



## TEMA 6.

Procesos metabólicos en los fármacos: otras metodologías disponibles en el descubrimiento de nuevos fármacos.

# EJERCICIOS CON SOLUCIONES

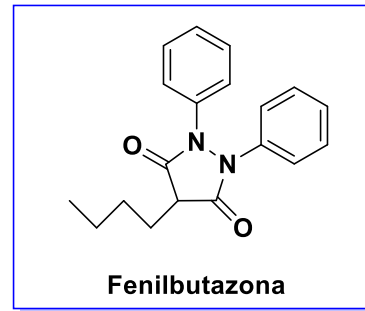
## QFUNO



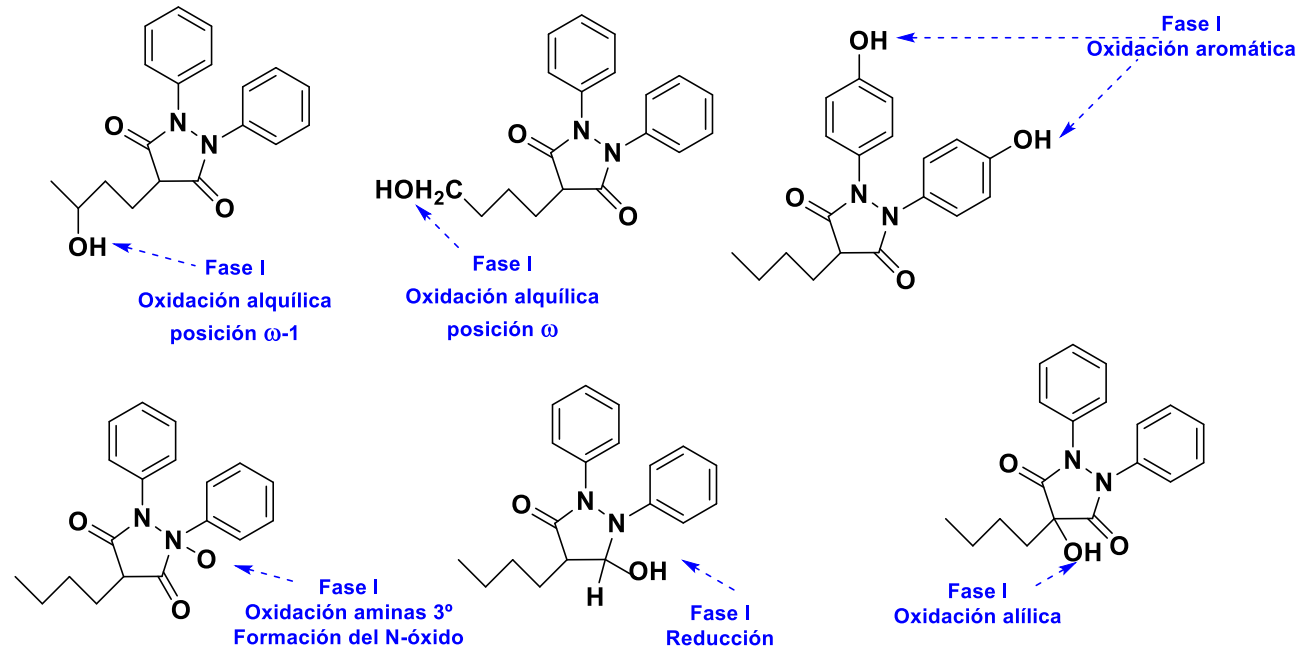
1.- De los siguientes fármacos que se muestran a continuación, dibujar algunos de los metabolitos más frecuentes, indicando el proceso metabólico y la fase:

a)

