



## **Análisis por modelaje molecular del metoprolol y sus metabolitos**

**Giuseppe Lubes\***

Departamento de Química. Universidad Simón Bolívar (USB).  
Apartado 89.000. Caracas 1080A. Venezuela.

(\*) [giuseppelubes@gmail.com](mailto:giuseppelubes@gmail.com)

**Recibido:** 24/09/2009

**Revisado:** 09/11/2009

**Aceptado:** 07/12/2009

### **Resumen:**

Se conoce desde hace algunos años acerca de la presencia de fármacos excretados por los humanos en aguas residuales y con posibles efectos toxicológicos. Recientemente se está trabajando en tecnologías que permitan la degradación de estos fármacos y lograr un tratamiento efectivo de las aguas residuales para que puedan ser devueltas al medio ambiente. Nuestro interés en este estudio es conocer algunos parámetros moleculares del metoprolol, una de las drogas más administrada para diversos tratamientos cardiológicos, y de los principales metabolitos generados en el cuerpo humano. Se calcularon propiedades electrónicas y moleculares empleando el método semi-empírico PM3, incluyendo mapa de potencial electrostático, energías LUMO-HOMO, momentos dipolares, calores de formación, LogP, ClogP, CMR y tPSA.

**Palabras clave:** Metoprolol; PM3; modelaje molecular; metabolitos.

### **Abstract**

It has been known for some years about the presence of drugs excreted by humans in wastewater and its possible toxicological effects. Recently researchers are working on technologies that allow the degradation of these drugs and achieve an effective treatment of wastewater to be returned to the environment. Our interest in this study was to identify some molecular parameters of metoprolol, which is one of the most administered drugs for various cardiological treatments, and their major metabolites generated in the human body. Molecular and electronics properties were calculated using the semi-empirical PM3 calculations to conformations geometrically optimized, including map of electrostatic potential, HOMO-LUMO energies, dipole moments, heats of formation, LogP, ClogP, CMR and tPSA.

**Keywords:** Metoprolol; PM3; molecular modelling; metabolites.

### **Introducción**

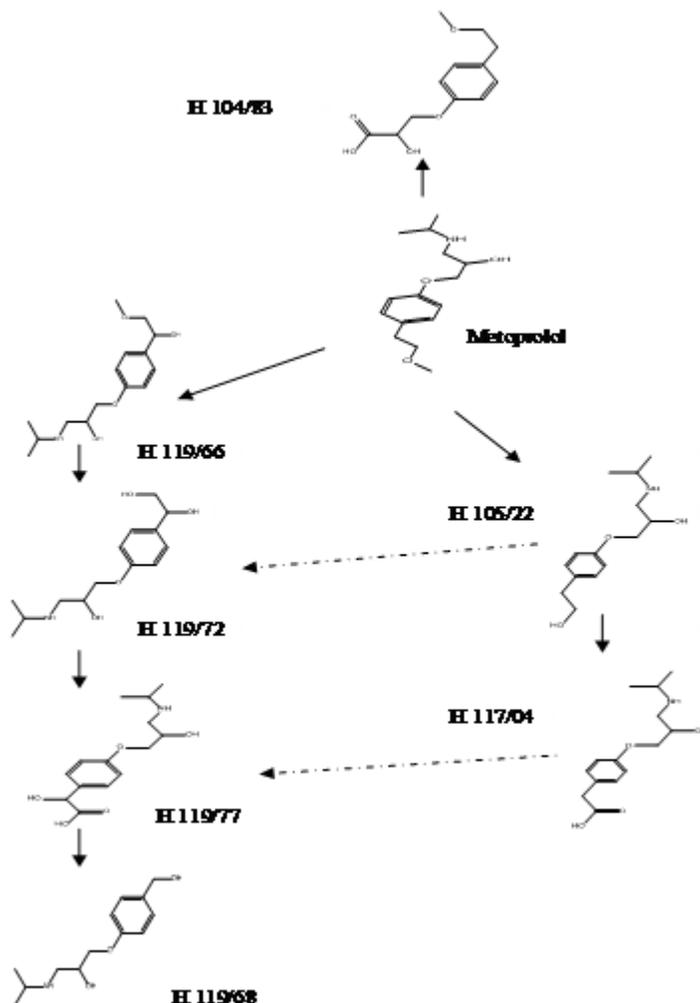
El metoprolol pertenece al grupo de medicamentos llamados bloqueadores beta. Se usa para tratar la presión arterial alta (hipertensión). También se usa para aliviar la angina (dolor de pecho) y para prevenir que se presenten más ataques al corazón en aquellos pacientes que hayan padecido anteriormente uno de estos ataques<sup>1</sup>. También se puede usar para otras condiciones según lo determine el médico. En el 2004 solamente en Alemania fueron vendidas alrededor de 98,1 toneladas de metoprolol, siendo una de las drogas de éste tipo más administradas a nivel mundial después del propranolol<sup>2</sup>.

