

METABOLIČKA STABILNOST LEKOVA

In vivo stabilnost

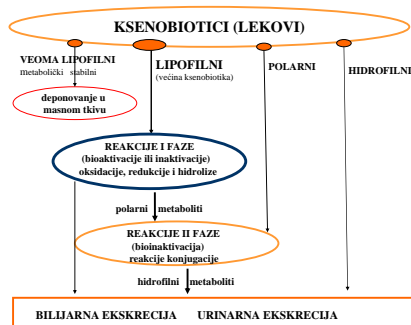
• METABOLIZAM (BIOTRANSFORMACIJA) LEKOVA

Višestepeni proces kojim se lek **enzimski katalizovanim reakcijama** prevodi u jedan ili više metabolita.

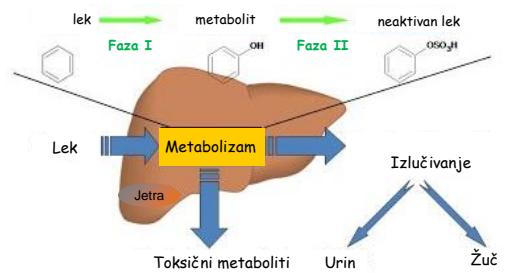
Cilj metabolizma lekova je stvaranje metabolita koji su različitih osobina od osobina polaznog leka:

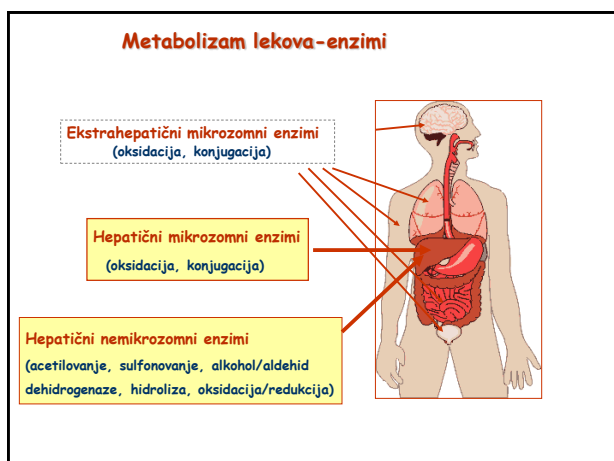
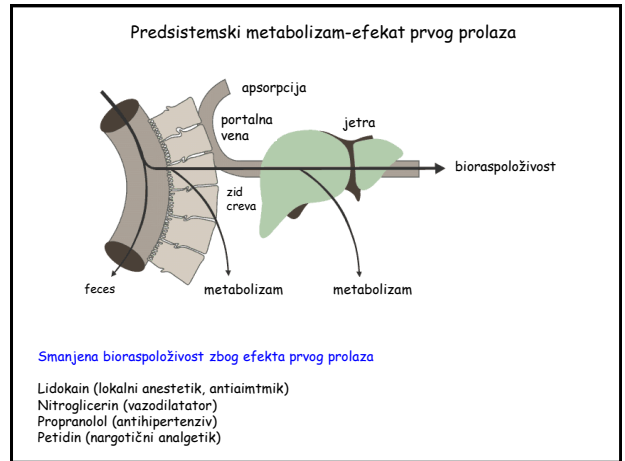
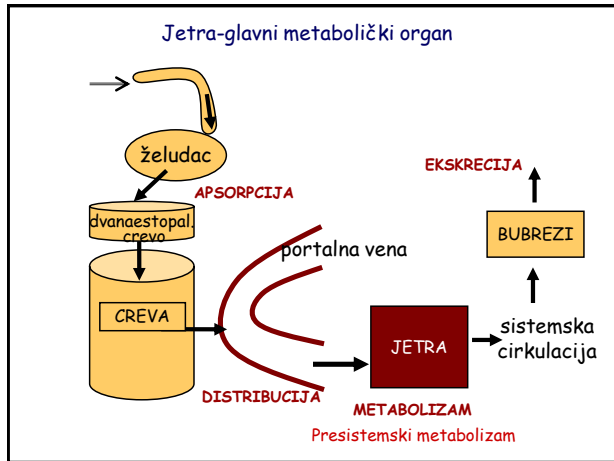
- polarnija
- hidrosolubilnija
- jonizovanija na fiziološkom pH
- manje vezani za proteine plazme i tkiva
- manje deponovana u mastima
- teško prolaze ćelijske membrane
- lakše se eliminišu

Reakcijama biotransformacije lek se transformiše iz oblika koji se lakše resorbuje u oblik koji se lakše eliminiše (izlučuje) iz organizma.



Metabolizam lekova





Citohrom P-450

Katalizuju reakcije u kojima se cepa molekularni kiseonik, tako da se jedan atom kiseonika uvodi u lek a od drugog nastaje molekul vode - **enzimi monooksigenaze**.

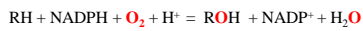
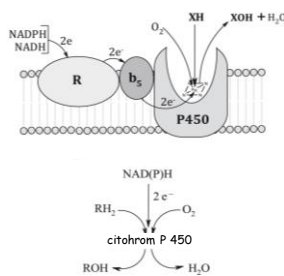
Najmanje 33 različita citohrom P-450 enzima, grupisana u 4 glavne familije: CYP1-CYP4

CYP nomenklatura
Familije - CYP + arapski broj, npr. (CYP1)
Subfamilija - npr. CYP1A
Subfamilija - ako postoji više subfamilija dodaje se još jedan arapski broj, npr. CYP1A2

Većina lekova se metaboliše pomoću pet CYP enzima: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2E1.

Mehanizam reakcije je identičan za sve enzime CYP450, bez obzira kojoj porodici pripadaju.

Osnovna reakcija koju katalizuju CYP450 enzimi je reakcija monoooksigenacije.

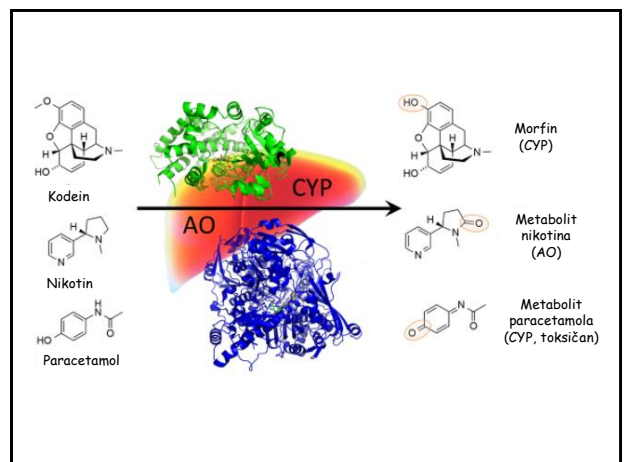
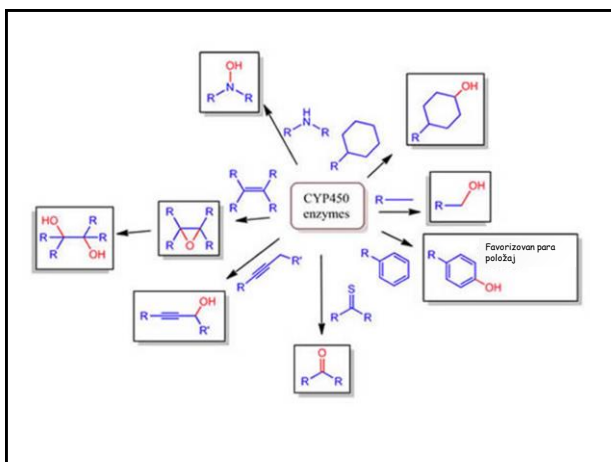


Pored CYP-450, druge monoooksigenaze od značaja su:

- *flavinmonoooksigenaze (FMO)*, prisutne u endoplazmatičnom retikulumu ćelija jetre;
- *monoamino oksidaze (MAO-A i MAO-B)*, enzimi u mitohondrijama, prvenstveno uključeni u metabolizam endogenih jedinjenja (deaminacija kateholamina),.

Drugi enzimi koji učestvuju u reakciji oksidacije lekova su:

- *alkohol dehidrogenaze (ADH)*, *aldehid dehidrogenaze (ALDH)* u citosolu jetre sisara i različitim ekstrahepatičnim tkivima;
- enzimi koji sadrže molibden, citosolne oksidoreduktaze: *aldehid-oksidaze (AO)*, *ksantin oksidoreduktaze (XOR)*, *karbonil-reduktaze (CBR)*, *peroksidaze (PO)*, *prostaglandin H sintaza (COX)* i dr.



Metabolizam (biotransformacija) lekova:

• REAKCIJE PRVE FAZE

(funkcionalizacija, tj. derivatizacija)

- Uvođenje novih polarnih FG (oksidacija /hidroksilacija)
 - Zamena postojećih FG (redukcija),
 - Demaskiranje postojećih polarnih grupa (hidroliza)

• REAKCIJE DRUGE FAZE

(konjugacija - reakcije detoksikacije)

- Dešavaju se na samom ili na njegovim metabolitima I faze

REAKCIJE I FAZE

osnovni mehanizmi:

OKSIDACIJA, REDUKCIJA I HIDROLIZA

- prva faza metabolizma lekova dešava se već u toku apsorpcije leka, najčešće pre nego što lek dospe u sistemsku cirkulaciju.

Citohrom P-450 (CYP) je glavni enzimski sistem za reakcije I faze

NE Cyt P 450:

monoaminoooksidaza (MAO), alkohol dehidrogenaza, ksantin oksidaza...