FÁRMACO



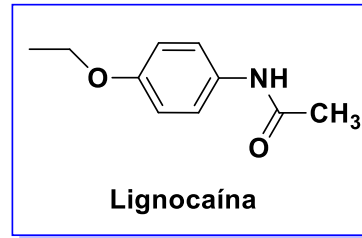
METABOLITOS



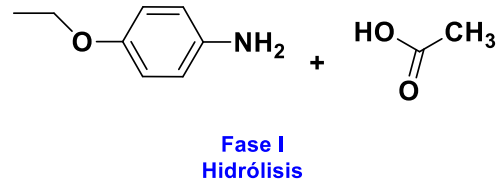
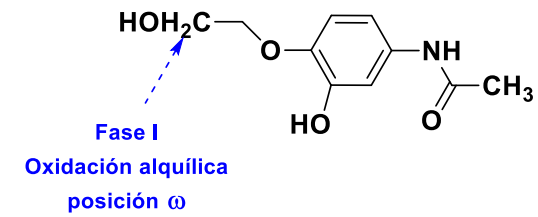
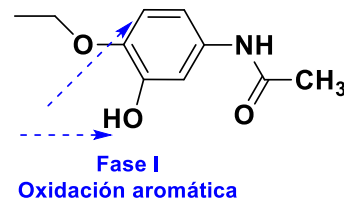
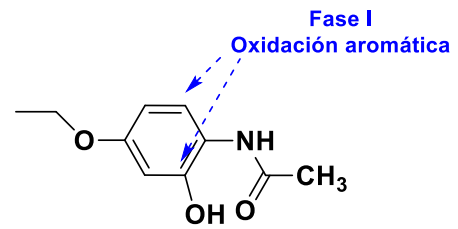


1.-b.

### FÁRMACO



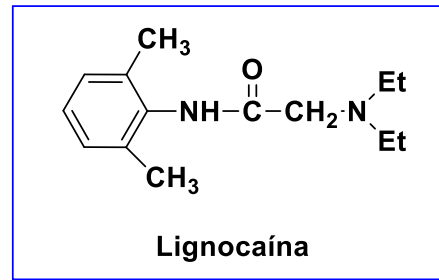
### METABOLITOS





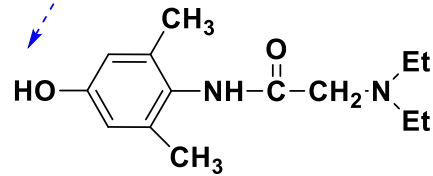
1.-c.

### FÁRMACO

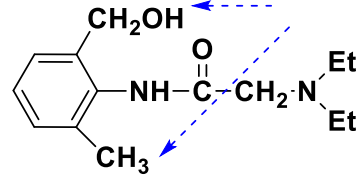


### METABOLITOS

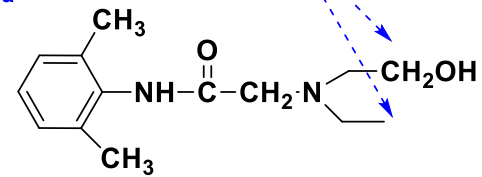
Fase I  
Oxidación aromática



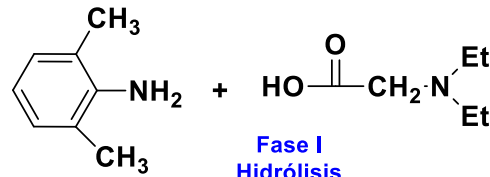
Fase I  
Oxidación bencílica



Fase I  
Oxidación alquílica  
posición ω



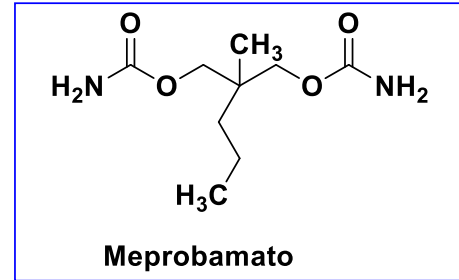
Fase I  
Hidrólisis



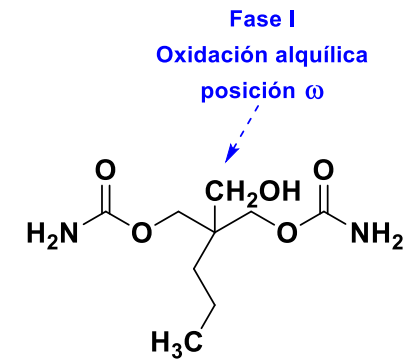
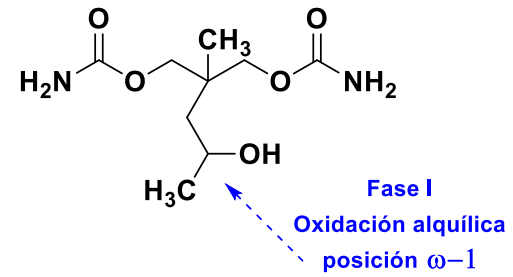
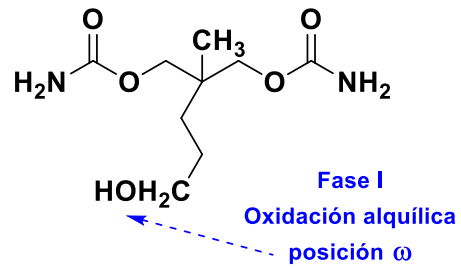


1.-d.

