

Profármacos, ejemplos seleccionados del mercado español I.

Profármacos unidos a transportador

Carolina Burgos, Ana M. Cuadro y Julio Alvarez-Builla

Resumen: La formación de derivados biorreversibles de fármacos –profármacos– puede reconocerse como una herramienta para mejorar el comportamiento de fármacos con dificultades diversas en su uso clínico. El trabajo recoge ejemplos relevantes de profármacos utilizados en terapéutica en España, explicando con frecuencia su comportamiento con modelos muy sencillos, en función del pKa de los grupos funcionales presentes en la molécula, o de sus valores de hidrofobicidad $-\log P$. En todos los ejemplos, se han utilizado valores calculados para estos parámetros, obtenidos mediante herramientas computacionales sencillas.

Palabras clave: Profármacos, transportador de fármacos, metabolismo, biotransformación, hidrofobicidad.

Abstract: The formation of biorreversible derivatives of drugs –prodrugs– can be recognized as a tool to improve the behaviour of drugs with various difficulties in their clinical use. The present work revises relevant examples of prodrugs used in therapy in Spain, often explaining their behaviour with very simple models, depending on the pKa of the functional groups present in the molecule, or their hydrophobicity values $-\log P$. In all the examples, calculated values have been used for these parameters, obtained using simple computational tools.

Keywords: Prodrugs, Drug Carrier, Metabolism, Biotransformation, Hydrophobicity.

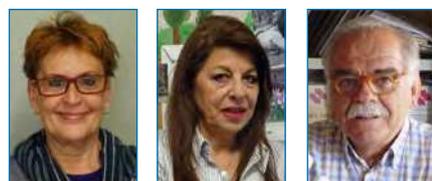
1. INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos que puedan interaccionar selectivamente con determinados receptores choca a veces con la realidad de las características farmacocinéticas de estos productos cuando se utilizan *in vivo*. La existencia de, por ejemplo, grupos funcionales polares en la molécula, que puedan ionizarse con facilidad, puede hacer que un determinado fármaco se absorba con dificultad –biodisponibilidad baja– o que no llegue al tejido donde están los receptores con los que ha de actuar, o en otros casos, si tiene grupos lábiles en el entorno fisiológico, puede que sea metabolizado con excesiva rapidez, y en todos estos casos, la obtención de un derivado biorreversible, inactivo –profármaco–^[1] puede permitir mejorar sus características farmacocinéticas, y que los enzimas metabólicos del propio paciente liberen el fármaco de manera selectiva.

El concepto de profármaco es clásico dentro del área de la Química Médica, y sigue siendo objeto de numerosos libros y revisiones,^[2] alguno en esta revista.^[2h] En la actualidad, entre los 112 nuevos productos lanzados al mercado entre 2014 y 2016, algo más de un 6% son profármacos.^[3]

El concepto procede de A. Albert,^[4] (Figura 1) que definió un profármaco como: “un producto inactivo que puede convertirse en activo mediante una reacción metabólica”.

Como se puede ver en la Figura 1, un profármaco se diseñó inicialmente para atravesar membranas que el fármaco no era capaz de atravesar.^[5] Sobre esta base, muchos profármacos están diseñados de forma que el fármaco está unido a un fragmento transportador. Esto permite que el conjunto atraviese las membranas biológicas correspondientes, para que después por vía metabólica, se produzca la separación de la molécula activa, el fármaco,



C. Burgos

A. M. Cuadro

J. Alvarez-Builla

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Farmacia
Universidad de Alcalá
Campus Universitario s.n. 28871
Alcalá de Henares, Madrid (España)
C-e: julio.alvarez@uah.es

Recibido: 19/11/2018. Aceptado: 23/02/2019.

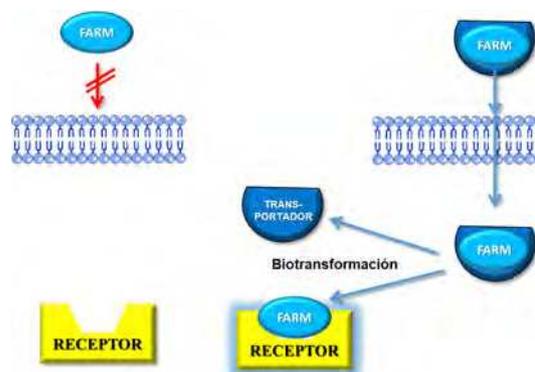


Figura 1. Esquema de funcionamiento de un profármaco según Albert^[4]



Figura 2. Razones por las que se diseña un profármaco.^[6] Abreviaturas. PH: fase farmacéutica. PK: fase farmacocinética. PD: fase farmacodinámica

y el fragmento transportador, que se elimina o metaboliza. Mientras tanto, el fármaco interactúa con el receptor, desencadenando el efecto correspondiente.

Tal como se indica en la Figura 2, la experiencia acumulada en este campo, permite hoy elaborar un diagrama de las razones fundamentales por las que se diseña un profármaco.

Estas razones obedecen a problemas de comportamiento del fármaco en el organismo del paciente, relacionados con tres fases principales (Figura 2): a) comportamiento en la fase farmacéutica (PH malva), relacionado sobre todo con propiedades como solubilidad, estabilidad y otros efectos relacionados; b) comportamiento en la fase farmacocinética, (PK, azul), relacionado con absorción, metabolismo, o semivida del producto; y c) comportamiento en la fase farmacodinámica, (PD, amarillo) relacionado con interacciones fármaco-receptor. Se va a utilizar este esquema radial como guía para ver ejemplos de profármacos, no tanto procedentes de la literatura, sino para describir ejemplos representativos, actualmente en uso clínico en el mercado español.^[6] De hecho, el catálogo de medicamentos del CGCOF representa un ejercicio de gran interés para detectar el uso real, y actualizado, de este tipo de tecnología.