PREGLED NAJVAŽNIJIH METABOLIČKIH REAKCIJA I FAZE

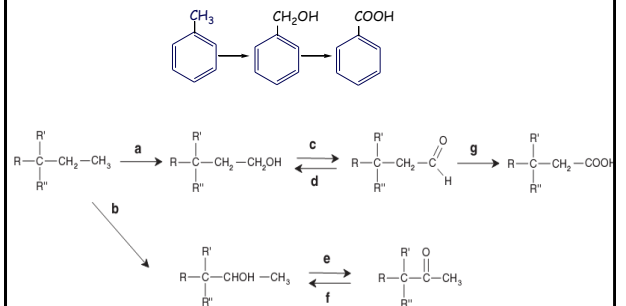
OKSIDACIJE

- oksidacija organskih molekula (sa C i H) izvor energije živih organizama
- oksidoreduktaze (NAD⁺, NADP⁺, FAD, FMN, koenzim Q)
- primarni alkoholi, aldehidi
- sekundarni alkoholi (alifatični i ciklični)

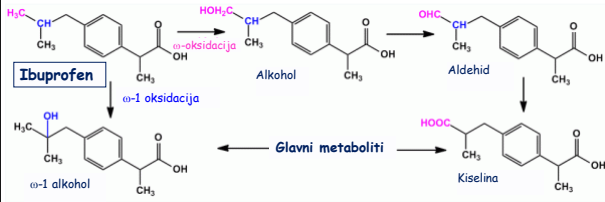
A) OKSIDACIJA C-H

- oksigenacija -CH₃ grupe (toluen - benzoeva kiselina)
- alifatični niz (ω i ω-1 hidroksilacija)
- oksigenacija zasićenih (npr. cikloheksan), nezasićenih i heterocikličnih prstenova
- oksigenacija (hidroksilacija) aromatičnih prstenova

Oksidacija C atoma (C-H)



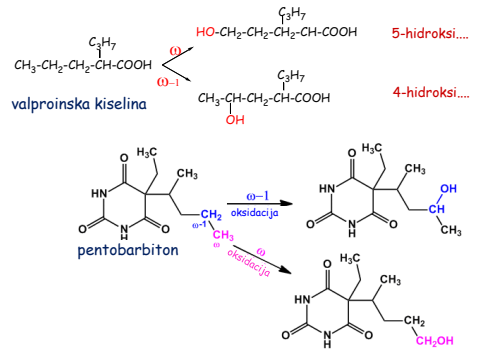
Oksidacija C atoma (C-H)



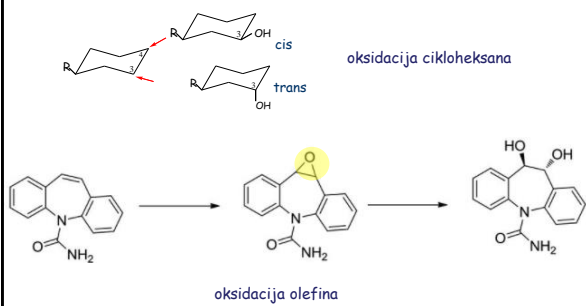
omega (ω)-hidroksilacija

Oksidacija C atoma (C-H)

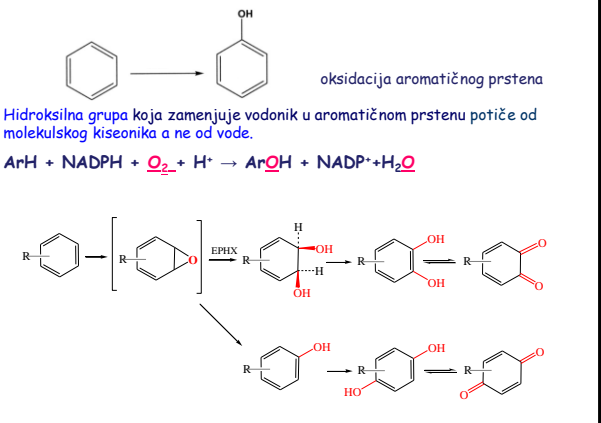
Primer: omega (ω)-hidroksilacija

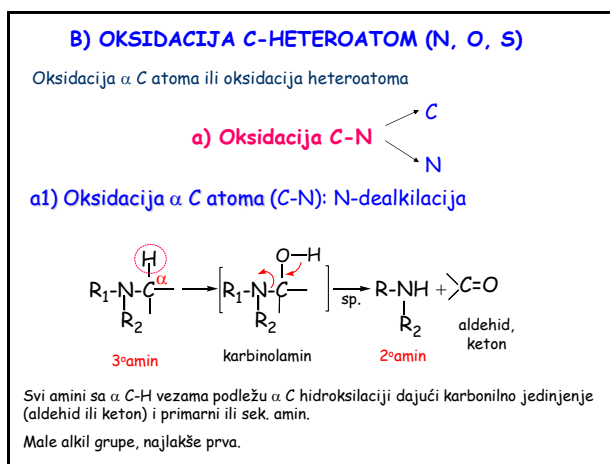
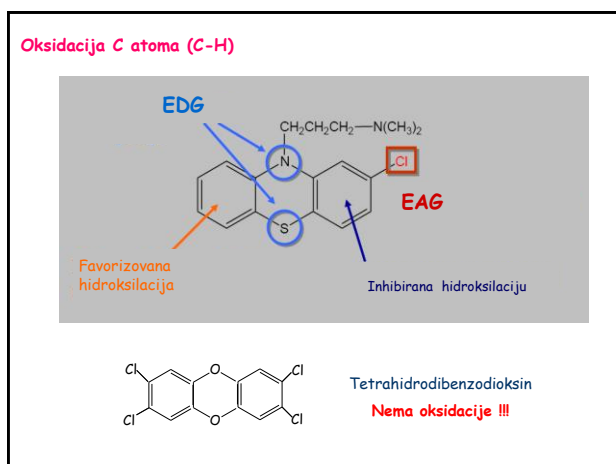
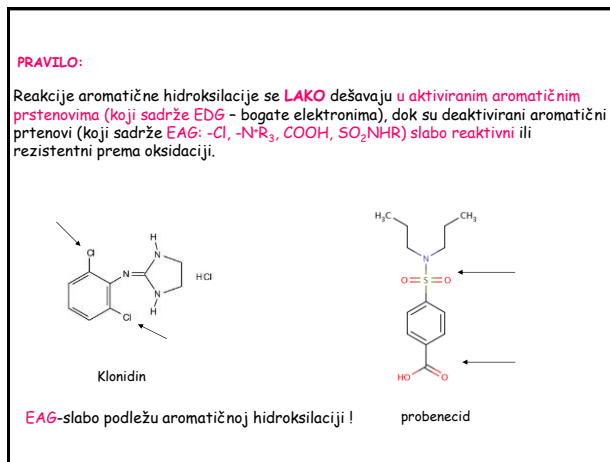
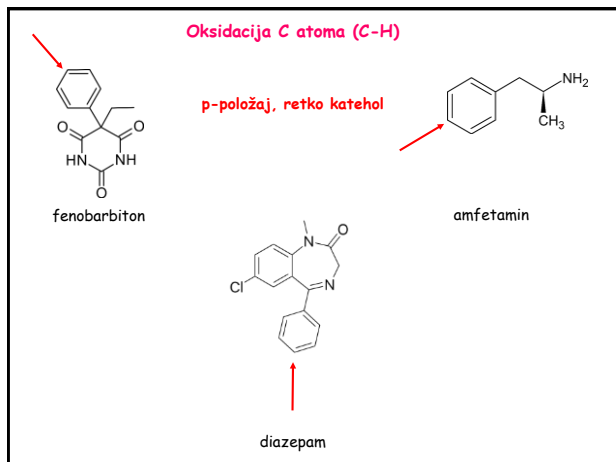


Oksidacija C atoma (C-H)

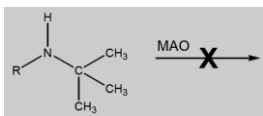
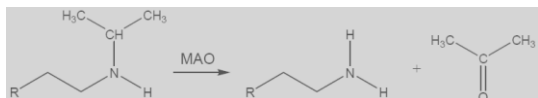
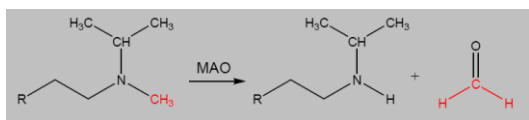


Oksidacija C atoma (C-H)

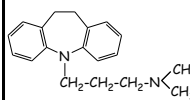




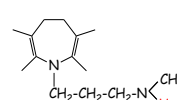
Oksidativna N-dealkilacija



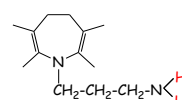
Oksidativna N-dealkilacija



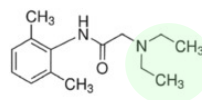
Imipramin



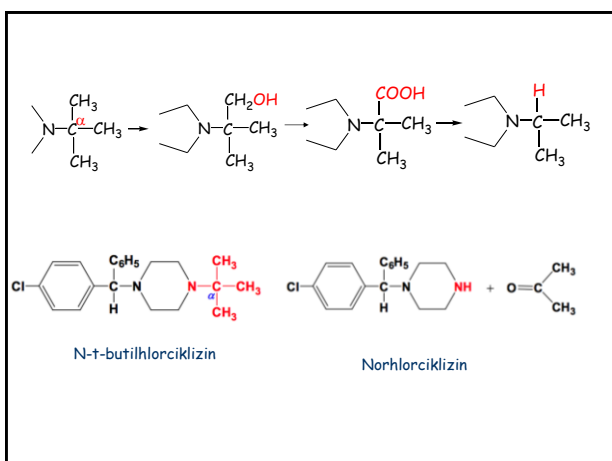
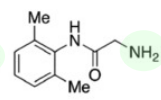
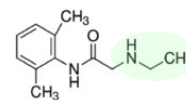
Desipramin (akt. met.)



Bisdemetil imipramin

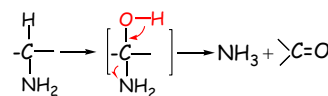


Lidokain

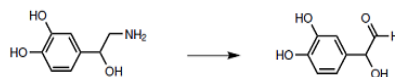


a2) Oksidacija α C atoma (C-N): deaminacija (1 amini)

Na ugljeniku vezanom za azot mora da postoji najmanje jedan vodonik!
Enzimi-monoaminooksidaze (MAO) i diaminooksidaze (DAO).

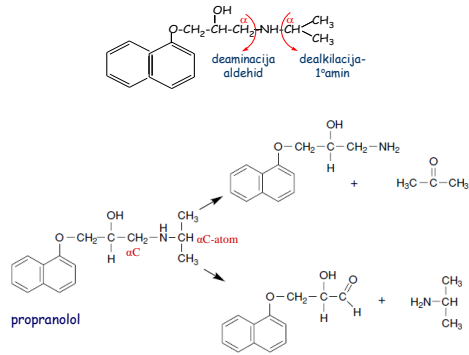


Primer za MAO katalizovanu reakciju je deaminacija noradrenalina (norepinefrina).



noradrenalin

Dealkilacija ili deaminacija ?