### FÁRMACO

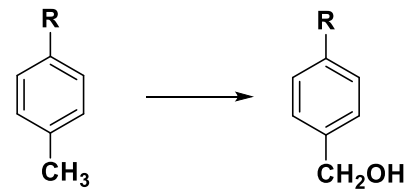


### METABOLITOS





2.- Completa el siguiente cuadro correspondiente a diversos procesos metabólicos:

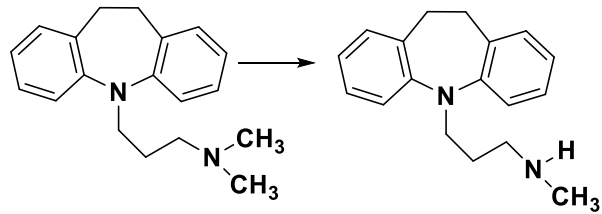


Fase

Proceso metabólico

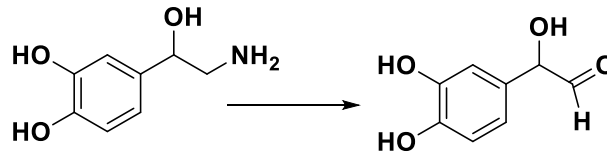
I

Oxidación bencílica



I

N-desalquilación



I

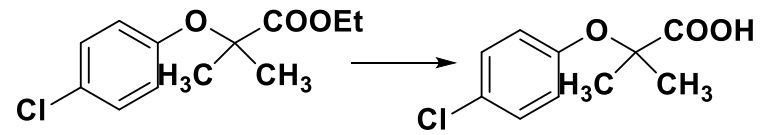
Oxidación  
Desaminación oxidativa  
por acción de la MAO



## 2.- Continuación

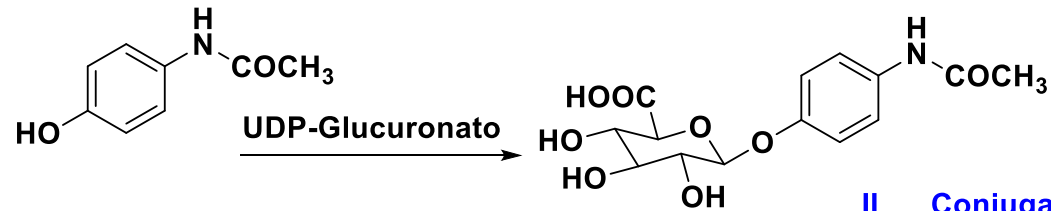
Fase

Proceso metabólico



I

Hidrólisis de ésteres



II

Conjugación con ácido glucurónico



**3.- Señala como verdadera o falsa cada una de las siguientes afirmaciones. Pon las falsas de manera correcta:**

- Los profármacos son aquellos fármacos que se administran en una forma activa capaz de experimentar una inactivación metabólica predecible y controlada.

**Falso- Los profármacos, son fármacos inactivos en sí mismos que dan lugar a un metabolito responsable de la actividad. La definición que aparece en el texto corresponde a fármaco blando.**

- Los procesos metabólicos de Fase I, reciben también el nombre de conjugaciones. Pueden tener lugar con diversos compuestos endógenos, tales como el ácido glucurónico, el sulfato, el glutathione o ciertos aminoácidos entre otros.

**Falso. En las reacciones enzimáticas de Fase I se crean grupos polares a través de reacciones enzimáticas de oxidación, reducción o hidrólisis. La definición que aparece en el texto, se corresponde con las reacciones metabólicas en Fase II.**





### 3.- Continuación

- Las reacciones de transformación metabólica de fármacos se clasifican, generalmente en dos fases. En la fase I, los fármacos se combinan con moléculas endógenas para dar compuestos menos polares, más lipófilos y en consecuencia más fácilmente excretables. En la fase II, se produce la transformación o funcionalización del fármaco, mediante reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis que alteran los grupos de la molécula o crean otros nuevos, transformando las moléculas en otras menos polares.

