

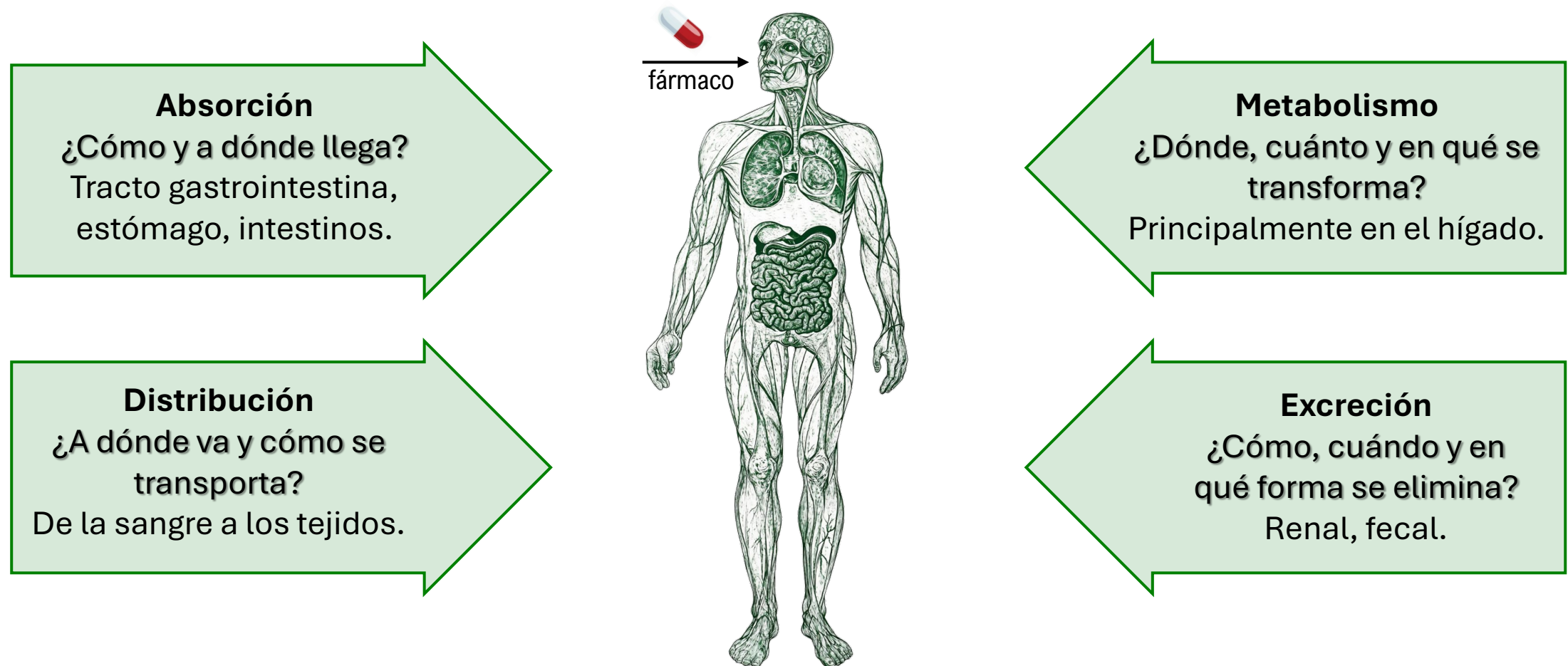
# PROPIEDADES ADME

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción



## Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME)

En farmacocinética, describen el recorrido de un xenobiótico (sustancia exógena, p. ej., un fármaco) desde que entra al organismo hasta que se elimina.



# Absorción (ADME)



**Absorción:** proceso mediante el cual un fármaco llega al torrente sanguíneo desde su sitio de administración.

Con frecuencia, se asume que el término se refiere a la absorción desde el tracto gastrointestinal después de la administración oral, ya que esta suele ser la vía de administración preferida. Sin embargo, también puede aplicarse a la absorción tras otras vías de administración, por ejemplo, nasal, inhalación oral, vaginal, rectal, subcutánea o intramuscular.

En prácticamente todos los casos, excepto en la administración intravenosa, un fármaco debe atravesar membranas celulares en su camino hacia el torrente sanguíneo.

En el caso de la administración oral, un fármaco que entra en el torrente sanguíneo se canaliza inmediatamente a través del hígado, donde puede estar sujeto a un metabolismo extenso antes de pasar a la circulación sistémica.

## Absorción: aspectos generales

### Parámetros clave:

- biodisponibilidad (F)
- volumen aparente de distribución ( $V_d$ )
- depuración o aclaramiento (CL)
- vida media ( $t_{1/2}$ )
- área bajo la curva (AUC) de concentraciones plasmáticas vs. tiempo.

### Relaciones útiles:

$$Dosis\ de\ carga = C_{objetivo} \times V_d$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

$$AUC = \frac{Dosis \times F}{CL}$$

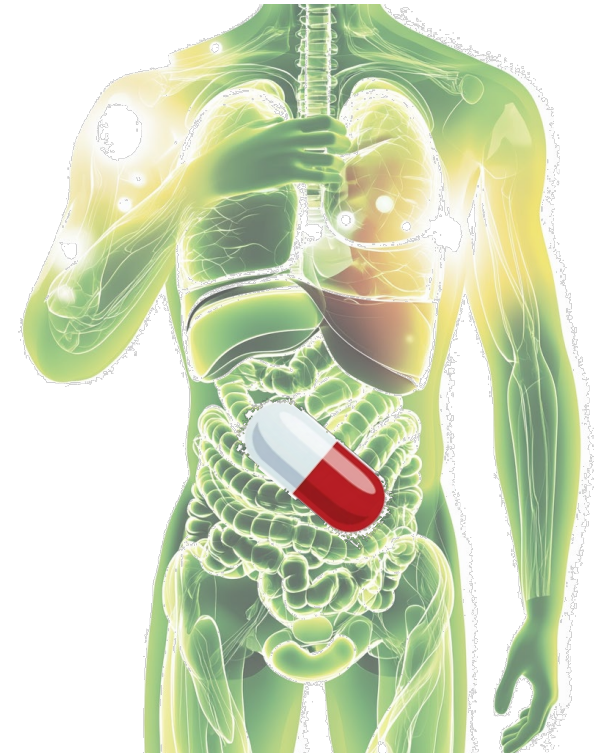
Si la cinética es lineal



## Absorción: aspectos generales

### Determinantes fisicoquímicos y fisiológicos:

- **pH vs pKa** (ecuación de Henderson–Hasselbalch): la fracción **no ionizada** difunde mejor.
- **Velocidad de disolución** (Noyes–Whitney) y **forma farmacéutica** (liberación inmediata vs. modificada).
- **Vaciamiento gástrico, motilidad intestinal, superficie de absorción, alimentos** (pueden aumentar o disminuir F).
- **Primer paso** intestinal y hepático (metabolismo presistémico) y **eflujo** intestinal.



**Ley de Henderson–Hasselbalch:** relación matemática que conecta el pH de una disolución con el pKa del ácido y la proporción entre la forma ionizada y no ionizada.

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

## Interpretación farmacológica

- Permite calcular la **fracción ionizada vs. no ionizada** de un fármaco en un medio de cierto pH.
- La **forma no ionizada** (liposoluble) atraviesa membranas biológicas más fácilmente → clave en **absorción y distribución**.
- La **forma ionizada** (hidrosoluble) se elimina mejor por riñón y suele difundir menos a través de membranas.

## Relación con ADME

- **Absorción:** explica dónde un fármaco se absorbe mejor (ácidos débiles en estómago, bases débiles en intestino).
- **Distribución:** “atrapamiento iónico” en compartimentos de diferente pH (p. ej., leche materna más ácida que plasma → acumula bases débiles).
- **Excreción renal:** acidificar u alcalinizar la orina puede acelerar la eliminación de ciertos tóxicos (p. ej., bicarbonato para barbitúricos).

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

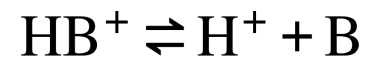
## Fracción no ionizada ( $f_{NI}$ )

Ácidos (**HA**)



$$f_{NI} = \frac{1}{1 + 10^{pH - pKa}}$$

Bases (**B**)



$$f_{NI} = \frac{1}{1 + 10^{pKa - pH}}$$

A mayor fracción de especie no ionizada, mejor difusión pasiva a través de las membranas.  
A mayor fracción de la especie ionizada, mejor eliminación renal.

## Atrapamiento iónico

Ejemplo leche (L) / plasma (P)

pH(leche)=7.0

pH(plasma)=7.4

Para un fármaco (base) con  $pKa=8$ :

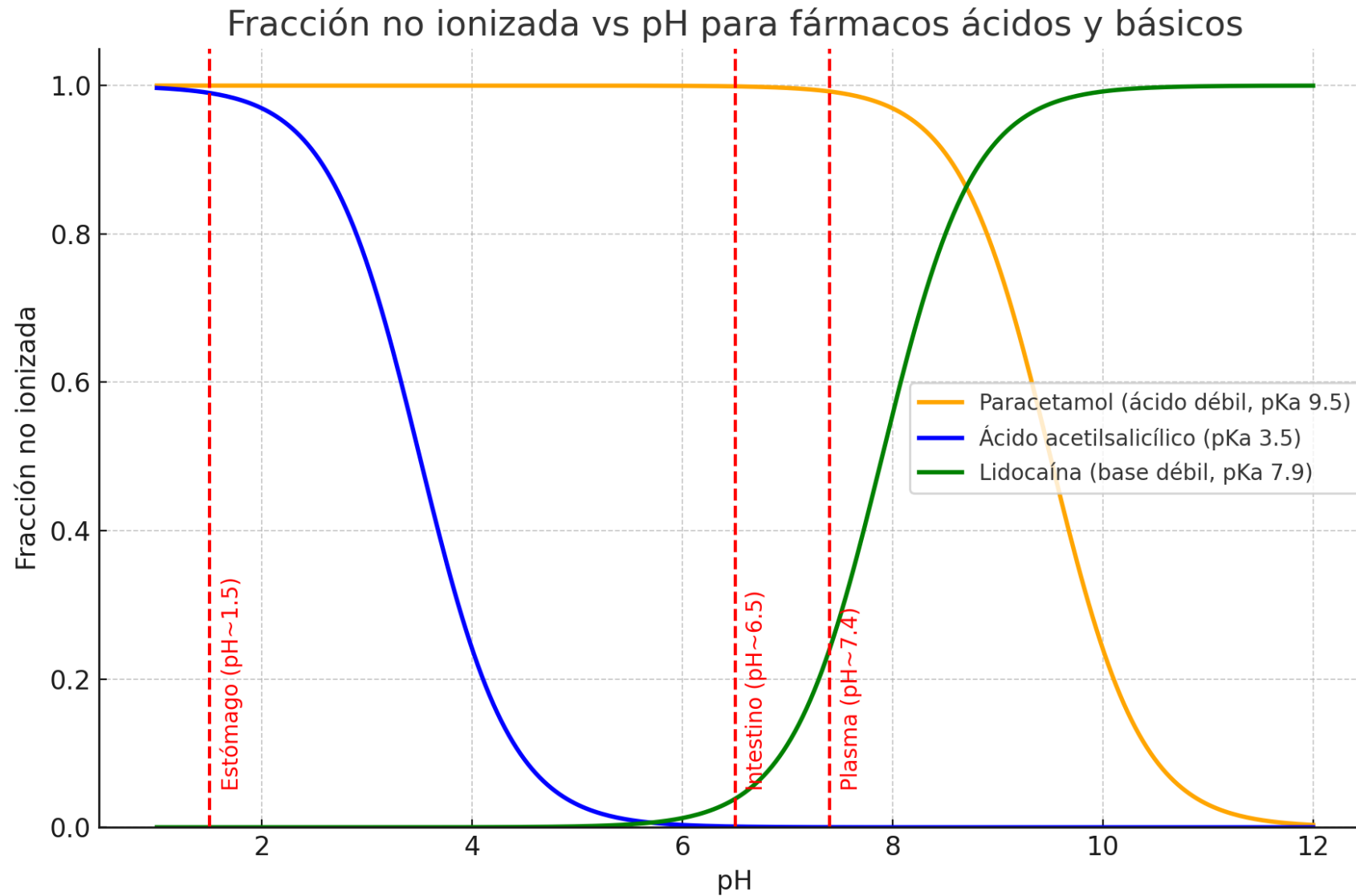
$$\frac{[L]}{[P]} = \frac{1 + 10^{pKa - pH_{leche}}}{1 + 10^{pKa - pH_{plasma}}} = \frac{1 + 10^{8.0 - 7.0}}{1 + 10^{8.0 - 7.4}}$$

$$\frac{1 + 10}{1 + 3.98} \approx \frac{11}{4.98} \approx 2.2$$

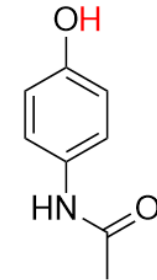
Habrà 2.2 veces más cantidad de fármaco en la leche que en el plasma.  
Importante a considerar durante la lactancia.



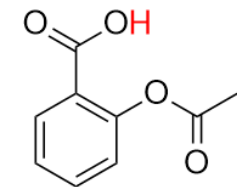
# DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS



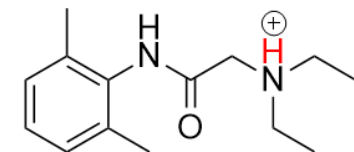
Forma ácida:



paracetamol

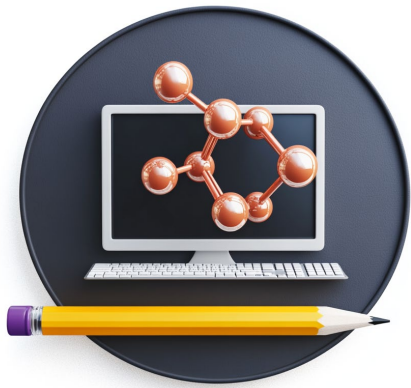


ácido acetilsalicílico



lidocaína

## EJERCICIO 3



Estime las cantidades relativas en leche/plasma según los equilibrios ácido-base de los siguientes fármacos:

- a) Paracetamol ( $pK_a=9.5$ )
- b) Ácido acetilsalicílico ( $pK_a=3.5$ )
- c) Lidocaína ( $pK_a=7.9$ )

¿Qué puede concluir con respecto a su administración durante la lactancia?

**Ley de Noyes–Whitney:** describe la velocidad a la que un sólido se disuelve en un líquido (muy importante en farmacéutica, porque un comprimido debe disolverse antes de ser absorbido).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

donde:

$dC/dt$  = velocidad de disolución (incremento de concentración del solute en el tiempo)

$D$  = coeficiente de difusión del solute en el disolvente ( $\text{cm}^2/\text{s}$ )

$A$  = superficie expuesta del sólido ( $\text{cm}^2$ )

$C_s$  = concentración de saturación (solubilidad,  $\text{mg/mL}$ )

$C$  = concentración en el volume al tiempo  $t$ .

