

Profármacos: pasado, presente y futuro

Silvia Cabrera, Alberto Díez-Torrubia

Resumen: El diseño y preparación de profármacos se ha establecido como una herramienta muy importante en la mejora de propiedades farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas deficientes en compuestos con actividad biológica. Estas propiedades desfavorables son una de las principales causas que limita el desarrollo de dichos compuestos en fármacos comerciales. En este artículo se recogen las principales estrategias utilizadas en el diseño de profármacos haciendo énfasis en las más empleadas en la actualidad así como ejemplos muy conocidos y relevantes.

Palabras clave: Profármaco, biodisponibilidad, activación, diseño, solubilidad.

Abstract: The design and preparation of prodrugs has become an important tool for improving deficient physicochemical, biopharmaceutical or pharmacokinetic properties of bioactive compounds. These unfavourable properties are one of the main drawbacks of the development of drug candidates into commercial drugs. In this article, the main strategies used in prodrug design are described, with emphasis on the most recent ones, by recourse to well-known and relevant examples.

Keywords: Prodrug, bioavailability, activation, design, solubility.

Introducción

El descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco es un proceso largo, complejo y costoso que requiere entre 12 y 24 años desde que se inicia el proyecto hasta que se logra poner el fármaco en el mercado.^[1] Además, muchos de estos proyectos fracasan completamente a la hora de producir un fármaco comercializable. Como puede observarse en el gráfico de la Figura 1, una de las causas principales por las que un potencial fármaco no llega al mercado es el presentar propiedades farmacocinéticas desfavorables, tales como una mala absorción, distribución, metabolismo o excreción (propiedades ADME).^[2]

Con el fin de superar estas propiedades no deseadas que presentan algunas moléculas y que limitan su desarrollo hacia un fármaco comercial se pueden llevar a cabo variaciones en la formulación del fármaco, la síntesis de análogos del compuesto o el desarrollo de profármacos. La diferencia entre el desarrollo de un análogo del fármaco y la preparación de profármacos fue ilustrada por Ferres^[3] en 1983 tal como se describe en la Figura 2. En algunas ocasiones la molécula presenta elementos estructurales tan restringidos que no se pueden preparar análogos, mediante modificaciones habitualmente empleadas en química médica, sin comprometer su afinidad por el receptor o diana. Es en estos casos donde el diseño de profármacos cobra una gran importancia, ya que permite modificar propiedades del candidato clínico de forma temporal.

Razones del fracaso en el desarrollo de un fármaco

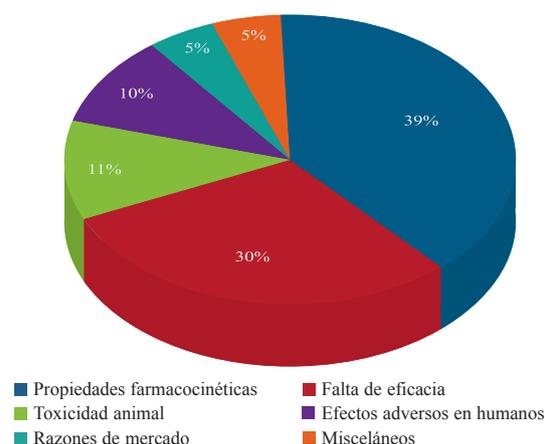


Figura 1. Razones del fracaso en el desarrollo de un nuevo fármaco.

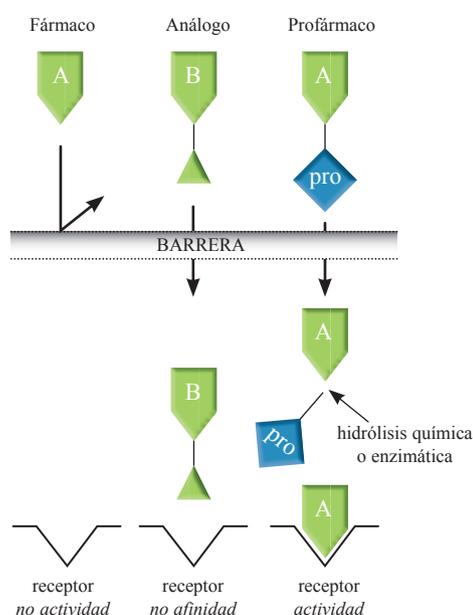


Figura 2. Comparación entre análogos y profármacos.



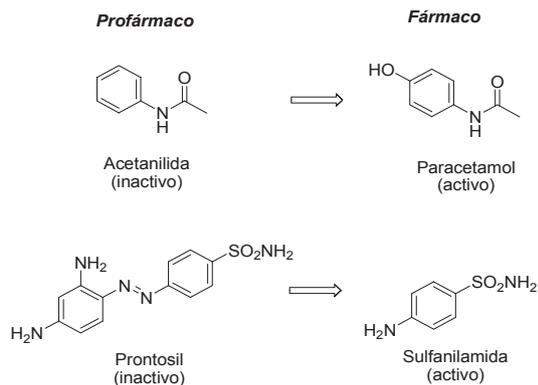
S. Cabrera

A. Díez-Torrubia

Instituto de Química Médica General. CSIC.
C/ Juan de la Cierva nº 3, 28006, Madrid.
C-e: silviacabrera@iqm.csic.es

Recibido: 13/05/2010. Aceptado 08/06/2010

Los primeros profármacos surgieron por “serendipia”, es decir, de manera fortuita en el siglo XIX. Así por ejemplo, la acetanilida, utilizada en 1886 como calmante, debe su actividad biológica a su transformación metabólica en paracetamol; o el prontosil, sintetizado originalmente como un colorante, resultó ser un antibacteriano de amplio espectro que se metabolizaba en el organismo en sulfanilamida, que es el fármaco activo (Esquema 1).^[4]



Esquema 1. Profármacos encontrados por serendipia.