La droga funciona esencialmente mediante el bloqueo de los receptores beta-1 utilizando un bloqueador adrenérgico, lo que tiene el efecto de ralentizar el ritmo

cardíaco sinusal. También reduce la fuerza de contracción del músculo cardíaco y, por ende, la demanda de oxígeno<sup>3</sup>.

El metoprolol se absorbe casi por completo por la vía oral, pero su biodisponibilidad es relativamente baja debido a su metabolismo de primer paso. Este fármaco se metaboliza por acción del sistema de la monooxigenasa hepática antes de llegar a la sangre. Su vida media es corta (de 3 a 4 horas), por lo que deben ser administrados dos veces al día para lograr un efecto sostenido<sup>4</sup>.

Años atrás, Arfwidsson *et al.* (1976) realizaron estudios en ratas para determinar las rutas metabólicas del metoprolol. En la figura 1 las líneas continuas representan a los productos establecidos en vivo, mientras que las punteadas son las posibles rutas alternas<sup>5</sup>.



**Figura 1:** Metabolismo de metoprolol establecido por Arfwidsson *et al.* en ratas en el año de 1976<sup>5</sup>.

Por otro lado, desde 1980 se ha estado reportando la presencia de fármacos en ambientes acuáticos<sup>6</sup>. De hecho, en estudios recientes de aguas residuales han considerado al metoprolol como un fármaco con relevancia ambiental debido a su potencial toxicológico<sup>7-12</sup>. Obviamente las plantas de tratamientos actuales de aguas residuales no tienen la capacidad de eliminar o convertir estos desechos. Sin embargo, otros estudios han demostrado que el tratamiento de aguas residuales con ozono es un eficaz método para la oxidación del metoprolol, el cual permite que las aguas tratadas por esta técnica puedan ser devueltas al medio ambiente<sup>13</sup>.

En este estudio, se llevó a cabo el análisis por modelaje molecular usando el programa HyperChem V.8.03<sup>14</sup> y ChemBioOffice<sup>15</sup> ultra para investigar la estabilidad relativa del metoprolol y de sus principales metabolitos. Las estructuras de dichos metabolitos son mostradas en la figura 1 y su nomenclatura es adaptada de la reportada por Arfwidsson<sup>5</sup>.

### Parte experimental

El conjunto de compuestos estudiados incluye al fármaco llamado metoprolol  $\{(\pm)\text{-1-(isopropilamino)-3-[p-(2\text{-metoxietil})\text{fenoxi}]\text{-2-propanol}}\}$  y los principales metabolitos generados en el organismo (figura 1). Las estructuras moleculares se generaron mediante un protocolo de dinámica molecular y minimización (simulated annealing), a 300 °K por 10 ps., empleando el campo de fuerza MM+ y finalmente optimizadas hasta un gradiente menor o igual a 0,01 Kcal./Å mol empleando el algoritmo de Polak-Riviere de gradientes conjugados. Las conformaciones de menor energía fueron empleadas en el análisis conformacional. Se realizaron cálculos semi-empíricos en estas estructuras empleando el Hamiltoniano semi-empírico PM3 implementado en HyperChem v.8.03<sup>14</sup>. Las propiedades moleculares calculadas incluyen mapas de potencial electrostático, energías HOMO-LUMO,  $\Delta E$  LUMO-HOMO, momentos dipolares, y calores de formación de las moléculas. El coeficiente de

partición octanol-agua (LogP), ClogP, refractividad molar (CMR) y el área topológica de la superficie polar (tPSA) fueron obtenidos por medio del programa ChemBioOffice ultra<sup>15</sup>.