**Falso.** La definición que da de las reacciones de Fase I, se corresponde con las reacciones metabólicas en Fase II, pero los compuestos que se forman son más hidrosolubles, no más lipófilos, al ser más polares se eliminan mejor por vía renal. La segunda definición correspondería a las reacciones metabólicas de Fase I, pero las moléculas se transforman en otras más polares

- La sustitución del grupo éster por un grupo amida en el anestésico local benzocaina, aumenta la velocidad del metabolismo por hidrólisis, lo que da lugar a una acción más prolongada.

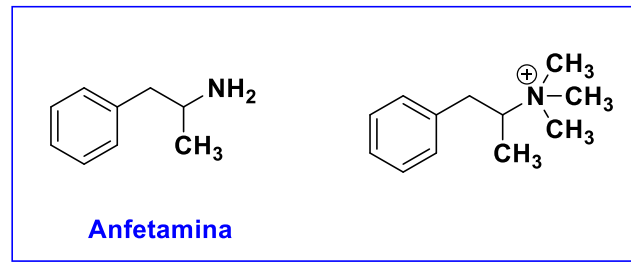
**Falso.** Las amidas se metabolizan más lentamente, en este caso su acción sí será más prolongada.



### 3.- Continuación:

- La sustitución del grupo amino, por el grupo trimetilamonio (una sal de amonio cuaternario) en la anfetamina, un estimulante del SNC, facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica.

**Falso.** Al ser un grupo más polar, no atravesará la BHE y por tanto no tendrá efectos centrales.



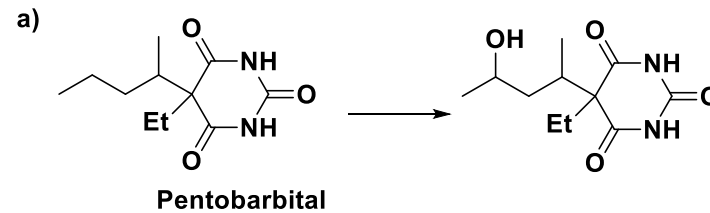
- Se denominan antimetabolitos, aquellos fármacos cuya actividad está condicionada por procesos metabólicos, de tal manera que sean fármacos inactivos en sí mismos (fármacos blandos) o bien se administran en forma activa capaz de experimentar una desactivación predecible y controlada (profármacos).

**Falso.** Un antimetabolito es una sustancia que reemplaza, inhibe o compite con un metabolito específico.

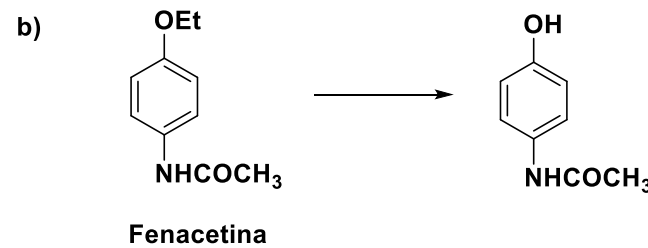




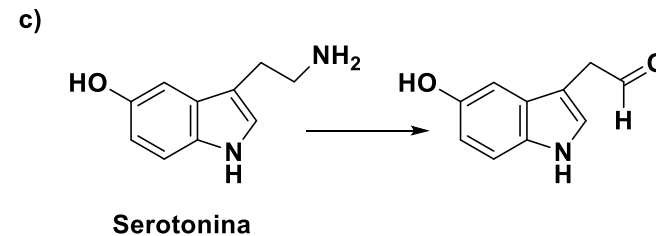
4.- ¿Qué tipo de transformación metabólica tiene lugar en las siguientes reacciones?  
Indica si es de Fase I o de Fase II.



