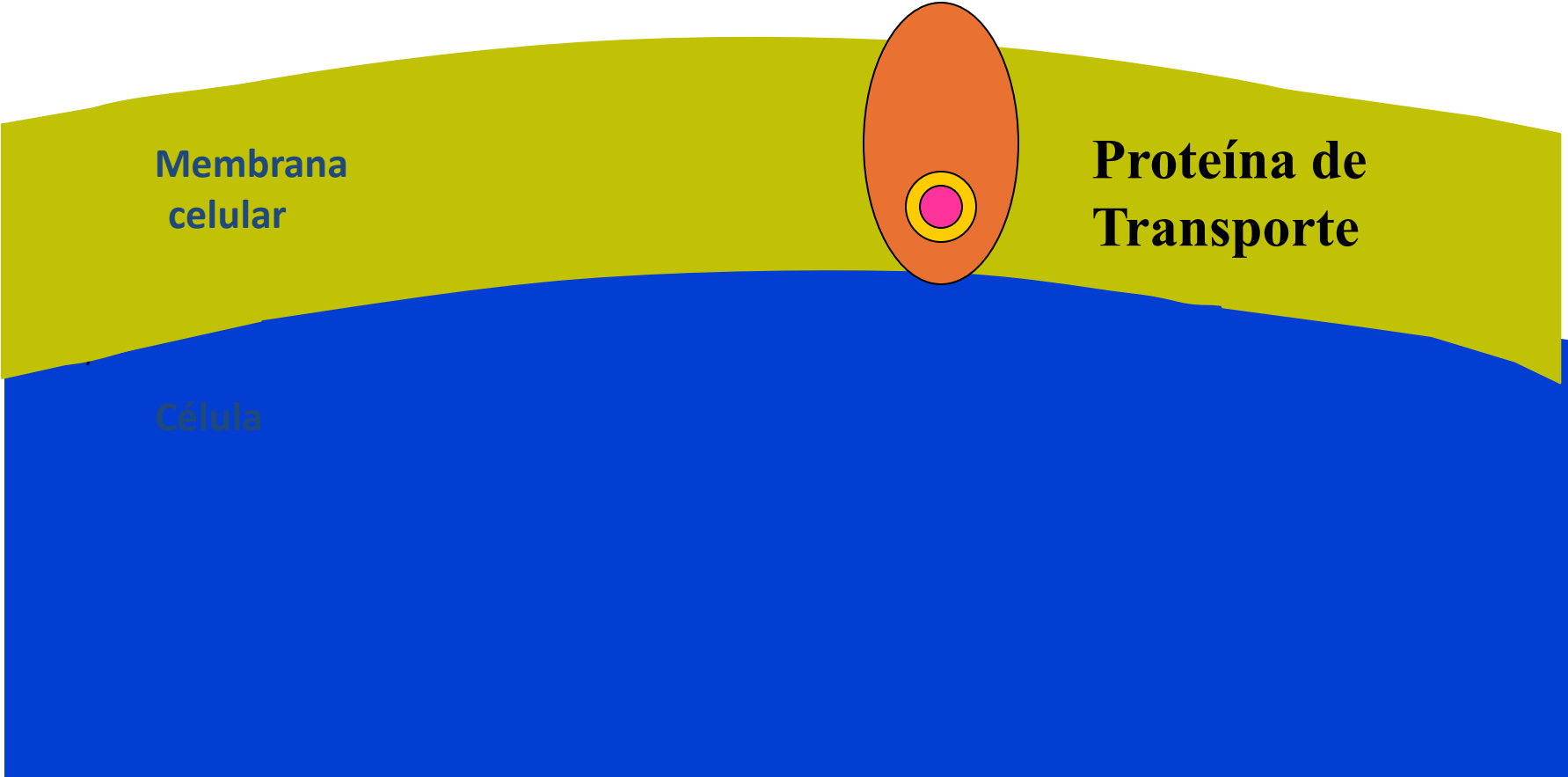
**Membrana
celular**

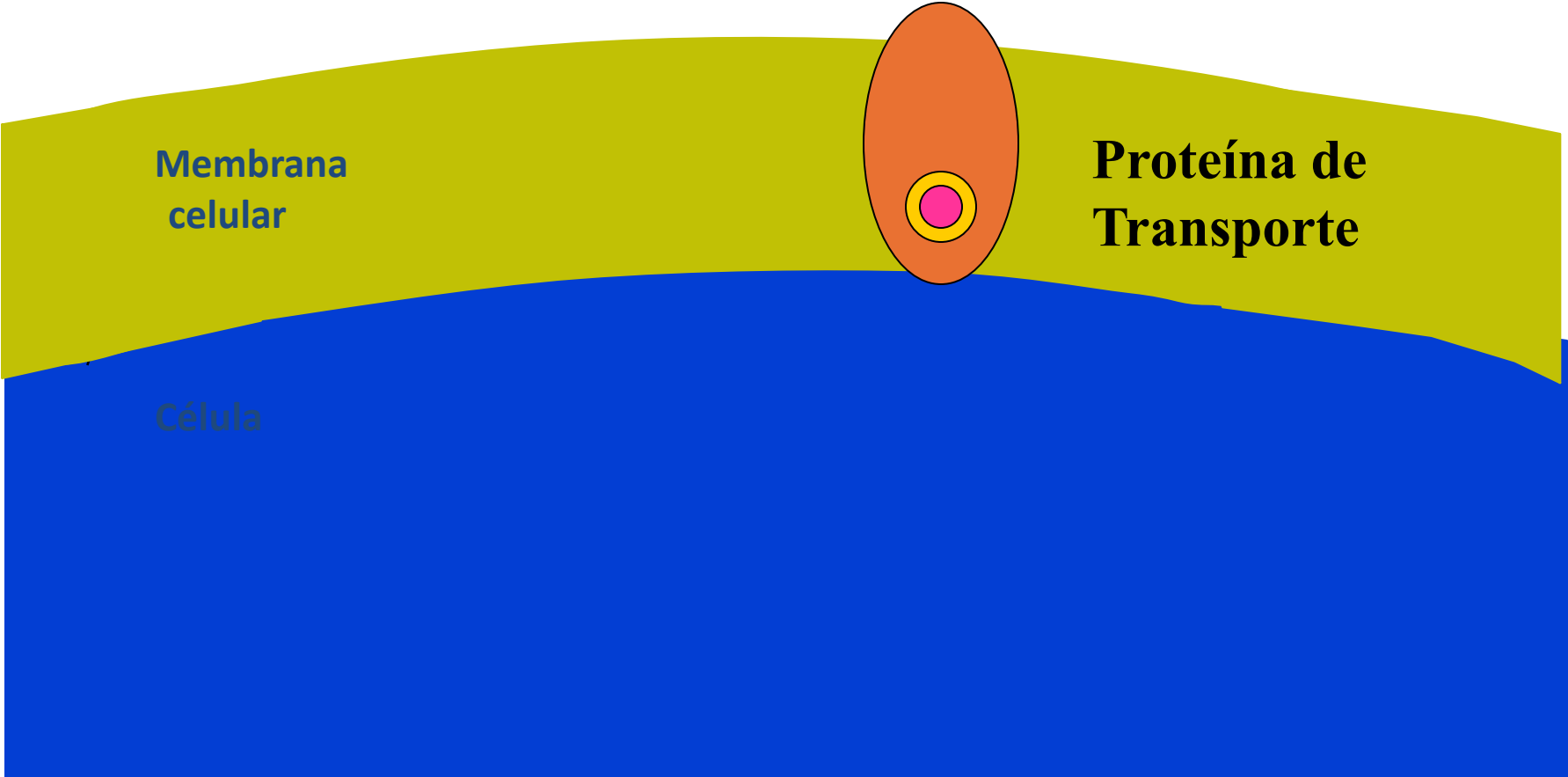
Célula

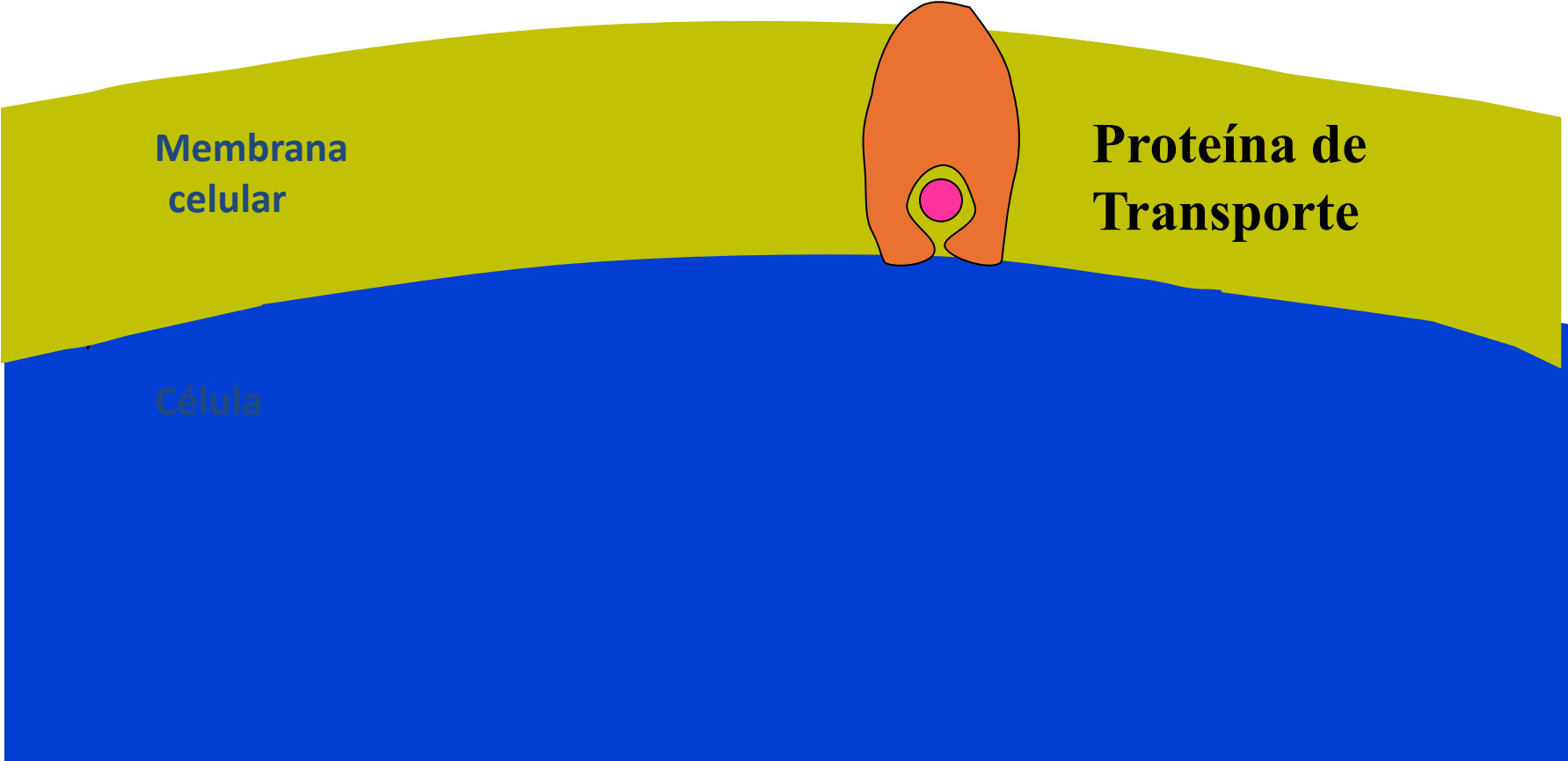
**Proteína de
Transporte**

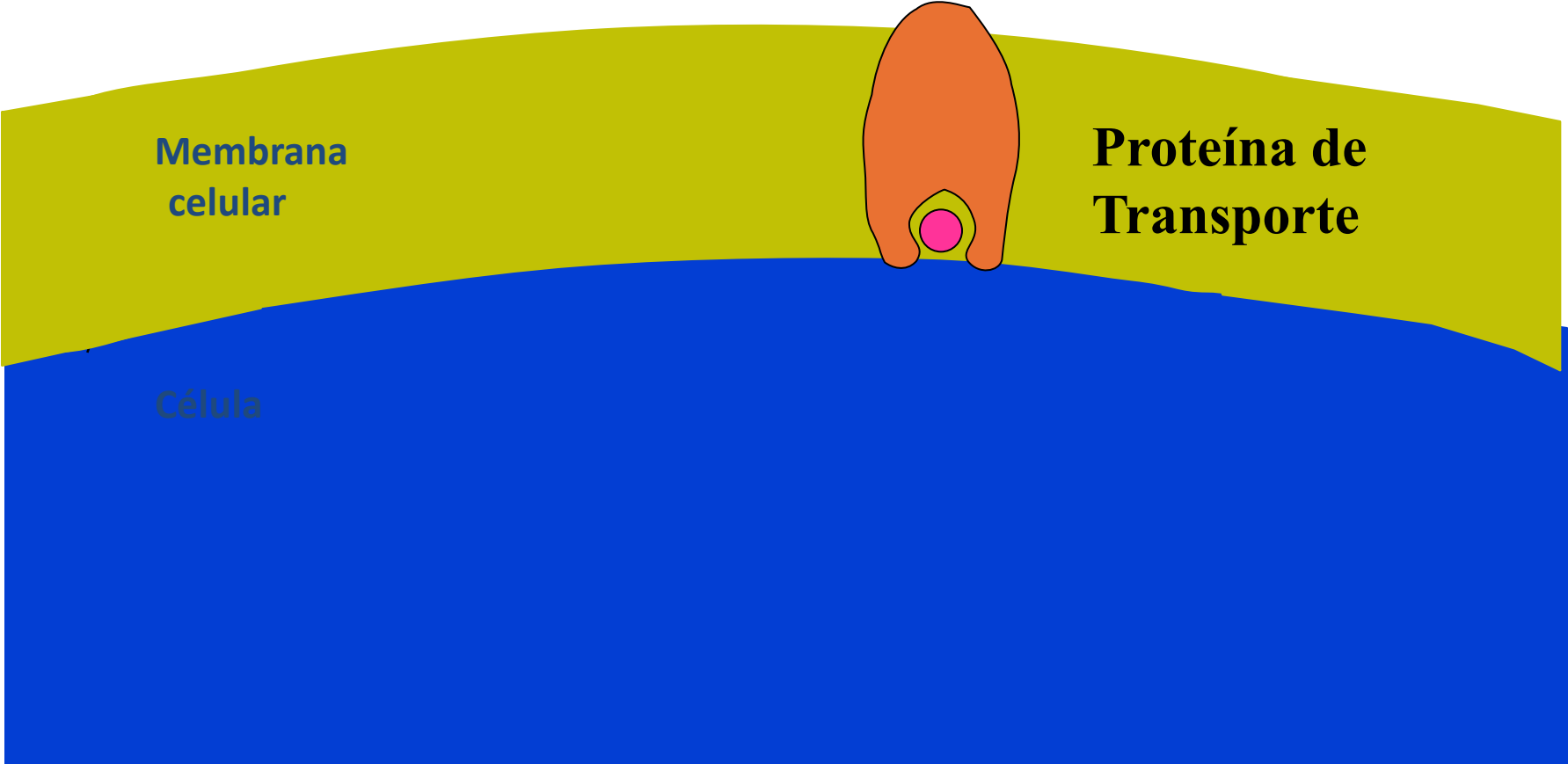


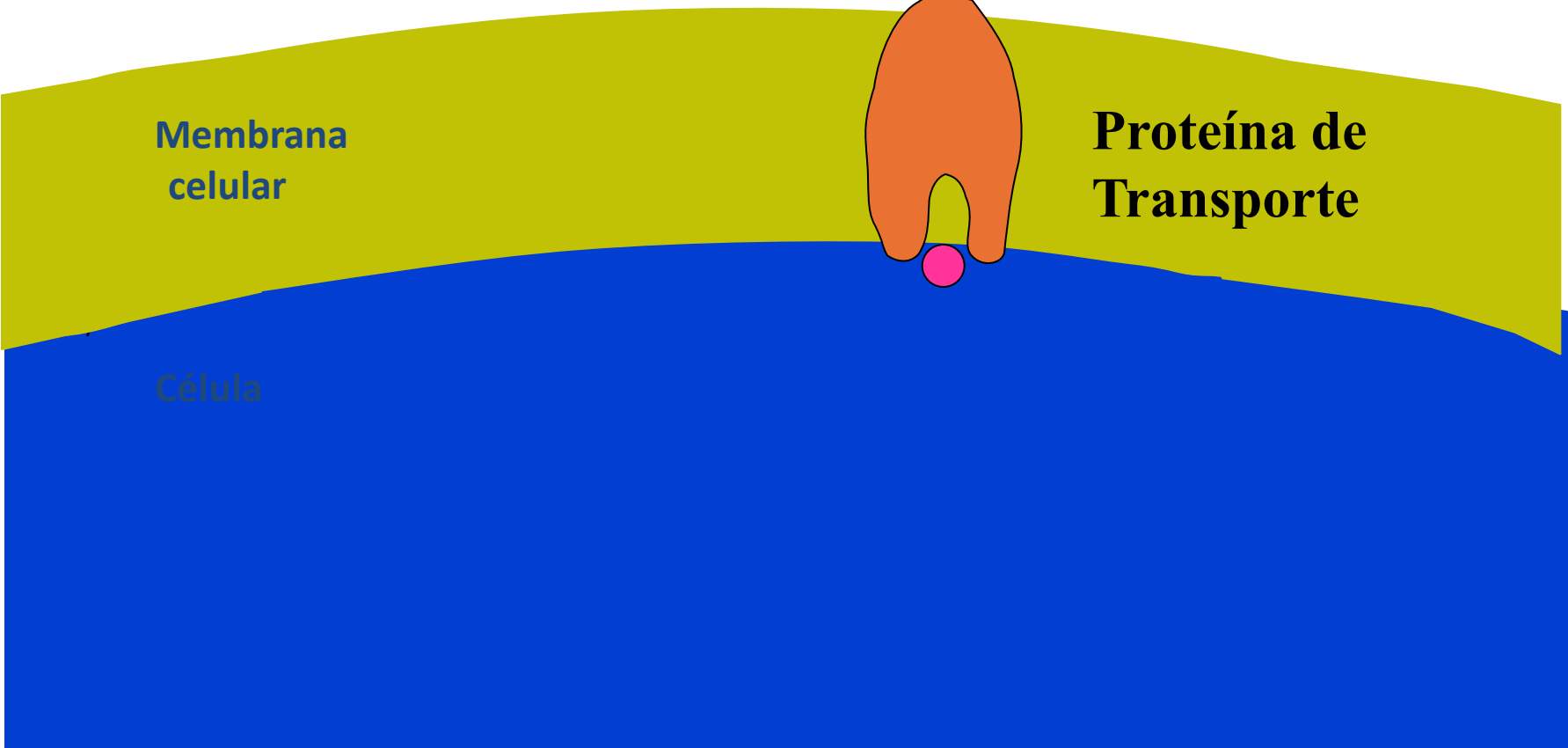








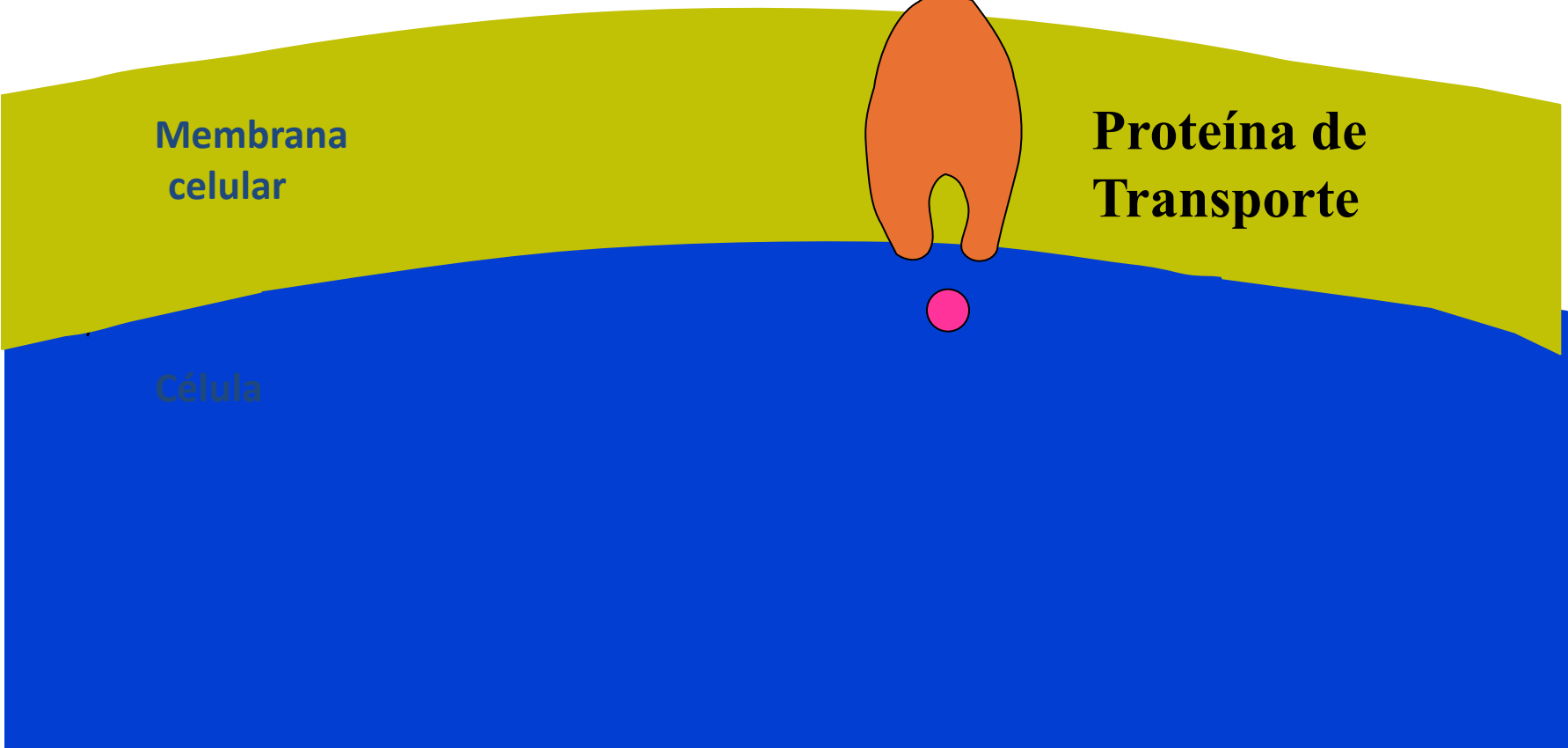




**Membrana
celular**