Sin embargo, no es hasta 1958 cuando Adrian Albert introduce el concepto de profármaco (o proagente) para describir compuestos que necesitan una biotransformación (química o enzimática) para ejercer su efecto farmacológico.^[5] Según esta definición y la aceptada por la IUPAC, los profármacos son agentes terapéuticos inactivos “*per se*” que son transformados *in vivo* en uno o más metabolitos activos (Figura 3). Desde un punto de vista no riguroso, los profármacos se pueden entender como compuestos que contienen grupos transitorios y no-tóxicos que modifican o eliminan propiedades no deseadas de la molécula patrón (fármaco).

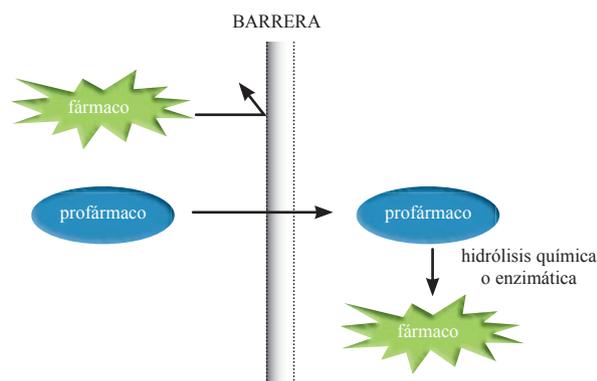


Figura 3. Concepto esquemático de un profármaco.

El interés creciente por los profármacos, tanto por parte de la industria farmacéutica como del ámbito académico, hace que sean hoy en día una parte integral del proceso de descubrimiento de fármacos en el caso en el que no sea posible la preparación de análogos. Así, de los 41 nuevos principios activos autorizados en España entre 2008 y 2009 (más información en <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informacion/Medicamentos/>), se encuentran 31 moléculas pequeñas, 6 de las cuales son profármacos, lo que equivale a casi un

20% de éstas. Además, podemos encontrar algunos profármacos entre los compuestos comercializados más vendidos, como por ejemplo el omeprazol (antiácido), el valaciclovir (antiviral) o el enalapril (antihipertensivo). Sin embargo, tan sólo se ha comenzado a explotar su gran potencial ya que el reciente descubrimiento y comprensión de diversos fenómenos biológicos permitirán el diseño de profármacos más sofisticados, más seguros y mejor dirigidos.^[6]

Clasificación de profármacos

Entre las diversas clasificaciones de profármacos que se encuentran en la bibliografía, una de las más “razonables” sería aquella que divide a los profármacos en dos tipos:^[7]

(a) Profármacos unidos a un transportador

Resultan de la unión temporal de una molécula activa a un transportador (generalmente de naturaleza lipófila) (Figura 4). En el diseño de este tipo de profármacos se deben cumplir los siguientes requisitos:

- La unión entre los fragmentos debe ser covalente.
- El profármaco debe ser inactivo o menos activo que el fármaco.
- El enlace debe romperse *in vivo*.
- El profármaco y el transportador no deben ser tóxicos.
- La bioactivación del fármaco debe ser rápida en el lugar de acción para evitar el metabolismo alternativo.

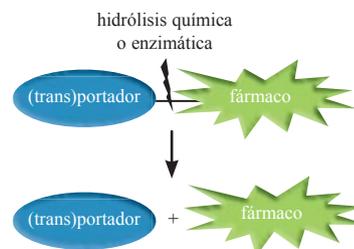


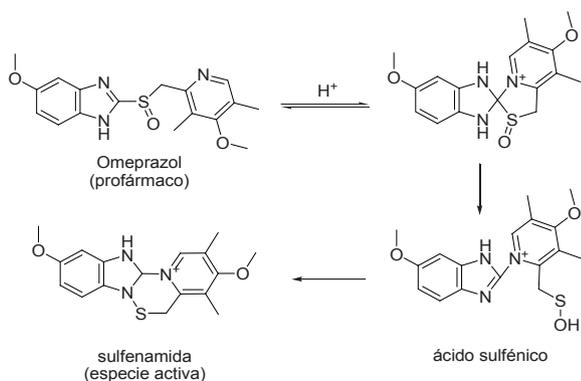
Figura 4. Concepto esquemático de un profármaco unido a un transportador.

(b) Profármacos bioprecursores

Aquellos que resultan de la modificación de la estructura molecular del fármaco y necesitan una activación metabólica en el organismo (ej. oxidación, reducción) para regenerar el principio activo.

Un ejemplo típico de profármaco bioprevisor es el omeprazol, un potente inhibidor de la secreción de ácido del estómago (Esquema 2). El omeprazol es activado de forma selectiva en el medio ácido de la mucosa del estómago dando lugar a una sulfenamida tras una serie de reacciones químicas. Esta sulfenamida es la especie activa que presenta el efecto inhibidor en la bomba de protones.^[8]

Otro de los criterios de clasificación de profármacos se basa en sus mecanismos de activación, entre los que cabrían destacar los mecanismos enzimáticos frente a los no enzimáticos. Ambos poseen ventajas e inconvenientes.^[9] La activación del profármaco por vía enzimática va a depender de la velo-



Esquema 2. Activación de omeprazol en el medio ácido del estómago.

cidad con que la enzima sea capaz de hidrolizar el sustrato o de la cantidad de enzima presente en el tejido donde va a ser activado el profármaco, lo que nos podría permitir modular la cantidad de fármaco liberado en cada caso. Un inconveniente sería la variabilidad en el contenido enzimático que presentan las distintas especies animales, o que incluso se dan dentro de una misma especie (polimorfismo genético).