En las clasificaciones que se han hecho de profármacos,^[2d] se describen siempre dos tipos fundamentales: el clásico de **profármacos unidos a transportador**, es decir aquellos en los que se ha colocado un fragmento biorreversible para alterar las propiedades físico-químicas de la molécula, y que generan el fármaco principalmente por procesos hidrolíticos, y los denominados **profármacos bioprecusores**, que no disponen de transportador reconocible, y en los que normalmente se ha identificado que el principio activo no es el producto administrado al paciente, sino uno de sus metabolitos principales, generado a través de procesos oxidativos o reductivos. Además de estos, hay un apartado de **profármacos mixtos**, en los que se ha utilizado una combinación de las dos aproximaciones anteriores. En la mayoría de los ejemplos que se indican a continuación, puede verse una gran influencia de las propiedades físico-químicas de la molécula

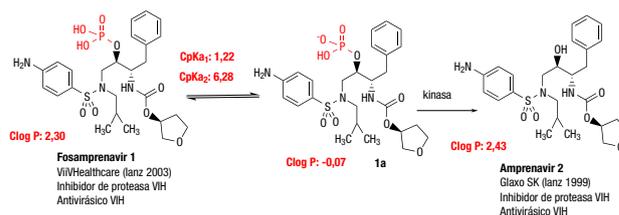
o moléculas implicadas, que suelen explicar con una cierta aproximación el comportamiento de cada producto en el organismo. Para ello, en la mayor parte de los esquemas se incluyen valores de C_pK_a y $Clog P$ –alternativamente podría utilizarse $Clog D$ que correlaciona hidrofobicidad de la molécula con el pH del entorno, en el caso de productos con grupos polares–.^[7,8]

2. PROFÁRMACOS UNIDOS A TRANSPORTADOR EJEMPLOS RELEVANTES

Se va a seguir como guía en este apartado, el diagrama representado en la Figura 2. En todos los ejemplos se ha resaltado en color rojo el fragmento que constituye el transportador. Todos los fármacos están identificados por a) Denominación común internacional; b) Empresa propietaria de la primera patente; c) año de lanzamiento –y cuando no está disponible, se indica el año de la primera patente–; y d) Uso terapéutico.

2.1. Modular la solubilidad del producto

Uno de los ejemplos recientes y más sencillos en este apartado es el de la sustitución de Amprenavir **2**, un anti-virásico contra el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana, productor del SIDA), muy insoluble en agua, y que por ello requiere administrar al paciente ocho capsulas/día, por Fosamprenavir **1**, un derivado fosforilado mucho más soluble, que permite la preparación de comprimidos de 600 mg., de los que se administran al paciente solo 2 por día.^[9] El Esquema 1 muestra la molécula de Fosamprenavir **1**, con un grupo fosfato (CpK_{a1} : 1,22; CpK_{a2} : 6,28), que puede ionizarse al mono o al dianión, incluso a pH ácido.^[10] Por otra parte, aunque la solubilidad y la hidrofobicidad ($Clog P$) no son propiedades iguales, sí están correlacionadas, por lo que las especies con valores de $Clog P \leq 0$, como la **1a** serán más hidrosolubles que las que tengan valores más altos, como **2**.



Esquema 1. Conversión de Fosamprenavir **1** en Amprenavir **2**

Tabla 1. Ionización del grupo fosfato de Fosamprenavir, calculados sobre el modelo de Henderson-Hasselbach, utilizando Marvin Sketch^[10]

	pH	1%	1a%	1b%	1c%	1d%
Estómago	2,00	4,18	23,42	10,96	0,00	61,44
Sangre	7,20	0,00	10,74	0,00	89,26	0,00

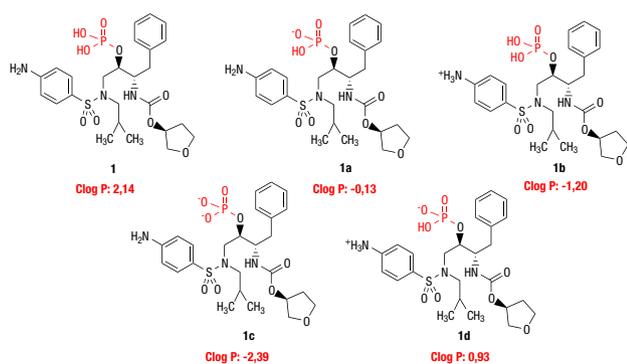
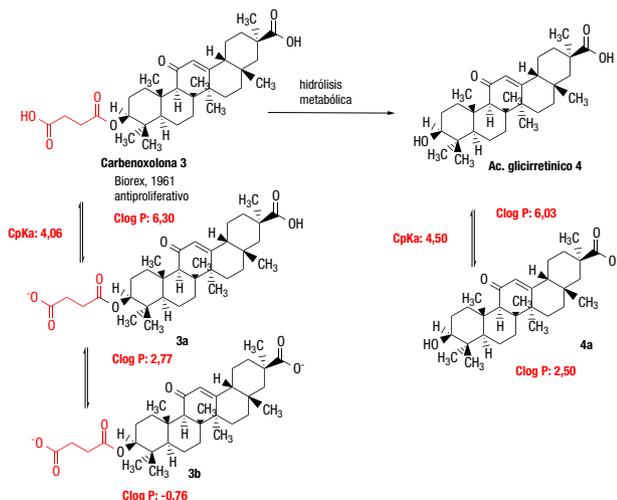


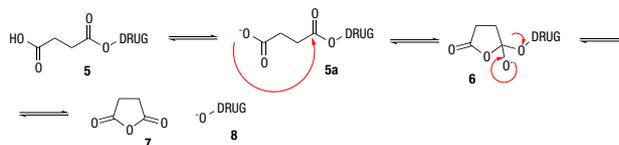
Figura 3. Formas no ionizada e ionizadas de Fosamprenavir 1

Sin embargo, en una molécula como **1**, que además del grupo fosfato tiene un grupo amino básico, la ionización a diferentes valores de pH es más compleja de lo que indica el Esquema 1. En la Figura 3 pueden verse las distintas formas ionizadas de **1**, con sus valores de Clog P correspondientes y en la tabla 1, cómo evolucionan los porcentajes de cada forma a dos valores de pH característicos. Como conclusión, hay dos ideas que se obtienen de este esquema, a) todas las especies ionizadas son más hidrófilas que **1**, y están presentes en el equilibrio, en proporciones apreciables aún a pH ácido; y b) la forma **1d**, una betaína, con dos cargas opuestas sobre la misma molécula, es algo menos hidrófila que las que no tienen las cargas compensadas.

Otro ejemplo interesante de este apartado es el de Carbenoxolona **3** (Esquema 2), un succinilmonoéster del ácido glicirretínico **4**, utilizado en el tratamiento de úlceras bucales o periorales. El ácido glicirretínico es un producto muy insoluble en agua (orienta hacia su baja solubilidad en agua su alto valor de Clog P: 6,03). Aunque el producto tiene un ácido carboxílico que puede ionizarse, favoreciendo la formación de especies **4a** con valores de Clog P más bajos (Clog P: 2,50) la introducción del resto de ácido succínico, favorece la ionización, y con ello la formación de especies más hidrófilas (hasta **3b**, Clog P: -0,76).