## Interpretación:

- **Mayor superficie ( $A$ ):** partículas pequeñas  $\rightarrow$  disuelven más rápido.
- **Mayor solubilidad ( $C_s$ ):** cuanto más soluble es el fármaco, más rápido alcanza altas concentraciones.
- **Menor espesor ( $h$ ):** agitación o fluidos intestinales rápidos reducen  $h \rightarrow$  aceleran disolución.
- **Mayor  $D$ :** temperatura más alta o menor viscosidad del medio.
- **Gradiente ( $C_s - C$ ):** cuanto más lejos está la solución de la saturación, más rápida la disolución; la velocidad cae al acercarse a  $C$  a  $C_s$ .



## Ley de Noyes–Whitney

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

### Relevancia en farmacología:

- Etapa limitante de la absorción para fármacos de baja solubilidad (clase II del BCS, Biopharmaceutics Classification System: alta permeabilidad, baja solubilidad).
- Estrategias para mejorar disolución:
  - Micronización o nanopartículas ( $\uparrow A$ ).
  - Sales o derivados más solubles ( $\uparrow C_s$ ).
  - Surfactantes, complejantes (mejoran solubilidad y mojabilidad).
  - Formas farmacéuticas efervescentes o dispersables (disminuyen  $h$ ).

### En resumen:

La ley de Noyes–Whitney nos dice que la disolución es más rápida con alta solubilidad, gran superficie, buena agitación y gradiente grande de concentración, y más lenta a medida que la solución se acerca a la saturación.

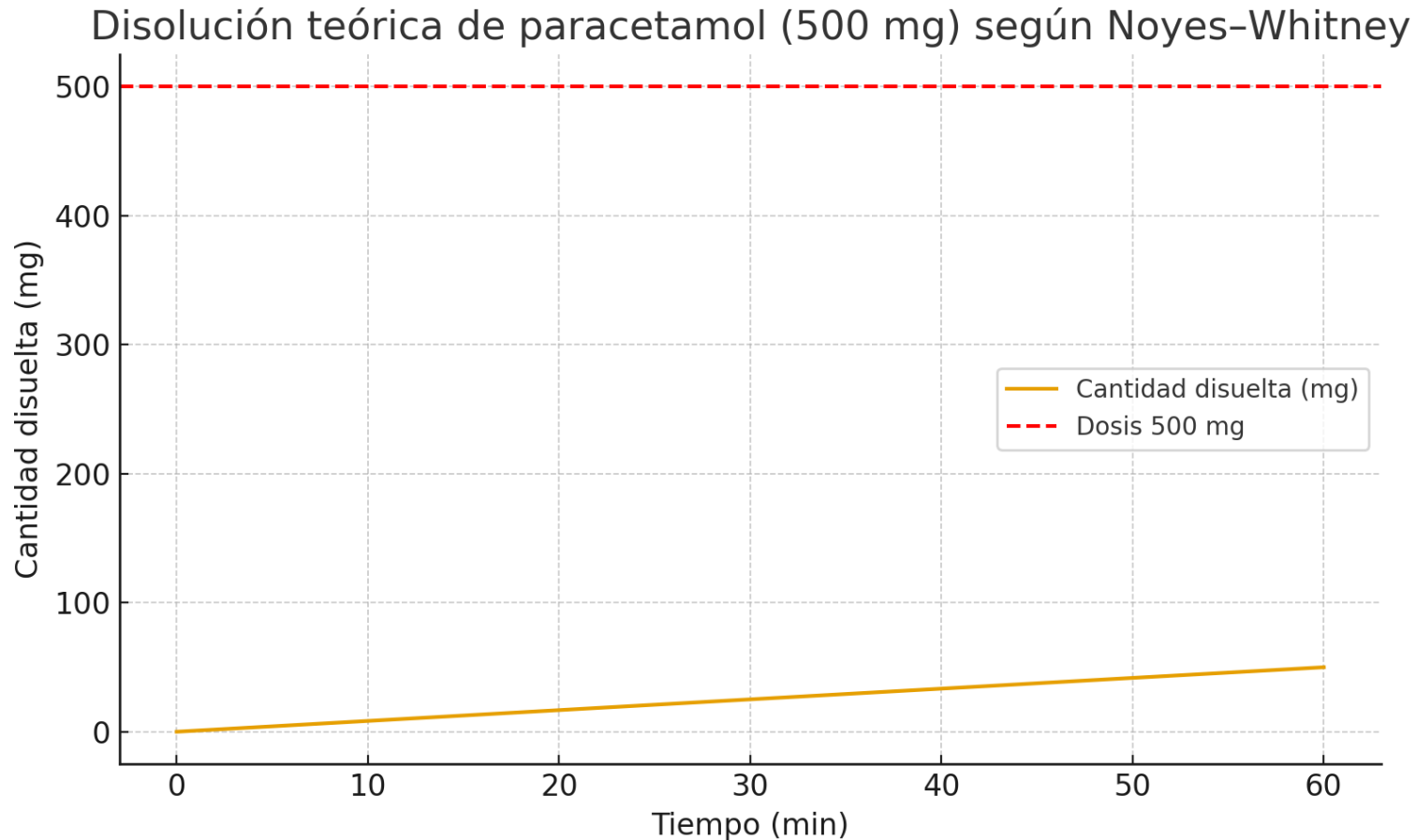
## Ley de Noyes–Whitney

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} (C_s - C)$$

### Ejemplo simplificado (paracetamol)

- Supongamos  $C_s = 14 \text{ mg/mL}$ , tableta de 500 mg en 200 mL agua.
- Al inicio,  $C \approx 0$ , así que el gradiente es máximo ( $C_s - C \approx 14$ ).
- Si reducimos el tamaño de partícula a la mitad, la superficie  $A$  se duplica  $\rightarrow$  la velocidad de disolución inicial también se duplica.

## Ley de Noyes–Whitney

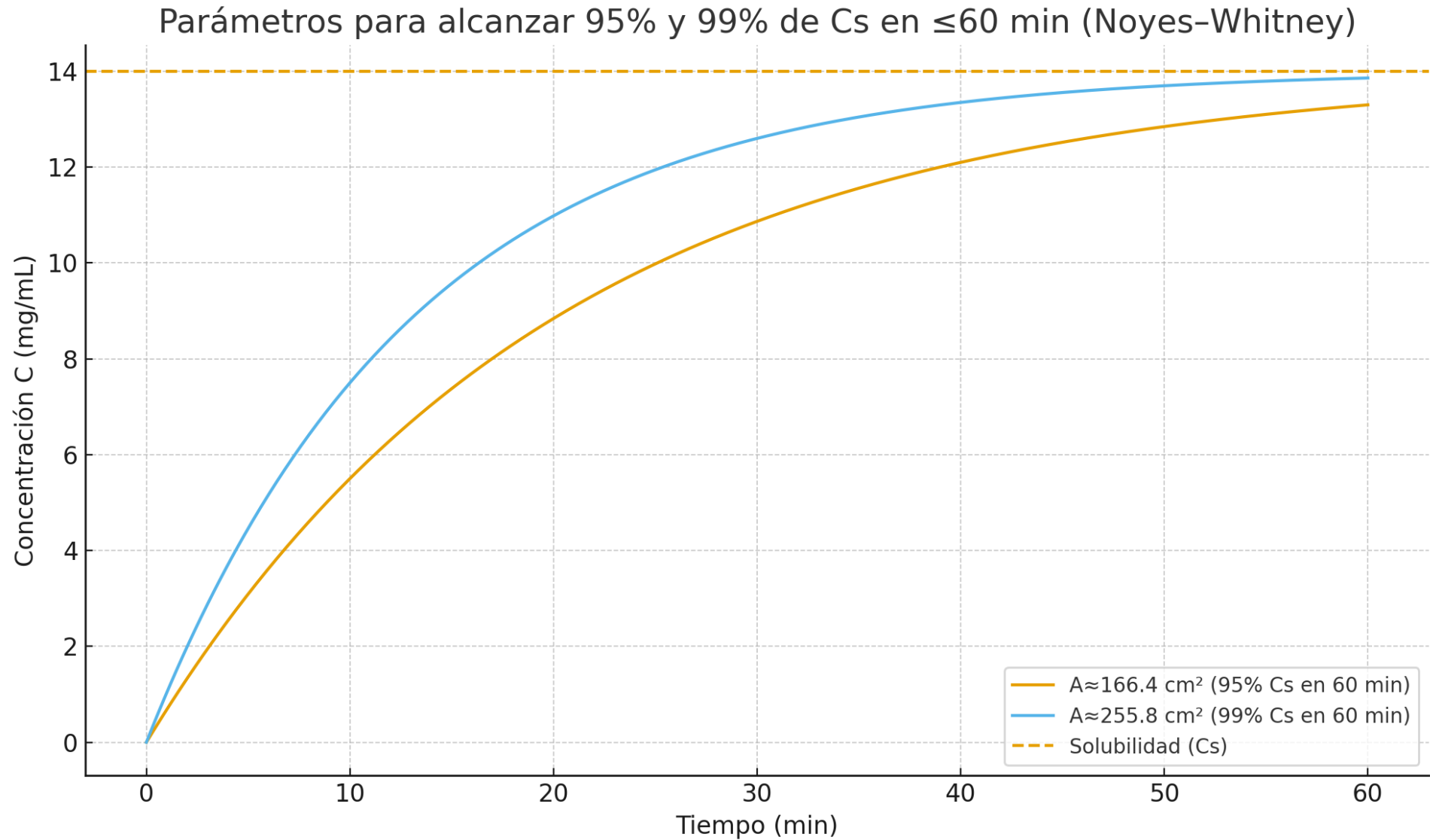


La curva sube rápido al inicio (gradiente alto,  $C_s - C$  grande) y luego se aplana conforme se acerca a la solubilidad límite ( $C_s$ ).

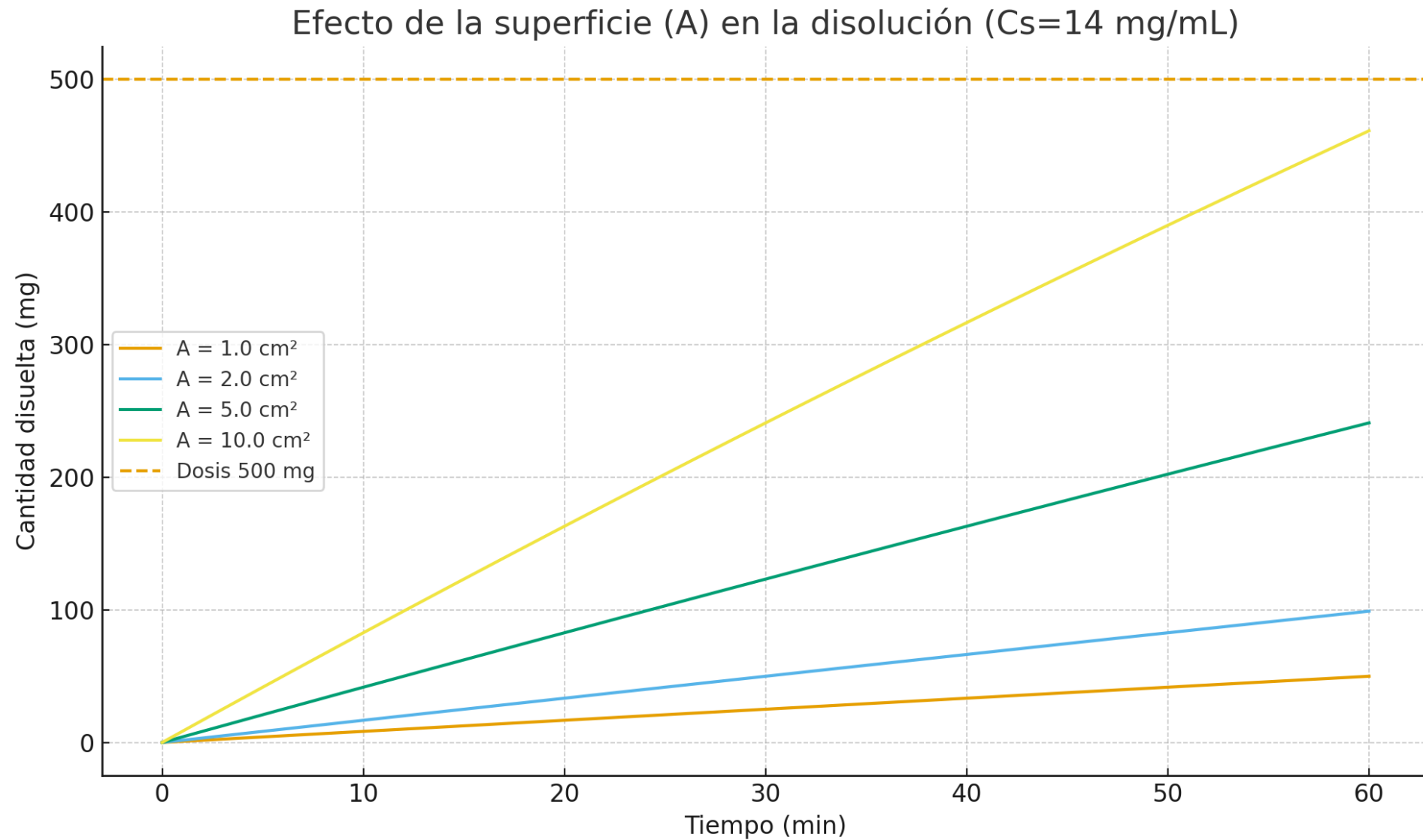
En esta simulación solo se disuelve una fracción pequeña en 1 hora porque la superficie ( $A$ ) es muy pequeña.