Por otro lado, si un profármaco es activado por mecanismos químicos (p. ej. liberación química espontánea a un determinado pH), los problemas derivados de variabilidad entre especies o polimorfismos genéticos pueden evitarse. Sin embargo, pueden aparecer problemas de estabilidad química (insuficiente vida media) y de falta de activación en un sitio definido. Es interesante destacar que existen muy pocos ejemplos en la bibliografía de profármacos diseñados para ser activados exclusivamente mediante mecanismos no enzimáticos, probablemente debido a lo difícil que resulta descartar una participación enzimática en la activación de los mismos.^[9]

Diseño de profármacos

Como hemos señalado anteriormente, el diseño de profármacos obedece a un intento de superar las barreras que impiden el desarrollo de una molécula como un fármaco efectivo. Estas barreras pueden ser de tres tipos:^[10]

- **Farmacéuticas:** problemas de formulación derivados de una baja solubilidad, estabilidad química insuficiente, propiedades organolépticas desagradables (tales como mal sabor u olor) o producir irritación o dolor.
- **Farmacocinéticas:** deficiente biodisponibilidad oral (bajos niveles de fármaco en sangre tras la ingestión oral). Otros objetivos también son aumentar la duración de acción del fármaco y conseguir el transporte selectivo a un órgano o tejido determinado.
- **Farmacodinámicas:** toxicidad que afecta a algún órgano y su función (toxicidad sistémica).

Además, muchas de las propiedades desfavorables mencionadas están interrelacionadas, con lo que modificando una se pueden variar otras, lo que le confiere una mayor complejidad al proceso de diseño de un profármaco. Así, por ejemplo, el aumento de la solubilidad acuosa de una molécula puede

facilitar su absorción oral, mientras que mejorar la estabilidad química de un agente activo puede permitir su transporte selectivo a un órgano o tejido. En la Figura 5 se ilustra la interrelación existente entre los objetivos que se persiguen en el desarrollo de profármacos.^[10]

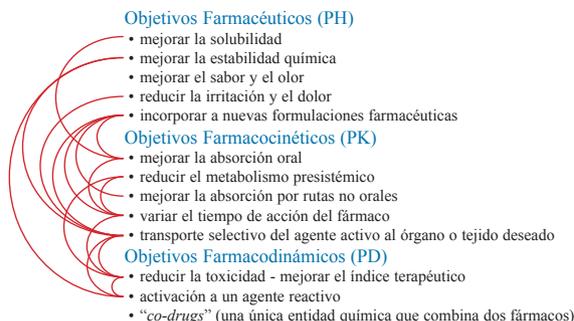


Figura 5. Interrelación entre los objetivos buscados en el desarrollo de un profármaco.

Cabe destacar que la mayoría de los profármacos comercializados, o que se encuentran en fase de desarrollo clínico, han sido diseñados principalmente con dos objetivos: mejorar su biodisponibilidad (es decir, aumentar los niveles de fármaco en la sangre) y conseguir su acción en lugares específicos como órganos o tejidos.^[9,11] A continuación, se ilustran algunos ejemplos de profármacos diseñados con estos fines, destacando principalmente ejemplos del campo de los antivirales en el que nuestro grupo de investigación tiene una gran experiencia.

Estrategias profármaco para la mejora de la biodisponibilidad de un fármaco

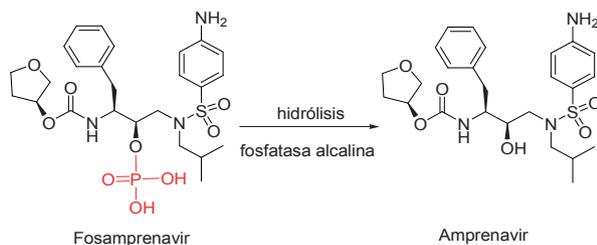
Con el fin de aumentar la biodisponibilidad de un fármaco existen diversas posibilidades de actuación. Así p. ej., se puede intentar (a) mejorar su solubilidad en agua, (b) mejorar su absorción intestinal pasiva o mediada por transportadores o (c) reducir su rápido metabolismo.

(a) Mejora de la solubilidad en agua de un fármaco

Una solubilidad en agua inadecuada es un factor muy importante que condiciona el tipo de administración del fármaco (en forma de comprimidos, jarabe, inyección,...). La estrategia general consiste en unir a este tipo de fármacos poco solubles grupos ionizables (p. ej. grupo fosfatos, formar ésteres de aminoácidos, hemisuccinatos, dimetilamino acetatos) o macromoléculas neutras como el polietilenglicol (PEG).^[12]

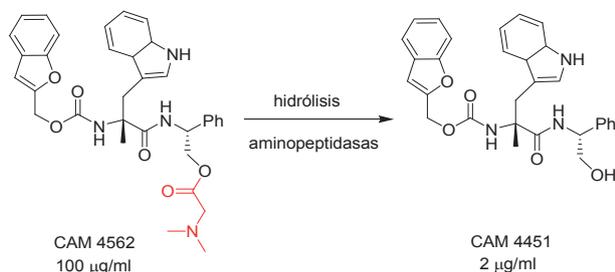
Un ejemplo es el antirretroviral fosamprenavir, un profármaco resultante de la unión de un grupo fosfato al amprenavir (Esquema 3) y que es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Amprenavir se formulaba originalmente en cápsulas de 150 mg y requería que los pacientes tomaran 8 cápsulas dos veces al día, lo que constituía una desventaja comparado con otros antirretrovirales. El profármaco fosamprenavir presenta una solubilidad en agua 10 veces superior (0,31 mg/ml vs 0,04 mg/ml) con respecto al amprenavir por lo que se comercializa en comprimidos de 700 mg, reduciendo la dosis necesaria a dos comprimidos al día. El fosamprenavir

experimenta una bioconversión a amprenavir por acción de una fosfatasa alcalina del tracto gastrointestinal.^[13]



Esquema 3. Hidrólisis enzimática de fosamprenavir a amprenavir.

