

2. Propiedades físico-químicas y actividad farmacológica

Para alcanzar una eficacia terapéutica óptima, hay que tener en cuenta todos y cada uno de los procesos constituyentes del LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción)

Las **PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS** del fármaco van a condicionar muchos de estos procesos, por lo que son de gran importancia en cuanto a la *biodisponibilidad* del fármaco. Así, por ejemplo,

de **solubilidad en agua y en lípidos** dependerá

el grado de absorción a través de las membranas,

la acumulación en depósitos grasos (distribución)

o la velocidad de eliminación

además, en los fármacos ionizables (ácidos o bases, que constituyen la inmensa mayoría de los fármacos conocidos) hay que tener en cuenta:

el **grado de ionización** para cuantificar la absorción a través de membranas.

otras propiedades físico-químicas tales como el **grado de fijación a proteínas plasmáticas** o la **magnitud molecular** pueden influir sobre la distribución del fármaco o sobre su eliminación

Las propiedades físico-químicas también pueden determinar la capacidad de un fármaco para formar **enlaces con la biofase**

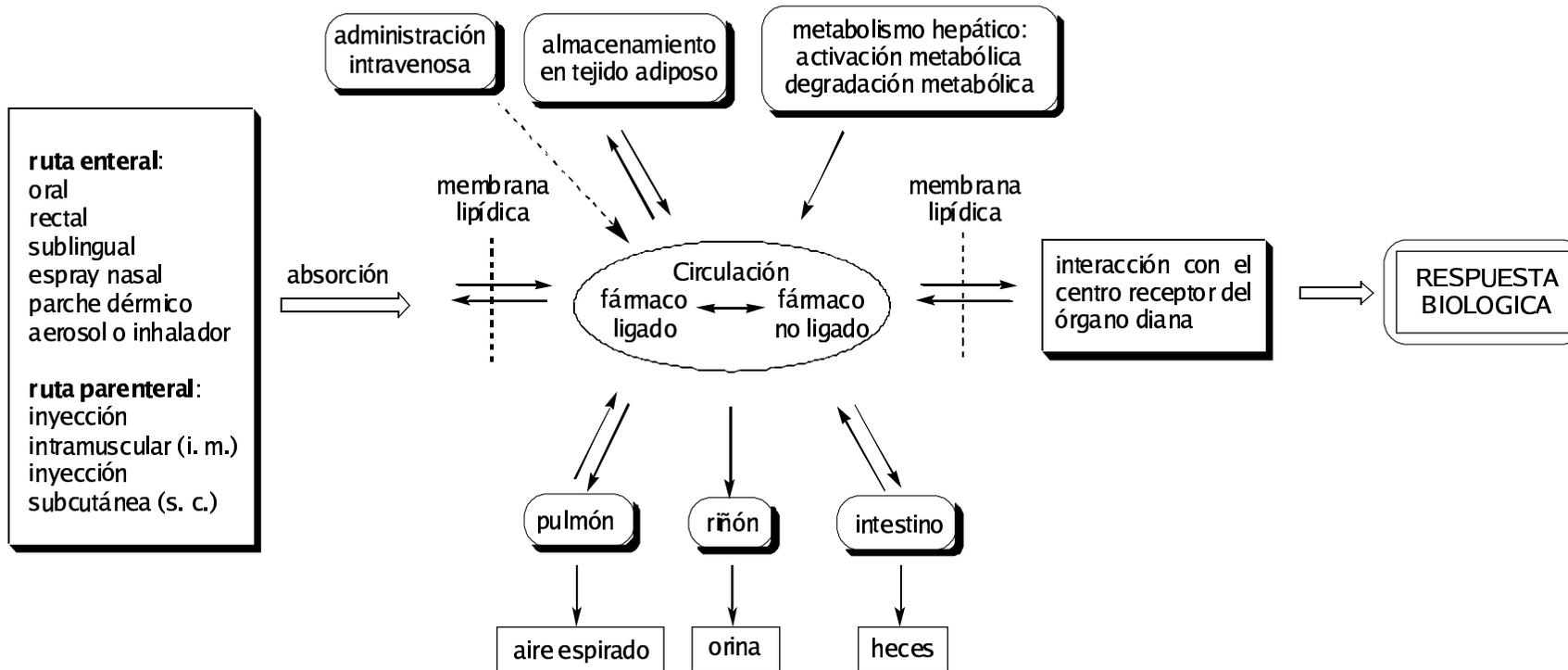


Figura 1. Procesos que determinan la biodisponibilidad de un fármaco según su vía de administración