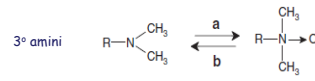
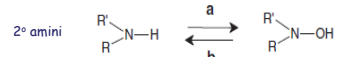
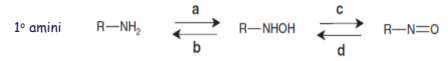


Oksidativna N-dealkilacija i oksidativna deaminacija propranolola

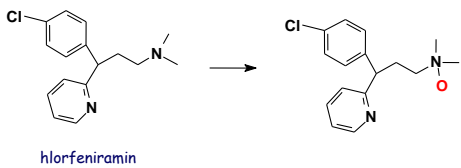
a3) Oksidacija heteroatoma: N-oksidacija

Reakcijama N-oksidacije amina nastaju 2 osnovne grupe primarnih metabolita:

- hidroksilamini (oksidacijom 1° i 2° amina) i
- N-oksidi ili aminooksidi (oksidacijom 3° amina)

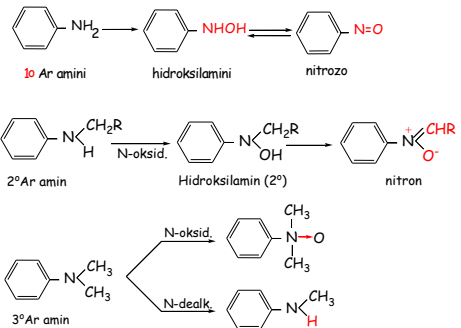


Primer oksidacije 3° alifatičnog amina

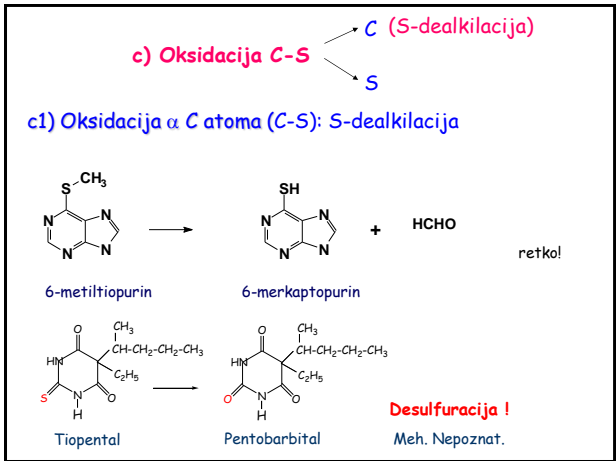
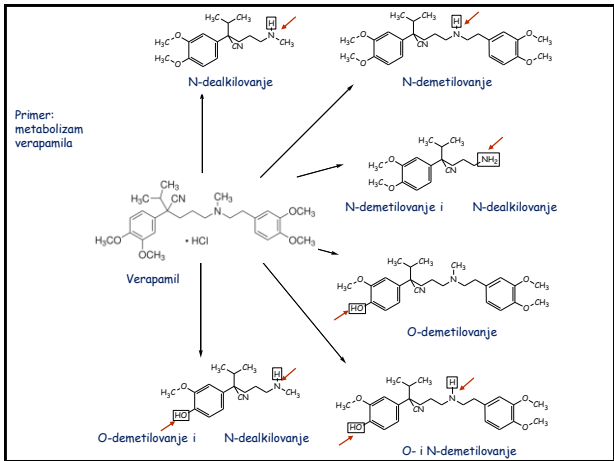
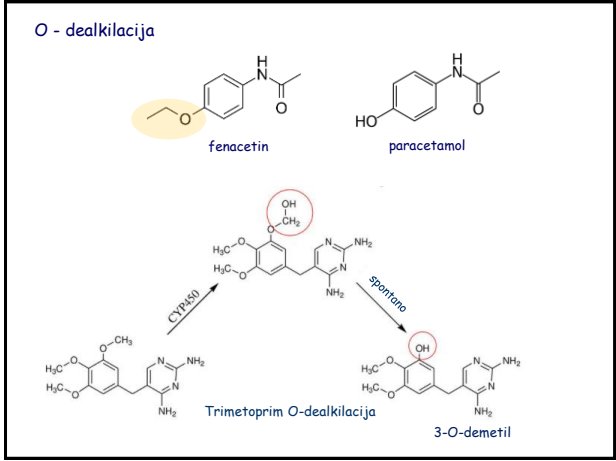
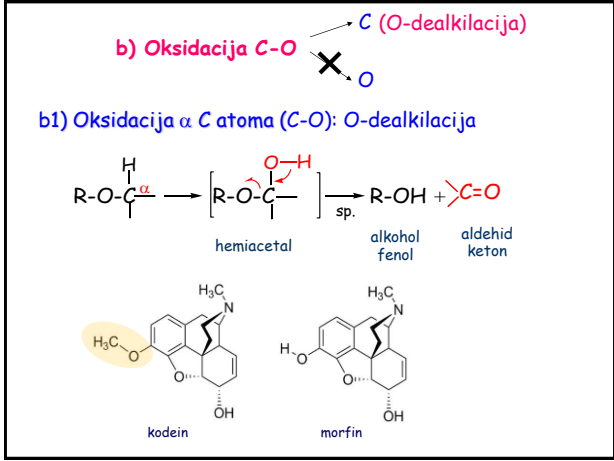


Primarni i sekundarni **amidi** mogu se oksidirati do hidroksilamida, a nastajanje ovih funkcionalnih grupa se dovodi u vezu sa **povećanom toksičnošću i kancerogenošću jedinjenja.**

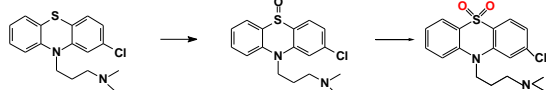
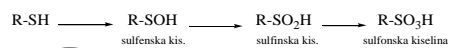
Oksidacija aromatičnih amina



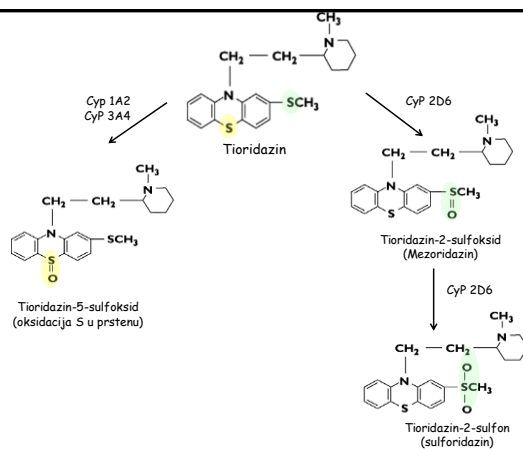
Oksidacija 1°Ar amina je minoran put u odnosu na N-acetilovanja i C-H Ar oksidac.



c2) Oksidacija heteroatoma: S-oksidacija



hlorpromazin

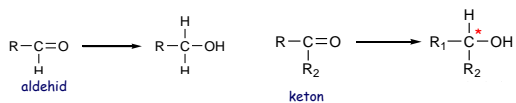


REAKCIJE REDUKCIJE (BIOREDUKCIJE)

- **redukcije karbonilne grupe**

redukcija aldehida u 1° alkohole

redukcija ketona u 2° alkohole



Redukcija ketona u sekundarne alkohole je važna sa stereoemijskog aspekta, jer se stvara novi asimetrični centar!

- **redukcije grupa sa azotom**

redukcije nitro grupe (alifatične i aromatične)

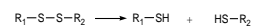
redukcija azo-grupe (-N=N-)

redukcija azido-grupe (-N₃)

redukcija N-oksida

- **redukcija ostalih grupa**

redukcija disulfidne grupe

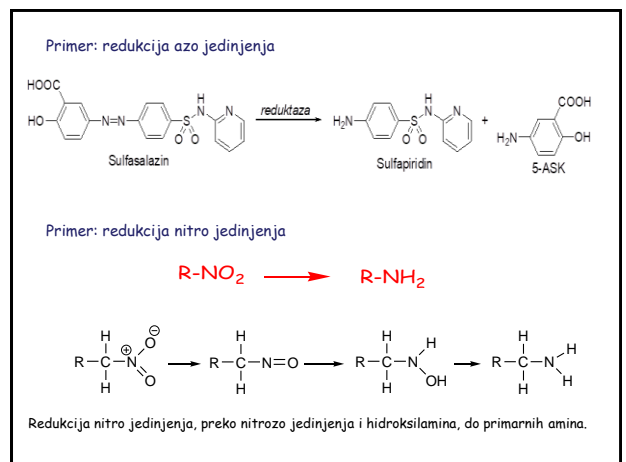
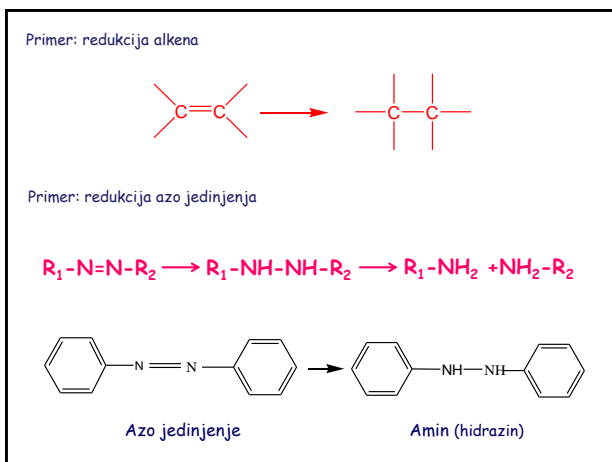
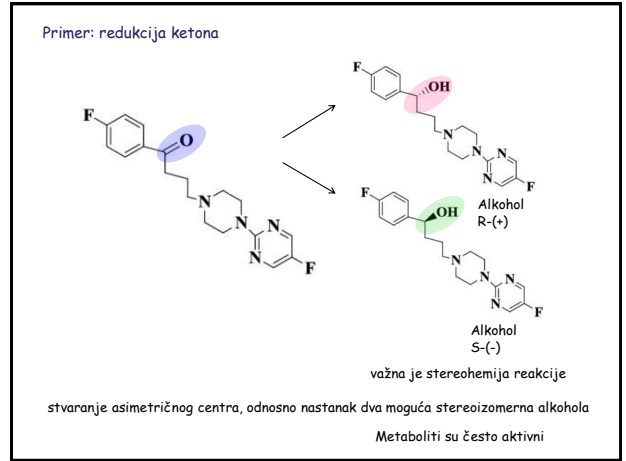
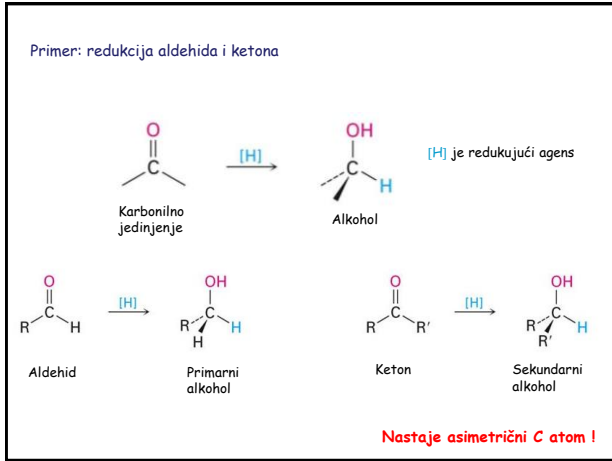


redukcija sulfoksida u sulfid

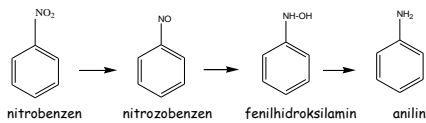
- **reduktivna i oksidativna dehalogenacija**