Esquema 2. Conversión de Carbenoxolona **3** a ácido glicirretínico **4**



Esquema 3. Mecanismo intramolecular de desacidación de un resto succinilo

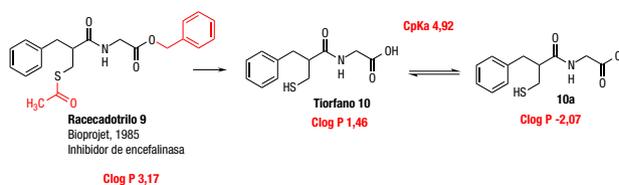
Como resultado, Carbenoxolona **3** se formula en cremas de base hidrófila, y se adhiere a las mucosas con más facilidad, liberando ácido glicirretínico **4** mediante las esterases abundantes en piel y mucosas, pero compitiendo con el mecanismo en cascada característico de los monoésteres del ácido succínico (Esquema 3). Los CpKas indicados, utilizados a través del modelo de Henderson-Hasselbach^[7,10] muestran como las especies ionizadas aparecen en porcentajes altos en el pH sanguíneo (aprox. 7,2). El producto se recomienda como antiinflamatorio y citoprotector, y se utiliza en pomadas para acelerar la cicatrización de llagas en la mucosa oral o perioral, así como en úlceras esofágicas.^[11]

La Carbenoxolona representa un buen ejemplo de profármacos en el que el resto succinilo tiene un mecanismo mayoritario de desacidación intramolecular, tal como se indica en el Esquema 3.^[12]

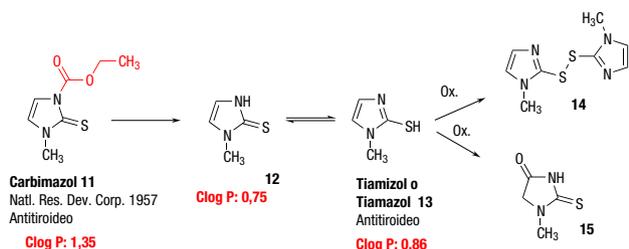
2.2. Mejorar la estabilidad química

En algunos casos, la razón que impulsa a la creación de un profármaco es la inestabilidad, química o metabólica, del fármaco correspondiente. En el Esquema 4 está indicado el proceso metabólico de Racecadotril **9**,^[13] un doble éster que libera Tiorfano **10**, que es el fármaco. Este producto es un antidiarreico antisecretor intestinal, a través de su efecto inhibidor de encefalinas. La razón de utilizar el producto como profármaco reside en la necesidad de proteger el grupo tiol, muy fácilmente biodegradable. Los valores de Log P del profármaco (Clog P: 3,17), y del fármaco (Clog P: entre 1,46 y -2,07 en la forma ionizada **10a**, con un CpKa de 4,92). permiten entender que el profármaco **9** es más lipófilo, y por tanto más fácilmente absorbible que el fármaco **10**, que es más hidrófilo y además, menos estable metabólicamente.

En el caso de Carbimazol **11**, (Esquema 5) el transportador, de tipo carbamato, produce un aumento de lipofilia de la molécula (Clog P: 1,35) frente a Tiamizol **12-13** (Clog P: 0,86) lo que mejora la absorción del producto, pero sobre todo la estabilidad, ya que al liberarse progresivamente en el organismo, las bajas concentraciones de fármaco en los tejidos favorecen cinéticas más lentas de las reacciones metabólicas de oxidación que producen principalmente **14** y **15** inactivos.



Esquema 4. Metabolismo de Racecadotril **9**



Esquema 5. Metabolismo de Carbimazol 11

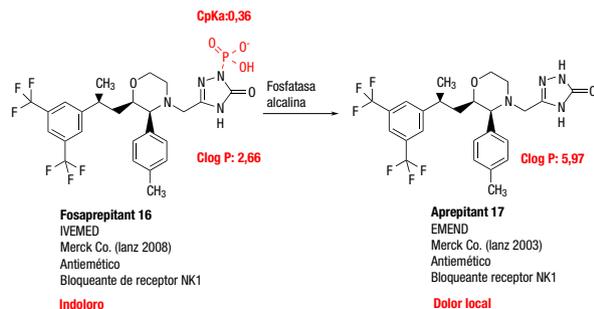
Tiamizol es un inhibidor de la peroxidasa tiroidea que cataliza la yodación de restos de tirosina. Por ello, tanto el fármaco como el profármaco se utilizan como antitiroideos.^[14]

2.3. Disminuir irritación y dolor

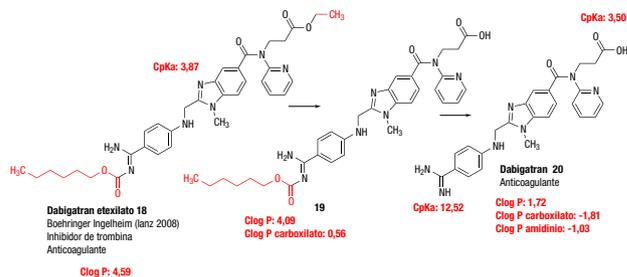
Con frecuencia, la inyección intramuscular de determinados fármacos produce una sensación dolorosa, debido a la baja solubilidad en agua del producto. Esto hace que el inyectable sea una suspensión, lo que impide la inyección intravenosa y produce dolor en el tejido muscular hasta que el producto se va diluyendo con el flujo sanguíneo local. El caso de Fosaprepitant **16**, (Esquema 6), muestra como el profármaco **16** tiene un grupo fosfamato con un pKa (CpKa: 0,36) muy ácido, lo que permite administrarlo como sal y mantenerlo ionizado en grandes proporciones en el entorno de pH 7, como corresponde a la zona de inyección. En consecuencia, el producto es más hidrófilo (Clog P: 2,66) que el fármaco Aprepitant **17** (Clog P: 5,97),^[15] por lo que puede administrarse como inyectable acuoso prácticamente indoloro. El producto se utiliza como antiemético, especialmente en pacientes tratados con quimioterapia antitumoral.

2.4. Mejorar absorción y biodisponibilidad

En el Esquema 7 está representado el ejemplo de Dabigatran etexilato **18**, un producto reciente en el mercado, que representa una forma de administración oral con respecto al fármaco Dabigatran **20**, que solo puede administrarse por vía parenteral. El profármaco **18** sufre una doble hidrólisis del grupo éster (más rápida) y del carbamato (más lenta), a través del intermedio **19**, para generar Dabigatran **20**.