2.1. Naturaleza de la membrana biológica

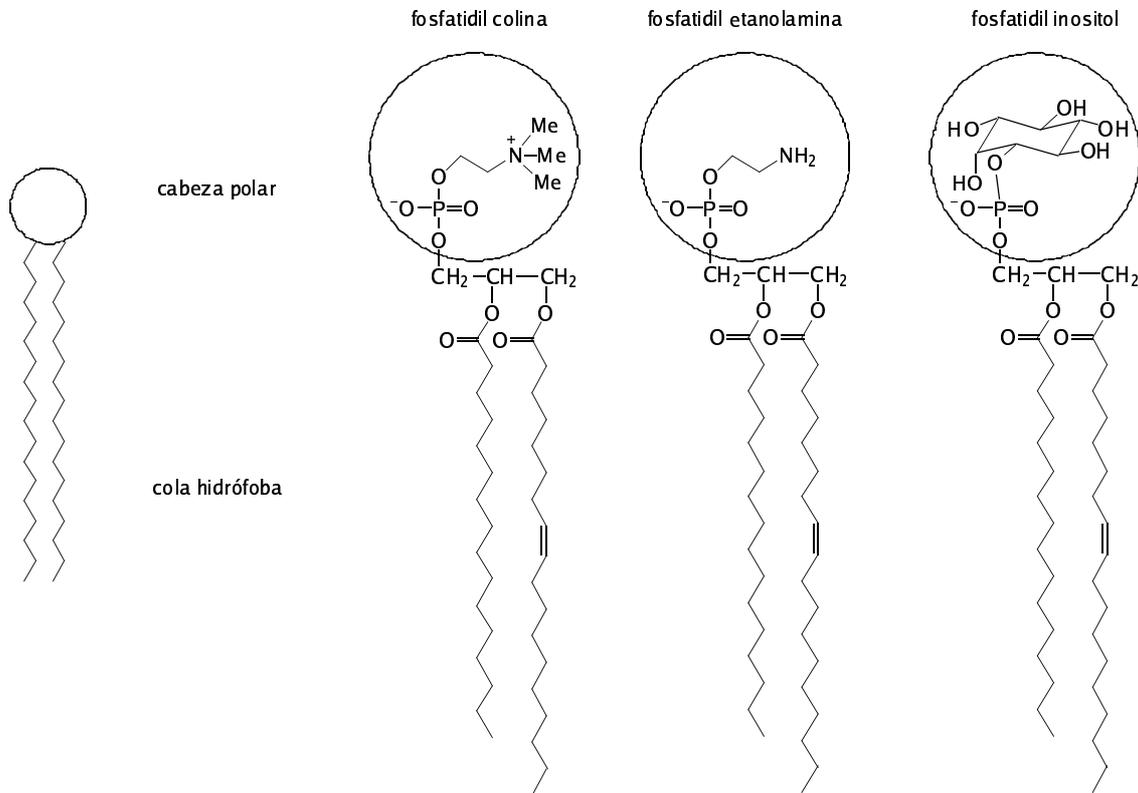


Figura 2. Estructura general de los principales fosfoglicéridos

2.2. Modelos físico-químicos que explican el transporte a través de membranas

Ciertos procesos, como **la filtración**, regulan el paso de sustancias a través de los poros de la membrana.

es un proceso esencial para el transporte de **moléculas pequeñas**, como agua, iones y moléculas hidrosolubles de pequeño volumen

los fármacos son compuestos de peso molecular mayor, generalmente entre 250 y 500 u.m.a.

Para valores del peso molecular del orden de 1000 u.m.a., la **magnitud molecular** puede condicionar el paso de los fármacos a través de las membranas biológicas. Originan disoluciones coloidales en los fluidos biológicos. Tal es el caso de ciertos expansores del plasma, como la polivinilpirrolidona (PM 30000)

2.2.1. Difusión pasiva: Ley de Fick

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{K \cdot A (C_1 - C_2)}{d}$$

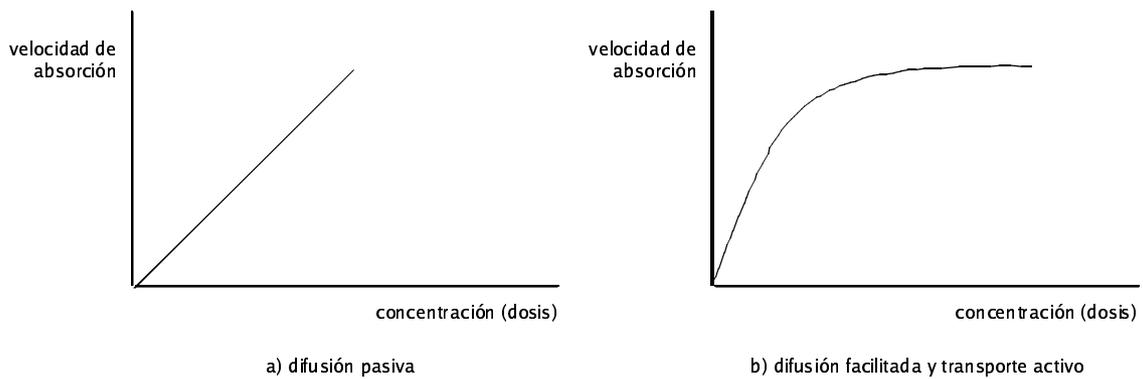


Figura 4. Representación gráfica de la velocidad de absorción en función de la concentración