**Proteína de
Transporte**

Célula

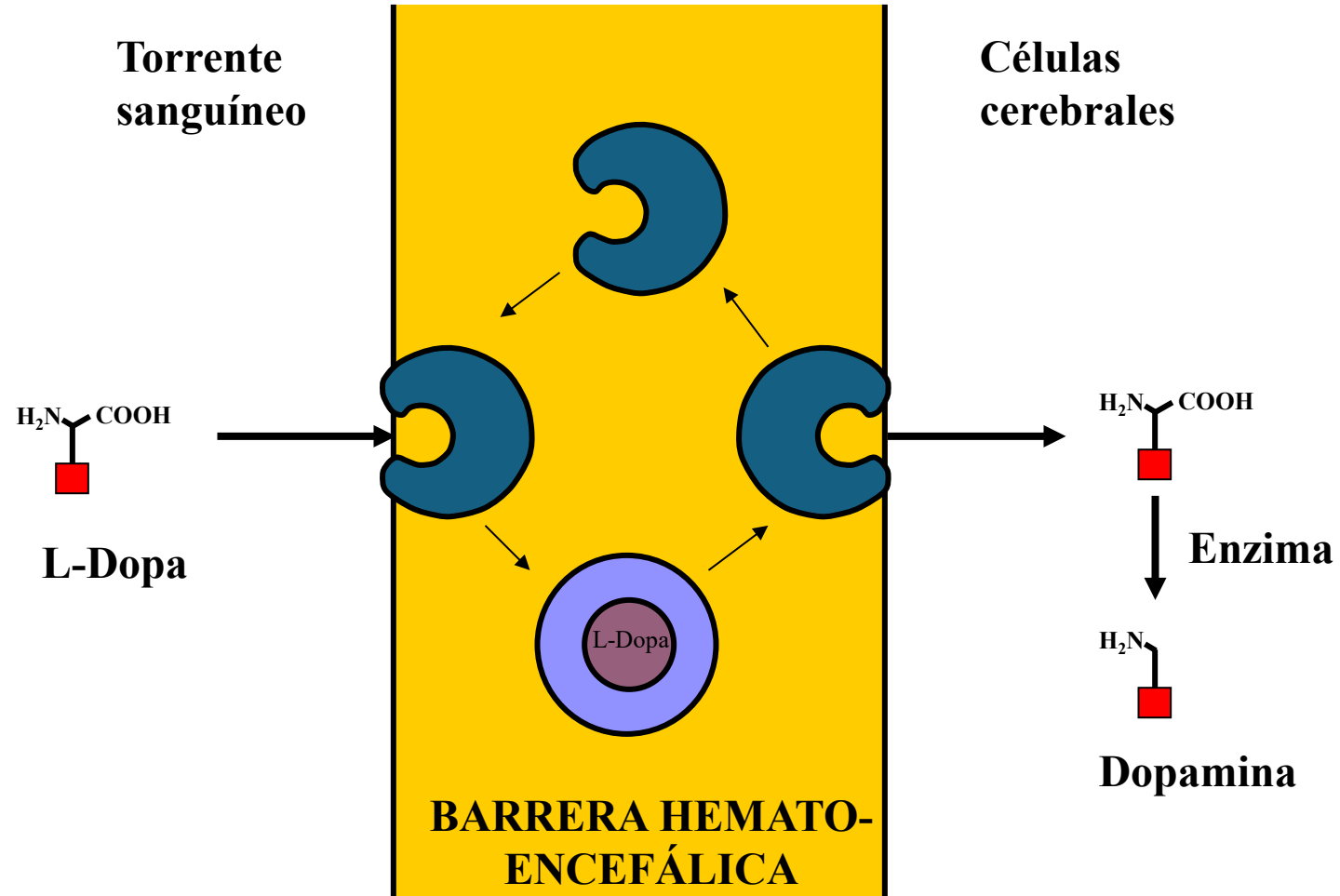


**Membrana
celular**

Célula

**Proteína de
Transporte**

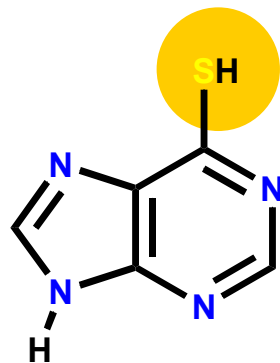
Profármacos para mejorar la permeabilidad a membranas



Profármacos para prolongar la actividad

Enmascarar grupos polares

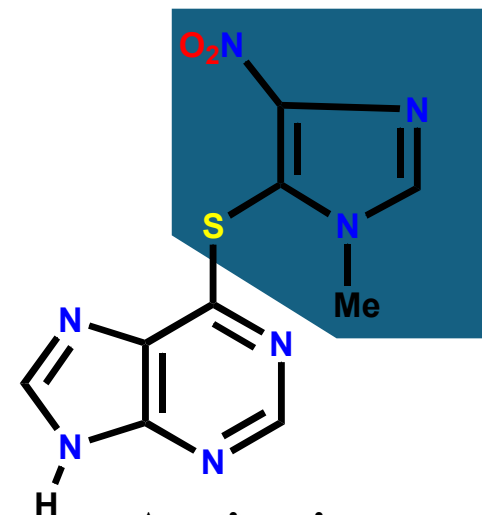
- Reduce la velocidad de excreción