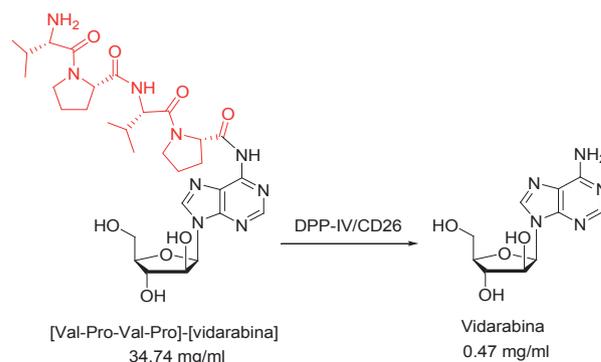
La unión de aminoácidos a fármacos insolubles en agua por medio de un enlace éster es otra estrategia bastante empleada. A pH fisiológico, el aminoácido presente en el profármaco se encuentra ionizado, aumentando la solubilidad en agua de la molécula. Este tipo de estrategia presenta la ventaja de que, una vez activado el fármaco *in vivo*, el transportador liberado (un aminoácido o un oligopéptido) no presenta toxicidad en el organismo, requisito imprescindible en un profármaco. Entre los numerosos ejemplos de fármacos que mejoran su solubilidad acuosa por unión de aminoácidos está el CAM 4451 (Esquema 4). Este compuesto activo es un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina NK1 muy lipófilo ($\log P = 4,4$) cuyo dimetilaminoacetato (CAM 4562) presenta una mayor solubilidad en agua ($100 \mu\text{g/ml}$ vs $2 \mu\text{g/ml}$) y una mayor biodisponibilidad oral (39% vs $3,6\%$). Este profármaco es hidrolizado al fármaco patrón (CAM 4451) por acción de aminopeptidasas presentes en la membrana del tracto gastrointestinal.^[14]



Esquema 4. Hidrólisis de CAM 4562 a su fármaco patrón CAM 4451.

En general, la unión de aminoácidos y (oligo) péptidos a fármacos se realiza a través de un enlace éster, ya que los profármacos con este tipo de unión son activados enzimáticamente, *in vivo*, por distintos tipos de esterasas (p. ej. carboxilesterasas, acetilcolinesterasas, butirilcolinesterasas) ampliamente distribuidas en el organismo.^[15] Sin embargo, los fármacos unidos a aminoácidos o péptidos a través de enlaces amida son una aproximación mucho menos utilizada debido a la gran estabilidad metabólica del enlace amida. En estos casos, las velocidades de hidrólisis de los profármacos suelen ser bajas y no tiene lugar la liberación *in vivo* de niveles suficientes del fármaco, a menos que exista una enzima específica que reconozca dicho enlace amida.^[16] Este es el caso de la enzima endógena dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-IV/CD26), que ha permitido el desarrollo de una aproximación profármaco en la que secuencias oligopeptídicas reconocidas específicamente por dicha enzima

han sido unidas, mediante un enlace amida, a fármacos que presentan propiedades farmacocinéticas deficientes,^[17] como p. ej. la vidarabina. Así, la vidarabina, un antiviral de amplio espectro, presenta una solubilidad acuosa muy baja ($0,47 \text{ mg/ml}$). Sin embargo, el profármaco resultante de la unión de un fragmento tetrapeptídico al fármaco ha mostrado una excelente solubilidad en agua ($34,74 \text{ mg/ml}$) (Esquema 5).^[18]



Esquema 5. Liberación del antiviral vidarabina y mejora de su solubilidad acuosa.

(b) Mejora de la absorción intestinal pasiva o mediada por transportadores de un fármaco

Para que un fármaco administrado por vía oral llegue al torrente sanguíneo tiene que atravesar la membrana del tracto intestinal.^[4,19] En la Figura 6 se muestra de manera esquemática la barrera mucosa intestinal y las diferentes vías por las que un fármaco puede atravesarla.

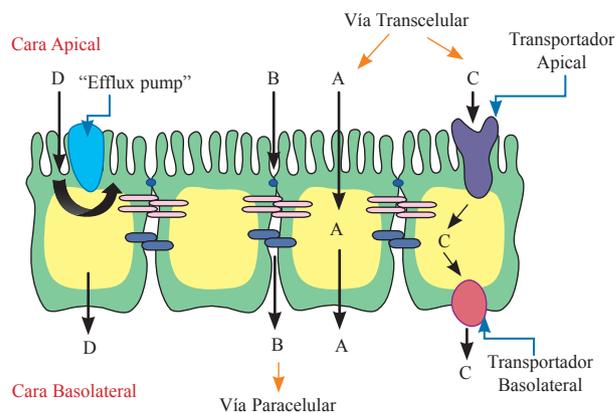
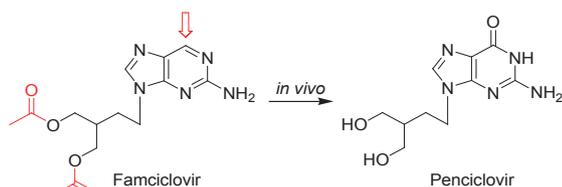


Figura 6. La barrera mucosa intestinal y las distintas vías de transporte de fármacos.

La capacidad de un fármaco para atravesar la membrana del tracto intestinal por difusión pasiva (vía A, Figura 6) está directamente relacionada con la lipofilia de la molécula. Por ello, aumentar la lipofilia de un fármaco es una estrategia empleada frecuentemente para mejorar el transporte pasivo en el intestino en casos de fármacos portadores de grupos ionizables (ácidos carboxílicos, fosfonatos) o de derivados nucleosídicos. En estos casos se diseñan profármacos que enmascaran los grupos polares ionizables del fármaco. Sin embargo, es crucial tener en cuenta el balance entre el aumento de lipofilia necesario para la

absorción transcelular del profármaco y la solubilidad en agua necesaria para su disolución en el tracto gastrointestinal.^[9]

Existen numerosos ejemplos de profármacos diseñados mediante esta estrategia.^[20] Por ejemplo, un gran número de fármacos nucleosídicos presentan una alta polaridad que limita su absorción pasiva a través del intestino. Ese es el caso del antiviral penciclovir, que presenta una biodisponibilidad del 4% cuando es administrado por vía oral en humanos. Sin embargo, su profármaco famciclovir, en el que los dos grupos hidroxilo primarios se han acetilado y el grupo carbonilo de la posición 6 de la base se ha eliminado, muestra un gran aumento en su biodisponibilidad oral (75%).^[21] El profármaco famciclovir es activado en el organismo mediante dos desacetilaciones secuenciales mediadas por esterasas, seguido de una oxidación del carbono 6 de la base para dar lugar al fármaco patrón penciclovir (Esquema 6).^[22]



Esquema 6. Liberación in vivo de penciclovir a partir de su profármaco famciclovir.