• reduktivna-zamena atoma halogena vodonikom i uklanjanje 2 halogena uz nastajanje = veze

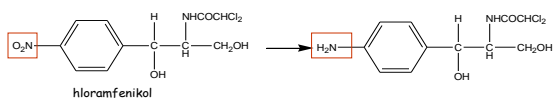
• oksidativna-zamena halogena i vodonika kiseonikom (nastaje acilhalogenid ili aldehid, zavisno od strukture)



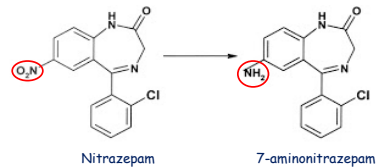
Primer: redukcija nitrobenzena



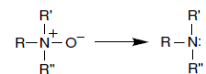
Primer: hloramfenikol



Primer: redukcija nitrazepama

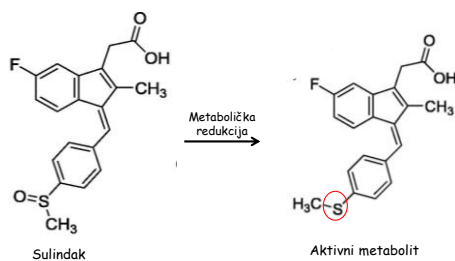


Primer: redukcija N-oksida



Redukcija N-oksida se retko dešava jer nastaju manje rastvoreni 3° amini.

Ostale redukcije: redukcija sulfoksida

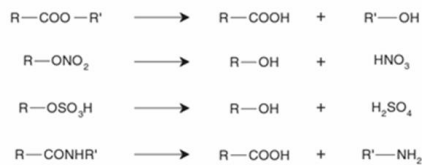


REAKCIJE HIDROLIZE

Dok oksidacija i redukcija obično dovode do stvaranja novih FG ili do modifikovanja postojećih FG na leku, i retko do dubljih promena, **reakcije hidrolize podrazumevaju gubitak manjeg ili većeg fragmenta** i dovode do dubljih hemijskih promena.

Supstrati koji podležu hidrolizi:

- Estri karboksilnih kiselina, tioestri;
- Amidi (1°, 2° i 3° amidi, laktami, ureidi, hidrazidi);
- Estri fosforne kiseline.



Važniji supstrati za reakcije hidrolize

Na **brzinu hidrolize** utiču:

- **elektronske osobine** supstrata (elektron-akceptori ubrzavaju, dok elektron-donori usporavaju hidrolizu)
- **sterne osobine** - veličina i položaj supstituenata u blizini estarske/amidne veze i dužina lanca

Reakcije hidrolize

Veliki broj lekova koji sadrže estarsku ili amidsku funkcionalnu grupu biotransformišu se **enzimskom** ili **neenzimskom** hidrolizom.

Enzimi koji katalizuju cepanje hemijske veze uz učešće molekula vode zovu se **hidrolaze**. Specifičnost njihovog delovanja odnosi se na tip veze koju hidrolitički razgrađuju.

Nespecifične esteraze, amidaze...

Hidroliza lekova se može dešavati u svim tkivima sisara, ali su jetra, GIT i krv mesta sa najvećim hidrolitičkim kapacitetom.

Hidrolitička razgradnja estara

- Smanjenje biološke aktivnosti
- Prevođenje *pro drug* u aktivne oblike
- R-je bez promene oksidacionog stanja
- **Ne uključuju** mikrozomalne enzime jetre



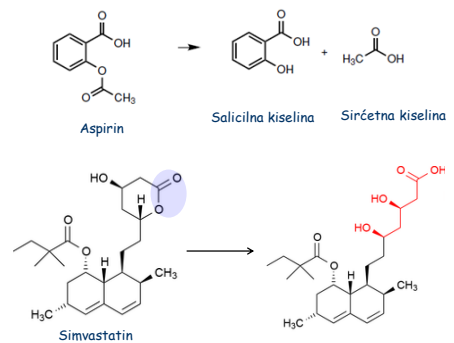
Enzimski katalizovana hidroliza estara je slična hidrolizi u **alkalnoj** sredini.

Metaboličko otepljenje male grupe (alkoholne ili kiselinske) **ne utiče** na aktivnost jedinjenja u većoj meri.

Ako su kiselinska i alkoholna funkcija slične veličine, hidrolizom leka **dolazi do potpunog gubitka aktivnosti**.

Hidroliza estara i laktona

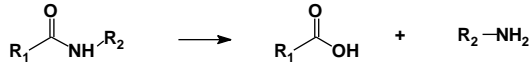
Primeri: prokain, aspirin, benzokain, estradiolbenzoat, pivampicilin



Hidrolitička razgradnja amida

Primarni, sekundarni i tercijarni amidi, laktami, ureidi, hidrazidi...

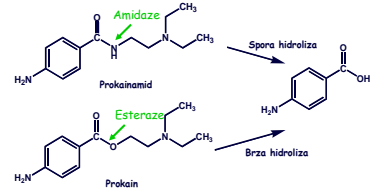
Hidroliza C-N veze je **sporija** od hidrolize C-O



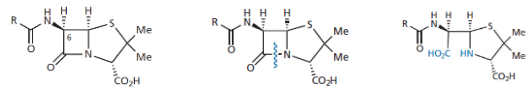
Ciklični amidi i imidi su različito stabilni *in vivo*.
Brzina hidrolize zavidi od elektronskih i steričnih faktora.

Primeri: lidokain, prokainamid, sulfacetamid, izoniazid...

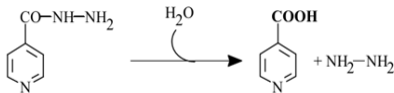
Primer: prokainamid



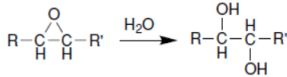
Primer: hidroliza beta-laktamskih antibiotika



Primer: hidroliza hidrazida



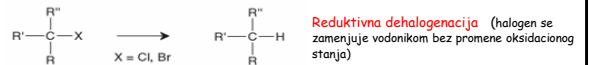
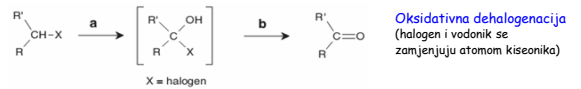
Primer: hidroliza epoksida



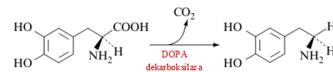
Manje zastupljene reakcije hidrolize: reakcije koje katalizuju enzimi peptidaze ili enzimi koji katalizuju hidrolizu konjugata (β-glukuronidaze, sulfataze).

Manje zastupljene reakcije prve faze

Reakcije dehalogenovanja



Reakcije dekarboksilacije



METABOLIZAM LEKOVA

REAKCIJE II FAZE

DETOKSIKACIJA

KONJUGACIJA

LEK ili
METABOLIT
I FAZE

GLUKURONSKA
KISELINA, GLICIN,
SULFAT, GLUTATION...

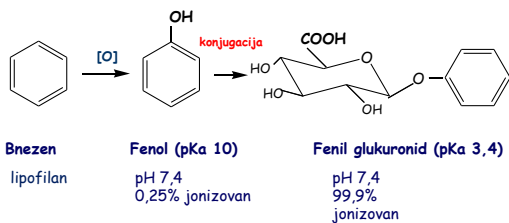
* lat. conjugare - ujediniti, združiti

Reakcijama I faze ili reakcijama funkcionalizacije **ne nastaju uvek** hidrofилniji i inaktivni metaboliti;

Kao proizvodi reakcija I faze metabolizma lekova (oksidacija, redukcija i hidroliza) nastaju najčešće metaboliti sa sledećim FG: -OH, -SH, NH₂, -COOH koje su pogodne za reakcije II faze metabolizma;

Reakcijama II faze ovi metaboliti se mogu transformisati u **polarnije i hidrosolubilne proizvode**, koji se lako izlučuju, i koji su **biološki neaktivni i netoksični**. **Izuzetak od ovog su reakcije metilovanja i acetilovanja** u kojima ne nastaju rastvorljiviji metaboliti, ali se prekida delovanje leka.

Primer konjugacije lipofilnog benzena



Osobine konjugujućih grupa:

- nastaju kao metabolički intermedijeri tokom uobičajenih fizioloških reakcija u organizmu,
- slične su veličine (srednje molekulske mase 100-300 Da),
- uglavnom imaju hidrofilne osobine (sadrže jonizovane i polarne grupe),
- nastali konjugati (metaboliti II faze) pokazuju slične fizičko-hemijske osobine u pogledu rastvorljivosti i jonizovanosti,
- nastali konjugati često imaju veoma različite od osobina lekova/ksenobiotika od kojih su nastali.