Reacción metabólica en Fase I  
Oxidación alquímica en  
posición  $\omega$ -1



Reacción metabólica en Fase I  
Oxidación  
O-desalquilación



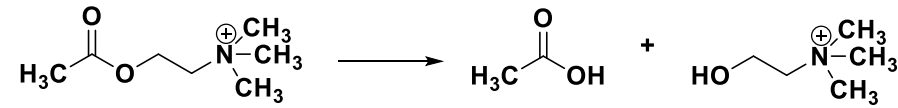
Reacción metabólica en Fase I  
Oxidación  
Desaminación oxidativa  
por acción de la MAO



#### 4.- Continuación

¿Qué tipo de transformación metabólica tiene lugar en las siguientes reacciones? Indica si es de Fase I o de Fase II.

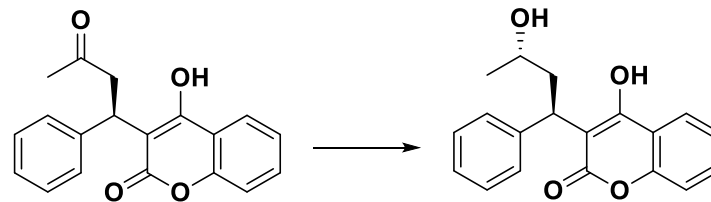
d)



Acetilcolina

Reacción metabólica en Fase I  
Hidrólisis de ésteres

e)

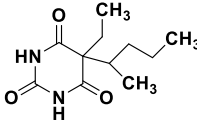
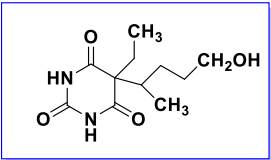
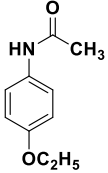
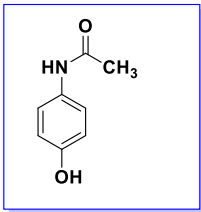
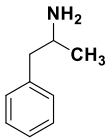
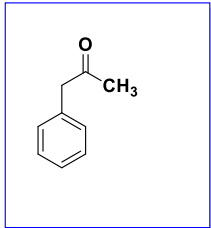
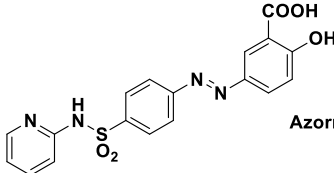
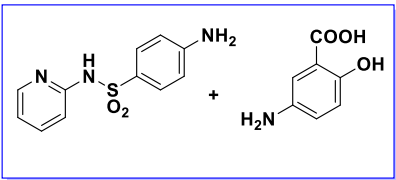


Warfarina

Reacción metabólica en Fase I  
Reducción

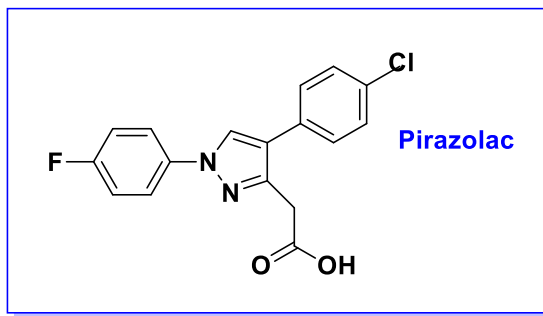


5.- Predice el metabolito resultante de los siguientes fármacos de acuerdo con el proceso metabólico que se indica:

Sustrato	Transformación metabólica	Metabolito
a)  Pentobarbital	Oxidación de la cadena lateral	
b)  Fenacetina	O-desalquilación	
c)  Anfetamina	Desaminación oxidativa	
d)  Azorreducción		



6.- El **pirazolac** es un fármaco inhibidor de la ciclooxigenasa con utilidad terapéutica como antiinflamatorioa. Sabiendo que el valor de log P para este fármaco es de 3,8. ¿Cumple las reglas de Lipinski? Razonar la respuesta.



**RESPUESTA:**

La fórmula molecular es  $C_{17}H_{12}N_2O_2FCl$  y su masa molecular 330,5 que es menor que 500.

Log P= 3,8 < 5

Número de dadores de enlaces de H=1 < 5

Número de aceptores de enlace de H=4 < 10

Por tanto el pirazolac cumple las reglas de Lipinski, por lo que cabe esperar una buena absorción oral.