6-Mercaptopurina

Suprime la respuesta inmune
Tiempo de vida corto
Eliminado muy rápidamente

Ejemplos : Azatioprina para 6-mercaptopurina

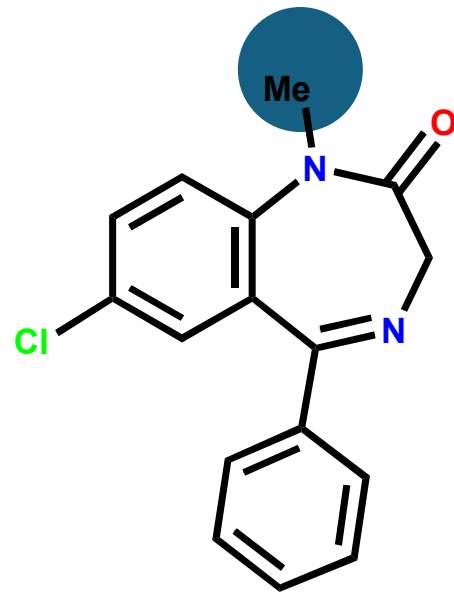


Azatioprina

Conversion lenta a 6-mercaptopurina
Tiempo de vida más largo

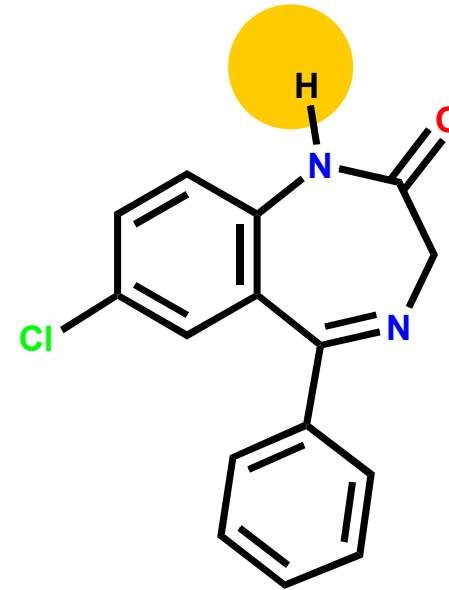
Profármacos para prolongar la actividad