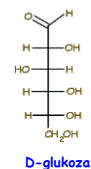
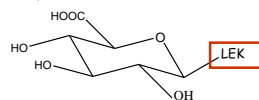
REAKCIJE II FAZE BIOTRANSFORMACIJE (KONJUGACIJE)

REAKCIJA	AGENS	FUNKCIONALNA GRUPA
GLUKURONIDACIJA	glukuronska kiselina	-OH (fenolna, alkoholna), -COOH (aromatična, alifatična), -NH ₂ (aromatična, sulfonamidska)
SULFOKONJUGACIJA	sulfat	-OH (fenolna, alkoholna), -NH ₂ (aromat. amini)
METILOVANJE	-CH ₃ grupa (metionin)	-NH ₂ , -NH, -OH, -SH
ACETILOVANJE	siročetna kiselina	-NH ₂ (u aminima, hidrazinima i aminokiselinama)
SINTEZA MERKAPTURNIH KISELINA	cistein, glutation	-supstitucija H, F, Cl, Br, NO ₂ , u alifatičnim i aromatičnim ugljovodonicima
SINTEZA HIPURNE KISELINE	glicin	-COOH (aromatična)
ENZIMI TRANSFERAZE		

REAKCIJE KONJUGACIJE

GLUKURONIDACIJA - najučestalija i najvažnija

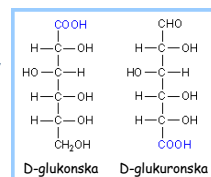
pKa oko 4 Potpuno jonizivani u plazmi i urinu



O - ESTARSKI GLUKURONIDI (glukuronati),

O - ETARSKI GLUKURONIDI (kao acetal),

N -, S - i C- GLUKURONIDI



Glukuronidacija

Karakteristična za jedinjenja koja u strukturi sadrže:

- **OH grupu** (fenolnu, enolnu, alkoholnu (1°, 2° i 3°), hidroksilnu grupu u ugljenim hidratima)
- **karboksilnu grupu** u aromatičnim i alifatičnim strukturama
- **amino i imino grupu** u alifatičnim, aromatičnim i heterocikličnim strukturama
- **sulfhidrilnu grupu**

Glavni enzim **GLUKURONILTRANSFERAZA** (unutar mikrozoma)

(sindrom sivih beba)

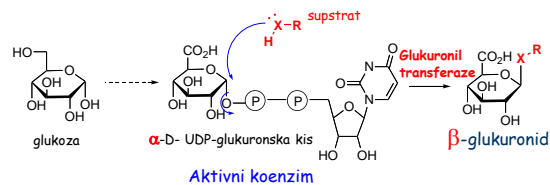
Izlučivanje glukuronida:

- urin
- žuč (polarna jedinjenja veće molekulske mase)
β-glukuronidaza hidrolizuje glukuronide

1) Sinteza aktivnog koenzima

2) Transfer glukuronske kiseline na supstrat

RXH: ksenobiotik
metabolit 1 faze

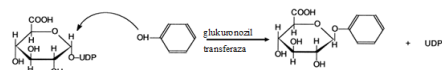


-Koenzim: Unidin-5'-difosfo-α-D-glukuronska kiselina (α-D-UDPGK);

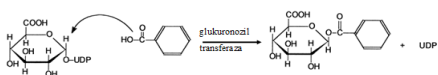
-Enzim: glukuronil-transferaze (identifikovano 15 različitih); primarno u jetri, ali postoje i u drugim tkivima, uključujući bubrege, creva, kožu, pluća i mozak.

Diglukuronidacija se ne javlja !!!

O-glukuronidi



UDP-glukuronska kis. **fenol** O-glukuronid (**etarskog** tipa) + UDP

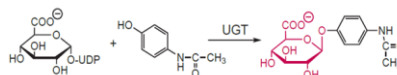


UDP-glukuronska kis. **benzojeva kis.** O-glukuronid (**etarskog** tipa) + UDP

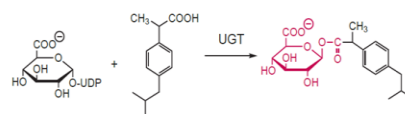
Alkohol se konjuguje sa glukuronskom kiselinom kao **acetal, etarski tip vezivanja**, dok se konjugacijom glukuronske kiseline sa karboksilnom grupom supstrata gradi **acilal, etarski tip vezivanja**.

O-glukuronidi

Primer: glukuronidacija paracetamola

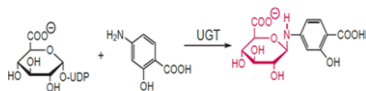


Primer: glukuronidacija ibuprofena



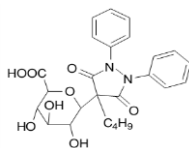
N-glukuronidi

Primer: glukuronidacija p-amino salicilna kiseline

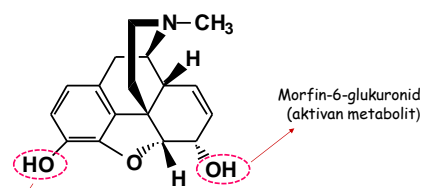


C-glukuronidi

Primer: glukuronidacija fenilbutazona



Primer: metabolizam morfina



Morfin-3-glukuronid
(glavni metabolit, neaktivan)

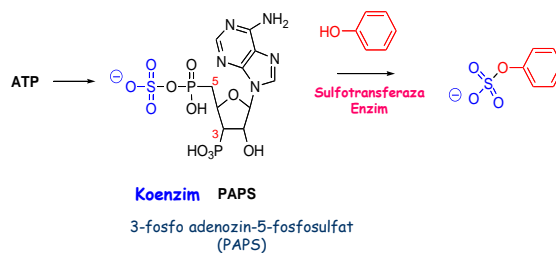
Morfin-6-glukuronid
(aktivan metabolit)

β-glukuronidaza

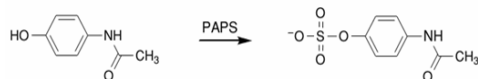
Sulfokonjugacija

- Alternativni metabolički put glukuronidaciji (steroidi, heparin, kateholamini, tiroksin);
- Dominira kod niskih koncentracija ksenobiotika malih i jednostavnih hemijskih struktura (glukuronidacija - hem. složenije supstance, u većim koncentrac.)
- **Koenzim:** 3-fosfoadenozin-5-fosfosulfat(PAPS); sadrži aktivnu sulfatnu grupu.
- **Enzimi:** Sulfotransferaze; u citoplazmi jetre i ekstrahepatičkim tkivima;
- Transformacija u organske monoestre sumporne kiseline-lako izlučivanje i potpuni gubitak farmakološkog dejstva konjugovanog leka.

- 1) Sinteza aktivnog koenzima
- 2) Transfer sulfata na supstrat



Primer: sulfokonjugacija paracetamola

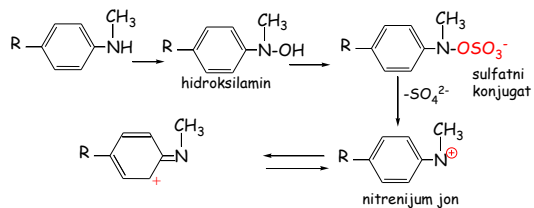


Primer: sulfokonjugacija dopamina



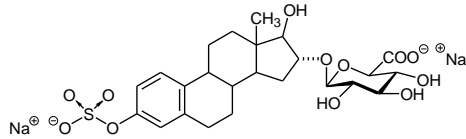
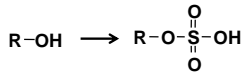
Aromatični amini mogu graditi sulfokonjugate, mada ove reakcije imaju mali značaj u metabolizmu lekova (veliki toksikološki značaj).

Sulfokonjugati tj. sulfatni estri N-hidroksilamina i N-hidroksilamida imaju veliki toksikološki značaj jer mogu dovesti do nastanka reaktivnih intermedijera koji su odgovorni za ćelijsku toksičnost i nastanak kancerogenih vrsta.



Mehanizam toksičnosti aromatičnih amina

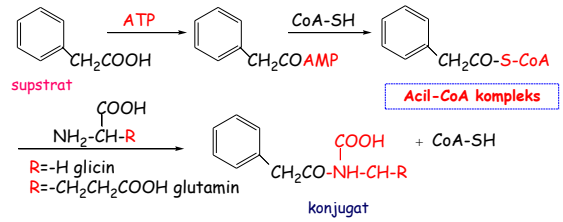
Primer: Konjugovanje steroidnih struktura sa sulfatima



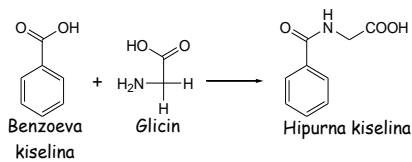
Estriol-3-sulfat-16-glukuronid

Konjugacije sa aminokiselinama

- Karakteristične su za: **aromatične i heterociklične karboksilne kiseline** koje sa amino grupama aminokiselina grade **AMIDNE VEZE**.
- Ograničena raspoloživost aminokiselina (glukuronidacije je kompetitivan proces).
- Ne konvertuju se u koenzime, **prethodna aktivacija supstrata!**



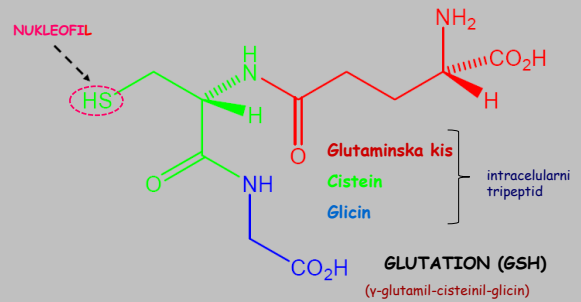
Konjugacije sa aminokiselinama (glicin)

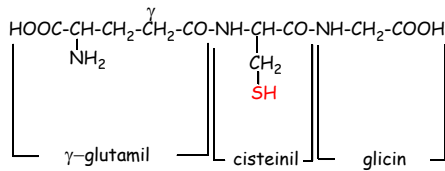


Najvažnije aminokiseline za konjugaciju: glicin, cistein, glutaminska kis. i metionin.

Nešto ređe: arginin i serin.

Konjugacija sa glutationom (sinteza merkapturinih kiselina)



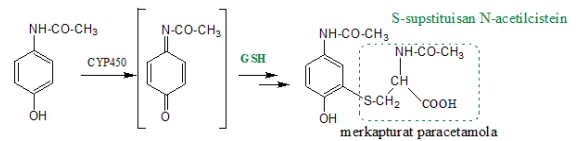


- o Važan intracelularni tripeptid-uključen u održavanje ćelijske homeostaze, kao i u zaštitu ćelija od reaktivnih elektrofila i oksidativnog stresa (nukleofilna -SH grupa).
- o **Nije potreban aktivan koenzim ili aktivacija supstrata.**
- o **Enzim: glutation-S-transferaza**
- o Konjugat se ne izlučuje već podleže daljoj transformaciji pri čemu nastaju S-supstituisani N-acetilcisteini (merkapturne kiseline).

Konjugacija sa glutationom: detoksifikacija

Nukleofilna -SH grupa može da reaguje sa potencijalno toksičnim elektrofilima (hinonimin) i da stvara konjugate.

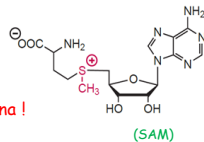
Primer: paracetamol



Metilovanje

•Prenos (transfer) metil grupe sa **koenzima S-adenozilmetionin (SAM)** uz učešće **enzima metiltransferaze**.