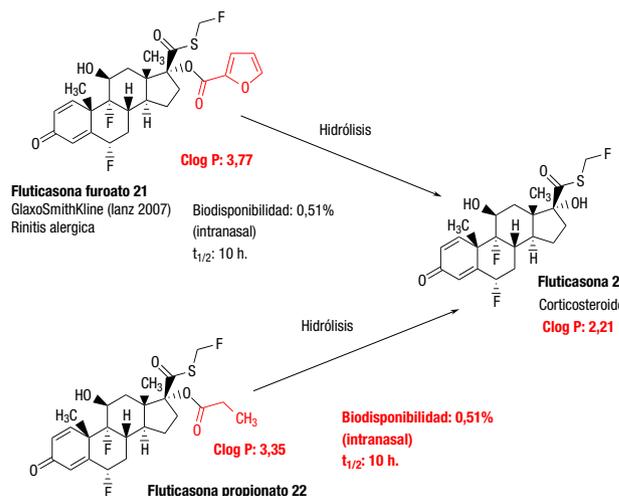
Esquema 6. Activación de Fosaprepitant 16



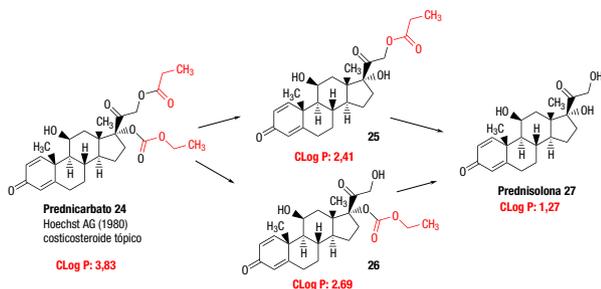
Esquema 7. Metabolismo de Dabigatran etexilato 18

Aunque sea un tratamiento simplificado, el profármaco **18** (Clog P: 4,59) es mucho más lipófilo que el fármaco **20** (Clog P: 1,72) sobre todo si se tiene en cuenta que este último reducirá su valor de log P si se ioniza, tanto por el grupo ácido, como por la amidina, que es un grupo básico fuerte (Clog P: -1,81, -1,03 en las formas ionizadas). Estas características físico-químicas muestran que Dabigatran tiene un Log P excesivamente hidrófilo, lo que lo hace muy inadecuado para la absorción oral y por ello no puede utilizarse más que por vía parenteral. Dabigatran etexilato **18**, por el contrario, puede administrarse por vía oral, liberando Dabigatran **20**, que actúa como inhibidor de trombina.^[16]

En el Esquema 8 se representan dos ejemplos de una estrategia relacionada, derivados de fluticasona **23**, un corticosteroide utilizado como antiinflamatorio. Sus dos profármacos, furoato **21** y propionato **22**, se utilizan como productos de aplicación local, con una muy baja difusión sistémica –es decir, por exceso de lipofilia, difunden mal en los tejidos–. Como se puede ver a partir de sus coeficientes de reparto, ambos profármacos tienen valores por encima de 3, lo que asegura una mala solubilidad en agua, y justifica una baja difusión por los tejidos. Sin embargo, las mucosas de las vías pulmonares son muy lipófilas y ricas, como todas las mucosas, en esterases. Por ello, **21** se utiliza en spray contra la rinitis alérgica, para que actúe localmente sobre las vías respiratorias y sea hidrolizado en el área intranasal, liberando **23** lentamente.^[17] De forma similar, **22** se utiliza por



Esquema 8. Metabolismo de Fluticasona furoato 21 y propionato 22

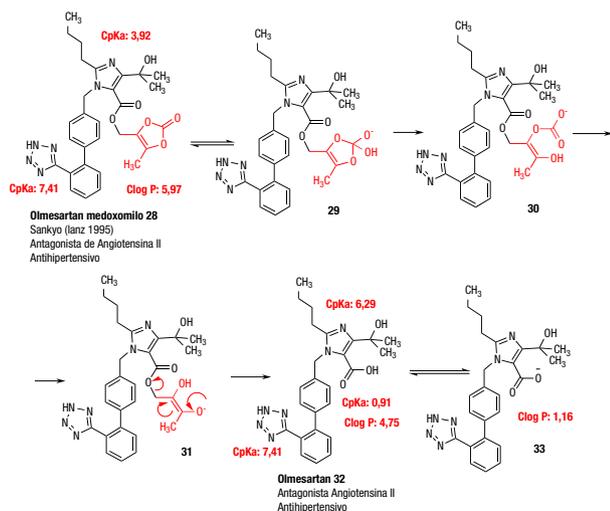


Esquema 9. Metabolismo de Prednicarbato 27

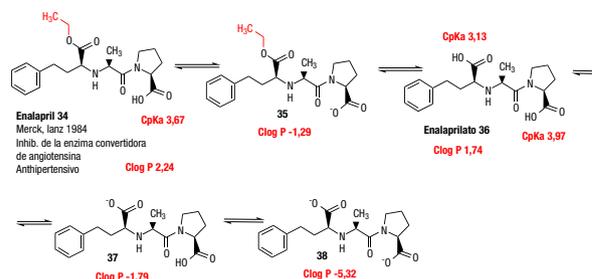
la misma vía para asma, rinitis alérgica o para tratamiento de pólipos nasales.^[18]

En el Esquema 9, aparece el mecanismo de liberación de Prednisolona 27, a partir de Prednicarbato 24. El profármaco se utiliza como antiinflamatorio local de uso tópico, aplicándose sobre la piel, otra zona muy rica en esterasas, que liberan 27 a través de dos intermedios, de los que 26 debe ser el predominante, dado que la hidrólisis del éster carboxílico debe ser más rápida que la del grupo carbonato. El profármaco (Clog P: 3,83) es suficientemente lipófilo para penetrar en la piel –que es una barrera muy lipófila, con esterasas–, y a medida que penetra se va liberando el fármaco, mucho menos lipófilo (Clog P: 1,27), que no penetraría en caso de utilizarse sin derivatizar. El producto se utiliza como corticosteroide tóxico antiinflamatorio, también en enfermedades autoinmunes y en algunos tipos de cáncer, normalmente como pomada o disolución para aplicar sobre la piel.^[19]

El ejemplo de Olmesartan medoxomilo 28, un antagonista de la Angiotensina II utilizado como antihipertensivo (Esquema 10), es un caso de profármaco unido a transportador –en forma de carbonato cíclico– que permite mejorar la absorción y biodisponibilidad del fármaco. Tal como puede verse en el Esquema 10, 28 tiene un grupo básico, imidazol (CpKa: 3,92) y un grupo débilmente ácido, tetrazol (CpKa: 7,41). En términos de hidrofobicidad, 28 es más hidrofóbico de lo que son los fármacos habituales (Clog P: 5,97) y este valor no se altera mucho cuando el producto se protona en el imidazol (Clog P: 4,28) en el estómago. A pesar de todo, el