Ejemplo : Valium para nordazepam



Valium

→
N- Desmetilación



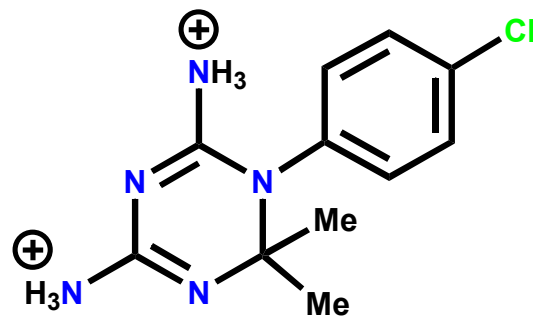
Nordazepam

Profármacos para prolongar la actividad

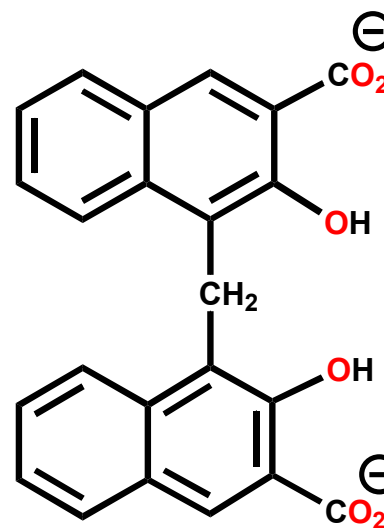
Adicionar grupos hidrofóbicos

- Fármaco concentrado en el tejido graso
- Remoción lenta del grupo hidrofóbico
- Liberación lenta al torrente sanguíneo