Rastvorljivost dobijenih metabolita je **smanjena!**



Primer: O-metilovanje adrenalina i noradrenalina; nastaju neaktivni metaboliti.



COMT = katehol-O-metiltransferaza

NIKADA DIMETILOVANJE!

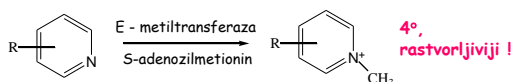
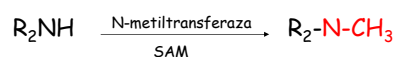
Reakcije metilovanja

- Jedinjenja sa -OH, -NHR i -SH grupom
- Važne za metabolizam endogenih supstanci (kateholamina)
- Izvor metil grupe je SAM, a za metilovanje kateholamina u CNS potiče od 5-metiltetrahidrofolne kiseline.
- većina metilovanih metabolita je neaktivna, ali postoje i neki izuzeci kao što je N-metilovanje noradrenalina (slika 5.62) kojim nastaje adrenalin, aktivno jedinjenje.

Primer: N-metilovanje noradrenalina (nastaje adrenalin)



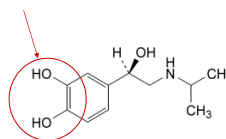
Reakcije metilovanja



N-metil, O-metil i S-metil metaboliti

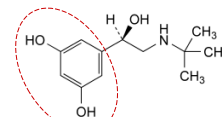
Supstrati koji podležu O-metilovanju pomoću COMT moraju da sadrže aromatičnu 1,2-dihidroksilnu grupu - kateholnu grupu.

Rezorcinolni i p-hidrohinonski derivati nisu supstrati za COMT.



Izoproterenol

Dobar supstrat za COMT podleže O-metilovanju



Terbutalin

Nije supstrat za COMT ne podleže O-metilovanju

Acetilovanje

• Acilovanje **AMINO** grupe je čest konjugacioni proces.

• Reakcije acetilovanja -OH i -SH grupa nisu uobičajene

Aminogrupe koje se acetiluju mogu se razvrstati u nekoliko podgrupa:

- Aromatične, Ar-NH₂
- Alifatične, R-NH₂
- α-amino, R-CH(COOH)NH₂
- Hidrazino, R-NHNH₂ i
- Sulfonamido, Ar-SO₂NH₂

• Transfer ACETIL grupe

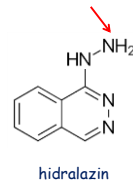
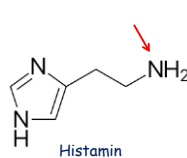
• Enzim: N-acetil transferaza

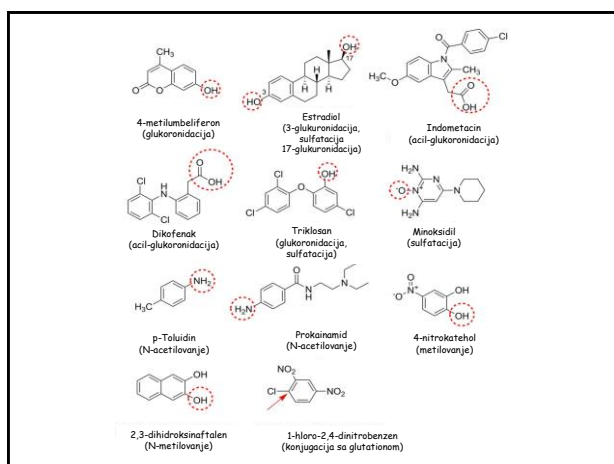
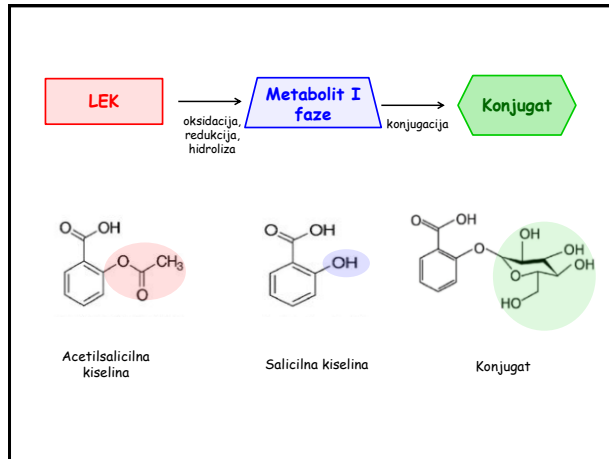
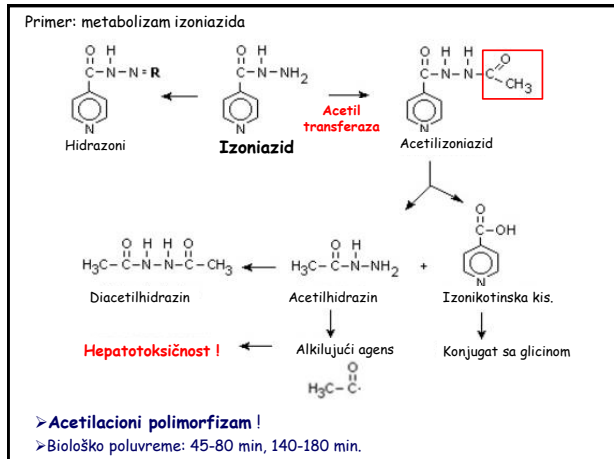
• Koenzim: Acetilkoenzim A (donor acetil grupe)

• Supstrat- 1° amino grupa

Reakcije acetilovanja

Acetil grupa je relativno polarna, ali ne jonizuje-rastvorljivost metabolita je **smanjena!**





Enzimi

Reakcije I faze	Reakcije II faze
<ul style="list-style-type: none"> • CITOHROM P-450 • FLAVIN MONOOKSIGENAZE • PEROKSIDAZE • MONOAMINOOKSIDAZE • ALKOHOL DEHIDROGENAZE • ALDEHID DEHIDROGENAZE • ALDO-KETO REDUKTAZE • KSANTIN DEHIDROGENAZE • ALDEHID OKSIDAZE 	<ul style="list-style-type: none"> • UDP GLUKURONIL TRANSFERAZE • N-ACETIL TRANSFERAZE • GSH-S-TRANSFERAZE • ACIL-CoA GLICIN TRANSFERAZE • SULFOTRANSFERAZE • TRANSMETILAZE

STEREOHEMIJSKI ASPEKTI METABOLIZMA LEKOVA

- Stereohemijski aspekt je važan kada se hiralni lek primenjuje kao racemska smesa a delovanje pokazuje samo jedan enantimer.
- Veliki broj lekova deluje samo preko jednog izomera ali se u terapiji primenjuju u obliku racemata jer se izimeri teško razdvajaju.
- Racemat treba davati u slučajevima kada između dva izomera postoje samo kvantitativne razlike u terapijskoj aktivnosti, a manje aktivan izomer nije odgovoran za neželjene efekte.
- Ako manje aktivan izomer izaziva neželjene reakcije onda se u terapiji ne koristi racemat već odgovarajući preparat aktivnog izomera.

Postoje dva osnovna tipa stereoselektivnosti:

- **Stereoselektivnost supstrata (leka)**

- kada se dva stereoisomera jednog asimetričnog supstrata (leka) metabolišu različitim brzinama (amfetamin i slična jedinjenja...)

- **Stereoselektivnost proizvoda (metabolita)**

-Asimetrični centar nastaje tokom procesa metabolizma (najčešće reakcijama redukcije) tj. metabolička konverzija ahiralnog leka u hiralni metabolit pri čemu se različitim brzinama mogu formirati dva moguća stereoisomera.

U oba ova slučaja najčešće nastaju **nejednake količine metabolita** pa racemat metaboliše kao da su u pitanju dva različita ksenobiotika: **svaki enantiomer ispoljava vlastiti farmakokinetički i farmakodinamički profil.**

Npr. enantiomere varfarina treba tretirati kao dva različita leka, S(-) i R(+)-propranolol su dva različita farmakološka entiteta.

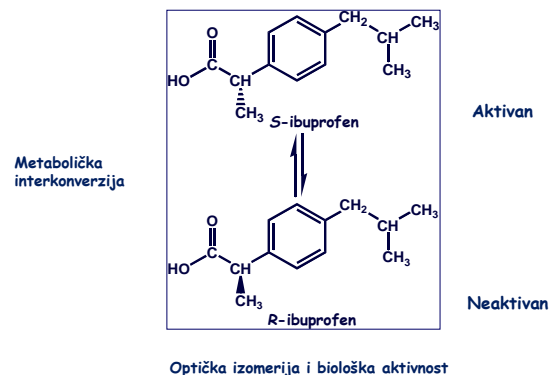
Metabolizam enantiomera može zavistiti od načina primene leka.

Npr. racemska smesa antiaritmijskog leka verapamil-hidroklorida: 16 puta **aktivniji** kada se primenjuje **i.v.** nego oralno. Ako se primeni oralno (-) izomer je 10 puta aktivniji od (+)izomera, ali podleže efektu prvog prolaza.

U nekim slučajevima jedan enantiomer leka može se metabolisati u drugi enantiomer.

Npr. terapijski neaktivni R-izomer analgetika ibuprofena se enzimski konvertuje u telu u aktivni S-izomer.

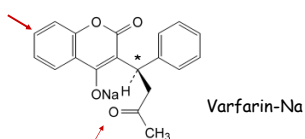
Primer: ibuprofen



Primer: **Stereoselektivnost supstrata i proizvoda**

S (-)-izomer (aktivniji)

Podleže aromatičnoj hidrosilaciji u položaju 7



R (+)-enantiomer (manje aktivan)

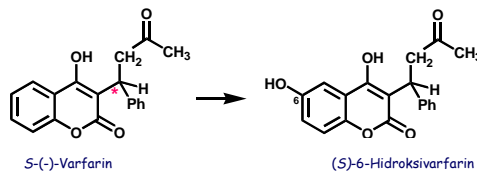
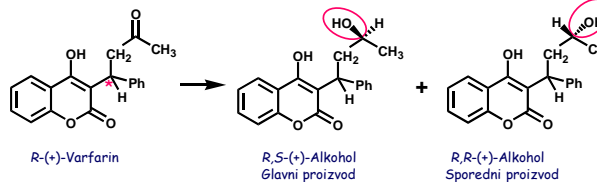
keto grupa se redukuje u sek. alkoholnu, nastaje novi asimetrični centar u metabolitu (R,S)

dominantno nastaje jedan stereoizomerni alkohol

STEREOSELEKTIVNOST PROIZVODA
glavni metabolit u plazmi

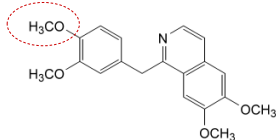
Postoje velike razlike u metaboličkim profilima dva enantiomera varfarina.