Esquema 10. Metabolismo de Olmesartan medoxomilo 28



Esquema 11. Metabolismo de Enalapril 34

producto se absorberá mayoritariamente en el intestino, donde la especie no ionizada será mayoritaria, y el fragmento de carbonato se hidrolizará, tal y como indica la secuencia 28-32, donde la hidrólisis comienza por el grupo carbonato, menos reactivo, pero menos impedido estéricamente y continúa, a partir del primer paso, en un mecanismo en cascada. Al final, 32 tiene libre un grupo carboxilo con una acidez tal (CpKa: 0,91) que hace que incluso en medio neutro tenga un porcentaje alto de especie ionizada 33, con un carácter muy hidrófilo (Clog P: 1,16). Por todo ello, Olmesartan 32, no puede ser administrado por vía oral, a diferencia del profármaco correspondiente, que no solo puede administrarse por vía oral, sino que tiene una semivida relativamente larga ($t_{1/2}$: 13h).^[20]

En el Esquema 11 hay otro ejemplo, Enalapril 34, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que se utiliza como antihipertensivo. El producto, tal como puede verse en el Esquema 11, es relativamente polar (Clog P: 2,24) pero tiene un grupo ácido que puede ionizarse con facilidad, aumentando la hidrosolubilidad de la especie –véase 35 en el Esquema 11–. El producto se hidroliza en el hígado, dando lugar a Enalaprilato 36, más hidrófilo (Clog P: 1,74) y que se hace todavía más cuando se deprotona una o dos veces (Clog P: –1,79 para 37, Clog P: –5,32 para 38). En relación con su hidrofilia, Enalaprilato 36, no puede utilizarse por vía oral a causa de su baja biodisponibilidad, a diferencia de Enalapril 34 (biodisponibilidad 3-12% para 36, 55-75% para 34).^[21]

En la Figura 4 se indican los profármacos análogos a Enalapril 37, que están actualmente en el mercado español.^[22] Con pequeñas diferencias, todos responden a la misma modificación que la comentada en el Esquema 11 anterior.

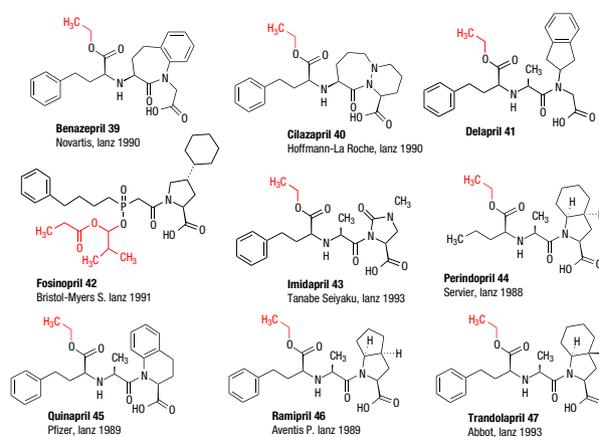
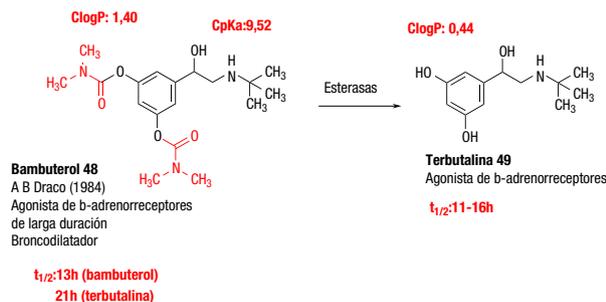


Figura 4. Profármacos análogos de Enalapril, como inhibidores ECA

2.5. Modular metabolismo

En muchos casos, la semivida del fármaco está ligada, no solo a la capacidad del tejido para absorber/excretar la molécula, sino a la resistencia metabólica que tengan los grupos funcionales presentes. En el apartado 2.2 pueden verse dos ejemplos de profármacos diseñados para proteger la estabilidad química de los fármacos de los que proceden, Raccadotrilo **9** y Carbimazol **11**. Además, en el Esquema 12 aparece representado Bambuterol **48**, un antiasmático de larga duración, utilizado en forma de nebulizador, que libera Terbutalina **49**.

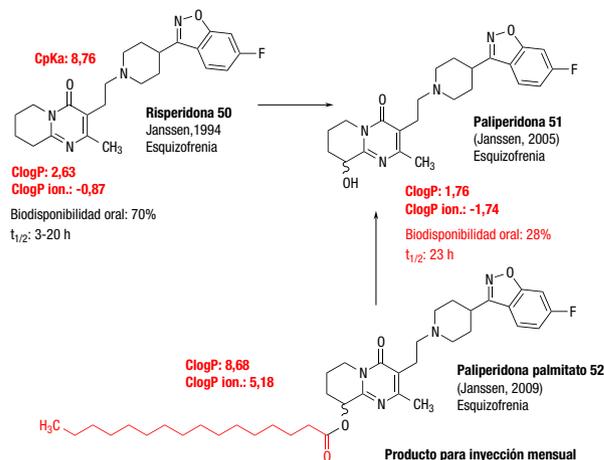
La semivida ($t_{1/2}$) del producto se debe, por una parte a la alta lipofilia del dicarbamato, que hace que el producto se fije en las mucosas bronquiales. De ahí se va liberando terbutalina **49** por medio de la acción de las esterasas, que hidrolizan los grupos carbamato lentamente. Pero además, el profármaco tiene los grupos fenólicos bloqueados, lo que impide que se produzcan conjugados en forma de glucuronidos, que se eliminan más rápidamente.^[23]