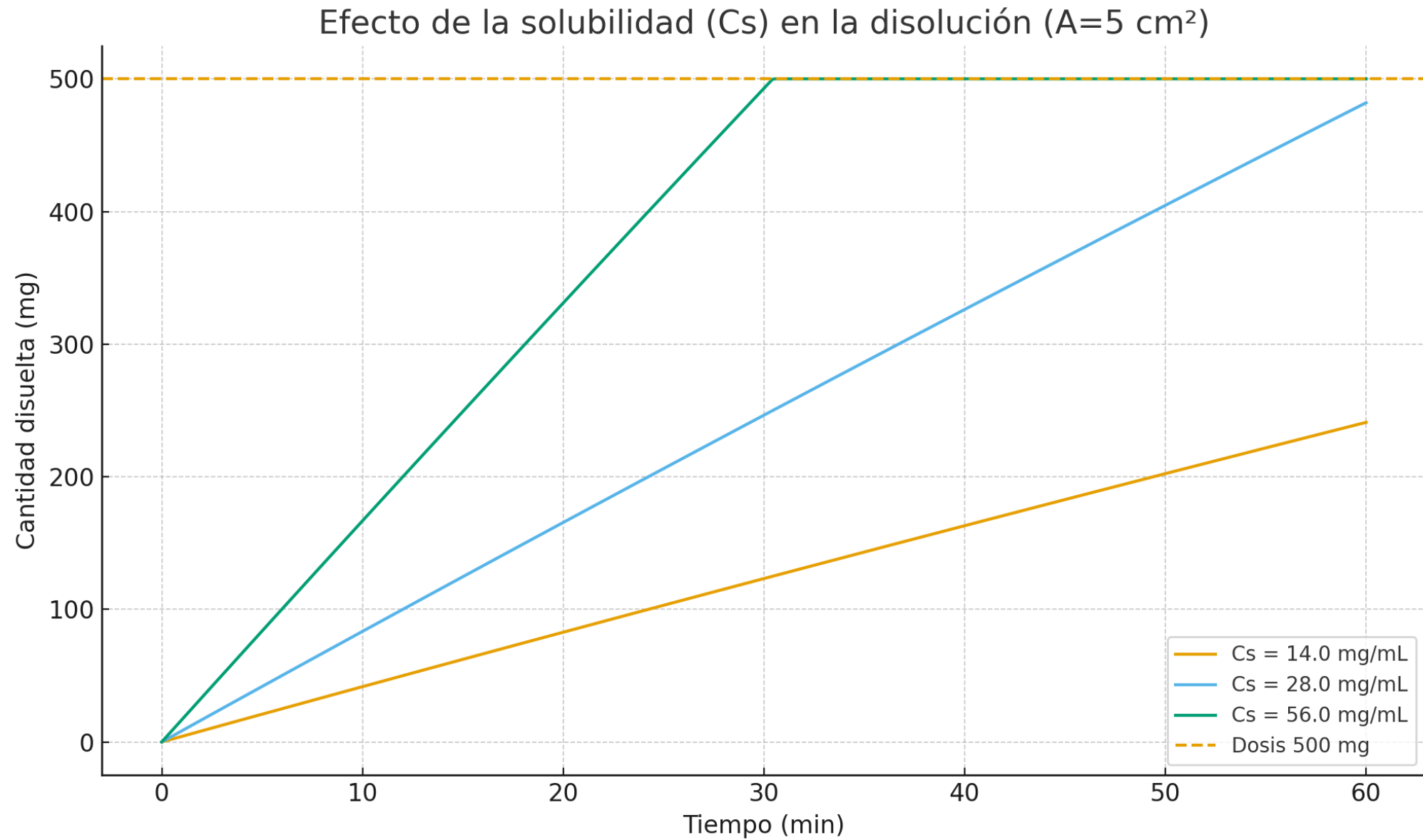
# DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS



# DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS



# DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS



**Absorción:** Mecanismos de entrada a través de membranas

**Difusión pasiva** (regida por la ley de Fick): favorecida por lipofilia (logP), baja polaridad y fracción no ionizada.

**Ley de Fick:** describe el fenómeno de difusión molecular, es decir, el movimiento pasivo de partículas (solutos, gases o moléculas como los fármacos) desde una zona de mayor concentración hacia otra de menor concentración debido al gradiente de concentración.

**Forma general (primera ley de Fick):**

$$J = -D \cdot \frac{dC}{dx}$$

donde:

$J$ = flujo de difusión: cantidad de sustancia que pasa por unidad de área y tiempo (ej. mol m<sup>-2</sup> s<sup>-1</sup>)

$D$ = coeficiente de difusión (depende de la naturaleza de la molécula y del medio)

$\frac{dC}{dx}$  = gradiente de concentración en la dirección x

El signo – indica que el flujo ocurre en dirección opuesta al gradiente (de mayor a menor concentración)

## Aplicación a membranas biológicas:

Cuando un fármaco difunde a través de una membrana de espesor  $h$ , la ley puede expresarse como:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot K}{h} \cdot (C_1 - C_2)$$

donde:

$\frac{dQ}{dt}$  = velocidad de difusión (cantidad de fármaco transferido por unidad de tiempo)

$A$  = área de la membrana

$K$  = coeficiente de partición (liposolubilidad del fármaco entre la membrana y el medio acuoso)

$h$  = espesor de la membrana

$(C_1 - C_2)$  = diferencia de concentraciones a ambos lados de la membrana.

## Significado en farmacocinética:

Predice que la difusión es más rápida cuando:

- el fármaco es lipofílico ( $\uparrow K$ ),
- la membrana es delgada ( $\downarrow h$ ),
- hay una gran superficie ( $\uparrow A$ ),
- el gradiente de concentración es alto.

En resumen, la ley de Fick establece que la velocidad de difusión en el transporte pasivo es proporcional al gradiente de concentración y a las propiedades de la membrana, y constituye la base física de la absorción pasiva de fármacos.

**Ejemplo numérico:** paracetamol oral

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot K}{h} \cdot (C_1 - C_2)$$

Supuestos razonables (para tener órdenes de magnitud):

- Intestino delgado, **área local** en contacto con la disolución:  $A = 2000 \text{ cm}^2$  ( $0.2 \text{ m}^2$ ).
- **Espesor efectivo** de barrera (membrana + capa acuosa no agitada):  $h = 10 \text{ }\mu\text{m} = 10^{-3} \text{ cm}$ .
- **Coeficiente de difusión** en la fase de membrana:  $D = 1 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$  (típico para moléculas pequeñas).
- **Partición** (lipofilia efectiva):  $K = 1$  (paracetamol es poco lipofílico;  $\log P \approx 0.5$ ).
- **Gradiente**: solución luminal  $C_1 = 2 \text{ mg/mL} = 2 \text{ mg/cm}^3$ ; sangre como "sumidero"  $C_2 \approx 0$ .

Cálculo del flujo (masa/tiempo):

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{(1 \times 10^{-6}) \cdot (2000) \cdot (1)}{10^{-3}} (2 - 0) = 4 \text{ mg/s}$$

Equivalente a **240 mg/min**.

**Interpretación:** si hubiera 1 g (1000 mg) disponible en el lumen y el gradiente se mantuviera constante (condición de "sumidero" y buena agitación), **el tiempo mínimo** para transferirlo sería:

$$t \approx \frac{1000 \text{ mg}}{240 \text{ mg/min}} \approx \mathbf{4.2 \text{ min}}$$

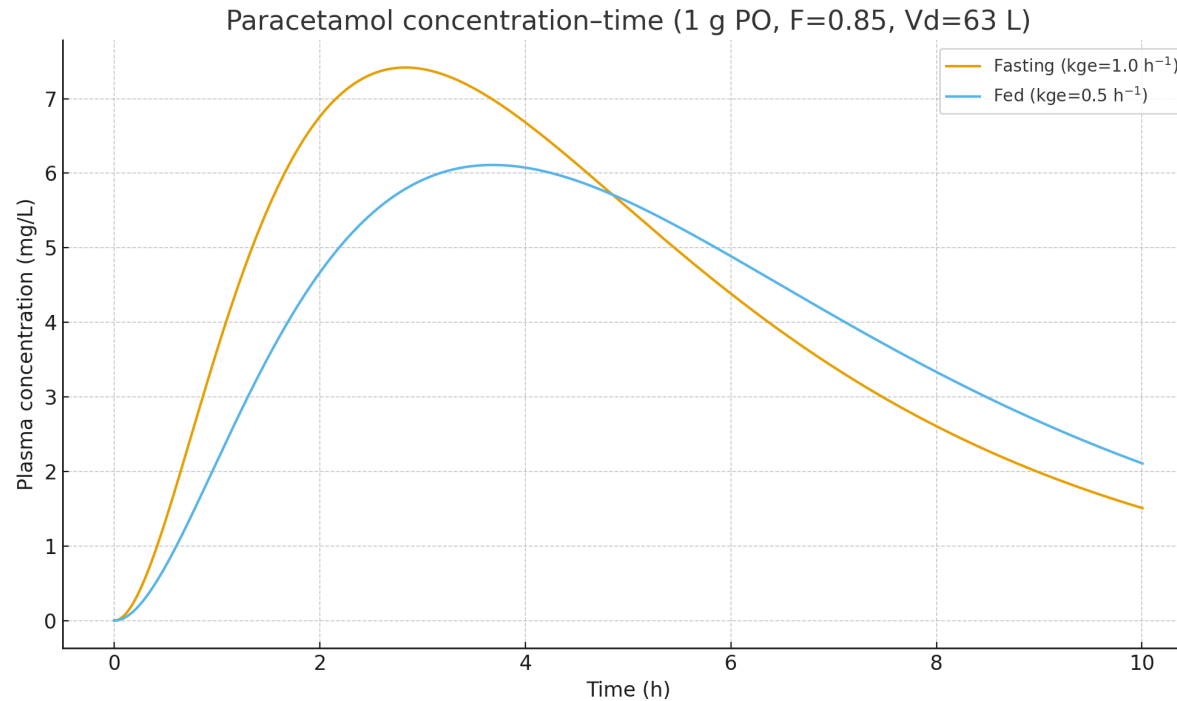
Esto es una **cota superior** de velocidad (absorción muy eficiente).

En la realidad,  $C_1 - C_2$  disminuye con el tiempo, el vaciamiento gástrico limita la llegada, y hay capas no agitadas, moco, uniones estrechas, etc., por lo que el  $t_{\max}$  observado del paracetamol suele ser **~1–2 h** con dosis habituales.



## Limitaciones del modelo:

- Asume **gradiente constante** (en la práctica, C1-C2 baja con el tiempo).
- No incluye **vaciamiento gástrico, convección, transporte activo/eflujo**, ni **metabolismo presistémico**.
- El **área efectiva** y el **espesor** reales varían mucho por pliegues, moco y capa no agitada.



## Interpretación matemática

- Se usa un modelo de **primer orden**:

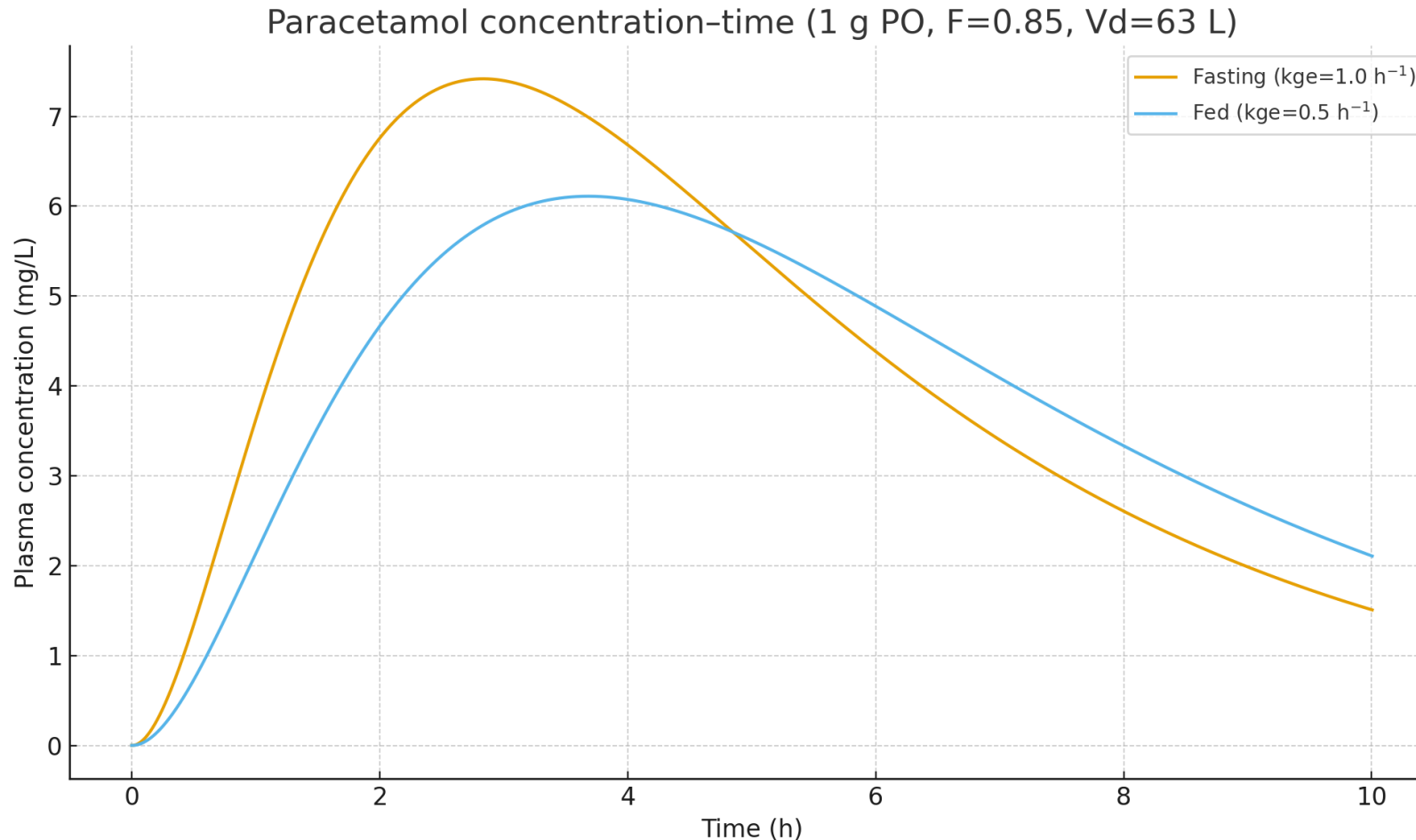
$$\frac{dA_g}{dt} = -k_{ge} A_g$$

donde  $A_g$  es la cantidad de fármaco en el estómago.

- La **vida media de vaciamiento gástrico** es:

$$t_{1/2, \text{gástrico}} = \frac{0.693}{k_{ge}}$$

- Si  $k_{ge} = 1.0 \text{ h}^{-1}$ , el  $t_{1/2}$  gástrico  $\approx 0.7 \text{ h}$  (~40 min).
- Si  $k_{ge} = 0.5 \text{ h}^{-1}$ , el  $t_{1/2}$  gástrico  $\approx 1.4 \text{ h}$  (~85 min).



**kge = “gastric emptying rate constant”**

**kge alto** → vaciamiento rápido (ayunas, líquidos claros, algunos fármacos procinéticos), absorción más rápida.

**kge bajo** → vaciamiento lento (comidas grasas, opioides, embarazo, diabetes) → absorción más lenta.

kge mide cuán rápido “sale” el fármaco del estómago. Es un paso crítico porque para la mayoría de los fármacos orales, el intestino delgado es el sitio de absorción efectiva.