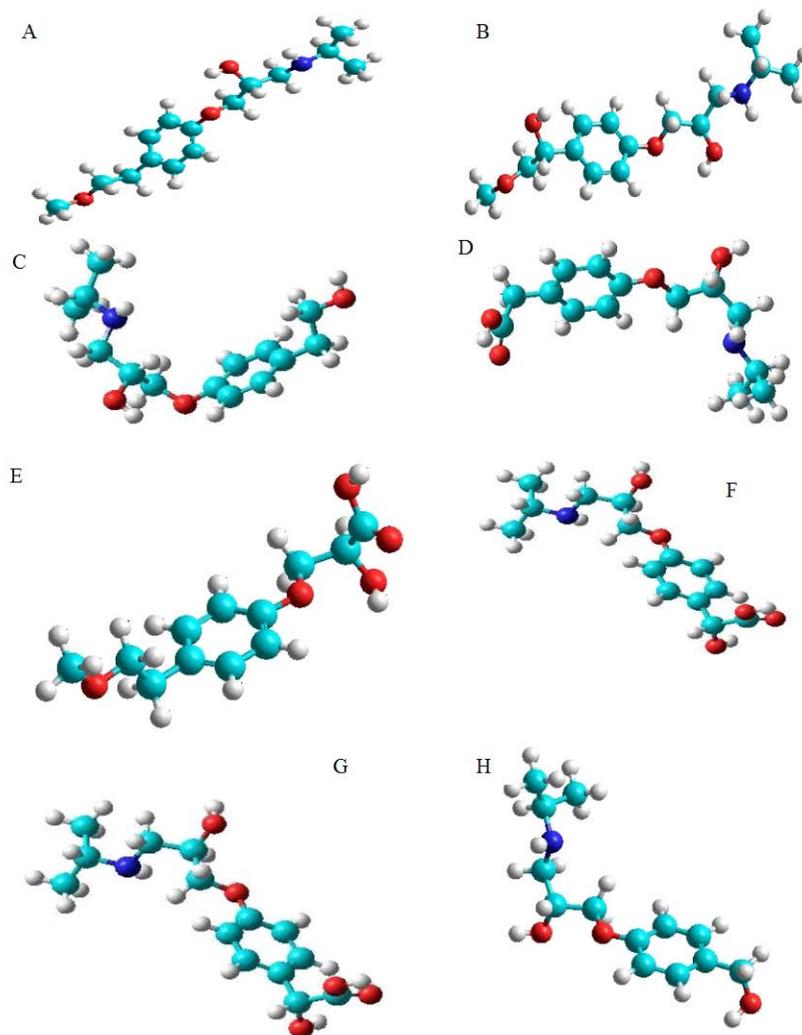
### Resultados y discusión

Las estructuras optimizadas del metoprolol y cada uno de sus posibles metabolitos son mostradas en la figura 2 mientras que, los resultados de los cálculos de las propiedades moleculares se muestran en la Tabla 1. Como podemos apreciar, el valor del CMR varía de 6,11 a 7,84; los valores de los coeficientes de partición octanol-agua (LogP) y ClogP varían de 0,5 a 2,18 y de -2,33 a 1,15 respectivamente, siendo el metoprolol el del valor más alto. Mientras que, los valores del área topológica de la superficie polar (tPSA) varía de 50,72 a 99,02 Å<sup>2</sup>, siendo nuevamente el metoprolol el que tiene los valores más bajos, esto es debido a que el metoprolol es la molécula

con menor número de grupos funcionales polares, en específico, grupos OH. Los momentos dipolares de las moléculas varían de 0,67 a 4,64 siendo el compuesto H119/77 el metabolito más polar entre todos ellos, y cuya polaridad le permite interactuar con sus alrededores, especialmente con otras moléculas polares como el agua dentro de los organismos.

El  $\Delta E$  LUMO-HOMO varía de 9,20 a 9,42 eV, en donde el valor más bajo pertenece al metoprolol. Sin embargo, estas diferencias de energías LUMO-HOMO son muy parecidas entre sí, lo que es un indicio de que todos los compuestos poseen labilidades cinéticas prácticamente similares.

De la estructura optimizada del metoprolol podemos obtener información de las longitudes de los enlaces y de los ángulos de los enlaces entre los átomos que la conforman. Estos parámetros son mostrados en la Tabla 2.



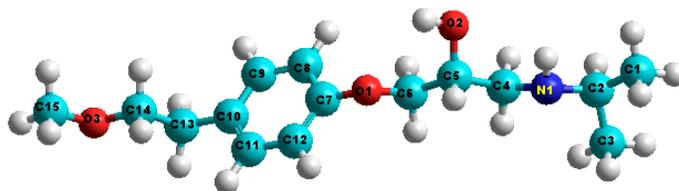
**Figura 2:** Estructuras optimizadas de: (A) metoprolol; (B) 119/66; (C) 105/22 ; (D) 117/04; (E) 104/83; (F) 119/72; (G) 119/77; (H)119/68.