2.2.2. Difusión facilitada y transporte activo

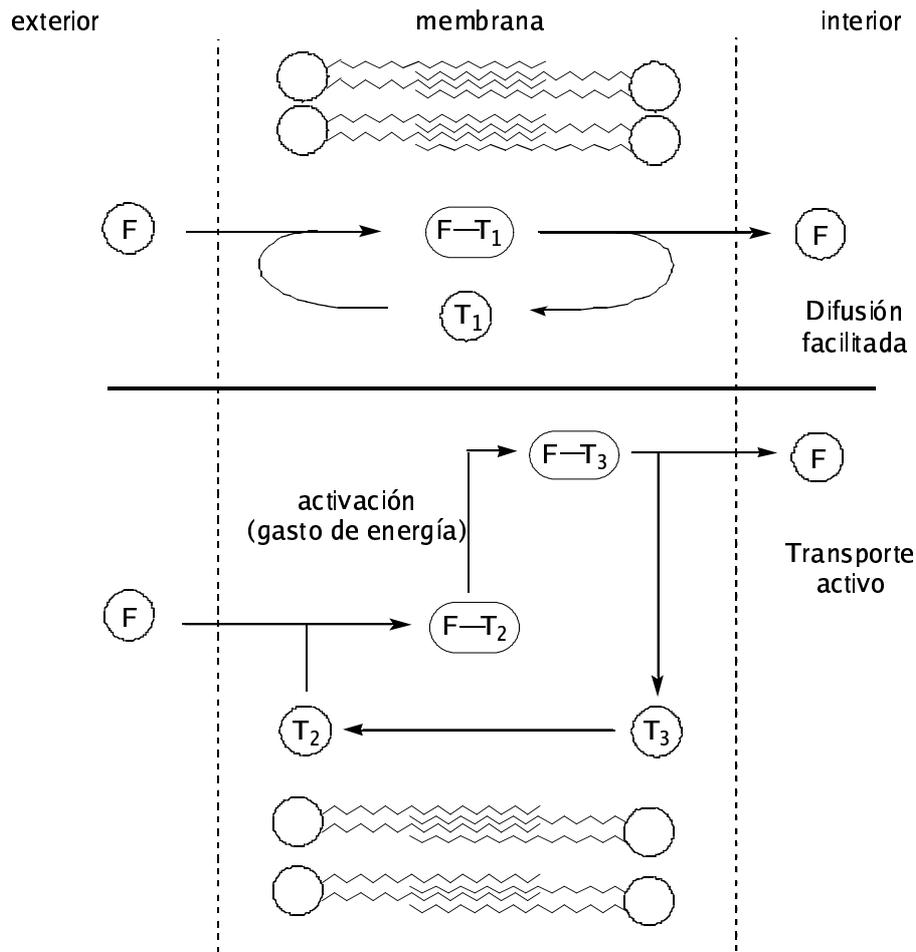


Figura 5. Comparación esquemática de los mecanismos de transporte a través de membrana; F es el fármaco y T₁, T₂ y T₃ representan moléculas transportadoras

2.3. Solubilidad en agua

A efectos prácticos se considera un compuesto "soluble en agua" cuando pueden alcanzarse concentraciones del 3-5% a pH neutro

cada grupo:	disuelve:
amonio ($=\overset{+}{N}=\$), carboxilato ($-\text{COO}^-$)	> 6 carbonos
alcohol, fenol ($-\text{OH}$)	3 - 4 carbonos
amina ($-\text{N}=\$), ácido carboxílico ($-\text{COOH}$), éster ($-\text{COOR}$)	3 carbonos
amida ($-\text{CO}-\text{NH}-$)	2 - 3 carbonos
éter ($\text{R}-\text{O}-\text{R}'$), aldehído ($-\text{CHO}$), cetona ($\text{R}-\text{CO}-\text{R}'$)	2 carbonos
urea ($=\text{N}-\text{CO}-\text{N}=\$), carbamato ($\text{RO}-\text{CO}-\text{N}=\$)	