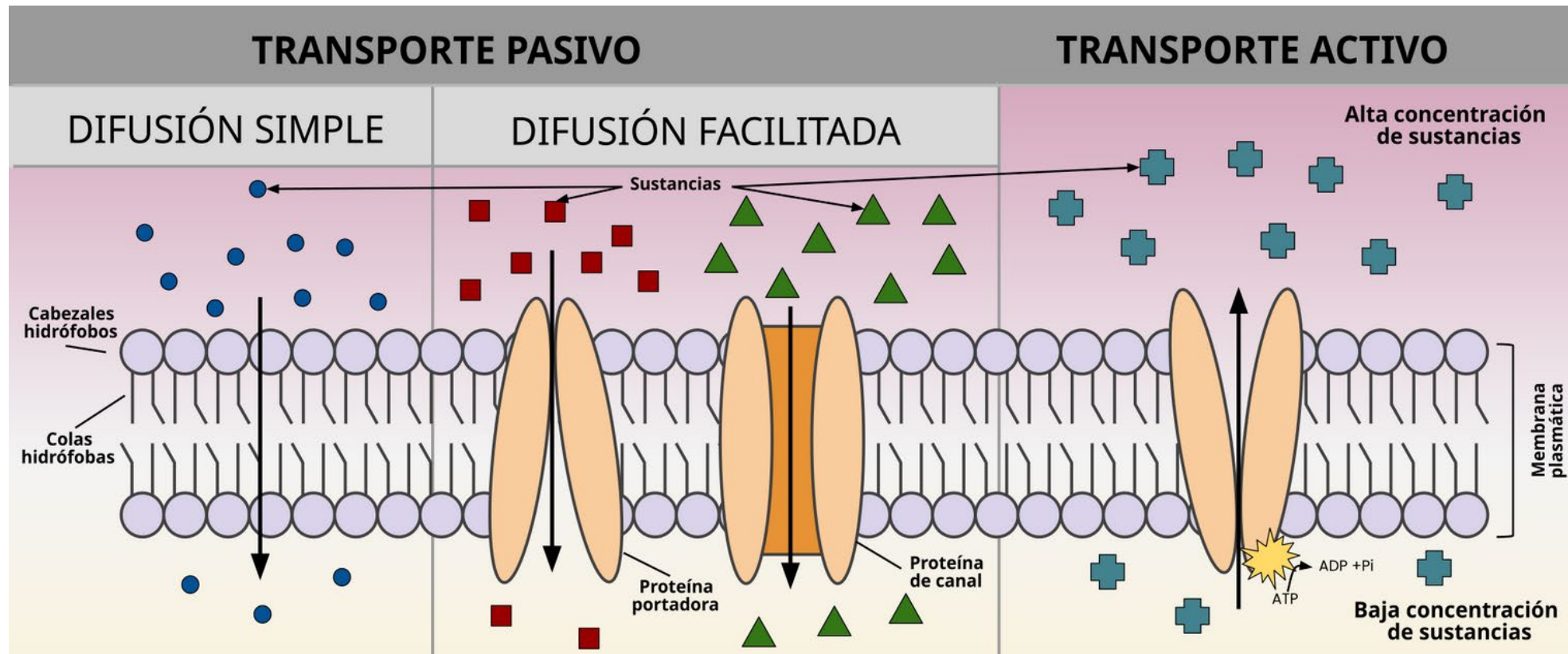
## Nota ácido-base (por qué paracetamol difunde bien)

Paracetamol es un ácido débil ( $pK_a \approx 9.5$ ). En intestino ( $pH\ 6.5-7.4$ ), la fracción no ionizada  $\approx \frac{1}{1+10^{pH-pK_a}}$  es >99%, lo que favorece la **difusión pasiva** (consistente con Fick).

## Absorción: Mecanismos de entrada a través de membranas

### Difusión activa

- Facilitada por transportadores (p. ej., OATP, PEPT1).
- Eflujo por bombas como P-gp (ABCB1) y BCRP, que reducen la absorción neta.
- Endocitosis/ transcitosis (menos común).



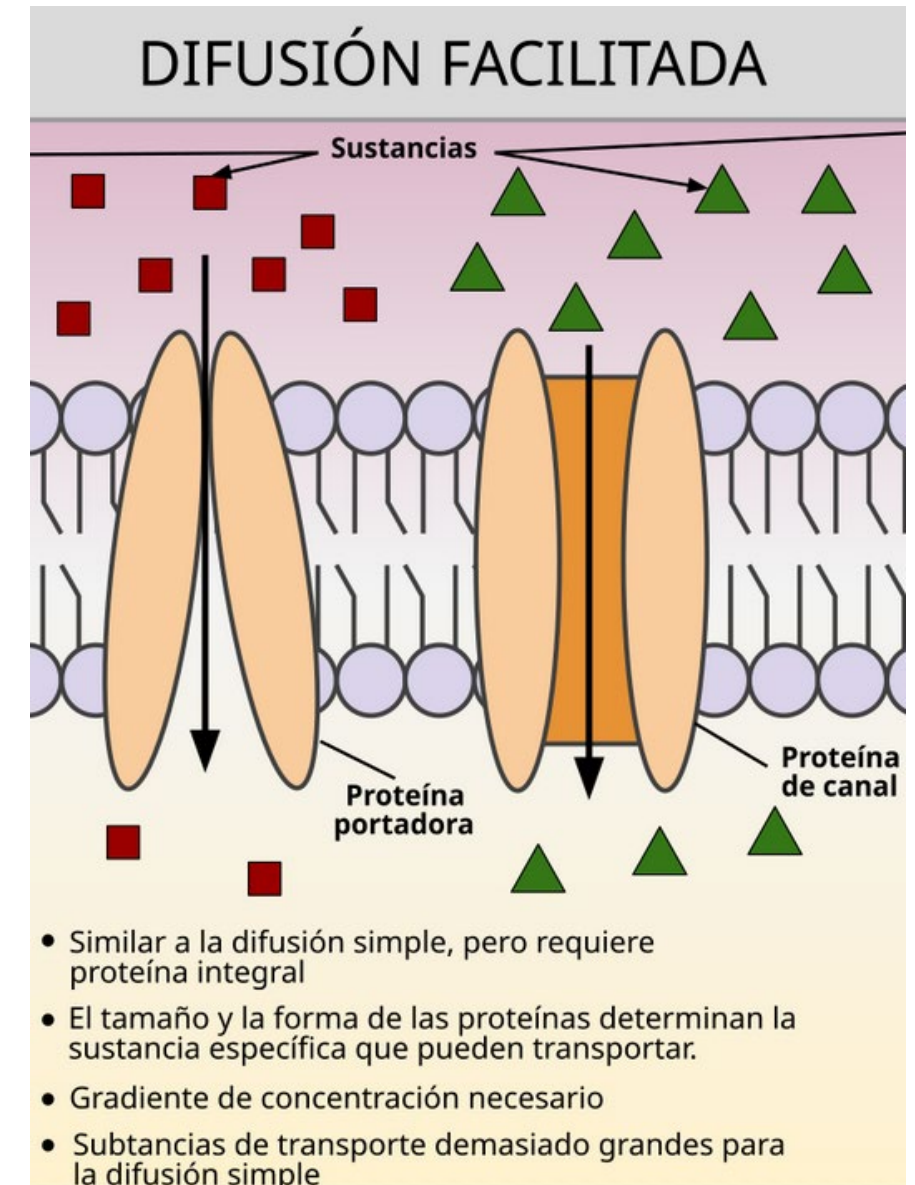
## OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides)

Son transportadores de membrana de la superfamilia SLCO (solute carrier organic anion). Transportan principalmente aniones orgánicos (moléculas cargadas negativamente o zwitteriones).

Se encuentran en el intestino delgado (enterocitos, influyen en la absorción oral); en el hígado (hepatocitos, membrana sinusoidal, captan fármacos desde la sangre al hígado (afectan metabolismo y excreción biliar), el riñón y otros tejidos.

### ¿Cómo funcionan?

- Son **transportadores de entrada** (*uptake*), dependientes de gradientes iónicos (no de ATP).
- Mueven moléculas del medio extracelular hacia el interior de la célula.
- Ejemplo: **OATP1B1 y OATP1B3** en hepatocitos → facilitan la entrada de estatinas, bilirrubina, antivirales.



## PEPT1 (Peptide Transporter 1)

Es un transportador codificado por el gen SLC15A1. Expresado abundantemente en el borde en cepillo del intestino delgado.

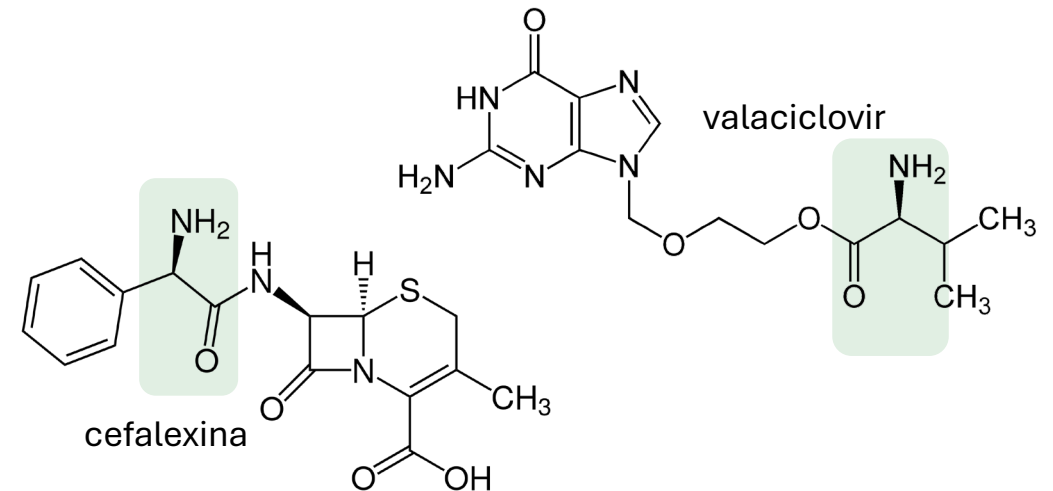
Transporta dipéptidos y tripéptidos provenientes de la digestión proteica y algunos fármacos diseñados como profármacos peptidomiméticos, que aprovechan este transportador para mejorar su absorción.

### ¿Cómo funciona?

- Es un *simportador*  $H^+$ /péptido: aprovecha el gradiente de protones para introducir sustratos en la célula.
- Puede concentrar activamente péptidos en el enterocito (célula epitelial especializada que forma el revestimiento de la mucosa del intestino delgado y grueso).

### Relevancia farmacéutica

- Profármacos como valaciclovir (profármaco de aciclovir) usan PEPT1 → biodisponibilidad oral de aciclovir aumenta de ~15% a ~55%.
- Otros ejemplos: cefalosporinas orales (cefalexina).

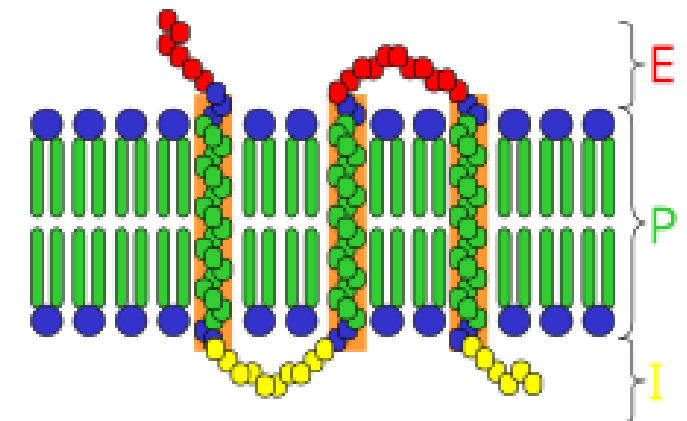


**Uniportadores:** incluyen transportadores y canales iónicos. se encuentran en las mitocondrias y las neuronas. Se denominan **transportadores facilitadores**, lo que indica un movimiento a favor del gradiente de concentración o electroquímico. Las proteínas transportadoras uniportadoras funcionan uniéndose a una molécula de sustrato a la vez. Los canales uniportadores se abren en respuesta a un estímulo y permiten el flujo libre de moléculas específicas.

**Ejemplo:** Los canales de calcio involucrados en la señalización celular y el desencadenamiento de la apoptosis. Se activa cuando la concentración de calcio supera ciertos niveles, ayudando a mantener la homeostasis.

**Sinportadores:** proteínas de membrana integral. que participan en el transporte de dos moléculas diferentes a través de la membrana celular en la misma dirección y al mismo tiempo (en general, a favor del gradiente electroquímico, lo que permitirá que las otras moléculas se muevan en contra del gradiente de concentración).

**Ejemplo:** Las SGLT1 en el epitelio intestinal transporta  $\text{Na}^+$  y glucosa. Esta es la base de la terapia de rehidratación oral. Si este simportador no existiera, los canales individuales de sodio y los uniportadores de glucosa no podrían transferir glucosa contra el gradiente de concentración al torrente sanguíneo.



**proteína integral de membrana, proteína intrínseca de membrana o proteína transmembranal** es aquella que se halla embebida o atravesada en la bicapa lipídica.

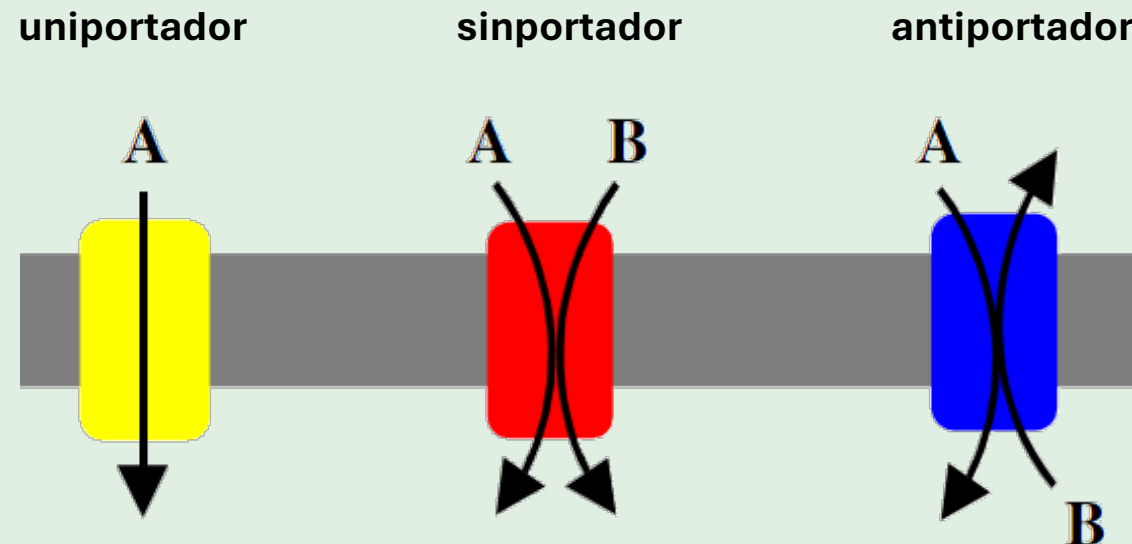


## **Antiportadores:** (*intercambiadores* o *contratransportadores*).

Son proteínas de membrana integral implicada en el *transporte activo secundario* de dos o más moléculas o iones diferentes a través de una membrana de fosfolípidos, como la membrana plasmática, en direcciones opuestas, una hacia el interior de la célula y la otra fuera de la célula.

**Ejemplo:** el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , presente en la membrana plasmática de muchas células, mueve tres iones de sodio en una dirección y un ion de calcio en la otra.

En el transporte activo secundario, una especie de soluto se mueve a lo largo de su gradiente electroquímico, lo que permite que una especie diferente se mueva en contra de su propio gradiente electroquímico. Este movimiento contrasta con el transporte activo primario, en el que todos los solutos se mueven en contra de sus gradientes de concentración, alimentados por ATP. El transporte puede involucrar uno o más de cada tipo de soluto.



OATP (Organic Anion Transporting Polypeptides)  
Vs.  
PEPT1 (Peptide Transporter 1)

Característica	OATP	PEPT1
Superfamilia	SLCO	SLC15
Tipo de transporte	Aniones orgánicos, moléculas anfipáticas	Dipéptidos, tripéptidos, profármacos peptídicos
Energía	Facilitan difusión con gradiente	Cotransporte con H <sup>+</sup> (activo secundario)
Localización principal	Intestino, hígado, riñón	Intestino delgado (borde en cepillo)
Ejemplos farmacológicos	Estatinas, antivirales, bilirrubina	Valaciclovir, cefalexina

## P-gp (P-glycoproteína, ABCB1/MDR1)

Es una proteína transmembrana de la familia ABC (ATP-Binding Cassette), también llamada MDR1 (multidrug resistance protein 1) y codificada por el gen ABCB1.