Un buen ejemplo de las ventajas competitivas a nivel industrial que puede proporcionar una aproximación profármaco es el de los inhibidores selectivos de la neuraminidasa de los virus influenza tipo A y tipo B (comúnmente conocida como gripe aviar o gripe A) oseltamivir y zanamivir. Así, el oseltamivir, comercializado como Tamiflu[®] por Roche (Figura 7), es un profármaco de administración oral en forma de éster étlico que se absorbe bien y rápidamente en el intestino, dando lugar a un aumento de la biodisponibilidad oral del 5% al 80% respecto al fármaco patrón RO-64-0802. Oseltamivir es hidrolizado por acción de la carboxilesterasa 1 humana liberando altos niveles del fármaco en el plasma.^[23] Por el contrario, el zanamivir, comercializado como Relenza[®] por GlaxoSmithKline, presenta una elevada polaridad que imposibilita su absorción en el intestino y por tanto su administración vía oral. Por este motivo, zanamivir sólo se comercializa en forma de inhalador.

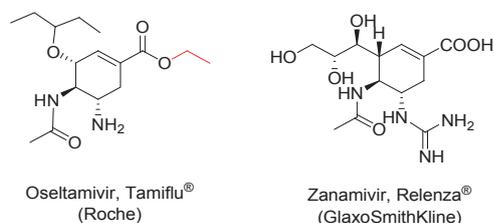


Figura 7. Estructuras químicas de oseltamivir y zanamivir.

De forma alternativa al transporte pasivo, también se puede mejorar la absorción intestinal mediada por transportadores (vía C, Figura 6) mediante el diseño de profármacos. Los avances en biología molecular han permitido la identificación y clonación de distintos transportadores de nutrientes y la elucidación de sus características funcionales y estructurales.^[24]

El intestino delgado es el principal lugar de absorción de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral, por lo que los transportadores de aminoácidos y de oligopéptidos, de monosacáridos o de nucleósidos localizados en dicho intestino se consideran dianas estratégicas para controlar la absorción oral de un fármaco.^[25]

En los últimos años, el sistema de transportadores peptídicos intestinal se ha convertido en un objetivo clave en el desarrollo de aproximaciones profármaco. Uno de los que mejores resultados ha proporcionado es el empleo de profármacos con afinidad por el transportador di/tripeptídico hPEPT-1, que se expresa en la membrana del intestino delgado.^[26] Así p. ej., los valil ésteres de los fármacos aciclovir (empleado en el tratamiento de infecciones producidas por el virus herpes humano como el herpes bucal, herpes zóster o varicela) y ganciclovir (empleado para el tratamiento de infecciones causadas por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos) (Figura 8) muestran una permeabilidad intestinal entre 3 y 10 veces mayor que sus fármacos patrones debido a su afinidad por dicho transportador di/tripeptídico hPEPT-1.^[27]

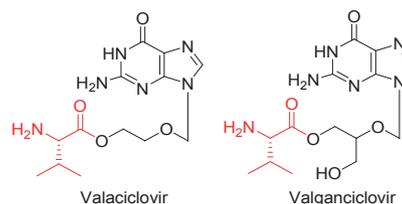


Figura 8. Estructuras químicas de los profármacos valaciclovir y valganciclovir.

El valaciclovir (éster de valina del aciclovir), tras ser transportado del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo por parte del transportador hPEPT-1, libera el fármaco patrón por acción de la enzima valaciclovirasa humana (hVACVasa), lo que se traduce en un aumento de la biodisponibilidad oral (12-20% aciclovir vs 54% valaciclovir).^[28] De forma análoga, el valganciclovir (éster de valina del ganciclovir) experimenta una bioconversión al fármaco patrón (ganciclovir) por acción de esterasas hepáticas e intestinales mejorando la biodisponibilidad oral con respecto al ganciclovir (6% ganciclovir vs 61% valganciclovir).^[29]

Existen otros muchos ejemplos en la bibliografía de este tipo de profármacos. Entre ellos destacan los valil ésteres de los inhibidores del virus de la hepatitis C (HCV) levovirina y 2'-C-metilcitidina, aumentando su biodisponibilidad oral en 8 y 4 veces, respectivamente, gracias a su reconocimiento por el transportador hPEPT-1 (Figura 9).^[30]

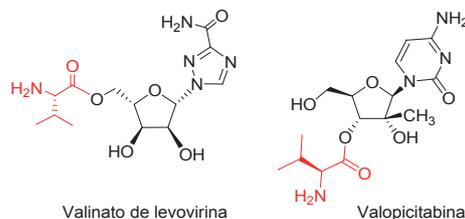
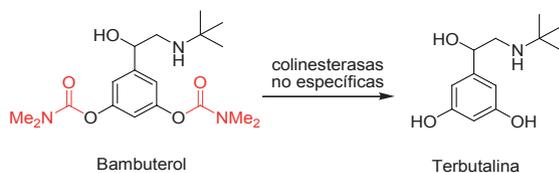


Figura 9. Estructuras químicas de los profármacos valinato de levovirina y valopicitabina.