Esquema 12. Bambuterol **48**, un antiasmático de larga duración

2.6. Mejorar semivida

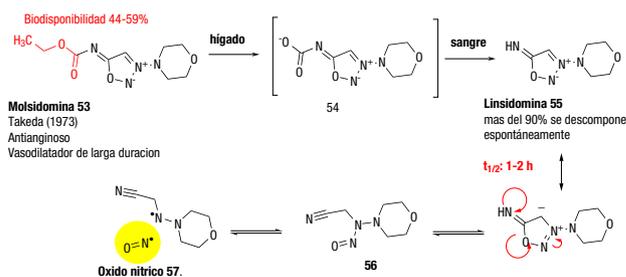
En el Esquema 13 aparece el desarrollo de Paliperidona palmitato **52**, un profármaco diseñado a partir del estudio metabólico de Risperidona **50**, desarrollado para tratar la esquizofrenia. Este producto, posee una biodisponibilidad oral alta (70%), y una lipofilia que se altera, incluso en medio neutro, al tener un grupo amino básico (CpKa: 8,76), y que oscila en una horquilla de valores de Clog P: 2,3 y -0,87, -donde este último valor corresponde al producto ionizado en el nitrógeno piperidínico-. El producto tiene una biodisponibilidad alta (70%) y una semivida relativamente corta (3-20h) que obliga a administrar a los pacientes una o varias dosis diarias del producto. Cuando se estudió el metabolismo del producto se identificó Paliperidona **51** como metabolito principal, un producto que la misma compañía patentó en 2005, y que tiene con respecto a **50** una lipofilia más reducida, una biodisponibilidad más baja, pero una semivida notablemente larga ($t_{1/2}$: 23h). La funcionalización de **51** en forma de palmitato produce **52**, un producto de alta lipofilia que sirve para inyecciones administrables una vez al mes, y que como forma depot, permite el mantenimiento de los niveles terapéuticos de Paliperidona **51** en el paciente, durante ese período de tiempo.^[24]



Esquema 13. Risperidona **50**, Paliperidona **51** y Paliperidona palmitato **52**

2.7. Liberación selectiva en tejido

En otros casos, lo que se pretende al diseñar el profármaco es la liberación selectiva en el tejido donde están los receptores del fármaco liberado. En el Esquema 14 puede verse el ejemplo de la Molsidomina **53**, un producto estable, pero que sufre en el hígado la hidrólisis y descarboxilación del grupo carbamato, dando lugar a Linsidomina **55**, que se libera al torrente circulatorio donde descompone espontáneamente liberando, a través de la secuencia **55-56** el óxido nítrico **57** que es el auténtico fármaco en todo el proceso, actuando como vasodilatador.^[25] En este caso, hay que hablar de un profármaco en cascada, donde solo el primer paso es inducido por una enzima, una esterasa, y el resto del proceso es espontáneo.

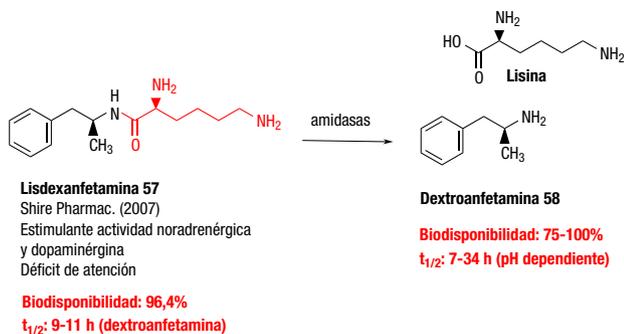


Esquema 14. Liberación de óxido nítrico a partir de Molsidomina **53**

2.8. Disminuir toxicidad

Tal como se indica en el Esquema 15, Lisdexanfetamina **57**, es un profármaco que es hidrolizado por enzimas situados en los glóbulos rojos, facilitando la liberación del fármaco de forma más lenta que si se administrase Dextroanfetamina **58**, directamente -véanse los datos de semivida de ambos productos, donde la de **58** es muy variable dependiendo de los pacientes, y de su pH urinario-.^[26]

El producto se utiliza para el tratamiento del déficit de atención por hiperactividad, sin los problemas de toxicidad

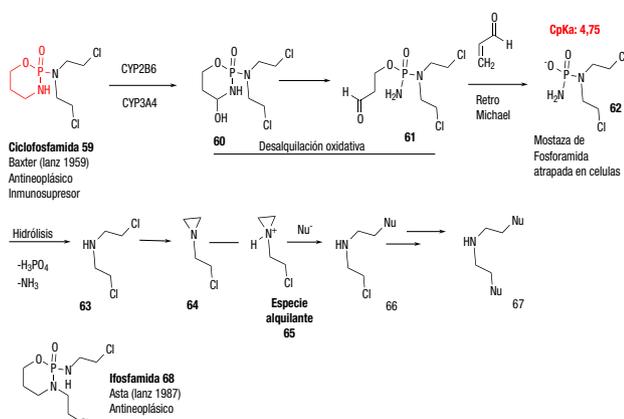


Esquema 15. Liberación de Dextroanfetamina 58 a partir de Lisidexanfetamina 57

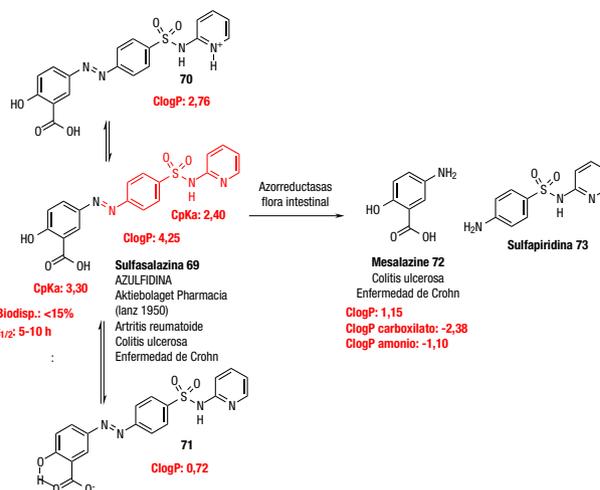
y efectos secundarios asociados al uso de dextroanfetamina 58 directamente.

2.9. Activación selectiva

De los profármacos integrados en este apartado, un caso muy clásico es el de la Ciclofosfamida **59** (Esquema 16). Un profármaco de mostaza nitrogenada que se utiliza como antineoplásico, o como inmunodepresor en trasplante de tejidos o en enfermedades inflamatorias, y que circula por los tejidos como especie inactiva **59**,^[27] hasta la secuencia que comienza con la desalquilación oxidativa **60-61** y una retro Michael posterior, que genera la especie **62** la cual, atrapada en las células cancerosas, va siendo activada por hidrólisis con las fosforamidatas abundantes en dichos tejidos, como mostaza nitrogenada **63**, que va reaccionando como agente alquilante, frente a moléculas de ADN principalmente, produciendo la despurinización que se observa en **66** y **67**. Esta última especie es la más abundantemente detectada. El producto es inhabitual dentro de los profármacos unidos a transportador, dado que el proceso de liberación de la especie activa se produce por una oxidación –mientras la mayoría de estos profármacos se liberan por medio de procesos hidrolíticos–. En este caso, el fragmento marcado en rojo en **59**, actúa como transportador, impidiendo la liberación indiscriminada de la mostaza **67**. Su desarrollo ha dado