Se encuentra en el intestino delgado (borde en cepillo, limita absorción oral), el hígado (membrana canalicular, facilita excreción biliar), el riñón (túbulo proximal, membrana apical, facilita la excreción urinaria) y en la barrera hematoencefálica (endotelio capilar cerebral, expulsa fármacos al plasma y limita entrada al sistema nervioso central(SNC)).

### ¿Cómo funciona?

- Transporte activo primario: usa energía de la hidrólisis de ATP para bombear moléculas fuera de la célula, en contra de su gradiente de concentración.
- Substratos típicos: fármacos lipofílicos grandes como digoxina, ciclosporina, doxorrubicina, loperamida, inhibidores de proteasa (VIH).

### Relevancia clínica:

- Confiere resistencia a múltiples fármacos (MDR) en células tumorales (expulsan quimioterápicos).
- Inhibidores de P-gp (p. ej. verapamilo, amiodarona, quinidina) aumentan biodisponibilidad de sus sustratos.

## BCRP (Breast Cancer Resistance Protein, ABCG2)

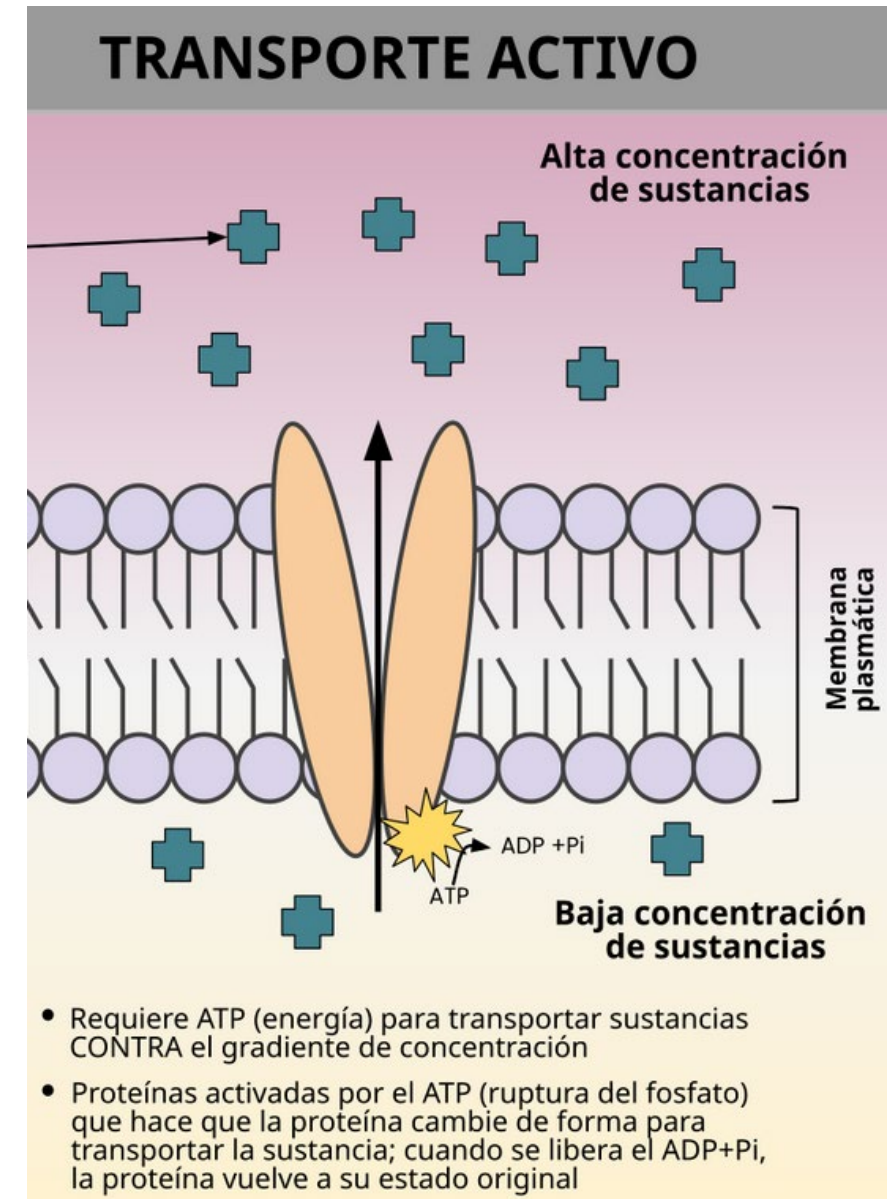
Es otra bomba de la familia ABC, también llamada ABCG2. Fue descubierta en células de cáncer de mama resistentes a quimioterapia. Se encuentra en el intestino delgado (apical), el hígado (canalículo biliar), riñón (túbulo proximal), barrera hematoencefálica y placenta.

### ¿Cómo funciona?

- Igual que P-gp: eflujo activo con consumo de ATP.
- Substratos: estatinas (rosuvastatina), topotecán, metotrexato, flavonoides.

### Relevancia clínica:

- Resistencia tumoral a antraciclinas, metotrexato, irinotecán.
- Variantes genéticas alteran depuración y biodisponibilidad de varios fármacos.
- Inhibidores (elacridar, curcumina) pueden aumentar exposición sistémica de sustratos.



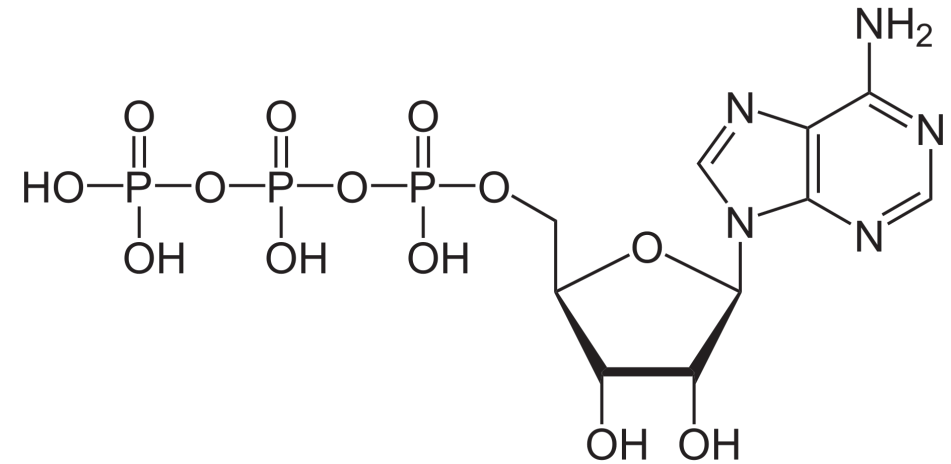
## Funciones comunes (P-gp y BCRP)

- **Defensa:** son **barreras farmacológicas** que limitan la entrada de xenobióticos (sustancias exógenas) potencialmente tóxicos.
- **Reducen biodisponibilidad oral** de sustratos (efecto “primera línea de defensa” intestinal).
- **Protegen órganos sensibles** (SNC, placenta, testículos).
- **Contribuyen a interacciones fármaco–fármaco:** inhibidores/inductores modifican exposición.

### En resumen:

P-gp (ABCB1) y BCRP (ABCG2) son bombas de eflujo dependientes de ATP que expulsan fármacos y xenobióticos hacia el lumen intestinal (espacio hueco dentro del intestino por donde pasan los alimentos parcialmente digeridos y se absorben los nutrientes), la bilis, la orina o la sangre, limitando su penetración y facilitando su eliminación. Son responsables tanto de barreras de absorción como de resistencia a fármacos.

El trifosfato de adenosina (TFA) es un nucleótido fundamental en la obtención de energía celular. Está formado por un azúcar tipo ribosa unido a la base nitrogenada adenina (por el carbono uno) y a tres grupos fosfato. Se produce durante la fotofosforilación y la respiración celular, y es consumido por muchas enzimas en la catálisis de numerosos procesos químicos.

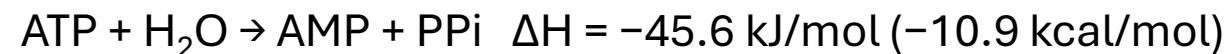
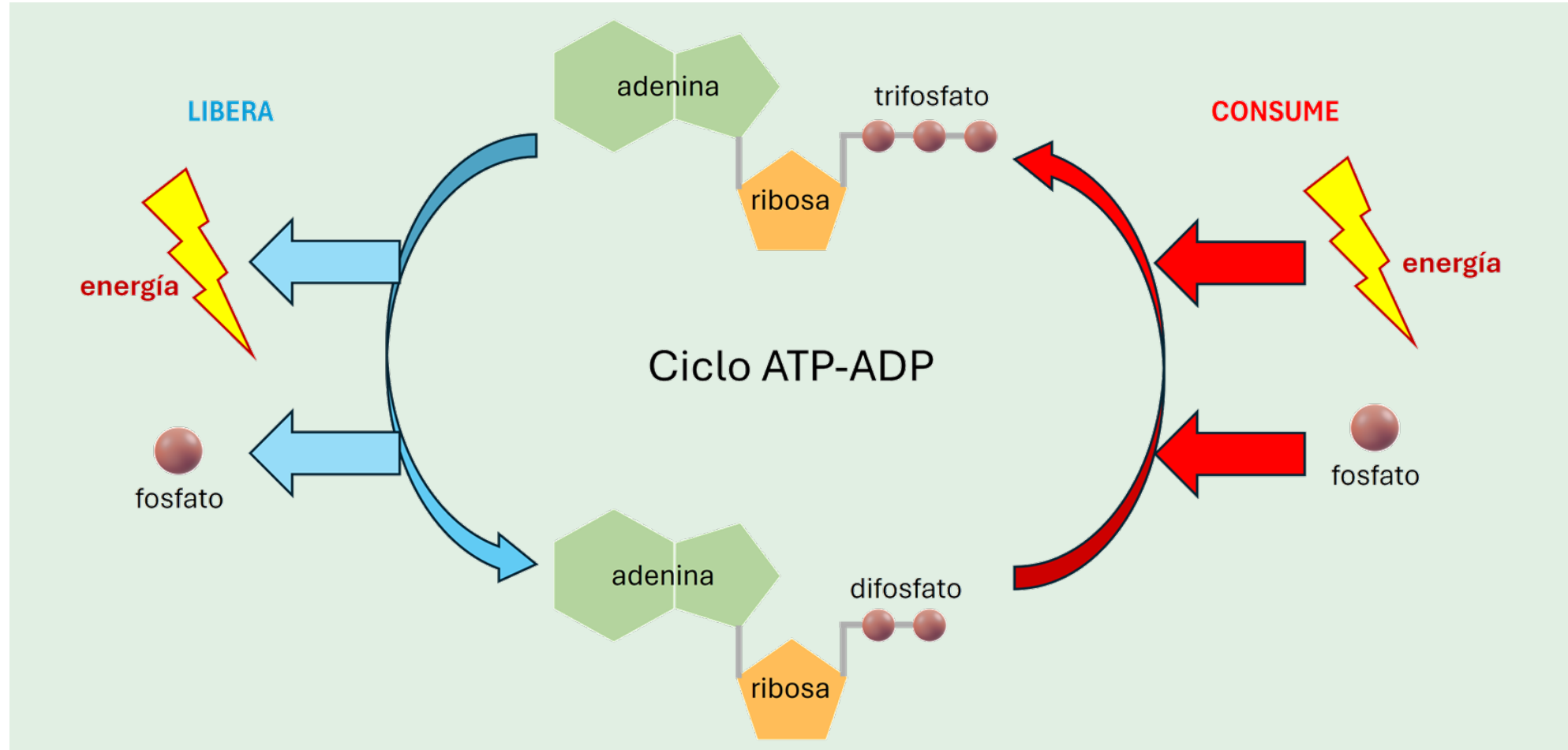
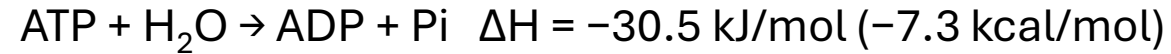


El ATP es estable en soluciones acuosas entre pH 6.8 y 7.4, en ausencia de catalizadores. A pH más extremos, se hidroliza rápidamente a ADP y fosfato. Las células vivas mantienen la proporción de ATP a ADP en un punto de diez órdenes de magnitud desde el equilibrio, con concentraciones de ATP cinco veces mayores que la concentración de ADP. En el contexto de las reacciones bioquímicas, los enlaces P-O-P se denominan frecuentemente enlaces de alta energía.



# DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS

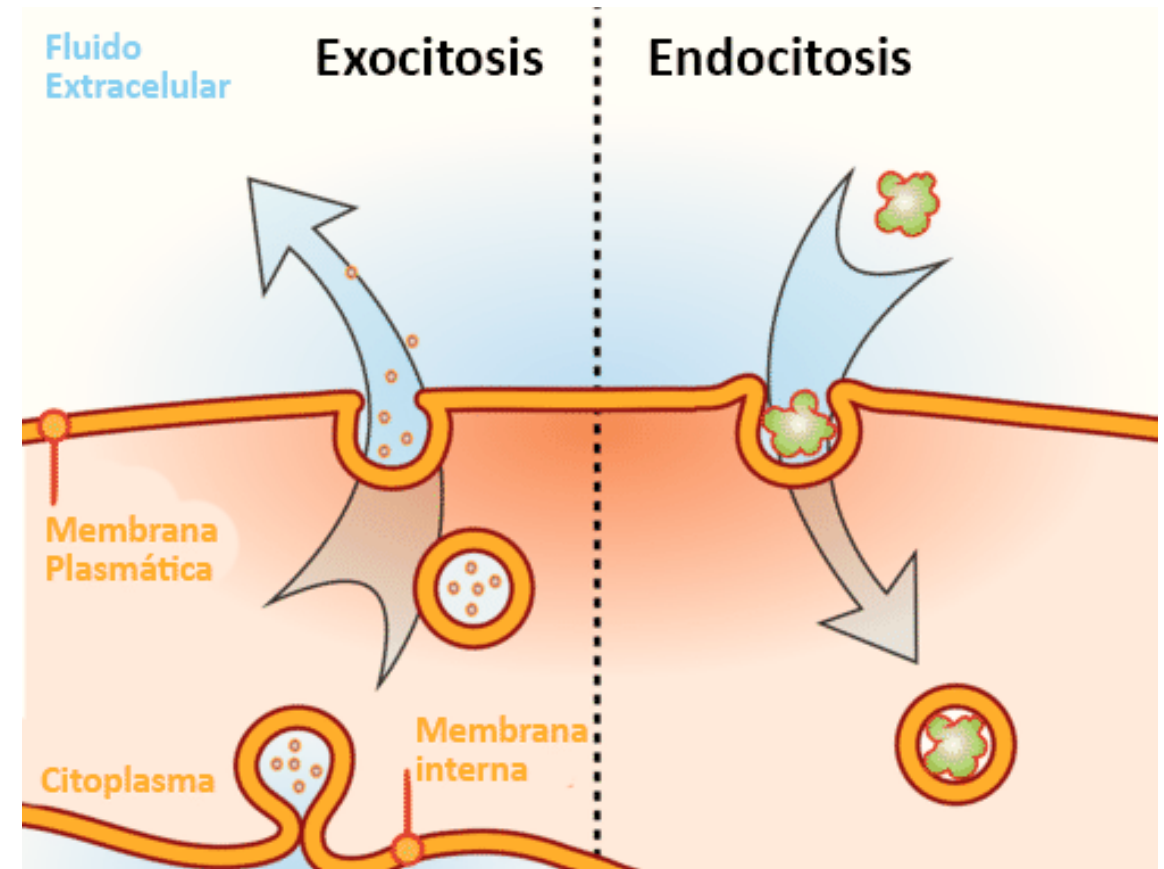
La hidrólisis de ATP en ADP y fosfato inorgánico libera 30.5 kJ / mol de entalpía, con un cambio en la energía libre de 3.4 kJ/mol (estado estándar de 1M ):



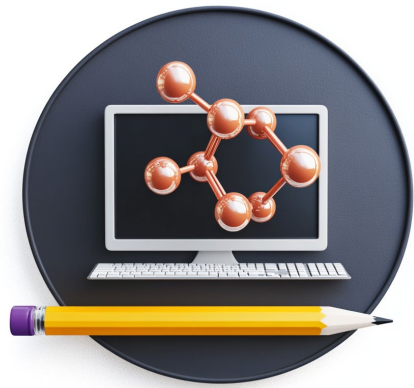
## Endocitosis/ transcitosis (menos comunes)

**Endocitosis:** proceso mediante el cual una célula incorpora grandes moléculas o partículas del exterior a su interior, formando una vesícula a partir de la membrana plasmática.