**7.-** Explique la forma en que ocurren las siguientes transformaciones metabólicas, detallando los pasos:

- a) Metilfenobarbital [ácido 1-metil-5-etil-5-fenilbarbitúrico] en el ácido 5-etil-5-(4-hidroxifenil)barbitúrico.
- b) 1-(*p*-tolil)-N-metil-2-propanamina en (4-(2-aminopropil)fenil)metanol.
- c) Adrenalina [1-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilaminoetanol] en 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-aminoetanol, y este en el ácido 2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2-hidroxiacético.
- d) Indometacina [ácido 2-(2-metil-5-metoxi-1-(*p*-clorobenzoil)-3-indolil)acético] en el 5-glucurónido del ácido 2-(2-metil-5-hidroxi-3-indolil)acético.



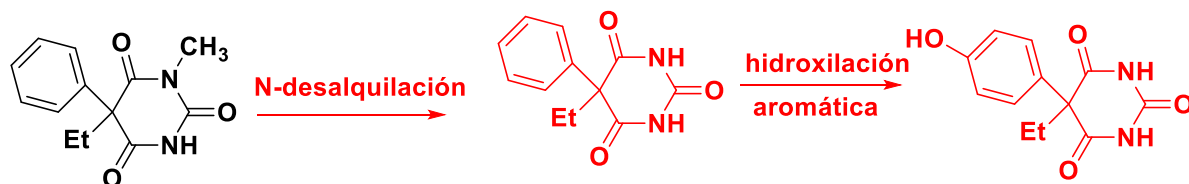
7.- Explique la forma en que ocurren las siguientes transformaciones metabólicas, detallando los pasos:

a) Metilfenobarbital [ácido 1-metil-5-etil-5-fenilbarbitúrico] en el ácido 5-etil-5-(4-hidroxifenil)barbitúrico.

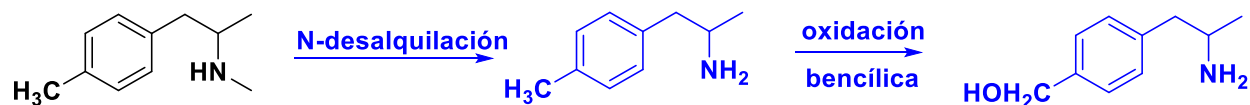
b) 1-(*p*-tolil)-*N*-metil-2-propanamina en (4-(2-aminopropil)fenil)metanol.

RESPUESTAS:

a)



b)



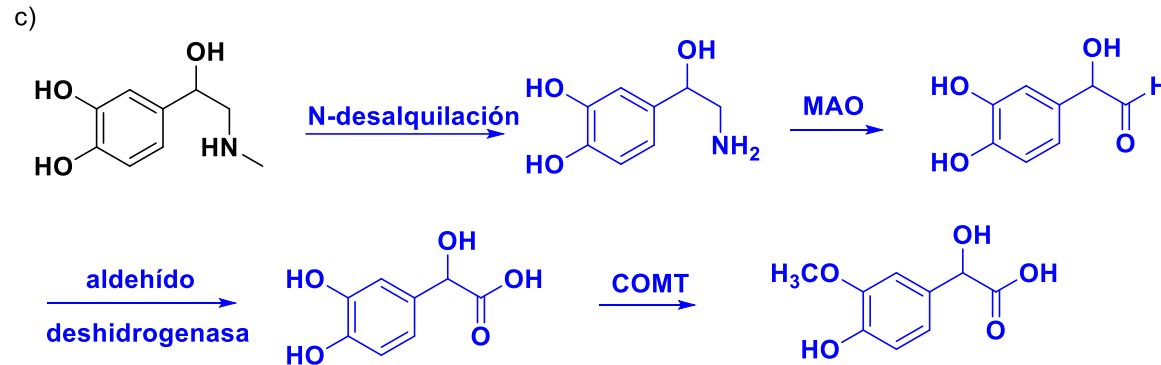




7.- Explique la forma en que ocurren las siguientes transformaciones metabólicas, detallando los pasos:

c) Adrenalina [1-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilaminoetanol] en 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-aminoetanol, y este en el ácido 2-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2-hidroxiacético.