Ejemplo: Pamoato de cicloguanilo(antipalúdico)



Cicloguanilo



Pamoate

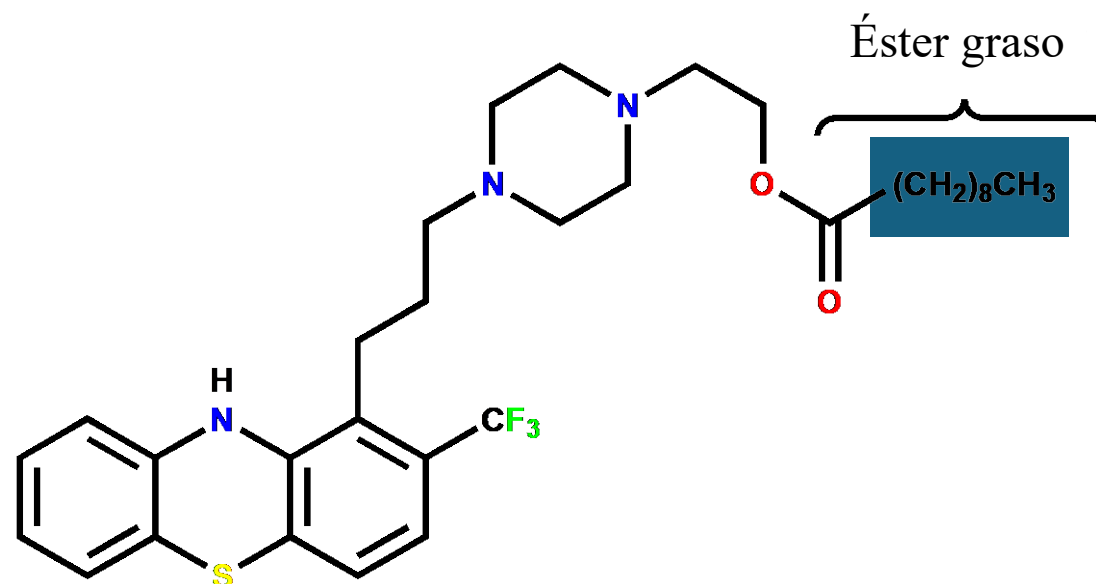
Lipofílico

Profármacos para prolongar la actividad

Adicionar grupos hidrofóbicos

Ejemplo: Ésteres hidrofóbicos de flufenazina (antipsicótico)

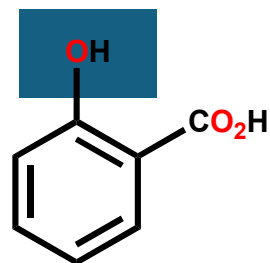
- Administrado por inyección intramuscular
- Concentrado en el tejido graso
- Lentamente liberado al torrente sanguíneo
- Rápidamente hidrolizado en la sangre



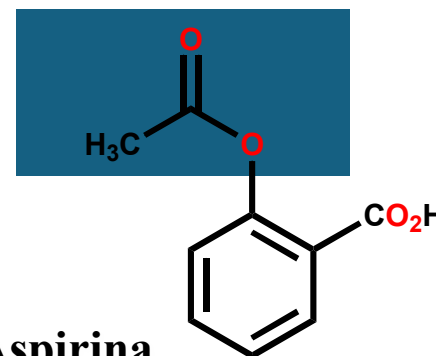
Profármacos para enmascarar toxicidad y efectos secundarios

- Enmascarar grupos responsables de la toxicidad o efectos secundarios
- Usado cuando los grupos son importantes para la actividad

Ejemplo: Aspirina para ácido salicílico



Ácido salicílico



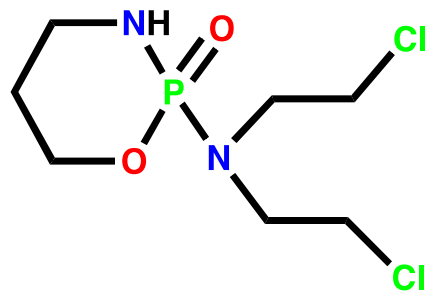
Aspirina

•Analgésico
•Causa úlceras estomacales
•Debidas al grupo fenol

•Fenol enmascarado por el éster
•Hidrolizado por esterasas en el torrente sanguíneo

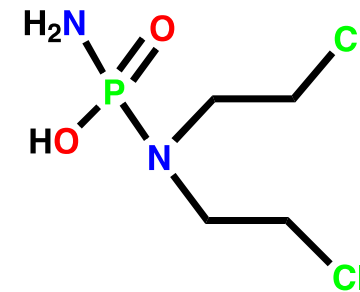
Profármacos para enmascarar toxicidad y efectos secundarios

Ejemplo: Ciclofosforamida para fosforamida mostaza
(anticancerígeno)