Stereospecifična biotransformacija varfarina



Primer: **regioselektivnost**

O-demetilovanje metoksi grupe u položaju 4'

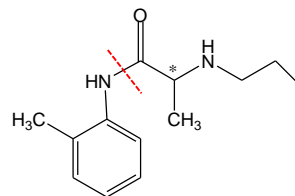


Regioselektivnost - selektivni metabolizam dve ili više FG koje se nalaze u različitim delovima molekula.

Primer: **Biološki značaj enantiomera-talidomid**

Primer: **stereospecifična enzimaska hidroliza**

Selektivna za određeni organ



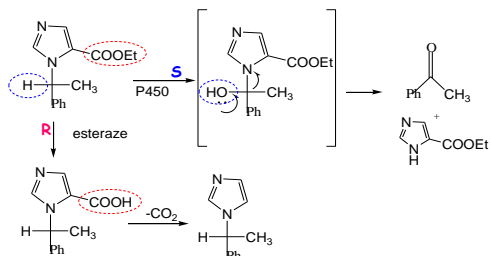
Prilokain

oba izomera imaju lokalno anestetičko dejstvo

R (-) izomer - hidrolizuje do toluidina, koji dovodi do methemoglobinemije

S (+) izomer, ne hidrolizuje, ne dovodi do ovog neželjenog efekta

Primer: kompetitivni metabolizam R- i S-Etomidata



enantiomeri hipnotika etomidata - supstrati za različite enzime.

Aktivni R(+)-izomer mnogo brže hidrolizuje od S(-)

S(-)-izomer mnogo brže hidroksiluje od R(+)

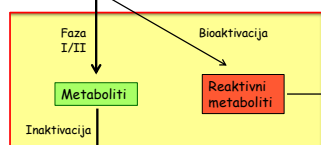
Reakcije biotransformacije građenje toksičnih metabolita

Iako se procesi biotransformacije često smatraju procesima „detoksikacije“ u izvesnom broju slučajeva metaboliti mogu biti toksičniji od supstrata (polaznog leka).

Indirektna toksičnost:

- 1) Biotransformacijom nastaju reaktivni intermedijeri (slobodni radikali ili elektrofilni) koji napadaju celularne konstituente (nezasićeni lipidi, proteini, nukleinske kiseline itd.);
- 2) Metaboličkom transformacijom nastaje primarni ili krajnji metabolit koji može da se akumulira u ćeliji i da stupi u reakciju sa važnim ćelijskim komponentama,

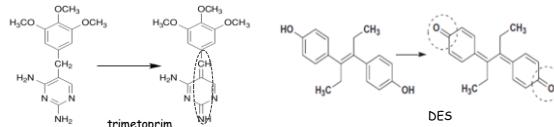
LEK → Akumulacija → Toksičnost



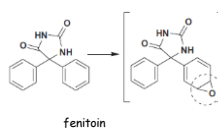
- Hironi
- Hidroksilamini
- Nitrozo
- Furan
- Tiofen
- Alil alkoholi
- Epoksidi
- Karbokatjon
- Hironimini
- Acilhalogenidi
- Acil glukuronidi

Toksični metaboliti
Toksofore

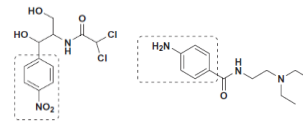
Primer: metabolit tipa hinonimina i hinona

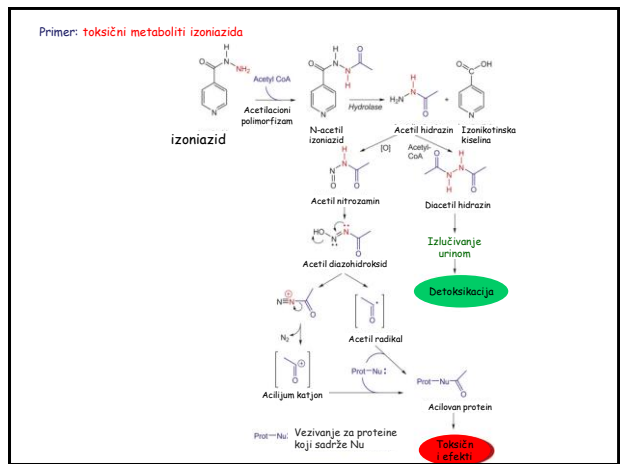
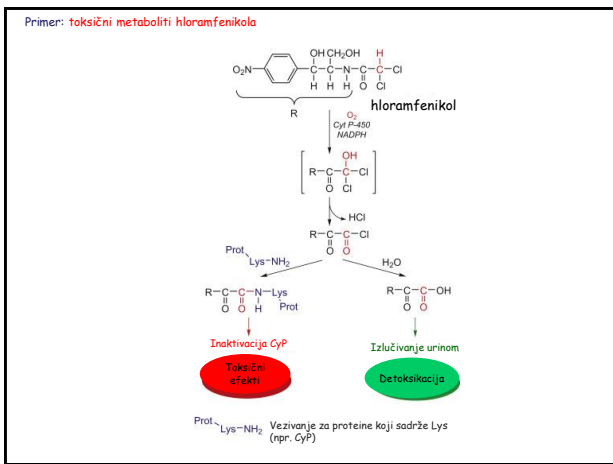
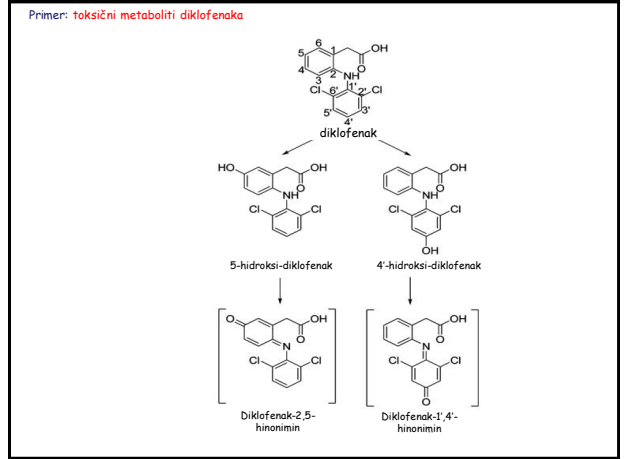
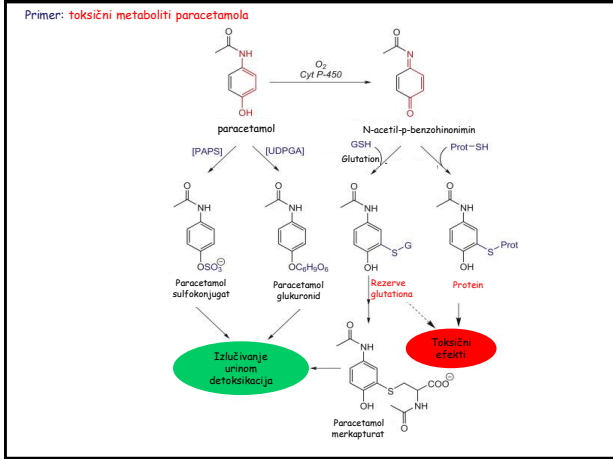


Primer: reaktivni epoksid



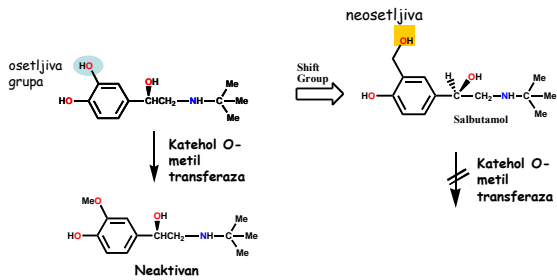
Primer: lekovi sa toksoformnim grupama





·POVEĆANJE HEMIJSKE I METABOLIČKE STABILNOSTI

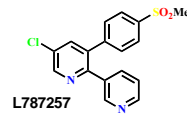
Shifting osetljivih metaboličkih grupa



·SMANJENJE HEMIJSKE I METABOLIČKE STABILNOSTI

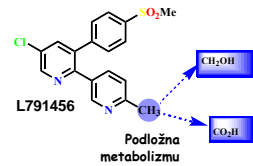
Uvođenje osetljivih metaboličkih grupa

- koristi se za smanjenje metaboličke stabilnosti i poluživota leka
- kod lekova koji se veoma dugo zadržavaju u telu i dovode do neželjenih efekata
- uvođenje grupa za koje se zna da su podložne I ili II fazi metabolizma



Rezistentan na metabolizam, dug poluživot

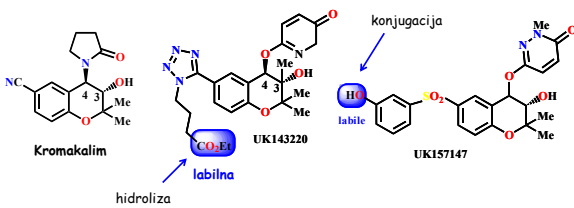
Antiartritisni agens



·SMANJENJE HEMIJSKE I METABOLIČKE STABILNOSTI

Uvođenje osetljivih metaboličkih grupa

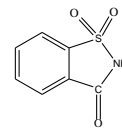
Primer: antiastmatik



- dovodi do neželjenih kardiovaskularnih efekata kada dospe u krvotok
- uvode se metabolički nestabilne grupe, tako da se jedinjenje brzo metaboliše po dospevanju u krvotok.

Ksenobiotici/lekovi koji ne podležu metaboličkim reakcijama

- Neki ksenobiotici (lekovi) se iz organizma izlučuju nepromenjeni (ne metabolišu u stepenu koji se može detektovati)
- Veoma su polarni
- Veoma su hidrosolubilni
- Imaju male vrednosti koeficijenta raspodele (Log P)



Saharin:

Veštački zaslađivač
pKa = 1,6
Pri fiziološkom pH-potpuno jonizovan

1,2-benzotiazol-3(2H)-on-1,1-dioksid
o-sulfobenzimid

Faktori koji utiču na metabolizam lekova

Unutrašnji

- Vrsta,
- Genetički faktori (npr. Genetski polimorfizam)
- Starost,
- Pol,
- Hormoni,
- Bolesti...

Spoljašnji

- Ishrana, dijeta...
- Razna sredstva za uživanje (alkohol, duvan...)
- Faktori okoline-okruženja
(TM, industrijski загаđivači, insekticidi, herbicidi....)