(c) Desaceleración del metabolismo de un fármaco

Algunos fármacos son metabolizados en el organismo de forma demasiado rápida, lo que impide que parte del fármaco ejerza su acción ya que es eliminado. Por ello, la modificación de un fármaco para protegerlo contra un rápido metabolismo es otro concepto validado en el diseño de profármacos para mejorar la biodisponibilidad. Así, un elemento farmacofórico esencial, es decir, un átomo o grupos de átomos imprescindibles para que el compuesto presente actividad, pero metabólicamente lábil, es enmascarado para evitar su rápido metabolismo.

El bambuterol, profármaco del broncodilatador terbutalina, presenta sus grupos fenólicos enmascarados en forma de carbamatos. Con la administración de una única dosis diaria del profármaco se consigue el mismo efecto que con la administración de tres dosis de terbutalina. El profármaco es hidrolizado a terbutalina por acción de colinesterasas no específicas (Esquema 7).^[31]



Esquema 7. Hidrólisis del profármaco bambuterol.

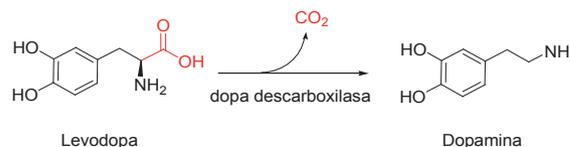
Estrategias profármaco diseñadas para realizar su acción en lugares específicos

El transporte selectivo de un fármaco a sus células o tejidos diana fue definido por Paul Ehrlich con la metáfora de la “bala mágica” a principios del siglo XX.^[32] Ehrlich se refería a compuestos que actuaran específicamente sobre la causa de la enfermedad sin dañar al resto del organismo; lo que constituye el objetivo ideal en el desarrollo de un fármaco, ya que permite obtener un beneficio terapéutico óptimo minimizando efectos secundarios no deseados. El diseño racional de profármacos dirigidos a lugares específicos es, probablemente, el desafío más apasionante de una estrategia profármaco, y cobra especial interés en el caso de fármacos muy tóxicos, tales como los agentes antitumorales.^[4]

El transporte selectivo puede abordarse mediante cuatro vías diferentes: (a) enriquecimiento del fármaco en el tejido diana de forma pasiva, (b) transporte mediado por transportadores específicos localizados en las células o tejidos diana, (c) transporte mediado por enzimas específicas de células o tejidos y (d) transporte dirigido a antígenos de la superficie celular.^[9] Las dianas más comunes a las que van dirigidos este tipo de profármacos son el sistema nervioso central, los tumores y el hígado.^[4]

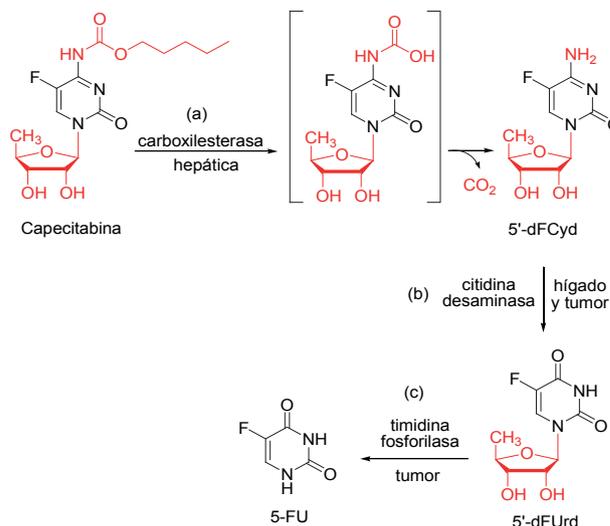
El sistema nervioso central (SNC) es uno de los más complicados a los que dirigir un fármaco debido a la presencia de la barrera hemato-encefálica, encargada de impedir el paso de agentes externos desde el torrente sanguíneo al cerebro. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos de transporte y de la actividad enzimática en dicha barrera puede permitir elevar los niveles de un fármaco en el SNC empleando una aproximación profármaco adecuada.^[33] Esta estrategia se ha utilizado con la dopamina, fármaco empleado

en pacientes con la enfermedad de Parkinson, que no atraviesa la barrera hemato-encefálica. El profármaco de dopamina, denominado levodopa, sí que atraviesa la barrera hemato-encefálica debido a que es sustrato del transportador de aminoácidos neutros LAT1 expresado en dicha barrera. Una vez en el tejido cerebral, levodopa es descarboxilada a dopamina (fármaco activo), donde ejerce su acción (Esquema 8).^[34]



Esquema 8. Conversión de levodopa a dopamina en el tejido cerebral.

Por otra parte, en la actualidad, el principal reto en la quimioterapia del cáncer es el transporte selectivo de fármacos a las células tumorales sin afectar a las células sanas. Las células tumorales presentan ciertas diferencias respecto a las células sanas, ya que su proliferación alta y su actividad biorreductora hacen que ciertas enzimas estén sobreexpresadas y puedan ser empleadas para la activación selectiva de profármacos en dichas células tumorales.^[35] Un buen ejemplo de profármaco activado por enzimas específicas de tumores es la capecitabina, comercializado bajo el nombre de Xeloda[®] y que se administra por vía oral a pacientes con cáncer de mama y colorrectal metastásico (Esquema 9). La capecitabina es un profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU) que tras su absorción oral experimenta tres pasos de activación, dando lugar a altas concentraciones de 5-fluorouracilo en el tumor. Las tres etapas de activación son: (a) hidrólisis en el hígado por acción de carboxilesterasas, (b) desaminación en el hígado y en células tumorales mediada por la citidina desaminasa y (c) liberación específica de 5-fluorouracilo en las células tumorales por acción de la enzima timidina fosforilasa (sobreexpresada en dichas células).^[36]



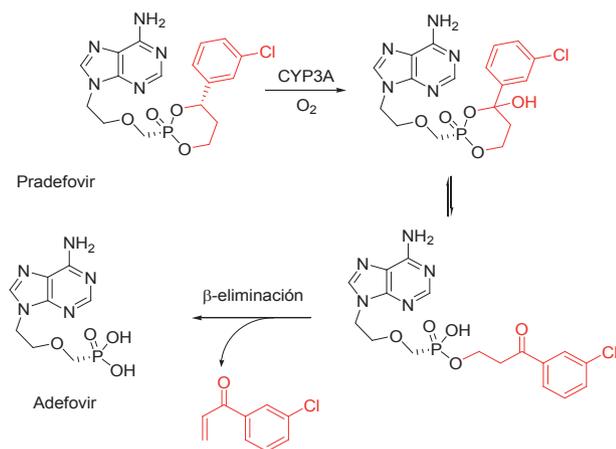
Esquema 9. Bioconversión de capecitabina a 5-FU.