Tabla1 "Potencial disolvente" de algunos grupos funcionales

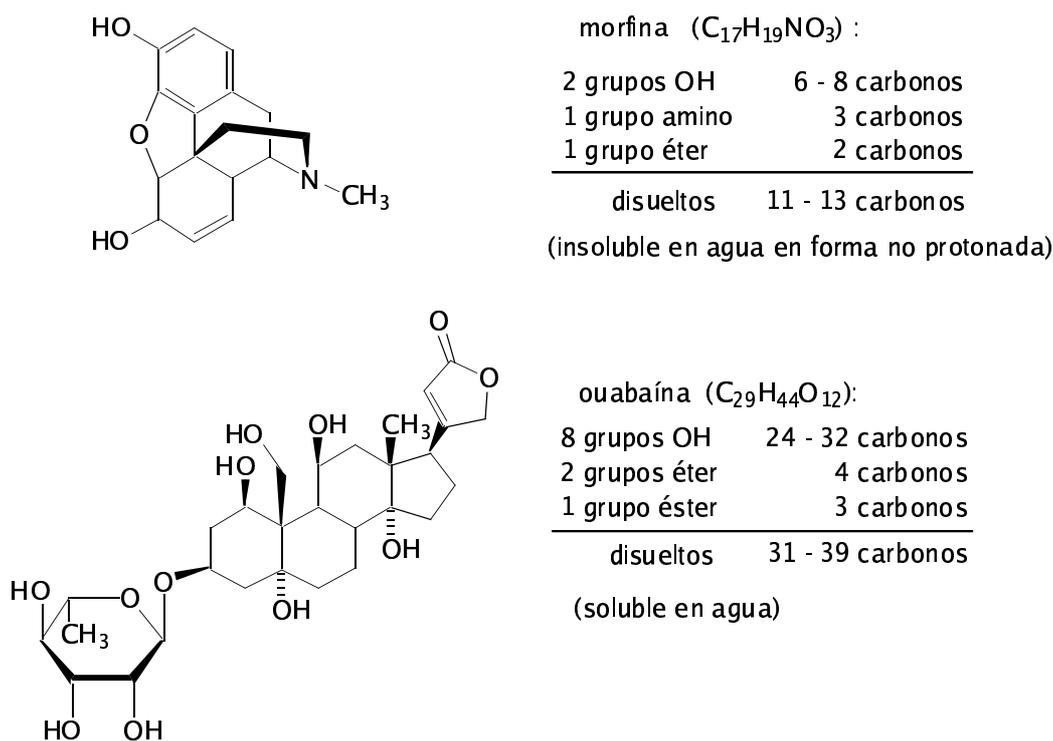


Figura 6. Predicción de la solubilidad en agua en base al "potencial disolvente" de los grupos funcionales

Sin embargo, el aminoácido **tirosina**, cuyo "potencial disolvente" es del orden de 10 átomos de carbono, es prácticamente insoluble en agua

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOOH}]}$$

$$\% \text{ ionización} = \frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOO}^-] + [\text{RCOOH}]} \times 100$$

$$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{p}K_a - \text{pH})}$$

$$\square = \text{grado de ionización} = \frac{\% \text{ de ionización}}{100}$$

$$\square = \frac{1}{1 + \text{antilog}(\text{p}K_a - \text{pH})} \quad (3.4)$$

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{RNH}_2]}{[\text{RNH}_3^+]}$$

$$\% \text{ ionización} = \frac{[\text{RNH}_3^+]}{[\text{RNH}_3^+] + [\text{RNH}_2]} \times 100$$

$$\% \text{ ionización} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{p}K_a)}$$

$$\square = \text{grado de ionización} = \frac{\% \text{ de ionización}}{100}$$

$$\square = \frac{1}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{p}K_a)} \quad (3.5)$$

Deducción del grado de ionización para ácidos y para bases

Ciertas aminas anticolinérgicas y antiespasmódicas manifiestan acción exclusivamente periférica, porque sus efectos centrales desaparecen al cuaternizar el átomo de nitrógeno.

2.5. Solubilidad en lípidos: coeficiente de reparto

El plasma es una disolución acuosa

la membrana celular representa una barrera lipídica

. El balance entre la **hidrofilia**, o solubilidad en agua, y la **lipofilia** = **coeficiente de reparto (P)**

$$P = \frac{\text{solubilidad en } n\text{-octanol}}{\text{solubilidad en tampón fosfato (pH = 7,4)}}$$

En los compuestos que se ionizan, es necesario tener en cuenta el grado de ionización (\square) para efectuar la corrección de **P** de acuerdo con la ecuación 3.7.

$$P = \frac{P_{\text{experimental}}}{1 - \square}$$

2.6. Fijación a proteínas plasmáticas

La **albúmina** sérica es una proteína que representa alrededor del 60% del total de proteínas plasmáticas y a ella se unen de forma no específica, pero en ocasiones de forma estereoselectiva, muchos fármacos, algunos en proporciones elevadas.

Asimismo, la **glicoproteína ácida** α_1 muestra elevada afinidad frente a fármacos de naturaleza básica