RESPUESTAS:

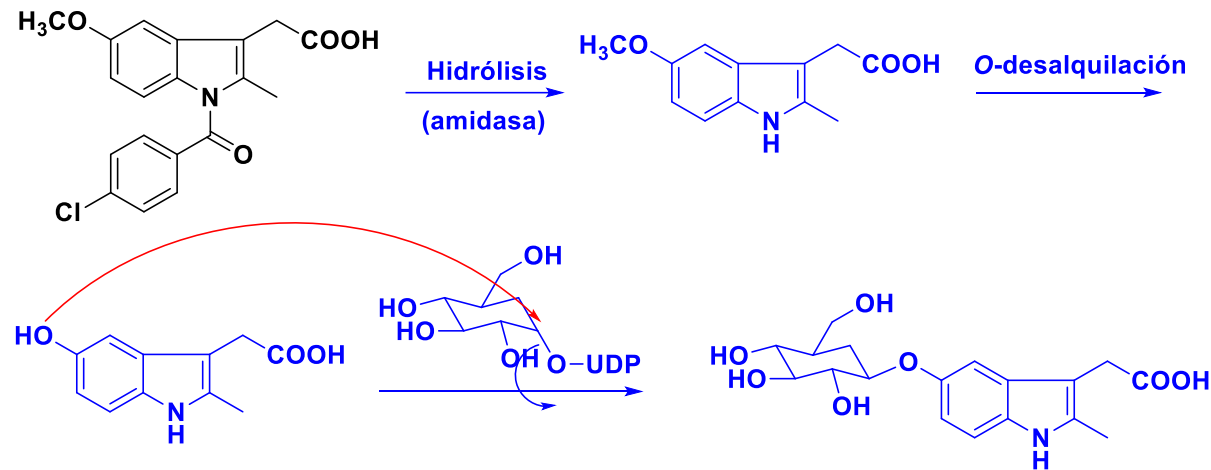




7.- Explique la forma en que ocurren las siguientes transformaciones metabólicas, detallando los pasos:

d) Indometacina [ácido 2-(2-metil-5-metoxi-1-(p-clorobenzoil)-3-indolil)acético] en el 5-glucurónido del ácido 2-(2-metil-5-hidroxi-3-indolil)acético.

**RESPUESTAS:**





1.- El índice eudísmico es un parámetro con interés farmacológico que expresa la relación entre: (FIR 2013)

1. Dos fármacos diasterómeros.
2. Dos fármacos bioisósteros.
3. Dos enantiómeros. (Correcta)
4. Un fármaco y un profármaco, análogo estructural.
5. Dos modificaciones estructurales, una hidrofílica y otra lipofílica, de un determinado fármaco.

2.- Un principio activo que se diseña para que se metabolice de una forma predecible y controlada, dando metabolitos inactivos y no tóxicos, es un: (FIR 2011)

1. Fármaco duro.
2. Profármaco.
3. Fármaco blando. (Correcta)
4. Bioprecursor.
5. Antimetabolito.

3.- Sobre cuál de los siguientes grupos funcionales puede tener lugar la reacción metabólica de fase II de conjugación con aminoácidos?: (FIR 2010)

1. Aminas primarias.
2. Compuestos fenólicos ionizados.
3. Alcoholes primarios.
4. Ácidos carboxílicos previa activación. (Correcta)
5. Amidas primarias.

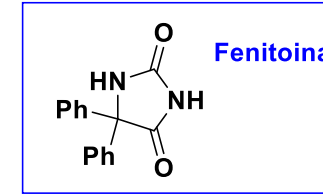


4.- Cual de las siguientes reacciones del metabolismo de fármacos corresponde a la fase II?: (FIR 2010)

1. Oxidacion de alcoholes.
2. Hidrolisis de nitrilos.
3. **Conjugacion con glutation. (Correcta)**
4. Reduccion de nitrocompuestos.
5. Desaminacion oxidativa.

5.- Que transformacion metabolica sobre la fenitoina (difenilhidantoina) genera un estereocentro en la molecula?: (FIR 2010)

1. Hidroxilacion del nitrogeno de imida.
2. Oxidacion del nitrogeno de amida.
3. Hidrolisis del heterociclo nitrogenado.
4. **Hidroxilacion en 4 de un anillo aromatico. (Correcta)**
5. Hidroxilacion en 4 de los dos anillos aromaticos.



6.- Cual de las siguientes reacciones del metabolismo de farmacos corresponde a la fase I?: (FIR 2009)

1. Metilacion.
2. **Desalquilacion de aminos. (Correcta)**
3. Acetilacion.
4. Formacion de glucuronidos.
5. Conjugacion con aminoacidos.