Asimismo, se han desarrollado profármacos de agentes antitumorales que se activan por el pH reductor de las células tumorales, profármacos activados por hipoxia debido a los

bajos niveles de oxígeno presentes en los tejidos tumorales o profármacos activados por la enzima β -glucuronidasa. También se ha llevado a cabo la síntesis de profármacos portadores de péptidos que son activados específicamente por peptidasas asociadas a tumores tales como aminopeptidasas, metaloproteasas o la enzima plasmina.^[4]

Finalmente, el hígado es el órgano de mayor potencial para el transporte dirigido de fármacos porque, como órgano metabolizador, posee numerosas enzimas específicas capaces de activar un profármaco.^[37] Así, han surgido los denominados profármacos HepDirect™, una nueva clase de profármacos activados por el citocromo P450 (CYP) del hígado.^[38]

Un ejemplo de profármaco HepDirect™ es el pradefovir (profármaco del antiviral adefovir), diseñado para reducir la nefrotoxicidad y mejorar la actividad frente al virus de la hepatitis B (HBV). En el hígado, pradefovir libera adefovir por acción de la isoenzima CYP3A4 (citocromo P450) mediante un mecanismo de apertura y β -eliminación^[39] (Esquema 10). En la actualidad, el pradefovir se encuentra en fase clínica II para el tratamiento de la hepatitis B con resultados prometedores.



Esquema 10. Activación de pradefovir por acción del citocromo P450.

Consideraciones estratégicas

A la hora de emplear una estrategia profármaco hay que tener en cuenta que se aumenta la complejidad en el proceso de desarrollo de fármacos. Es decir, al esfuerzo sintético adicional necesario para preparar el profármaco hay que añadir la necesidad de estudios más complejos de metabolismo, propiedades farmacocinéticas y perfil analítico, tanto del fármaco como del profármaco. Además, hay que determinar y estudiar tanto la toxicidad del fármaco y del profármaco como de los transportadores liberados y de los productos secundarios.

Por ello, el desarrollo de una estrategia profármaco debe considerarse de forma paralela a la síntesis de análogos del producto con actividad tan pronto empiezan a aparecer problemas. En general, una aproximación profármaco debe ser explorada cuando el desarrollo de un agente terapéutico innovador y muy prometedor es descartado por deficiencias farmacocinéticas o farmacéuticas.

En el tipo de estrategia profármaco a emplear es crucial la identificación inequívoca de la barrera que se pretende superar,

ya que una mala definición del problema a solventar conducirá a la preparación de profármacos inadecuados. Además, igualmente hay que decidir si se diseñarán profármacos que se activen de forma química o de forma enzimática, profármacos bioprecusores o profármacos unidos a transportadores, y en este segundo caso, elegir el punto de anclaje del transportador al fármaco y el tipo de transportador a emplear, que definirá la estabilidad química y metabólica del profármaco. Asimismo, si se decide emplear profármacos activados por vía enzimática hay que prestar atención a las diferencias metabólicas entre distintas especies animales. Así, las ratas presentan una actividad de hidrólisis mediada por esterasas bastante superior a la de humanos,^[40] lo que podría sobreestimar la liberación del principio activo en estudios farmacocinéticos en dichos modelos animales.

Por último, cabe resaltar que las estrategias profármaco no deben ser entendidas y malinterpretadas como una solución universal para todas las barreras con las que se encuentra un fármaco en su desarrollo.

Conclusiones

El fármaco ideal es aquel que es activo, fácil de formular, bien absorbido por vía oral, con un perfil farmacocinético adecuado, que es eliminado renalmente o transformado en 1-2 metabolitos no tóxicos y excretado rápidamente. Sin embargo, no siempre se obtiene un compuesto activo "ideal" que cumpla todos estos requisitos, y es en estos casos en los que el diseño de profármacos desempeña un papel fundamental para solventar dichos inconvenientes. En este sentido, se han desarrollado distintas estrategias en función del tipo de profármaco deseado y de la propiedad (farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica) que se quiera mejorar.

El mayor conocimiento tanto a nivel biológico como a nivel molecular de las enfermedades y de los sistemas enzimáticos implicados en las mismas está motivando que, en la actualidad, se estén desarrollando profármacos dirigidos a lugares específicos del organismo aumentando la selectividad del fármaco, a la vez que se reduce la toxicidad del mismo.

Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer a las Dras. María José Camarasa y Sonsoles Velázquez del Instituto de Química Médica del CSIC su apoyo, sus enseñanzas y toda la ayuda recibida en la elaboración de este artículo. También agradecen al Ministerio de Ciencia e Innovación (programa Juan de la Cueva) y al CSIC (proyectos Intramurales de Frontera) por la financiación de sus contratos.

Referencias

1. J. G. Lombardino, J. A. Lowe III, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 853–862.
2. a) H. Kubinyi, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 665–668; b) S. Ekins, Y. Nikolsky, T. Nikolskaya, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, 26, 202–209.
3. H. Ferres, *Drugs Today* **1983**, 199, 499–538.
4. *Prodrugs: Challenges and Rewards* (Eds.: V. J. Stella, R. T. Borchardt, M. J. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. W. Tilley), Springer, New York, 2007.