Esquema 16. Activación metabólica de Ciclofosfamida 59



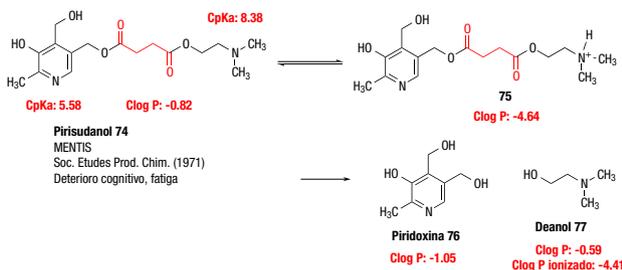
Esquema 17. Liberación de Mesalazina 70, a partir de Sulfasalazina 69

lugar a análogos posteriores como Ifosfamida **68**, que se utiliza frente a diversos tipos de cáncer.

Otro ejemplo clásico de este apartado, que sigue en el mercado español, es el de la Sulfasalazina **69** (Esquema 17), utilizado en la artritis reumatoide, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.^[28] El producto se absorbe con dificultad, dado que se ioniza, reduciendo drásticamente su hidrofobicidad, tanto a pH ácido –estómago– como a pH básico –intestino–, y como consecuencia, su biodisponibilidad no supera el 15% de la dosis. Por ello, el producto se mantiene mayoritariamente en el tracto gastrointestinal, hasta llegar al intestino grueso, donde la flora intestinal tiene azorreductasas que liberan Mesalazina **72** y Sulfapiridina **73**. Mesalazina es un antiinflamatorio, y es el verdadero fármaco, pero es mucho más hidrófilo que el profármaco, tanto en su forma no cargada, como en las dos posibles formas cargadas, por lo que su forma más habitual de administrarlo, sobre todo para tratamientos intestinales, ha de ser como enema o como supositorio, mientras el profármaco puede utilizarse por vía oral. Por lo que hoy día se conoce, la Sulfapiridina **73** no parece actuar más que como un transportador de Mesalazina.

2.10. Cofármacos y fármacos siameses

La unión de dos fármacos, iguales o diferentes, en una misma molécula de forma que metabólicamente, se liberen los dos productos, está representado en el mercado español con un ejemplo muy clásico, Pirusudanol **74**, un doble ester que libera por hidrólisis, tanto Piridoxina **76** como Deanol **77**, un precursor de colina –y por tanto de acetilcolina– en el organismo. Aunque la información sobre el producto es antigua y limitada, parece que el producto se recomienda en el déficit cognitivo asociado con la vejez.^[29] Tal como se puede ver en el Esquema 18, por el valor de Clog P, el producto es muy hidrófilo, y tiene dos grupos básicos, especialmente la amina alifática terciaria, con lo cual, el producto no podrá absorberse excepto en zonas del intestino con pH claramente básico. La hidrólisis genera dos productos, de los cuales, por los datos existentes, pa-



Esquema 18. Pirisudanol 74 y sus componentes

rece que **77** es el verdadero principio activo. Este producto, Deanol **77**, es tan hidrófilo y tan básico, que estará ionizado y será de difícil absorción utilizado directamente. Por ello, es posible que el resto de Piridoxina **76**, aun siendo también un fármaco, actúe solo como parte del transportador.

CONCLUSIONES

La tecnología de profármacos unidos a transportador, se utiliza abundantemente, para sacar partido a fármacos que por sí solos muestran problemas de versos tipos en su uso clínico, tal como se indica en la Figura 2. No todos los productos recientes han llegado al mercado español, pero se producen nuevas incorporaciones cada año. De los otros tipos de profármacos citados se hablará en una segunda parte.

AGRADECIMIENTOS

Authors gratefully acknowledge Comunidad de Madrid (CAM, project B2017/BMD-3688 MULTI-TARGET&VIEW-CM) and Instituto de Salud Carlos III (FEDER funds, ISCIII RETIC REDINREN RD16/0009/0015 FEDER FUNDS) for financial support.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] International Union of Pure and Applied Chemistry. www.chem.qmul.ac.uk/iupac/medchem
- [2] (a) R.B. Silverman, Prodrugs and drug delivery systems, in: J. Hayhurst (Ed.), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier Academic Press, San Diego, **2004**, pp. 497-544. (b) J. Rautio, *Prodrug Strategies and Drug Design, in Prodrugs and Targeted Delivery*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 1-30. (c) G. L. Patrick, *An introduction to Medicinal Chemistry*, 6.^a ed., Oxford University Press, Oxford, **2017**, cap. 14. (d) Y. M. Choi-Sledeski, C. G. Wermuth "Designing Prodrugs and Bioprecursors" in *The Practice of Medicinal Chemistry*, C. G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, eds., Academic Press, 4.^a ed., **2015**, pp. 657-692. (e) V. L. Campo, I. Carvalho, Prodrugs: principles, design and therapeutic application, *Curr. Methods Med. Chem. Biol. Phys.* **2008**, 2, 187-214. (f) J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, Prodrugs: design and clinical applications, *Nature Rev. Drug Disc.*