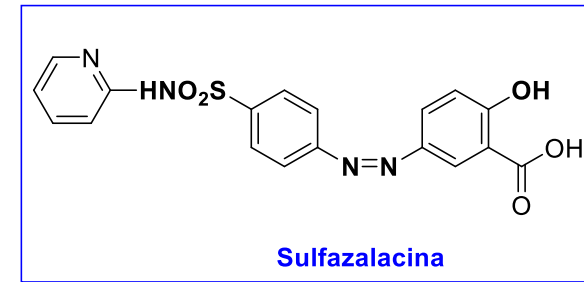


7.- El relajante muscular suxetonio (succinilcolina), que se diseñó a partir del decametonio por sustitución de dos grupos etileno por dos funciones éster, susceptibles de un metabolismo hidrolítico, es un: (FIR 2013)

1. Profármaco.
2. Fármaco duro.
3. Fármaco apolar.
4. Fármaco quirál.
5. **Fármaco blando. (Correcta)**

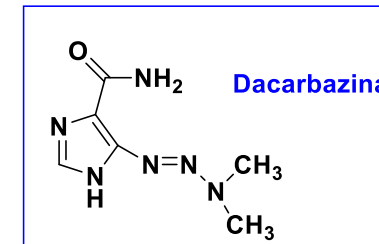
8. La sulfasalazina se utiliza para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Es un profármaco del ácido 5- aminosalicílico que se activa por un proceso de:

1. Hidrólisis de un éster
2. Hidrólisis de una amida.
3. Desalquilación oxidativa.
4. **Ruptura reductora del azoderivado. (Correcta)**
5. Hidroxilación aromática.



9. ¿Cuál es la especie reactiva que se forma durante el proceso de bioactivación del fármaco antitumoral dacarbazina (derivado de triazenoimidazol)

1. Radical hidroxilo.
2. Cation aziridinio.
3. **Cation metildiazonio. (Correcta)**
4. Un grupo imino





10. ¿De qué naturaleza es el metabolito electrófilo formado por metabolismo oxidativo de la aflatoxina B<sub>1</sub>, qué es responsable de su hepatotoxicidad? (FIR 2020?)

- a) Imina
- b) Cetona  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada.
- c) Hemiacetal.
- d) **Epóxido (Correcta)**

11.- Un compuesto inactivo, que necesita ser activado por procesos metabólicos para tener efecto terapéutico, se denomina: (FIR 2023)

- 1- Fármaco huérfano.
- 2- Fármaco bioequivalente.
- 3. **Profármaco. (Correcta)**
- 4- Antimetabolito.

12.- La conjugación con aminoácidos es una reacción metabólica en fase II. Sobre cuál de los siguientes grupos puede tener lugar la reacción? (FIR 2023)

- 1- **Ácidos carboxílicos activados con tioésteres (Correcta).**
- 2- Aminas primarias aromáticas.
- 3- Fenoles.
- 4- Hidroxilaminas aromáticas procedentes de la reducción del correspondiente nitroderivado

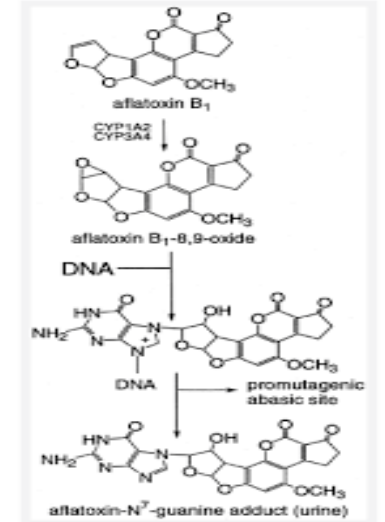


Figura 6. Formación aducto aflatoxina-DNA y compuesto utilizado como biomarcador de exposición en aves.  
Fuente: Referencia 14.



13.- La siguiente estructura corresponde al antitumoral Mitomicina C. ¿Cuál es el paso inicial del proceso de activación de la mitomicina C que la convierte en agente alquilante? (FIR 2023)

- 1- Apertura del anillo de aziridina.
- 2- Hidrólisis del carbamato.
- 3- Formación de una enamina por pérdida de metanol.
- 4- Reducción del anillo de quinona. (Correcta)