Ciclofosforamida

No tóxico
Oralmente activo

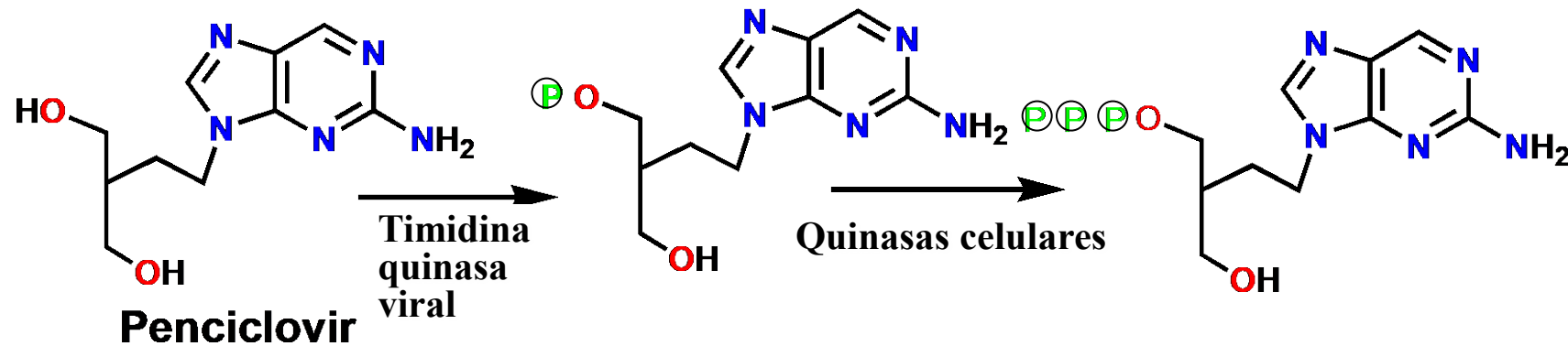


Fosforamida mostaza

Agente alquilante

Profármacos para enmascarar toxicidad y efectos secundarios

Ejemplo: Fármacos antivirales

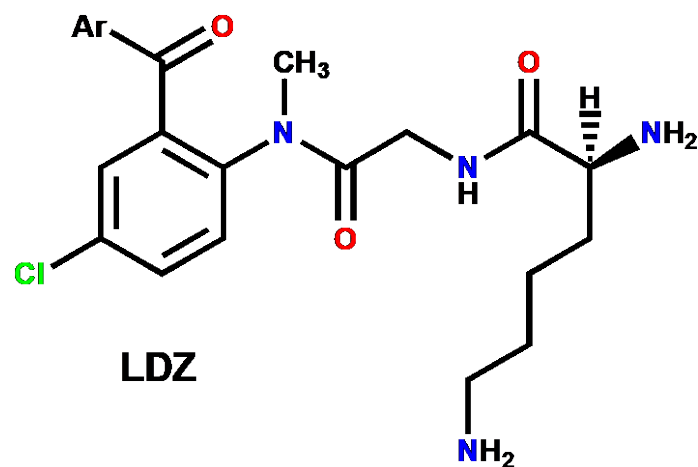


Notas

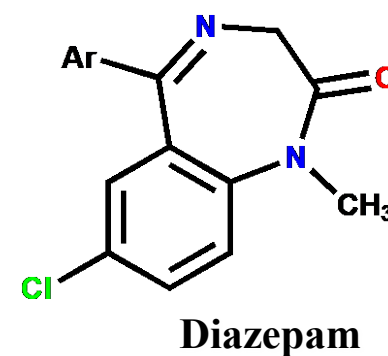
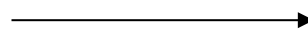
- La primera fosforilación requiere de la timidina quinasa viral
- Sólo se activa en células infectadas viralmente
- No es tóxico para células sin infección

Profármacos para enmascarar toxicidad y efectos secundarios

Ejemplo: LDZ para diazepam



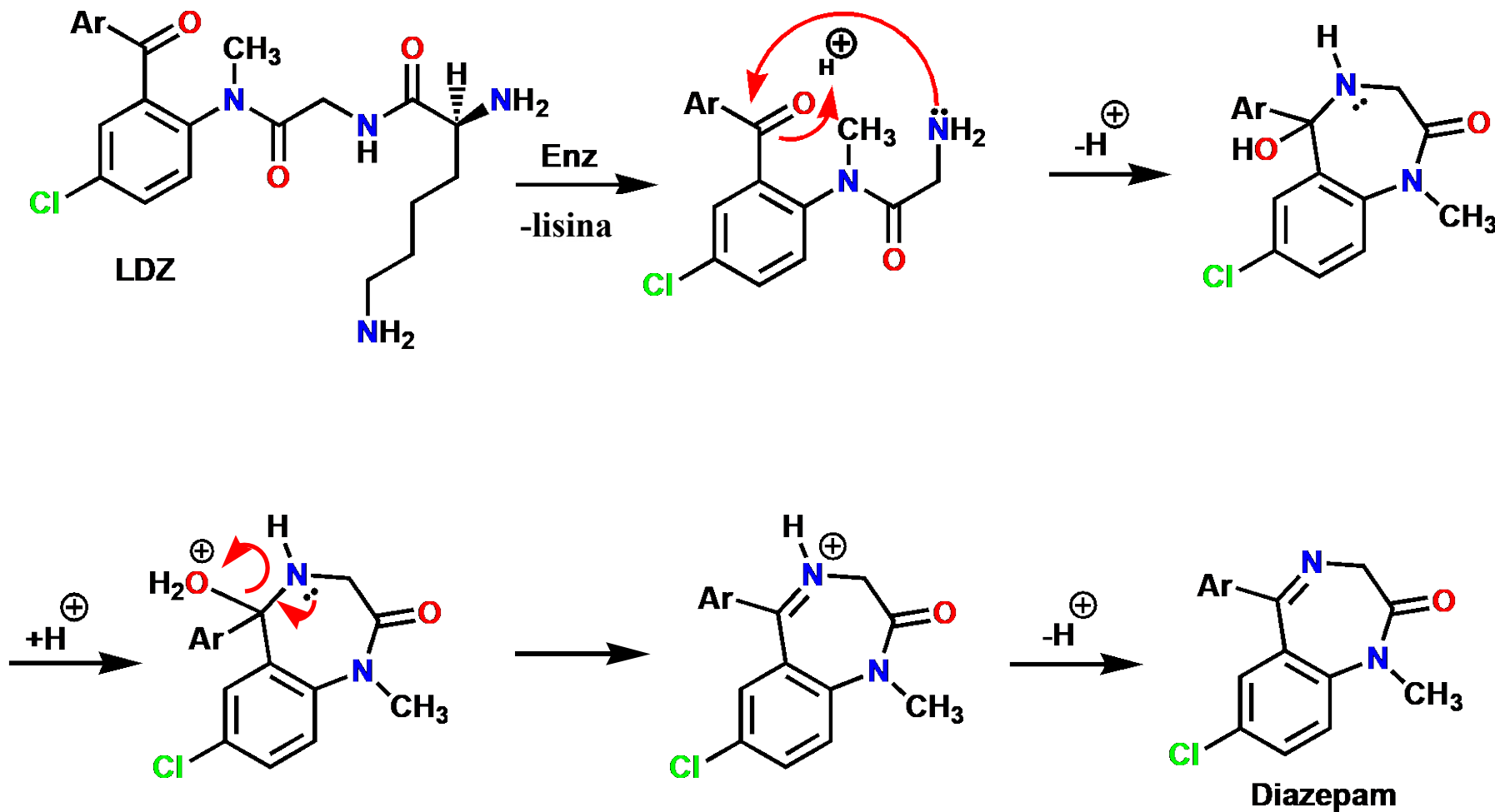
a) Aminopeptidasa
b) Ciclización



Evita el efecto de somnolencia del diazepam

Profármacos para enmascarar toxicidad y efectos secundarios

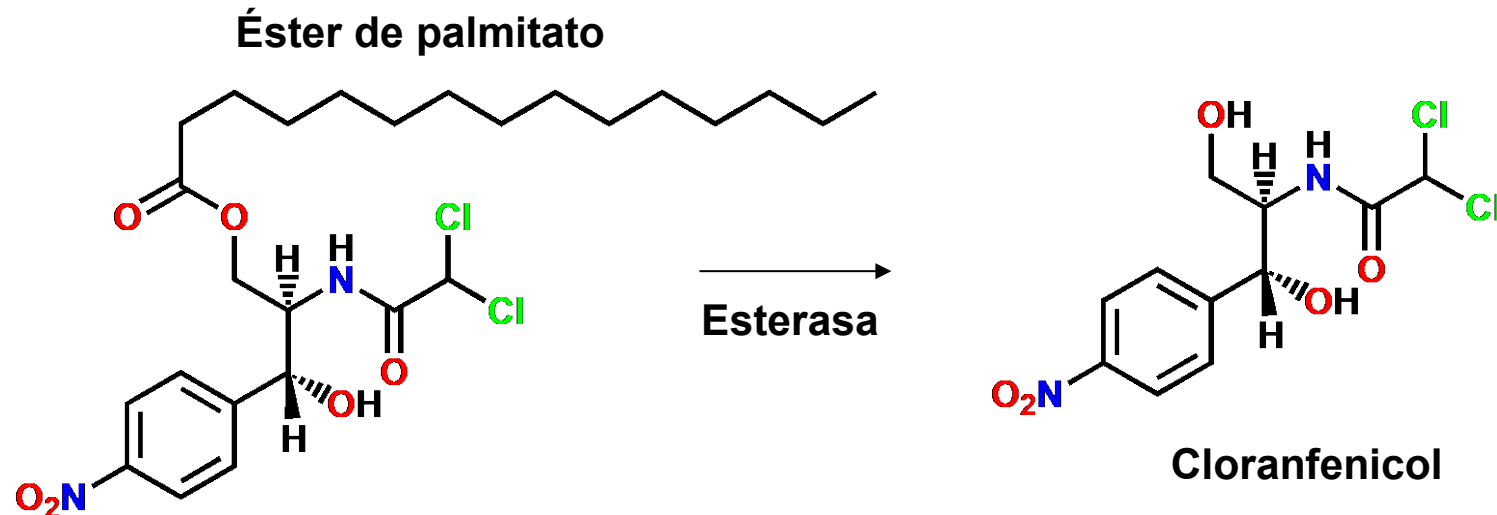
Mecanismo de activación



Profármacos para disminuir la solubilidad en agua

- Usado para reducir la solubilidad de fármacos oralmente activos con mal sabor
- Menos soluble en la lengua
- Sabor menos repulsivo