**Transcitosis:** proceso de transporte vesicular que ocurre entre diferentes compartimentos celulares y que puede comenzar con una endocitosis, pero que culmina con la exportación de material a través de la célula, yendo de un lado a otro de la membrana.



## EJERCICIO 4



Investigue otros ejemplos de difusión facilitada por transportadores y de difusión activa (requieren ATP, energía).

Comparta con sus compañeros la información obtenida en la próxima clase.

# Distribución (ADME)



## Distribución: Reparto del fármaco entre la sangre y los tejidos

La **distribución** incluye al conjunto de procesos que rigen cómo un fármaco, tras alcanzar la circulación sistémica, se reparte entre sangre y tejidos hasta que alcanza (o no) su diana.

Está gobernada por gradientes de potencial químico (difusión), permeabilidad y superficie vasculotisular (PS), flujo sanguíneo (Q), uniones a proteínas y componentes tisulares, pH, transportadores y barreras (p. ej., BHE).

### Concepto central:

#### Volumen aparente de distribución ( $V_d$ )

$$V_d = \frac{\text{cantidad total en cuerpo}}{\text{cantidad en plasma}}$$

Parámetro farmacocinético que relaciona la cantidad total de fármaco en el organismo con su concentración plasmática.

No es un volumen físico real, sino un volumen aparente que refleja cómo el fármaco se distribuye entre plasma y tejidos.

#### Significado:

- $V_d$  bajo (3–10 L): el fármaco se queda en el plasma/espacio extracelular → alta unión a proteínas plasmáticas, hidrosoluble. Ejemplo: heparina, gentamicina.
- $V_d$  intermedio (~40 L): distribución similar al agua corporal total. Ejemplo: etanol.
- $V_d$  alto (>100 L): el fármaco se acumula en tejidos (grasa, músculo, hueso) → baja concentración plasmática. Ejemplo: cloroquina, imipramina.

## Factores que afectan el Volumen aparente de distribución ( $V_d$ )

**Lipofilia: logD a pH 7.4 y TPSA** (*Topological Polar Surface Area*). Mayor logD favorece partición a fases lipídicas pero en exceso aumenta retención membranal y reduce movilidad acuosa. Alta TPSA reduce paso transcelular y penetración de barreras.

**Ionización (pH–pKa):** solo la forma neutra cruza por difusión rápida. Diferencias de pH generan trampeo iónico. Para una base débil:

$$\frac{C_{total, \text{ácido}}}{C_{total, \text{neutro}}} \approx \frac{1 + 10^{pKa - pH_{\text{ácido}}}}{1 + 10^{pKa - pH_{\text{neutro}}}}$$

**Unión a proteínas:** Por ejemplo, a albúmina en plasma se unen ácidos neutros.

**Transportadores:** de influjo y eflujo. Por ejemplo el eflujo a través de la BHE puede reducir concentración en el cerebro incluso para fármacos con buena lipofilia.

**logD (coeficiente de distribución)**  $\log D_{7.4} \approx \log P + \log \left( \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}} \right)$

Es el logaritmo decimal del coeficiente de distribución (D) de un fármaco entre octanol y agua a un pH definido. A diferencia del logP (que mide la lipofilia de la forma neutra de la molécula), el logD tiene en cuenta la ionización parcial que depende del  $pK_a$  y del  $pH$  del medio.

Mientras logP es una propiedad intrínseca de la molécula (solo especie neutra), el logD es una propiedad real a un  $pH$  concreto (mezcla de formas ionizadas y no ionizadas).

$$\log P = \frac{[fármaco]_{octanol}}{[fármaco]_{agua}} \quad \log D = \left( \frac{[fármaco]_{octanol}}{[fármaco]_{agua}} \right)_{pH} \quad \log D_{pH} = \log P + \log \left( \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}} \right)$$

### Significado farmacológico:

El logD refleja el equilibrio hidrofílico/lipofílico en condiciones fisiológicas ( $pH \sim 7.4$ ).

Es una medida práctica de lipofilia dependiente del  $pH$ , crucial para predecir cómo un fármaco se absorbe, distribuye, metaboliza y excreta en condiciones fisiológicas. Complementa al logP.

## logD (coeficiente de distribución)

### Valores típicos:

- **logD < 0:** muy hidrofílico → mala permeabilidad de membrana.
- **logD 0–3:** balance óptimo para absorción oral → buena solubilidad y permeabilidad.
- **logD > 3–4:** muy lipofílico → buena permeabilidad, pero riesgo de acumulación, metabolismo rápido, baja solubilidad acuosa.

### Relación con ADME

- **Absorción:** permeabilidad intestinal máxima cuando logD (pH 6–7) está entre 1 y 3.
- **Distribución:** logD alto → tendencia a acumularse en grasa/tejidos → ↑Vd.
- **Metabolismo:** compuestos muy lipofílicos suelen metabolizarse más rápido.
- **Excreción:** fármacos con logD bajo (hidrofílicos) se eliminan fácilmente por riñón; con logD alto necesitan metabolismo para polarizarse antes de excretarse.



## logD (coeficiente de distribución)

### Ejemplos prácticos:

Propranolol,  $pK_a=9.5$

$\log P = 3$

A  $pH=7.4$ ,  $\log D_{7.4}=1.9$

Buena permeabilidad intestinal y  
distribución tisular.



Atenolol,  $pK_a=9.6$

$\log P = 0.1$

A  $pH=7.4$ ,  $\log D_{7.4}= -0.24$

Muy hidrofílico, baja permeabilidad,  
biodisponibilidad limitada.



## **TPSA** (*Topological Polar Surface Area*)

Es la superficie polar accesible de una molécula, calculada en base a su estructura topológica (2D). Se obtiene sumando las áreas superficiales de todos los átomos polares (oxígeno, nitrógeno y los hidrógenos unidos a ellos) y se expresa en Å<sup>2</sup>.

Es un descriptor molecular ampliamente usado en química medicinal para estimar permeabilidad y transporte de fármacos. A diferencia de medidas experimentales, el TPSA se calcula rápidamente a partir de la estructura química.

### **Significado farmacológico:**

Está relacionado con la capacidad de una molécula para atravesar membranas biológicas.

Es un índice de polaridad molecular calculada.

Valores bajos implican buena permeabilidad y potencial acceso al SNC; valores altos indican limitación para difusión pasiva, requiriendo transportadores o administración no oral.

## TPSA (*Topological Polar Surface Area*)

### Valores típicos:

- **TPSA  $\leq 60\text{--}70 \text{ \AA}^2$ :** alta probabilidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).
- **TPSA  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ :** buena permeabilidad intestinal (absorción oral favorable).
- **TPSA  $> 140 \text{ \AA}^2$ :** la permeabilidad por membrana es limitada  $\rightarrow$  riesgo de mala biodisponibilidad oral.

### Relación con ADME

- **Absorción:** TPSA bajo favorece difusión pasiva intestinal.
- **Distribución:** TPSA bajo facilita penetración en tejidos lipofílicos (ej. SNC).
- **Metabolismo:** no influye directamente, pero fármacos muy polares (alto TPSA) suelen requerir transportadores.
- **Excreción:** compuestos con alto TPSA tienden a ser más hidrofílicos lo que favorece más excreción renal sin metabolizar.

## TPSA (*Topological Polar Surface Area*)

### Ejemplos prácticos:

Diazepam (TPSA  $\approx 32 \text{ \AA}^2$ ):

muy lipofílico,  
atraviesa la BHE  
efecto ansiolítico/  
hipnótico central



Ceftriaxona (TPSA  $\approx 221 \text{ \AA}^2$ ):

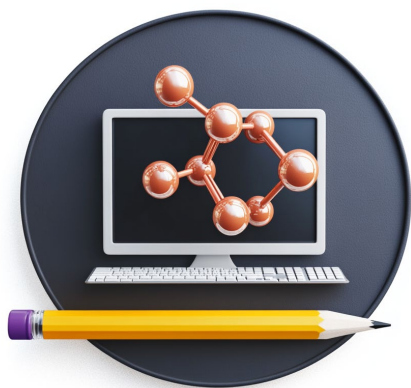
muy polar,  
pobre absorción oral  
requiere administración  
parenteral.



Paracetamol (TPSA  $\approx 49 \text{ \AA}^2$ ):

bajo TPSA  
buena absorción oral.





## EJERCICIO 5

Interpreta el valor de  $\log D_{7.4}$  para los siguientes fármacos, en relación con la distribución (ADME):

- a) Aspirina,  $\log D_{7.4} = -2.47$
- b) Ibuprofeno,  $\log D_{7.4} = 1.40$
- c) Diclofenaco,  $\log D_{7.4} = 1.75$

## EJERCICIO 6

Interpreta el valor de TPSA para los siguientes fármacos, en relación con la distribución (ADME):

- a) Aspirina,  $\text{TPSA} = 63.60 \text{ \AA}^2$
- b) Ibuprofeno,  $\text{TPSA} = 37.30 \text{ \AA}^2$
- c) Diclofenaco,  $\text{TPSA} = 49.33 \text{ \AA}^2$

# Metabolismo (ADME)



## Metabolismo: Conversión enzimática del fármaco.

El **metabolismo** es el puente entre absorción y eliminación. Transforma xenobióticos en compuestos, por lo general, más polares para facilitar su excreción. Puede inactivar fármacos, activar profármacos (p. ej., codeína → morfina por CYP2D6) o generar metabolitos activos/tóxicos (p. ej., paracetamol → NAPQI).

Ocurre en hígado (principal), intestino, riñón, pulmón, piel, cerebro y microbiota (conjunto de microorganismos que viven de forma natural en un determinado ambiente del cuerpo humano).

### Vías enzimáticas (Fase I / Fase II)

**Fase I (funcionalización):** introduce o modifica grupos (–OH, –NH, –SH).

- CYP450: CYP3A4/5, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2, 2B6 (oxidaciones);
- Otras: FMO, MAO, AO/XO, esterasas, epóxido hidrolasa.

**Fase II (conjugación):** aumenta peso y polaridad.

- SULT (sulfatación), NAT (acetilación), COMT/TPMT (metilación), etc.

En intestino existe “doble barrera”: CYP3A4 + bombas de eflujo (P-gp/BCRP) que reducen la fracción que alcanza la sangre.

**Modelos cuantitativos clave:**

**Biodisponibilidad (F)**, para administración oral:  $F = f_{abs} \times f_g \times f_h$

$f_{abs}$  = fracción absorbida,

$f_g$  = fracción que sobrevive al intestino,

$f_h$  = fracción que sobrevive al hígado

**Extracción hepática ( $E_H$ ):**  $E_H = \frac{CL_h}{Q_h}$

$CL_h$  = depuración o aclaramiento hepático,

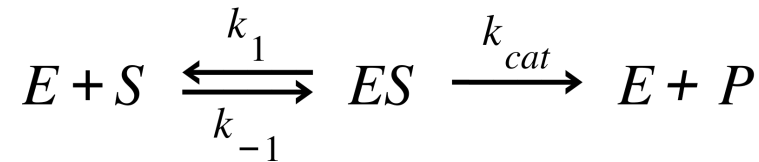
$Q_h$  = flujo hepático sanguíneo

$$f_h \approx 1 - E_H \quad (\text{modelo de extracción sencilla})$$



## Cinética de saturación Michaelis-Menten (MM)

Esquema:



$E$  = enzima

$S$  = sustrato

$ES$  = complejo enzima-sustrato

$P$  = producto

$k_1$  = constante de asociación

$k_{-1}$  = constante de disociación

$k_{cat}$  = probabilidad, por unidad de tiempo, de que  $ES$  forme el producto (número de moléculas de  $S$  convertidas en  $P$  por enzima por segundo, cuando la enzima está saturada).

**Suposiciones de Briggs-Haldane** (las más usadas):

- Estado quasi-estacionario:  $d[ES]/dt \approx 0$ .
- $[S] \gg [E]$  y acumulación de  $P$  despreciable.

## Cinética de saturación Michaelis-Menten (MM)

Ecuación de velocidad:

$$v = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} \quad \left\{ \begin{array}{l} V_{max} = k_{cat} [E] \quad \text{y} \quad K_m = \frac{k_{-1} + k_{cat}}{k_1} \end{array} \right.$$

$V_{max}$  = velocidad máxima (todas las enzimas saturadas de S),

$k_{cat}$  = probabilidad, por unidad de tiempo, de que ES forme el producto (número de moléculas de S convertidas en P por enzima por segundo, cuando la enzima está saturada,

$K_m$  = concentración de sustrato a la que  $v = V_{max} / 2$ .

Tanto xenobióticos como transportadores pueden seguir la cinética de MM

$$Eficiencia\ catalítica = \frac{k_{cat}}{K_m} \quad (\text{límite por difusión: } \sim 10^8 - 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1})$$

## Cinética de saturación Michaelis-Menten (MM)

$$v = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

## Regímenes de concentración:

1) Si  $[S] \ll K_m \rightarrow$  cinética lineal (primer orden)

$$v = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} \approx \frac{V_{max}}{K_m} [S]$$

La ecuación se simplifica,  $v$  es directamente proporcional a  $[S]$ , la constante  $V_{max} / K_m$  se interpreta como aclaramiento intrínseco.

**Consecuencia:** el fármaco tiene vida media constante, la AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas vs. tiempo) crece de manera proporcional a la dosis.

2) Si  $[S] \approx K_m \rightarrow$  zona de transición

El sistema comienza a mostrar curvatura, la cinética no es estrictamente lineal.

**Consecuencia:** la depuración empieza a disminuir cuando  $[S]$  aumenta

3) Si  $[S] \gg K_m \rightarrow$  zona de saturación

$$v = \frac{V_{max} [S]}{[S]} \approx V_{max}$$

La ecuación se simplifica, la velocidad es constante, e independiente de  $[S]$ .

**Consecuencia:** el fármaco no tiene vida media constante.

Pequeños aumentos en la dosis pueden provocar grandes aumentos de concentración.