**Tabla 1.** Parámetros moleculares y propiedades QSAR del metoprolol y sus metabolitos.

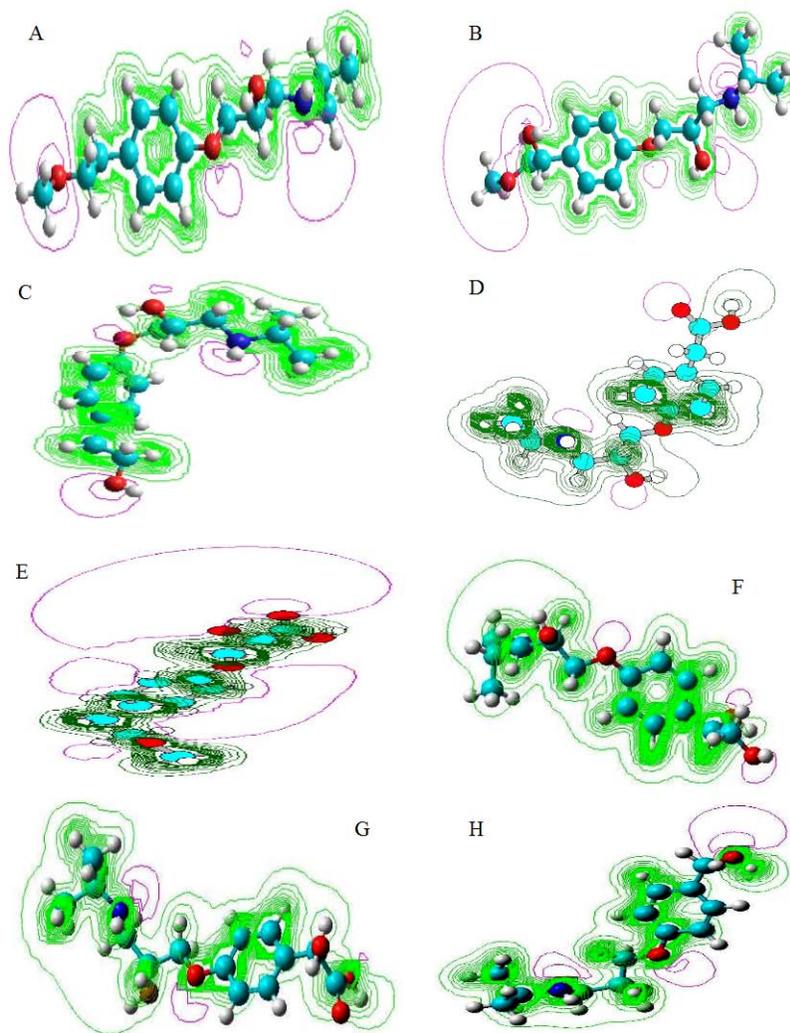
Molécula	$\Delta H_f^a$ (Kcal mol <sup>-1</sup> )	Momento dipolar <sup>a</sup> (Debye)	HOMO <sup>a</sup> (eV)	LUMO <sup>a</sup> (eV)	LUMO-HOMO <sup>a</sup> (eV)	logP <sup>b</sup>	ClogP <sup>b</sup>	tPSA <sup>b</sup> (Å <sup>2</sup> )	CMR <sup>b</sup>	Masa molecular <sup>b</sup> (g/mol)
Metoprolol	-119,98	0,809	-9,17	0,03	9,20	2,18	1,35	50,72	7,69	267,369
H104/83	-194,94	2,688	-9,24	0,13	9,37	0,88	0,38	75,99	6,11	240,550
H105/22	-124,84	2,62	-9,32	0,10	9,42	1,36	0,77	61,72	7,27	253,342
H117/04	-166,39	3,20	-9,04	0,22	9,26	1,15	-1,42	78,79	7,26	267,325
H119/66	-157,96	0,67	-9,20	-0,12	9,32	0,9	0,26	70,95	7,84	283,368
H119/72	-161,27	2,38	-8,90	0,45	9,35	0,54	-0,36	81,95	7,38	269,341
H119/77	-207,25	4,64	-9,24	0,04	9,28	0,5	-2,33	99,02	7,41	283,324
H119/68	-118,61	4,19	-9,04	0,29	9,33	1,08	0,54	61,72	6,76	239,315

<sup>a</sup> Hyperchem V 8.03, Hypercube, Inc., 1115 4th St, Gainesville, FL, 32601<sup>14</sup>.