5. A. Albert, *Nature* **1958**, *182*, 421–423.
6. J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 255–270.
7. C. G. Wermuth en *The Practice of Medicinal Chemistry* (Ed.: C. G. Wermuth), 2^a Ed, Academic Press, 2003, pp. 561–585.
8. P. Lindberg, P. Nordberg, T. Alming, A. Braendstroem, B. Wallmark, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1327–1329.
9. P. Ettmayer, G. L. Amidon, B. Clement, B. Testa, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2393–2404.
10. a) B. Testa, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2097–2106; b) B. Testa, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 338–344.
11. P.-W. Hsieh, C.-F. Hung, J.-Y. Fang, *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 2236–2250.
12. V. J. Stella, K. W. Nti-Addae, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, *59*, 677–694.
13. A. H. Corbett, A. D. Kashuba, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2002**, *3*, 384–290.
14. O. H. Chan, H. L. Schmid, L. A. Stilgenbauer, W. Howson, D. C. Horwell, B. H. Stewart, *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1012–1018.
15. B. M. Liederer, R. T. Borchardt, *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 1177–1195.
16. A. L. Simplicio, J. M. Clancy, J. F. Gilmer, *Molecules* **2008**, *13*, 519–547.
17. C. García-Aparicio, M.-C. Bonache, I. de Meester, A. San-Félix, J. Balzarini, M.-J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5339–5351.
18. A. Diez-Torrubia; C. García-Aparicio, S. Cabrera, J. Balzarini, I. Meester. M.-J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 559–572.
19. A. M. Calcagno, T. J. Siahaan en *Drug Delivery*, (Ed.: B. Wang, T. J. Siahaan, R. Soltero), John Wiley & Sons, 2005, pp. 15–27.
20. a) P. A. Todd, R. C. Heel, *Drugs* **1986**, *31*, 198–248; b) W. E. Dager, T. G. Vondracek, B. A. McIntosh, E. A. Nutescu, *Ann. Pharmacother.* **2004**, *38*, 1881–1897.
21. M. A. Pue, L. Z. Benet, *Antiviral Chem. Chemother.* **1993**, *4*, 47–55.
22. R. A. Vere Hodge, D. Sutton, M. R. Boyd, M. R. Harnden, R. L. Jarvest, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1765–1773.
23. K. McClellan, C. M. Perry, *Drugs* **2001**, *61*, 263–283.
24. H. K. Han, G. L. Amidon, *AAPS PharmSci* **2000**, *2*, E6.
25. T. Nakamura, M. Yamamori, T. Sakaeda, *Curr. Drug Delivery* **2008**, *5*, 153–169.
26. a) M. Brandsch, I. Knütter, F. H. Leibach, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *21*, 53–60; b) M. Lalanne, K. Andrieux, P. Couvreur, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1391–1399.
27. a) P. V. Balimane, I. Tamai, A. Guo, T. Nakanishi, H. Kitada, F. H. Leibach, A. Tsuji, P. J. Sinko, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *250*, 246–251; b) R. L. A. de Vruhe, P. L. Smith, C.-P. Lee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *286*, 1166–1170; c) A. Guo, P. Hu, P. V. Balimane, F. H. Leibach, P. J., Sinko, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 448–454; d) M. Sugawara, W. Huang, Y.-J. Fei, F. H. Leibach, V. Ganapathy, M. E., Ganapathy, *J. Pharm. Sci.* **2000**, *89*, 781–789.
28. a) K. R. Beutner, *Antiviral Res.* **1995**, *28*, 281–290; b) C. MacDougall, B. J. Guglielmo, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *53*, 899–901.
29. a) P. Reusser, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2001**, *10*, 1745–1753; b) J. M. Cocohoba, I. R. McNicholl, *Ann. Pharmacother.* **2002**, *36*, 1075–1079.
30. a) Y. Huang, S. Ostrowitzki, G. Hill, M. Navarro, N. Berger, P. Kopeck, C. I. Mau, T. Alfredson, R. Lal, *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 578–588; b) C. Pierra, A. Amador, S. Benzaria, E. Cretton-Scott, M. D'Amours, J. Mao, S. Mathieu, A. Moussa, E. G. Bridges, D. N. Standring, J. P. Sommadossi, R. Storer, G. Gosselin, *J. Med. Chem.* **2006**, *22*, 6614–6620.
31. A. Tunek, E. Levin, L. A. Svensson, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 3867–3876.
32. P. Ehrlich, *Angew. Chem.* **1910**, *23*, 2–8.
33. B. Pavan, A. Dalpiaz, N. Ciliberti, C. Biondi, S. Manfredini, S. Vertuani, *Molecules* **2008**, *13*, 1035–1065.
34. J. G. Nutt, W. R. Woodward, *Neurology* **1986**, *36*, 739–744.
35. a) A. K. Sinhababu, D. R. Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 241–273; b) C. Avendaño, J. C. Menéndez en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Elsevier, Amsterdam, 2008.
36. J. L. Marshall, J. J. Hwang, *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 733–743.
37. J. E. van Montfoort, B. Hagenbuch, G. M. M. Groothuis, H. Koepsell, P. J. Meier, D. K. F. Meijer, *Curr. Drug Metab.* **2003**, *4*, 185–211.
38. M. D. Erion, D. A. Bullough, C. C. Lin, Z. Hong, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2006**, *7*, 109–117.
39. M. D. Erion, K. R. Reddy, S. H. Boyer, M. C. Matelich, J. Gomez-Galeno, R. H. Lemus, B. G. Ugarkar, T. J. Colby, J. Schanzer, P. D. van Poelje, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5154–5163.
40. C. S. Cook, P. J. Karabatsos, G. L. Schoenhard, A. Karim, *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 1158–1164.

22nd – 24th
November 2010
ICIQ Auditorium
(Tarragona)

2nd China - Spain Bilateral Symposium on Catalysis

www.iciq.es



