

# INDICE

<b>CAPITULO 1.- Introducción</b>	
Generalidades.....	1
Mecanismo y modo de acción.....	3
Propiedades farmacocinéticas.....	7
Administración intravenosa.....	7
Administración oral.....	9
<b>CAPITULO 2.- Mejoras de la biodisponibilidad a través del uso de prodrogas</b>	
Introducción.....	15
Antecedentes químicos.....	18
Objetivos en el diseño de prodrogas.....	23
1.- Evitar barreras farmacéuticas.....	24
1.1.- Enmascarar características sensoriales desagradables.....	24
1.2.- Resolver problemas de formulación.....	25
1.2.1.- Posibilitar otras vías de administración al mejorar la hidrosolubilidad..	25
1.2.2.- Estabilidad en medio acuoso.....	27
2.- Evitar barreras farmacocinéticas.....	28
2.1.- Prodrogas y absorción.....	28
2.1.1.- Modular la absorción sin afectar a la biodisponibilidad.....	29
2.1.2.- Modular la absorción aumentando la biodisponibilidad (Prodrogas de	
Absorción).....	30
2.2.- Orientar la distribución, aumentar la especificidad del sitio de acción	
de la droga.....	33
2.3.- Prevención del metabolismo presistémico.....	35
2.4.- Prolongación de la acción de la droga.....	37
3.- Sinergia farmacodinámica y profármacos mutuos.....	38
4.- Disminuir efectos secundarios.....	41
<b>CAPITULO 3.- Síntesis de una serie de derivados aciloximetilésteres de la</b>	
<b>Furosemida - análisis estructural</b>	
Introducción.....	43
Parte experimental.....	45
1.- Materiales y métodos.....	45
2.- Procedimiento general.....	46
2.1.- Preparación del clorometiléster.....	46



2.2.- Preparación de los aciloximetilésteres de Furosemida.....	48
Resultados y discusión.....	53

CAPITULO 4.- Estudios *in vitro* de las prodrogas: lipofilia, cinéticas de hidrólisis y unión a proteínas plasmáticas

Introducción.....	61
Parte experimental.....	62
1.- Determinación del coeficiente de reparto.....	62
2.- Determinación de cinéticas de hidrólisis <i>in vitro</i> .....	63
2.1.- En fluido gástrico simulado con pepsina.....	64
2.2.- En homogeneizado de intestino de rata.....	64
2.3.- En plasma humano.....	65
2.4.- Técnica analítica.....	65
Tratamiento de la muestra.....	65
Condiciones cromatográficas.....	66
2.5.- Cálculos.....	66
3.- Unión a albúmina bovina.....	68
3.1.- Procedimiento.....	68
3.2.- Condiciones cromatográficas.....	69
3.3.- Cálculos.....	70
Resultados y discusión.....	71
1.- Lipofilicidad.....	71
2.- Cinéticas de hidrólisis.....	73
3.- Unión a la albúmina.....	74
Conclusiones.....	81



CAPITULO 5.- Estudios de biodisponibilidad en ratas de furosemida y dos de sus prodrogas

Introducción.....	82
Parte experimental.....	83
1.- Estudios de biodisponibilidad.....	83
2.- Estudio del perfil plasmático luego de la administración oral de Prodroga P1.....	84
3.- Cálculos y estadística.....	85
Resultados y discusión.....	86
Conclusiones.....	95

CAPITULO 6.- Estudio de biodisponibilidad de la prodroga P1 versus furosemida en humanos

Introducción.....	96
Parte experimental.....	97
1.- Protocolo del estudio.....	97
2.- Técnica analítica.....	98
2.1.- Procesamiento de las muestras.....	98
2.2.- Condiciones cromatográficas.....	99
2.3.- Tratamiento de datos.....	99
Resultados y discusión.....	101
Ensayos complementarios.....	111
Conclusiones.....	115

CAPITULO 7.- Estudio del efecto farmacológico tras la administración de Prodroga P1 y de Furosemida

Introducción.....	116
Estimación del perfil plasmático a partir de la velocidad de excreción urinaria de Furosemida.....	117
Medición del efecto salurético.....	118
Resultados.....	119
Discusión y conclusiones.....	119

CAPITULO 8.- Conclusiones..... 141

CAPITULO 9.- Bibliografía..... 147