- 2008**, 7, 255-270. (g) V. Abet, F. Filace, J. Recio, J. Alvarez-Builla, C. Burgos, Prodrug approach: An overview of recent cases, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 127, 810-827. (h) S. Cabrera, A. Diez-Torrubia, *Anales*, **2010**, 106, 207-214.
- [3] (a) J. Bronson, A. Black, M. Dhar, B. A. Ellsworth, J. R. Merritt, K. Peese, A. Pashine, "To market, to market -2014" *Med. Chem. Rev.* **2015**, 50, 461. (b) J. Bronson, K. Peese, M. Dhar, A. Pashine, F. J. Duclos, B. A. Ellsworth, R. Garcia, J. R. Merritt, "To market, to market-2015". *Med. Chem Rev.* **2016**, 51, 439. [c] C. A. Bolger, T. G. Murali Dhar, A. Pashine, P. S. Dragovich, W. Mallet, J. R. Merritt, K. M. Peese "To market, to market-2016". *Med. Chem. Rev.* **2017**, 52, 531.
- [4] (a) A. Albert, Chemical aspects of selective toxicity, *Nature* **1958**, 182, 421-423; [b] A. Albert, *Selective Toxicity with Special Reference to Chemotherapy*, John Wiley & Sons, New York, 1951.
- [5] B. Testa, Prodrugs: bridging pharmacodynamics / pharmacokinetic gaps, *Curr. Opin. Cell. Biol.* **2009**, 13, 338-344.
- [6] Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Medicamentos 2016*. Madrid 2017.
- [7] CpKa es el valor calculado de pKa para cualquier grupo funcional. Clog P es el valor calculado de log P, parámetro que expresa la hidrofobicidad de la molécula considerada. Clog D valor calculado de log D, parámetro que expresa la hidrofobicidad de la molécula en relación con el pH del medio. Una discusión sencilla para estos parámetros está en ref. 8. Para calcular la proporción de fármaco ionizado, en función de su pKa y del pH del medio, utilícese la ecuación de Hendersson-Hasselbach, ref. 2d, pag. 541. Dado que los valores experimentales no siempre están disponibles, se han utilizado valores calculados a partir de MarvinSketch 5.11.3.
- [8] E. H. Kerns, L. Di, *Drug-like Properties. Concepts, Structure, Design and Methods*. Elsevier. Amsterdam. 2008. Caps. 5 (hidrofobicidad) y 6 (acidez y basicidad).
- [9] V. Guarino, "The molecular design of Prodrugs by functional group" in ref 2b, **2011**, 31-57.
- [10] K. Bousser, F. M. Delpaire, J. Van de Voorde "Physiological Aspects Determining the Pharmacokinetic Properties of Drugs" in ref 2d, **2015**, 539-559.
- [11] (a) P. Minuz, G. Cavallini, G. P. Angelini, A. Lechi, G. Brocco, A. Riela, L. A. Scuro, G. Velo, *Pharmacol. Res. Commun.* **1984**, 16, 875-84. b) S. Pindado, O. I. Corriganh, C. M. O'Driscoll, *Anal. Profiles Drug Subs. Excip.* **1996**, 24, 1-43.
- [12] Ref. 2d, págs. 683-684.
- [13] A. J. Matheson, S. Noble, *Drugs* **2000**, 59, 829-835.
- [14] D. Das, G. Roy, G. Mughesh, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 7313-7317.
- [15] J. J. Hale, S. G. Mills, M. MacCoss, C. P. Dorn, P. E. Finke, R. J. Budhu, R. A. Reamer, S. W. Huskey, D. Luffer-Atlas, B. J. Dean, E. M. McGowan, W. P. Feeney, S. Lee Chiu, M. A. Cascieri, G. G. Chicchi, M. M. Kurtz, S. Sadowski, E. Ber, F. D. Tattersall, N. M. J. Rupniak, A. R. Williams, W. Rycroft, R. Hargreaves, J. M. Metzger, D. E. MacIntyre, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1234-1241.
- [16] S. Hedge, M. Schmidt, "To Market, To Market-2008" in *Ann. Rep. Med. Chem.* **2009**, 44, 598-600.
- [17] S. Hedge, M. Schmidt "To Market, To Market-2007" in *Ann. Rep. Med. Chem.* **2008**, 43, 469-470.
- [18] (a) J. D. Strupczewski, D. B. Ellis, R. C. Allen "To Market, To Market-1990" in *Ann. Rep. Med. Chem.* **1991**, 26, 303. (b) G. H. Phillips *Resp. Med.* **1990**, 84, 19-23.

- [19] (a) U. Stache, W. Fritsch, H. Rupp, V. Hitzel, H. W. Fehlhaber, *Arzneimitt-Forsch.* **1985**, *35*, 1753-1757. (b) C. M. Spencer, A. J. Wagstaff, *Biodrugs*, **1998**, *9*, 61-86. A. K. Gupta, M. Chow. *Skin Ther. Lett.* **2004**, *9*, 5-6.
- [20] C. Boyer-Joubert, E. Lorthiois, F. Moreau "To Market, To Market-2002" in *Ann. Rep. Med. Chem.* **2003**, *38*, 363.
- [21] (a) M. Boreck, S. Charlap, W. Frishman, *Pharmacotherapy*, **1987**, *7*, 133-148 (b) D. P. Ip, G. S. Brenner, *Anal. Prof. Drug Subs.* **1987**, *16*, 207-243.
- [22] Ref. 6, pages 979-987.
- [23] L. A. Svensson, *Acta Pharm. Suec.* **1987**, *24*, 333-41.
- [24] (a) J. Yin, A. C. Collier, A. M. Barr, W. G. Honer, R. M. Procys-hyn, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2015**, *35*, 447-449. (b) Y. N. Lamb, G. M. Keating, *Drugs*, **2015**, *76*, 1559-66.
- [25] K. Schönafinger, *Farmaco*, **1999**, *54*, 316-320.
- [26] (a) S. H. Kollins, *Curr. Med. Res. Opin.* **2008**, *24*, 1345-1357. (b) D. R. Coghill, B. Caballero, S. Sorooshian, R. Civil, *CNS Drugs*. **2014**, *28*, 497-511.
- [27] (a) Ref. 2d, pag. 688. (b) M. E. Gershwin, E. J. Goetzl, A. D. Steinberg, *Ann. Int. Med.* **1974**, *80*, 531-540. (c) G. Zon, "Cyclo-phosphamide analogs" in "Progress in Medicinal Chemistry" G. P. Ellis, G. P. West Eds. Elsevier, **1982**, pág. 205-246. d) R. B. Silverman "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action" 2nd Ed. Elsevier, págs. 530-532.
- [28] (a) Ref. 2b, pág. 243. (b) M. A. Peppercorn, P. Goldman, *J. Pharm. Exp. Ther.* **1972**, *181*, 555-562.
- [29] J. E. Murphy, *J. Int. Med. Res.* **1981**, *9*, 330-337.



Reaxys RSEQ Early Career Researcher Awards

Apply for the Reaxys RSEQ Early Career Researcher Awards 2019

Who can apply?

This is the third year that the Spanish Royal Society of Chemistry (RSEQ) and Elsevier are jointly organizing the Reaxys RSEQ Early Career Researcher Award in Spain. The joint aim of the project is to increase the visibility of the work of early career researchers in chemistry as well as to support their career development.

If you are:

- A chemistry or medicinal chemistry researcher currently enrolled in a PhD programme OR who completed a PhD in 2018 or 2019
- A member of the RSEQ

We invite you to submit your essay around the topic:

What (innovative) research are you doing in any chemistry field and how can a scientific database like Reaxys or Reaxys Medicinal Chemistry help you achieve your goals?

The successful applications will receive:

- € 1000 - 1st Place
- € 800 - 2nd Place
- € 500 - 3rd Place

Learn More and apply:



<https://bit.ly/2UQ8Nt5>