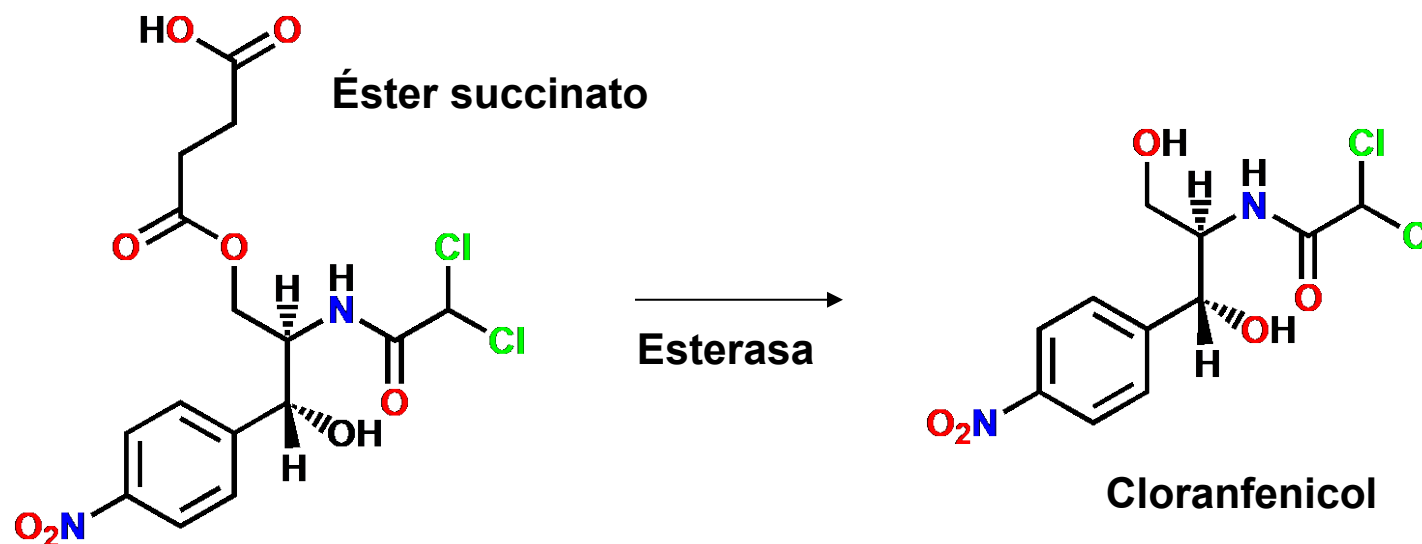
Ejemplo: Éster de palmitato del cloranfenicol (antibiótico)



Profármacos para incrementar la solubilidad en agua

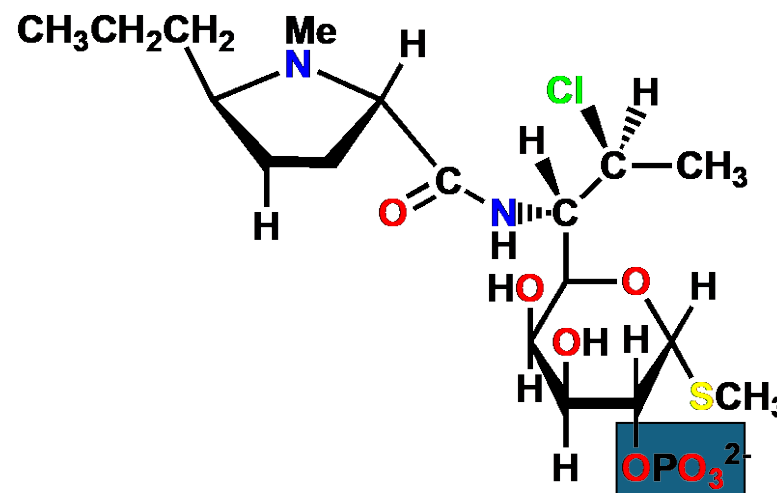
- A menudo utilizada para fármacos intravenosos
- Permite mayor concentración y menor volumen de dosis
- Puede disminuir el dolor en el sitio de inyección

Ejemplo: Éster succinato del cloranfenicol (antibiótico)



Profármacos para incrementar la solubilidad en agua

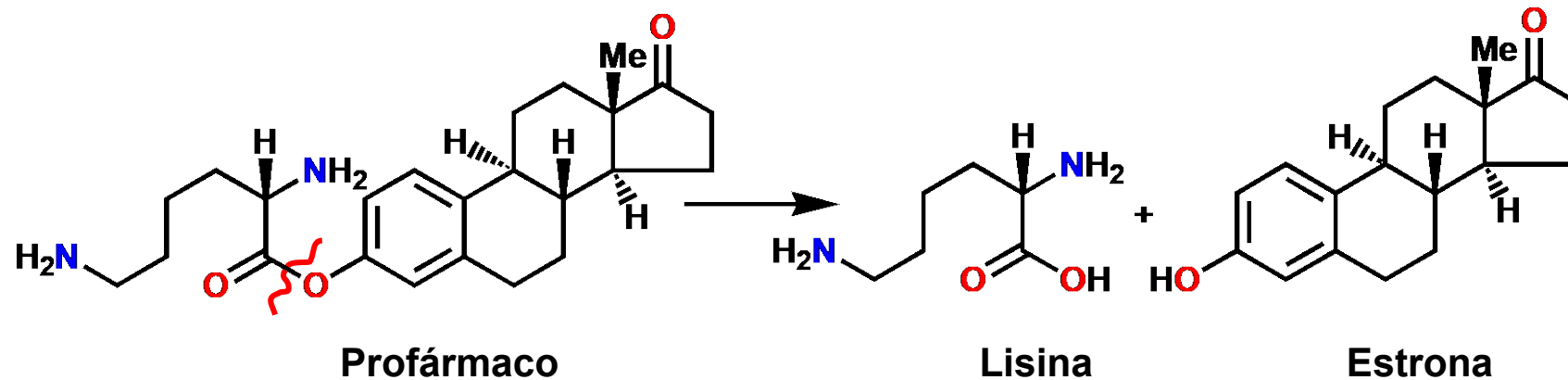
Ejemplo: Éster fosfato de clindamicina
(bactericida)



Menos doloroso al inyectar

Profármacos para incrementar la solubilidad en agua

Ejemplo: Éster lisina de estrona

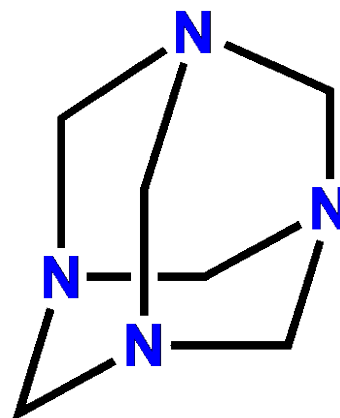


Notas:

- El éster lisina de estrona es mejor absorbido oralmente que la estrona
- La mayor solubilidad en agua previene su disolución en glóbulos grasos en el intestino
- Mejor interacción con la pared intestinal
- La hidrólisis en la sangre libera estrona y un aminoácido no tóxico