<sup>b</sup> ChemBioOffice, CambridgeSoft, 2008<sup>15</sup>.

**Tabla 2.** Longitudes de los enlaces (Å), y Ángulos de enlaces obtenidos por cálculos computacionales empleando el modelo semi-empírico PM3 implementado por HyperChem v.8.03<sup>14</sup>.

Enlace	Ángulos calculados	Ángulos experimentales <sup>16</sup>
C8-C7-C12	120,92°	119,60°
C12-C7-O1	117,29°	124,49°
C8-C7-O1	121,59°	115,91°
C7-O1-C6	113,56°	117,10°
C4-N1-C2	113,25°	116,31°
C15-O3-C14	113,53°	112,98°
C9-C10-C13	120,26°	117,41°
C9-C10-C11	119,73°	122,18°
C13-C10-C11	120,00°	120,40°
N1-C2-C1	110,32°	110,72°
N1-C2-C3	109,49°	107,72°
Distancia (Å) calculadas		Distancia (Å) experimentales <sup>16</sup>
C2-N1	1,499	1,509
N1-C4	1,484	1,491
C4-C5	1,540	1,525
C5-O2	1,416	1,421
C5-C6	1,546	1,524



**Figura 3:** Potencial electrostático total en 2D de: (A) metoprolol; (B) 119/66; (C) 105/22 ; (D) 117/04; (E) 104/83; (F) 119/72; (G) 119/77; (H)119/68.

Como podemos ver las longitudes de enlace entre C-N, C-C y C-O son las típicas longitudes para estos tipos de enlace, y, como es de esperarse, aquellos carbonos unidos a los oxígenos presentan distancias de enlaces C-C mayores por la influencia que ejerce el oxígeno como grupo atrayente de densidad electrónica. Adicionalmente, podemos observar como estos valores son muy parecidos a los resultados obtenidos por cristalografía de rayos X<sup>16</sup>.

Otro hecho que podemos observar en la Tabla 1, es que todos los metabolitos poseen entalpías de formación más negativas que el mismo metoprolol, sugiriendo que este fármaco puede ser degradado fácilmente en cualquiera de estos compuestos ya que son más estables termodinámicamente. Este proceso de metabolización es llevado a cabo por el CYP2D6, una enzima del citocromo P450, que cataliza más del 65 % de los fármacos comúnmente empleados, incluyendo: antidepresivos tricíclicos,

neurolépticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiarrítmicos, beta bloqueadores, opiáceos<sup>17</sup>. Se ha demostrado que existe además polimorfismo genético, es decir, hay individuos que metabolizan más rápidamente un fármaco que otros individuos<sup>18</sup>. En el caso del metoprolol, los metabolizadores pobres (MP) excretan significativamente menos  $\alpha$ -hidroximetoprolol (H119/66) que los metabolizadores extensivos (ME)<sup>18</sup>. Sin embargo, la hidroxilación alifática ocurre en solo un 10% en la metabolización de la droga, sugiriendo que otras rutas son las responsables de la alta concentración plasmática del metoprolol para los individuos denominados metabolizadores pobres<sup>19</sup>. Este hecho fue confirmado por Lennard (1985)<sup>20</sup> quien observó que el  $\alpha$ -hidroximetoprolol es el metabolito excretado en menor cantidad en la orina, y donde, la O-dealquilación es cuantitativamente la ruta más importante en la metabolización del metoprolol, seguida

por la oxidación del alcohol H105/22, al correspondiente ácido H117/04. También este mismo autor demostró que los individuos MP excretan significativa-mente menos H117/04 (45,5%) que los ME (57,6%) en 24 horas, pero la diferencia entre fenotipos es mucho más pequeña en el caso de  $\alpha$ -hidroximetoprolol<sup>20</sup>.

Para finalizar, también fue llevado a cabo el estudio del potencial electrostático total para cada uno de los compuestos (Figura 3), y en donde podemos apreciar contornos rosados que representan la concentración de carga negativa en las moléculas. Como es de esperarse la mayor concentración de esta carga está ubicada sobre los átomos de oxígeno y nitrógeno, indicando simplemente que éstas son las posiciones susceptibles a posibles ataques electrofílicos.