## Cinética de saturación Michaelis-Menten (MM)

### Ejemplo:

$$v = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

Fenitoina (valores ilustrativos):  $V_{max} = 500$  mg/d y  $K_m = 10$  mg/L

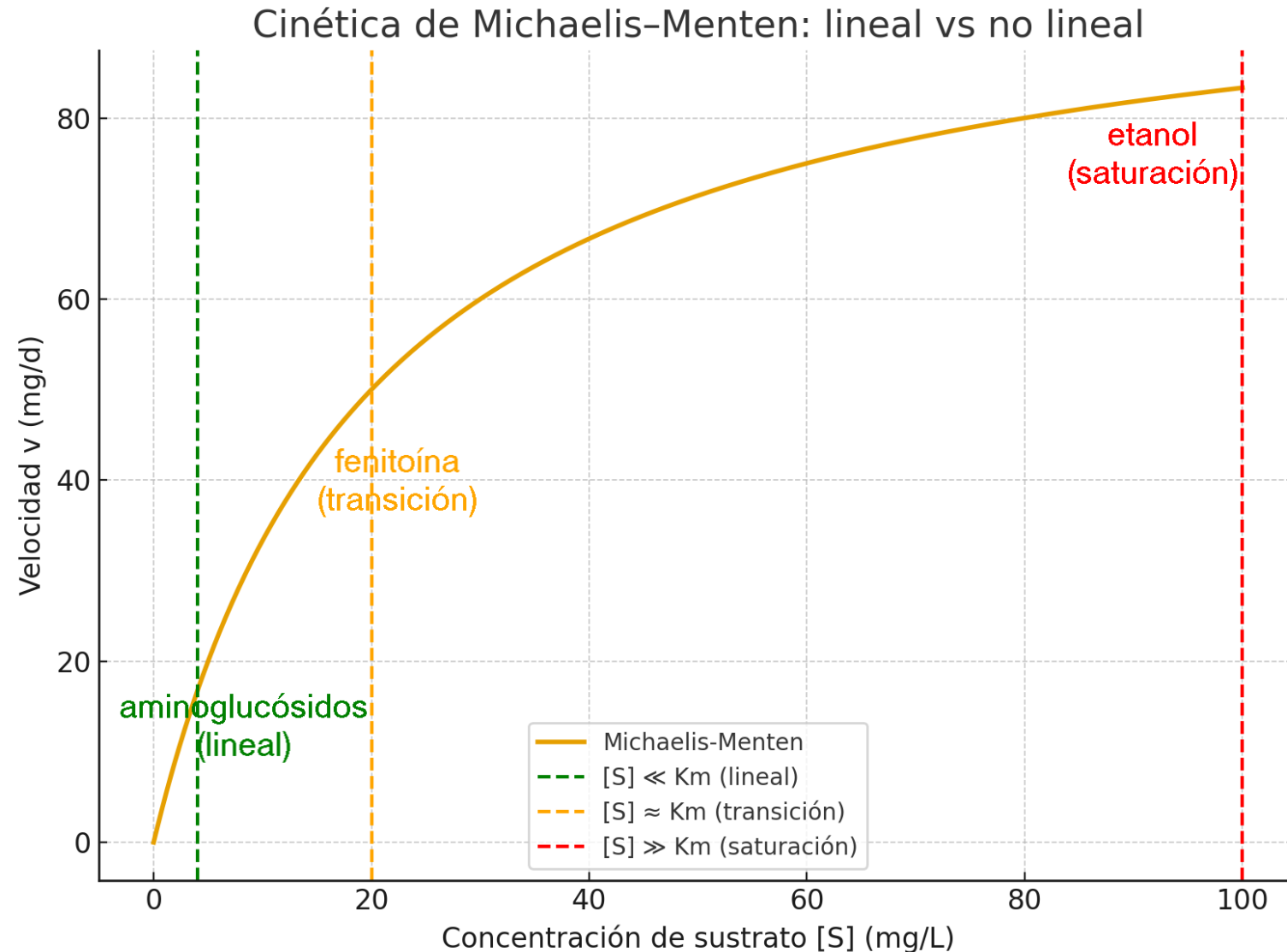
a) Si la concentración plasmática es  $[S] = 5$  mg/d:

$$v = \frac{500 \times 5}{10 + 5} \approx 167 \text{ mg/d} \longrightarrow \text{El cuerpo elimina 167 mg de fenitoína por día.}$$

b) Si la concentración plasmática es  $[S] = 20$  mg/d:

$$v = \frac{500 \times 20}{10 + 20} \approx 333 \text{ mg/d} \longrightarrow \text{Aumentar la dosis, por ejemplo de 300 a 350 mg/d puede aumentar mucho la concentración plasmática.}$$

Esto se conoce como **capacidad limitada**. Significa que un proceso de eliminación o metabolismo tiene un techo ( $V_{max}$ ); al alcanzarlo, aumentar la concentración ya no incrementa la velocidad de eliminación, generando cinética no lineal y riesgo de acumulación/toxicidad.



**$V_{max}$ :** cantidad máxima de fármaco que la enzima puede metabolizar por unidad de tiempo).

**Cuando  $[S] \ll K_m$ :** el sistema funciona en modo “lineal”, el organismo elimina el fármaco proporcional a la concentración.

**Cuando  $[S] \approx K_m$  o  $[S] > K_m$ :** El sistema enzimático comienza a saturarse. La eliminación ya no aumenta de manera proporcional a la concentración.

Llega un punto en que la enzima opera casi al 100 % de su capacidad ( $\approx V_{max}$ ). Aquí se dice que la eliminación es de capacidad limitada: el organismo no puede eliminar más rápido, aunque la concentración aumente.

## **Metabolismo:** Conversión enzimática del fármaco.

Convierte fármacos **lipofílicos** en compuestos más **hidrosolubles** para facilitar su eliminación.

**Farmacogenética:** estudia cómo las variaciones genéticas heredadas en genes que codifican enzimas, transportadores y receptores modifican la respuesta a los fármacos. La variabilidad genética en enzimas metabolizadoras determina la velocidad y extensión de la biotransformación, modificando la biodisponibilidad, eficacia y seguridad de los fármacos.

### **Consecuencias clínicas**

Variabilidad en:

- **Eficacia:** algunos pacientes no logran concentraciones terapéuticas.
- **Toxicidad:** otros alcanzan niveles tóxicos a dosis estándar.
- Necesidad de **terapia personalizada** basada en genotipo:
  - Ajuste de dosis.
  - Selección de fármacos alternativos.

## EJEMPLOS:

### CYP2D6

- Metaboliza ~25 % de fármacos (antidepresivos, antipsicóticos, opioides como codeína).
- Fenotipos según el alelo heredado:
  - *Poor metabolizers (PM)*: sin actividad enzimática.
  - *Extensive metabolizers (EM)*: actividad normal.
  - *Ultrarapid metabolizers (UM)*: duplicaciones genéticas → metabolismo muy rápido.

**Codeína** → se activa a morfina.

- PM: poca analgesia.
- UM: exceso de morfina → riesgo de depresión respiratoria.

### CYP2C9

- Metaboliza anticoagulantes (warfarina), AINEs, anticonvulsivos.
- Polimorfismos \*2 y \*3 reducen actividad.
- Pacientes con estos alelos requieren dosis menores de warfarina, metabolizan más lento y tienen riesgo de hemorragia.

### CYP2C19

- Metaboliza inhibidores de bomba de protones, antiepilépticos, clopidogrel.
- PM: metabolizan lentamente omeprazol → mayor eficacia (supresión ácida).
- En clopidogrel (profármaco), PM no lo activan adecuadamente → menos protección.

Un paciente con **CYP2C19 PM** recibe clopidogrel:

Absorción: normal, Distribución: normal, Metabolismo: deficiente → no activa el profármaco, Excreción: normal.

**Resultado:** ineficacia terapéutica y riesgo de trombosis.

## **Metabolismo:** Conversión enzimática del fármaco.

**Ontogenia:** conjunto de procesos de desarrollo y maduración del organismo desde la concepción hasta la edad adulta. En farmacología, hace referencia a cómo la edad (recién nacido, lactante, niño, adolescente, adulto, anciano) influye en la función de los órganos implicados en ADME. En el metabolismo, la ontogenia es clave porque las enzimas metabolizadoras no tienen la misma expresión ni actividad en todas las etapas de la vida.

### **Metabolismo en recién nacidos y lactantes**

Hígado inmaduro → menor capacidad metabólica.

### **Etapas pediátrica**

La actividad de varias enzimas puede ser ( “hiper-metabolismo”).

### **Adultos**

En adultos sanos, la expresión de enzimas metabolizadoras es relativamente estable, aunque dependiente de la farmacogenética.

### **Ancianos**

Reducción progresiva del flujo hepático y del tamaño del hígado. Los fármacos lipofílicos (benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos) se eliminan más lentamente.







La ontogenia determina la capacidad enzimática disponible → afecta directamente la vida media de los fármacos y la dosis óptima.

## Ejemplos clínicos clave:

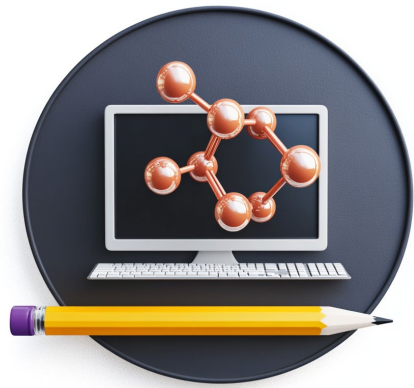
- **Cloranfenicol en neonatos:** metabolismo deficiente → síndrome del niño gris.
- **Morfina en neonatos:** metabolismo deficiente → acumulación y riesgo de depresión respiratoria.
- **Cafeína:** vida media de 80–100 h en recién nacidos, vs 3–5 h en adultos.
- **Diazepam en ancianos:** metabolismo reducido → vida media prolongada y riesgo de sedación excesiva.

La ontogenia modula la expresión y actividad de enzimas metabolizadoras a lo largo de la vida. Esto explica por qué neonatos y ancianos requieren ajustes de dosis: en neonatos por inmadurez enzimática, y en ancianos por declive funcional hepático

## Ontogenia del metabolismo

 <b>Neonato</b>	 <b>Niño</b>	 <b>Adulto</b>	 <b>Anciano</b>
<p><b>Actividad enzimática</b> CYP3A7, bajas concentraciones de CYP3A4, CYP2C9. Glucuronidación inmadura.</p> <p><b>Ejemplos clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloranfenicol: „síndrome del niño gris“</li> </ul>	<p><b>Actividad enzimática</b> Mayor que en adultos para CYP2A4, CYP2C9.</p> <p><b>Ejemplos clínicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Teofilina:</b> metabolismo acelerado</li> </ul>	<p><b>Actividad enzimática</b> Expresión enzimática estable</p> <p><b>Ejemplos clínicos</b></p> <p>Genética: influencia enzimática (CYP2D6, CYP219...)</p>	<p><b>Actividad enzimática</b> Reducción de actividad de CYP3A4. Glucuronidación preservada.</p> <p><b>Ejemplos clínicos</b></p> <p>Diazepam: semivida prolongada</p>

## EJERCICIO 7



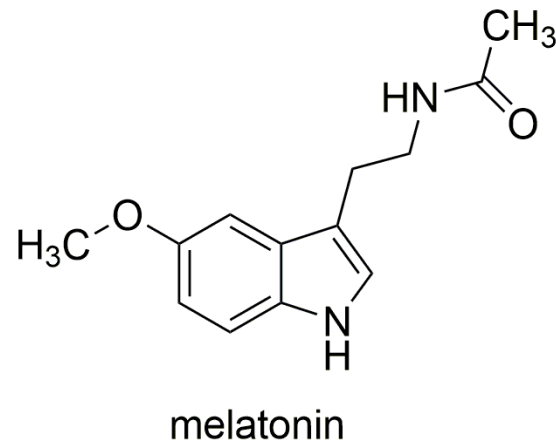
Investigue todos los términos que no conozca de la lámina anterior.

Comparta lo aprendido con sus compañeros en la siguiente clase.

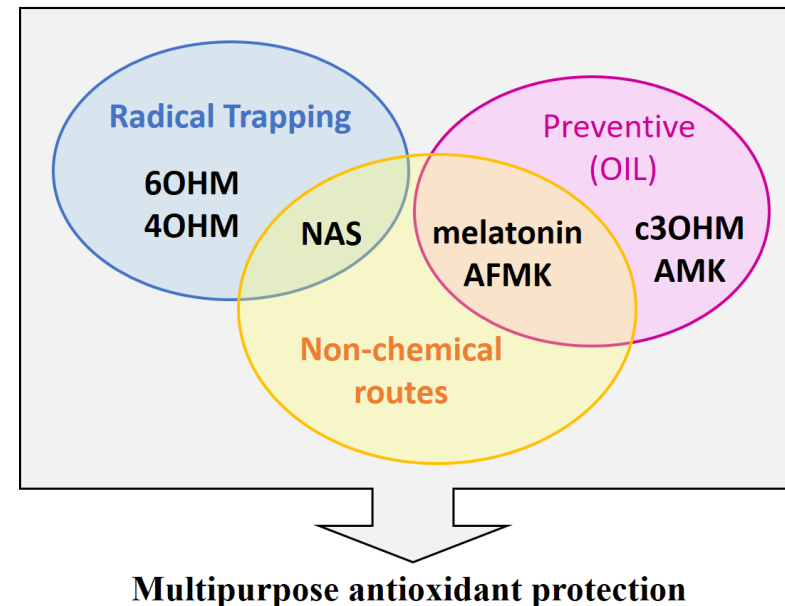
Como ya se dijo, el metabolismo se refiere a la acción de enzimas específicas sobre un fármaco para convertirlo en una o más moléculas nuevas (llamadas metabolitos).

Comprender y controlar el metabolismo de un fármaco es con frecuencia un objetivo principal de la optimización de compuestos líderes. Los metabolitos pueden ser en sí mismos biológicamente activos, lo que en casos favorables puede llevar a un aumento o prolongación de la actividad deseada, o en casos desfavorables, a efectos secundarios no deseados.

## Ejemplo melatonina



## Melatonin's Family



# Excreción (ADME)



**Excreción:** proceso final por el cual el organismo elimina un fármaco y/o sus metabolitos.

**Principales vías:**

- **Renal (orina):** predominante, sobre todo para fármacos polares e hidrosolubles.
- **Biliar/fecal:** moléculas lipofílicas de mayor tamaño y metabolitos conjugados.
- **Otras secundarias:** pulmonar (anestésicos inhalados, alcohol), saliva, sudor, lágrimas, leche materna.