Profármacos usados para direccionar fármacos

Ejemplo: Hexamina

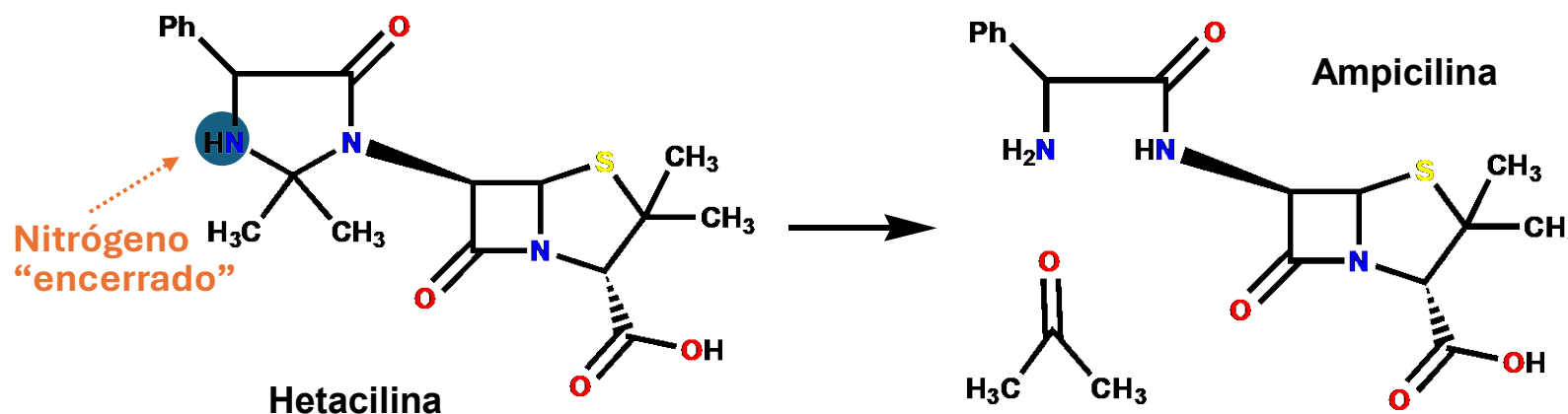


Notas:

- Estable e inactivo a $\text{pH} > 5$
- Estable al pH sanguíneo
- Usado para infecciones urinarias donde $\text{pH} < 5$
- Se degrada a $\text{pH} < 5$ para formar formaldehído (bactericida)

Profármacos para aumentar la estabilidad química

Ejemplo: Hetacilina para ampicilina



Notas:

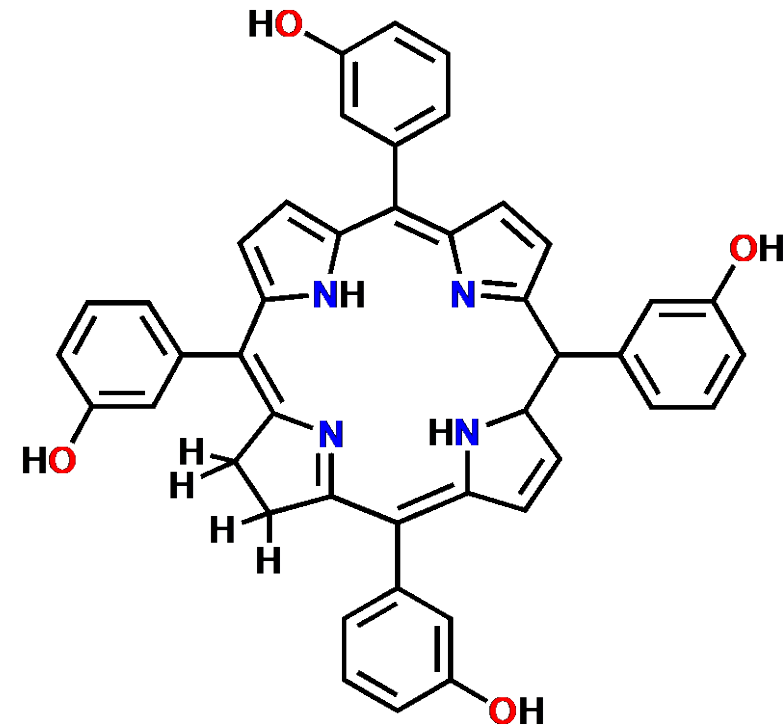
- La ampicilina es químicamente inestable en solución debido al grupo α -NH₂ que ataca el anillo β -lactama
- El átomo de nitrógeno en la hetacilina está encerrado dentro del anillo heterocíclico

Profármacos activados por influencias externas “agentes dormidos”

Ejemplo: Terapia fotodinámica - Foscan

Notas:

- Inactivo y acumulado en las células
- Activado por luz – método para atacar células tumorales
- Foscan es excitado y reacciona con oxígeno para producir oxígeno singulete tóxico
- El oxígeno singulete causa destrucción celular





Alianzas de Fármacos - Sinergismo

Definición:

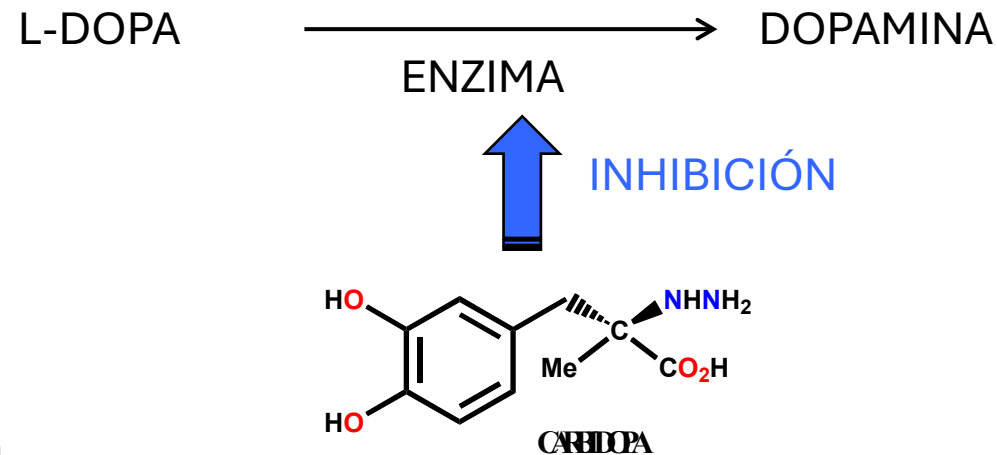
Fármacos que tiene un efecto benéfico sobre la actividad o las propiedades farmacocinéticas de otro fármaco

Fármacos guardianes

Definición:

Un fármaco que es adicionado para ‘proteger’ otro fármaco

Ejemplo: Carbidopa



Notas

- Carbidopa protege a L-dopa
- Inhibe a la enzima descarboxilasa en el torrente sanguíneo periférico
- Es polar y no cruza la barrera hemato-encefálica
- No tiene efecto sobre la descarboxilación de L-dopa en el SNC
- Pueden administrarse menores dosis de L-dopa – menos efectos secundarios

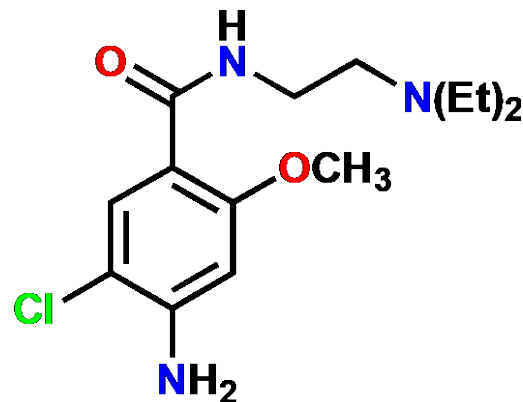
Confinando fármacos en un área diana

Ejemplo: Adrenalina y procaína (anestésico local)

- La adrenalina constriñe los vasos sanguíneos en el área de inyección
- La procaína está restringida al área de inyección

Aumentando la absorción

Ejemplo: Metoclopramida



Notas

- Administrada con analgésicos en el tratamiento de migraña
- Aumenta la movilidad gástrica y provoca una absorción mas rápida de los analgésicos
- Conduce a un alivio mas rápido del dolor