### Conclusiones

A modo de recapitulación se puede concluir que:

a) El metoprolol posee mayor entalpía de formación que el resto de los metabolitos estudiados. Además el LUMO-HOMO de todos los compuestos va de 9,20 a 9,42 eV, siendo el metoprolol el del valor más bajo. Sin embargo, estas diferencias de energías LUMO-HOMO son muy parecidas entre sí, lo que es un indicio de que todos los compuestos poseen prácticamente similares labilidades cinéticas.

b) El metoprolol posee los valores de coeficientes de partición octanol-agua (LogP) y ClogP más bajos debido a que es la molécula con menor número de grupos funcionales polares.

### Agradecimiento

Quiero agradecer a Valentina Villalobos del centro de ecología del IVIC por su apoyo brindado.

### Referencias

- Fang J, Semple H, Song J. Determination of metoprolol, and its four metabolites in dog plasma. **J. Chromatogr. B**, **809**, 9–14 (2004).
- Lemmer B. *Arzneiverordnungs: Report 2005*; Springer: Berlin, Germany, (2006).
- Carretero M. Angina estable. **OFFARM**, **27(10)**, 110-111 (2008).
- Champe P, Harvey R, Mycek R. Adrenergic antagonists. En: Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2 ed. Philadelphia: Lippincott, 73-78 (1997).
- Arfwidsson A, Borg K. O, Hoffmann K y Skanberg I. Metabolism of metoprolol in the rat in vitro and in vivo. **Xenobiot.**, **6**, 691-711 (1976).
- Song W, Cooper W, Mezyk S, Greaves J, Peake B. Free Radical Destruction of  $\beta$ -Blockers in Aqueous Solution. **Environ. Sci. Technol.**, **42 (4)**, 1256-1261 (2008).
- Larsen TA, Lienert J, Joss A, Siegrist H. How to avoid pharmaceuticals in the aquatic environment. **J. Biotechnol.**, **113**, 295–304 (2004).
- Westerhoff P, Yoon Y, Snyder S, Wert E. Fate of endocrinedisruptor, pharmaceutical, and personal care product Chemicals during simulated drinking water treatment processes. **Environ. Sci. Technol.**, **39**, 6649–6663 (2005).
- Huber MM, Canonica S, Park GY, Von Gunten U. Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes. **Environ. Sci. Technol.**, **37**, 1016–1024 (2003).
- Ohko Y, Iuchi K, Niwa C, Tatsuma T, Nakashima T, Iguchi T, Kubota Y, Fujishima, A. 17 $\beta$ -Estradiol degradation by TiO<sub>2</sub> photocatalysis as a means of reducing estrogenic activity. **Environ. Sci. Technol.**, **36**, 4175–4181 (2002).
- Perez-Estrada LA, Malato S, Gernjak W, Agueera A, Thurman E, Ferrer I, Fernandez-Alba A. R. Photo-fenton degradation of diclofenac: identification of main intermediates and degradation Pathway. **Environ. Sci. Technol.**, **39**, 8300–8306 (2005).
- Lam M, Young C J, Brain R, Johnson D, Hanson M, Wilson CJ, Richards S, Solomon K, Mabury SA. Aquatic persistence of eight pharmaceuticals in a microcosm study. **Environ. Toxicol. Chem.**, **23**, 1431–1440 (2004).
- Lienert J, Güdel K, Escher B. Screening Method for Ecotoxicological Hazard Assessment of 42 Pharmaceuticals Considering Human Metabolism and Excretory Routes. **Environ. Sci. Technol.**, **41 (12)**, 4471-4478 (2007).
- Hyperchem V 8.03, Hypercube, Inc., 1115 4th St, Gainesville, Fl, 32601.
- ChemBioOffice, CambridgeSoft, 2008.
- Bartolucci B, Bruni S, Coran A, Di Vaira M. {2-Hydroxy-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propyl}isopropyl ammonium hemisuccinate. **Acta Cryst.**, **E65**, 1364-1365 (2009).
- Alvarez M, Pérez B, Llerena A, Labacena M, García L, Rojo D. Estudio del polimorfismo de debrisoquina en una muestra de la población cubana. **Rev Cubana Farm.**, **39(1)**, 1 – 6 (2005).
- McGourty JC, Silas JH. Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism - population and family Studies. **Br. J. clin. Pharmacol.**, **20**, 555-566 (1985).
- Borg K, Carlsson E, Hoffman K, Johnsson T, Thorin H, Wallin B. Metabolism of metoprolol-(3H) in man, the dog and the rat. **Acta Pharmac. Tox.**, **36 (Suppl. V)**, 125-135 (1975).
- Lennard M. Quantitative analysis of metoprolol and three of its metabolites in urine and liver microsomes by high performance liquid chromatography. **J. Chromatogr.**, **342**, 199-205 (1985).