**Modelos cuantitativos:**

$$CL_{total} = CL_{renal} + CL_{hepático} + CL_{otros} \quad t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL_{total}} \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{volumen aparente de distribución (Vd)} \\ \text{depuración o aclaramiento (CL)} \\ \text{vida media (t}_{1/2}\text{)} \end{array} \right.$$

La excreción, junto al metabolismo, determina la duración del fármaco en el organismo

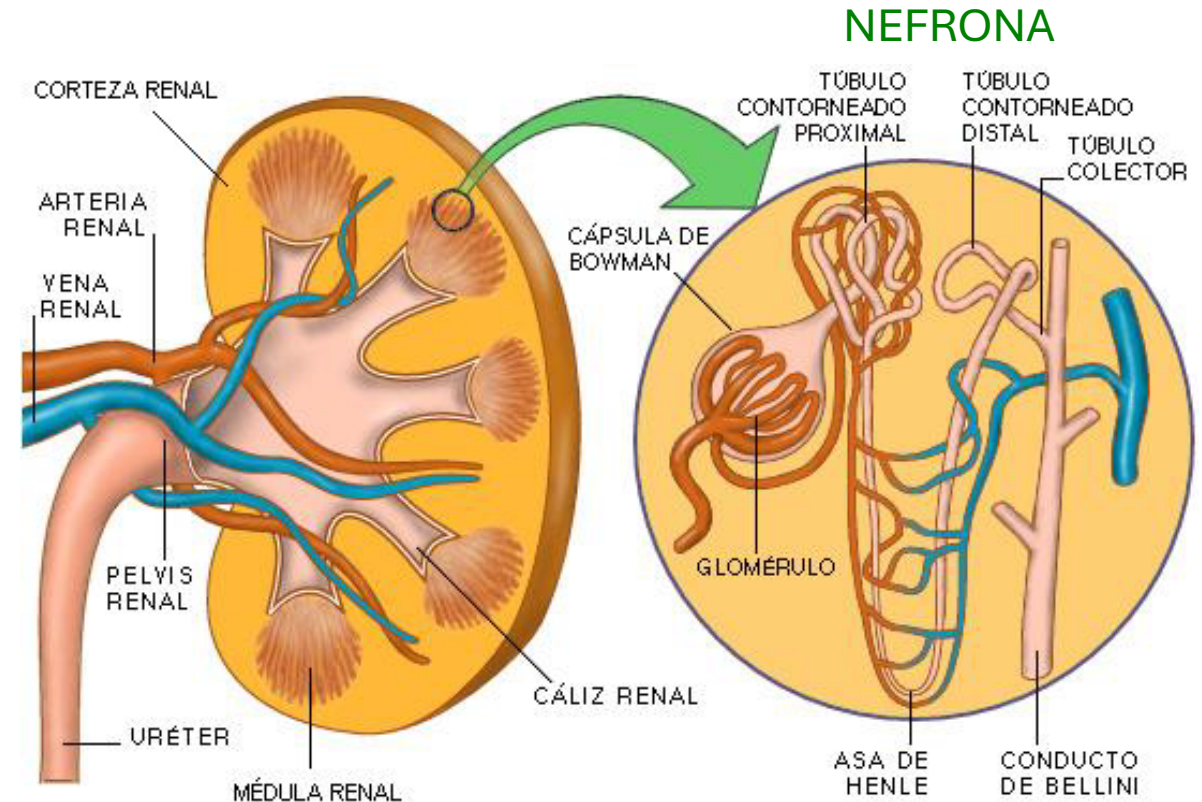


**Excreción:** proceso final por el cual el organismo elimina un fármaco y/o sus metabolitos.

## Excreción renal:

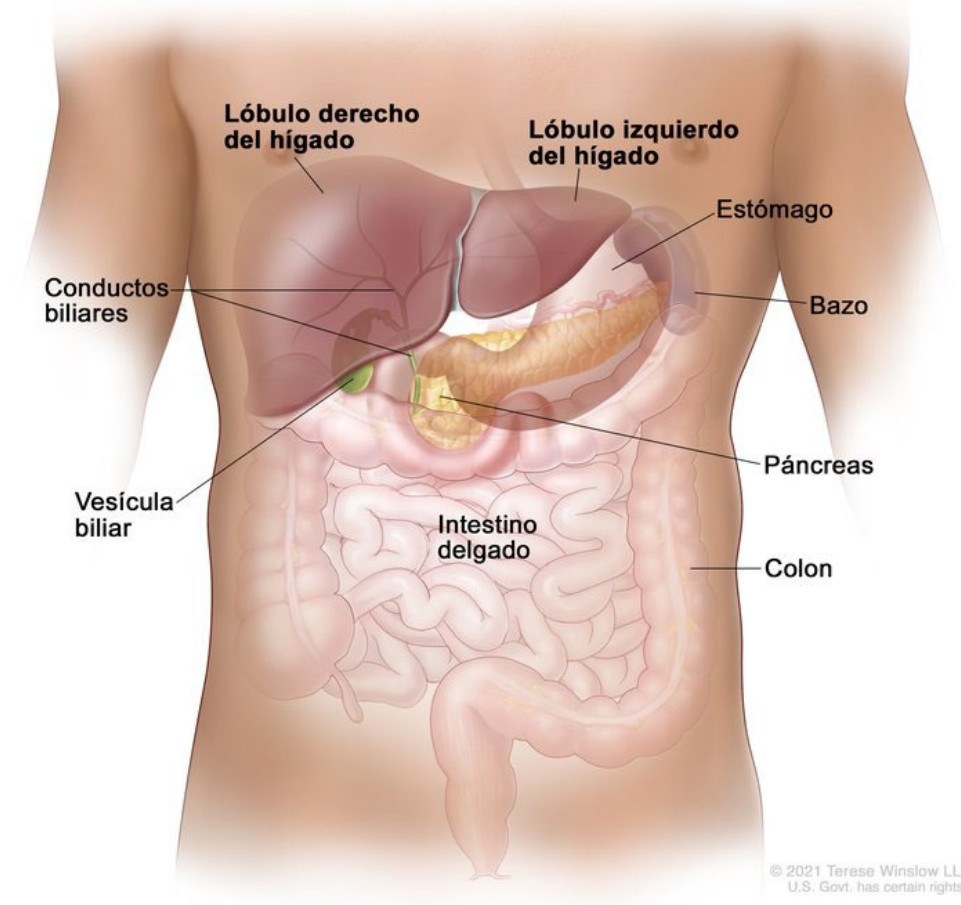
Ocurre en la **nefrona** mediante tres procesos:

1. **Filtración glomerular:** Paso pasivo de fármacos libres (no unidos a proteínas) a través del glomérulo.
2. **Secreción tubular activa:** En el túbulo proximal, transportadores especializados bombean fármacos desde sangre a orina.
3. **Reabsorción tubular:** Difusión pasiva de fármacos lipofílicos/no ionizados de vuelta a la sangre.



## Excreción biliar y recirculación enterohepática

- El hígado secreta metabolitos polares (glucurónidos, sulfatos) y moléculas grandes ( $\geq 500$  Da) a través de la bilis hacia el intestino.
- En el intestino, enzimas bacterianas ( $\beta$ -glucuronidasas) pueden hidrolizar conjugados  $\rightarrow$  liberar el fármaco original  $\rightarrow$  reabsorción (recirculación enterohepática).
- Esto prolonga la vida media y puede generar picos secundarios en la curva de concentración plasmática. Ejemplos: anticonceptivos estrogénicos, morfina, micofenolato.





## Ejemplos clínicos

- **Paracetamol:** metabolitos glucurónido/sulfato eliminados por orina.
- **Digoxina:** sustrato de P-gp, excreción renal → ajustar dosis en insuficiencia renal.
- **Metformina:** excreción renal activa (OCT2/MATE) → riesgo de acumulación y acidosis láctica en insuficiencia renal.
- **Morfina:** glucurónidos excretados por bilis; recirculación enterohepática prolonga efecto.
- **Anfetaminas:** excreción dependiente de pH urinario (↑ con acidificación).

# Reglas (ADME)



En el desarrollo de fármacos, una de las principales causas de fracaso es la mala biodisponibilidad oral.

Para prevenirlo, se usan **reglas empíricas** que relacionan las propiedades fisicoquímicas de una molécula con su absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).

## Reglas de permeabilidad y biodisponibilidad oral:

	Lipinski	Ghose	Veber	Walters & Murcko	Egan	CADMA-Chem
<b>MW</b>	$\leq 500$	160 – 480		200 – 500		200 – 480
<b>logP</b>	$\leq 5$	-0.4 – 5.6		-2.0 – 5.0	-0.4 – 5.88	-0.4 – 5.0
<b>HB<sup>D</sup></b>	$\leq 5$			$\leq 5$		$\leq 5$
<b>HB<sup>A</sup></b>	$\leq 10$			$\leq 10$		$\leq 10$
<b>TPSA</b>			$\leq 140$	$\leq 120$	$\leq 131.6$	$\leq 120$
<b>RB</b>			$\leq 10$	$\leq 8$		$\leq 8$
<b><sup>M</sup>R</b>		40 – 130		40 – 130		40 – 130
<b><sup>X</sup>At</b>		20 – 70		20 – 50		20 – 50
<b>HB<sup>DA</sup></b>			$\leq 12$			$\leq 12$

MW= masa molar; logP= coeficiente de partición octanol/agua; HB<sup>D</sup>= número de donadores de puente de H; HB<sup>A</sup>= número de aceptores de puente de H; HB<sup>DA</sup>= HB<sup>D</sup> + HB<sup>A</sup>; TPSA= área polar superficial topológica (Å<sup>2</sup>); RB= número de enlaces rotables; MR= refractividad molar; <sup>X</sup>AT= número de átomos diferentes a H.

## Bibliografía:

Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.

Ghose, A.K.; Viswanadhan, V.N.; Wendoloski, J.J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.

Veber, D.F.; Johnson, S.R.; Cheng, H.Y.; Smith, B.R.; Ward, K.W.; Kopple, K.D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623.

Egan, W.J.; Merz, K.M. Jr.; Baldwin, J.J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3867–3877.

Walters, W. P.; Murcko, M. A. Prediction of ‘drug-likeness’. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2002**, *54*, 255–271.

Guzman-Lopez, E. G.; Reina, M.; Perez-Gonzalez, A.; Francisco-Marquez, M.; Hernandez-Ayala, L. F.; Castañeda-Arriaga, R.; Galano, A. CADMA-Chem: A Computational Protocol Based on Chemical Properties Aimed to Design Multifunctional Antioxidants. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 13246.

## Otras reglas:

**Reglas de polaridad y penetración en SNC:** Favorecer el cruce de la barrera hematoencefálica.

- $TPSA \leq 60-70 \text{ \AA}^2$
- $MW \leq 400$
- $\log P$  moderado (2–4)

### Reglas de Pfizer (3/75 y 2/100)

- 3/75: si  $\log P > 3$  y  $TPSA < 75 \text{ \AA}^2 \rightarrow$  mayor riesgo de toxicidad por permeabilidad excesiva.
- 2/100: moléculas con  $\leq 2$  donadores de H y  $TPSA < 100 \text{ \AA}^2$  tienen buena probabilidad de absorción oral.

**Regla de GSK (GSK 4/400),** menor probabilidad de fracaso clínico por toxicidad.

Define espacio de fármacos más seguro como:

- $\log P \leq 4$
- $MW \leq 400$

## Otras reglas:

### Regla de Brenk (2008) – Filtros de toxicidad

Identifica subestructuras indeseables (“toxicophores”), útil para descartar moléculas con riesgo de toxicidad o inestabilidad metabólica. El número total de alertas en un compuesto se correlaciona con su probabilidad de fracaso por toxicidad o mala farmacocinética.

Algunos de los grupos funcionales más comunes incluidos en los filtros de Brenk son:

- **Nitrosaminas** (N–NO) → mutagénicas y carcinogénicas.
- **Anilinas aromáticas** (Ar–NH<sub>2</sub>) → potencial mutagénico y hepatotoxicidad.
- **Hidrazinas** (–NH–NH<sub>2</sub>) → inestables, riesgo de toxicidad.
- **Epóxidos** (anillos oxirano) → muy reactivos, forman aductos con ADN/proteínas.
- **Imidas reactivas** → generan metabolitos tóxicos.
- **Vinil éteres y alquinos terminales** → susceptibles a reactividad.
- **Halógenos activados** (p. ej., cloro en posiciones aromáticas específicas) → riesgo de reactividad covalente.
- **Tiocarbonilos** → inestabilidad metabólica.

En total, el set original incluía **≈105 subestructuras problemáticas**.

## Reglas de permeabilidad y biodisponibilidad oral:

En 2006 se determinó que 885 (74 %) de los fármacos que son considerados moléculas pequeñas cumplen con las reglas de Lipinski.

159 de ellos, administrados por vía oral, incumplen al menos uno de los parámetros de estas reglas.

Se encontró que el peso molecular ( $MW < 400$ ), el  $\log P$  ( $< 4$ ) y el estado de ionización son las propiedades moleculares más importantes que afectan los parámetros ADME.

Para que un fármaco atraviese la barrera hematoencefálica, los límites superiores deben ser, en realidad, 3 donadores y 6 aceptores de puentes de hidrógeno.

Algunos fármacos, por ejemplo, ciertos antibióticos, antifúngicos, vitaminas y cardiotónicos, poseen transportadores activos que facilitan su paso a través de las membranas, por lo que la lipofilidad resulta menos relevante en esos casos.



## Reglas de permeabilidad y biodisponibilidad oral:

Veber y colaboradores midieron la biodisponibilidad oral de 1100 candidatos a fármaco y encontraron que una menor flexibilidad molecular, determinada por el número de enlaces rotables (10 o menos), y una baja superficie polar accesible (PSA, *polar surface area*, definida como la suma de las superficies de los átomos polares —generalmente oxígenos, nitrógenos e hidrógenos unidos a ellos— en una molécula), favorecen una buena biodisponibilidad oral.

Observaron que una PSA más baja correlaciona de manera más consistente con un incremento en la permeación a través de membranas que una mayor lipofilicidad.

Menos del 5 % de los fármacos orales comercializados presentan más de 4 donadores de puentes de hidrógeno.

Solo el 2 % tiene un peso molecular (MW) > 500 y más de 3 donadores de puentes de hidrógeno.

El equilibrio entre las propiedades polares y no polares parece ser de gran importancia en los fármacos administrados por vía oral.

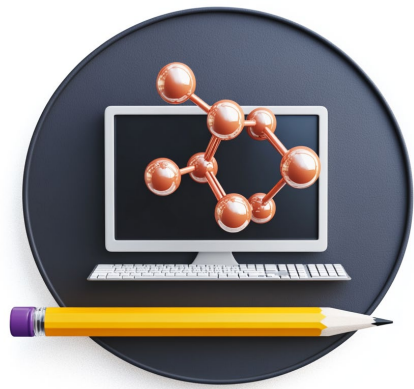
## Reglas de permeabilidad y biodisponibilidad oral:

Teague y colaboradores encontraron que, durante la optimización de compuestos líderes, suele producirse un incremento del peso molecular (PM) de hasta 200 uma y un aumento del LogP de hasta 4 unidades. Por lo tanto, para que un compuesto optimizado permanezca dentro de, o cercano a, los parámetros propios de un fármaco, el compuesto líder debe tener un PM entre 100–350 uma y un valor de LogP de 1–3.

**Estructuras privilegiadas:** Evans y colaboradores introdujeron este término para ciertos marcos moleculares que parecen ser capaces de unirse a múltiples receptores diana y que, en consecuencia, con las modificaciones estructurales adecuadas, podrían exhibir múltiples actividades farmacológicas.

Las estructuras privilegiadas incluyen indoles, purinas, dihidropiridinas, espiropiperidinas, benzimidazoles, benzofuranos y benzopiranos.

## EJERCICIO 8



Escoja un fármaco e investigue si cumple las reglas de Lipinski, Ghose, Veber, Walters & Murcko y Eggan.

Comparta con sus compañeros lo que haya encontrado en la próxima clase.