Indukcija i inhibicija enzimskih sistema

Mnogi lekovi se metabolišu pretežno oksidacijom uz učešće citohroma P-450 u glatkom ER jetre. Zbog niske specifičnosti ovih enzima za lek, **veliki broj spoljašnjih faktora i lekova može da stimuliše (indukuje) ili da smanji (inhibira) metabolizam lekova koji se koriste u terapiji.**

Npr. barbiturati, insekticidi i karcinogeni mogu da promene aktivnost enzima u jetri, tj. da povećaju brzinu metabolizma i to se naziva **INDUKCIJOM ENZIMA**. (auto-, hetero- i ukrštena indukcija).

Do **INHIBICIJE ENZIMA** dolazi najčešće kada se lekovi, čak i oni koji nisu strukturno slični, takmiče između sebe za pojedinačne metaboličke puteve, a rezultat je inhibicija metabolizma i inhibicija inaktiviranja ovih lekova.

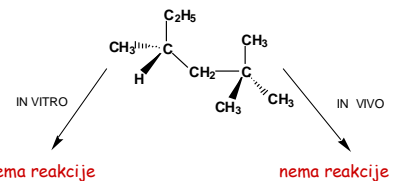
Npr. upotreba disulfirama u lečenju alkoholizma. Disulfiram inhibira aktivnost enzima aldehid dehidrogenazu koji je odgovoran za oksidaciju acetaldehida povećavajući količinu acetaldehida u krvi alkoholičara, što izaziva veoma neprijatan osećaj mučnine i povraćanja.

REAKCIJE BIOTRANSFORMACIJE LEKOVA

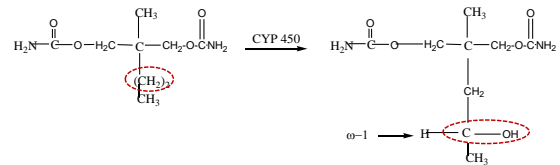
(pregled po funkcionalnim grupama)

ALKANI

Hidroksilacija
 ω ili $\omega-1$



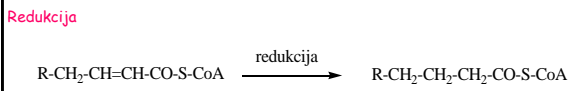
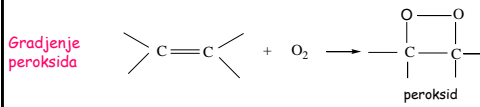
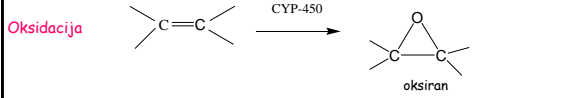
$\omega-1$ hidroksilacija



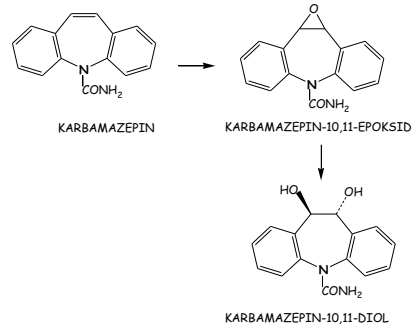
Metabolizam meprobamata

ALKENI

Metaboličke reakcije molekula koji sadrže alkenisku jedinicu (dvostruku vezu) su:

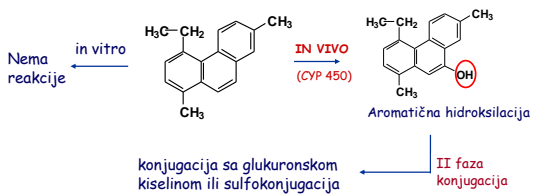
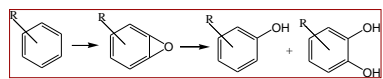
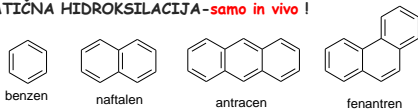


Primer: metabolička oksidacija = veze (građenje epoksida)

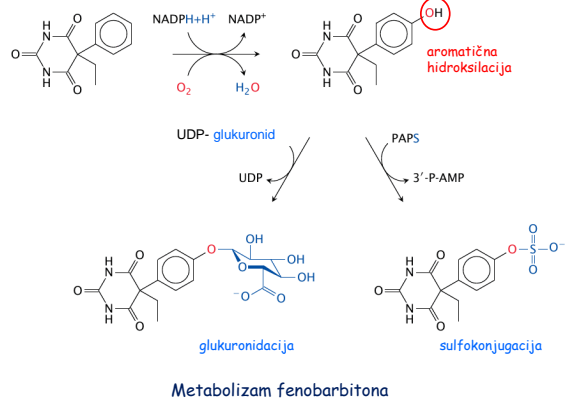


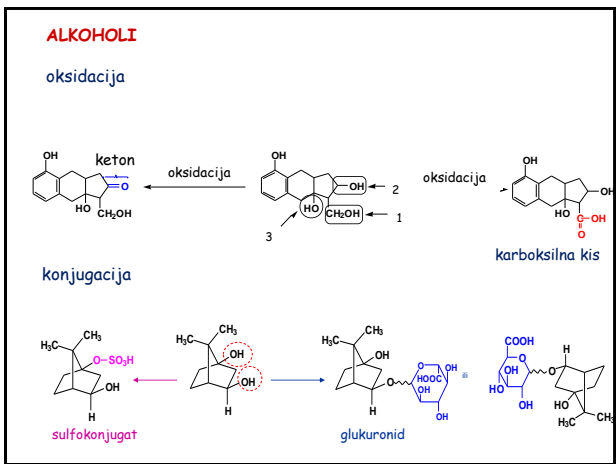
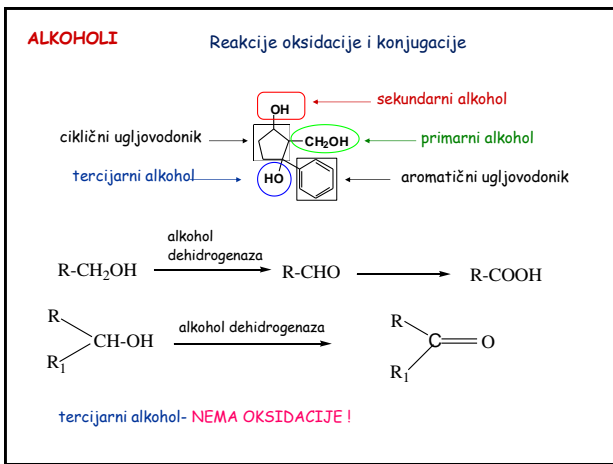
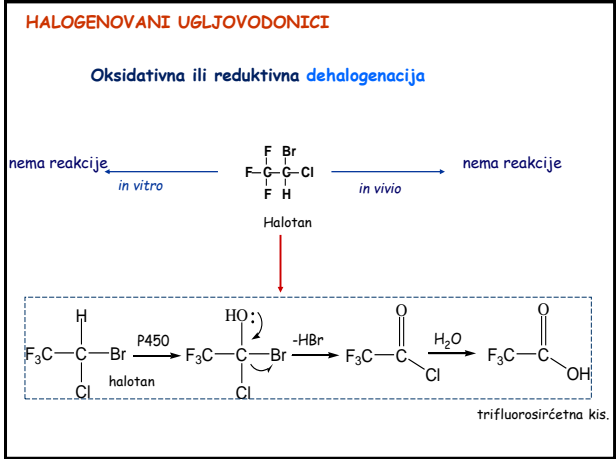
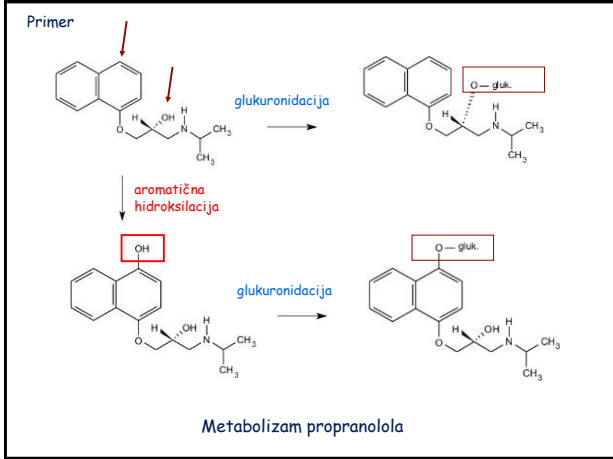
AROMATIČNI UGLJOVODONICI

AROMATIČNA HIDROKSILACIJA - samo in vivo !

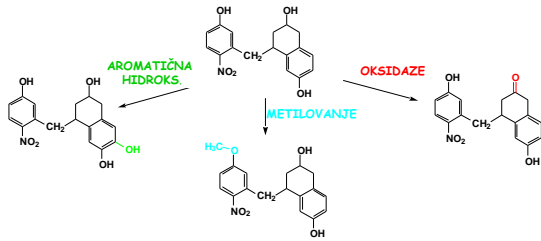


Primer



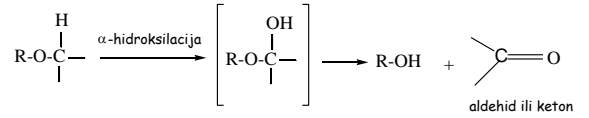


FENOLI

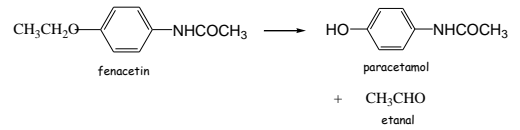


- Aromatična hidroksilacija
- Metilovanje
- Konjugacija (glukuronidacija i sulfokonjugacija)

ETRI Oksidativno dealkilovanje



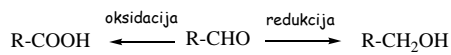
Primer: O-dealkilovanje fenacetina



KARBONILNA JEDINJENJA

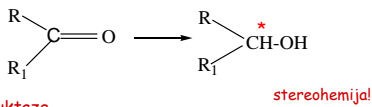


ALDEHIDI I KETONI



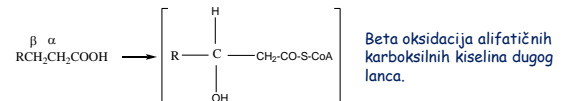
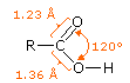
Enzim- ksantin oksidaze, aldehyd oksidaze, aldehyd dehidrogenaze

Ketoni su otporni na oksidaciju, metabolišu se redukcijom

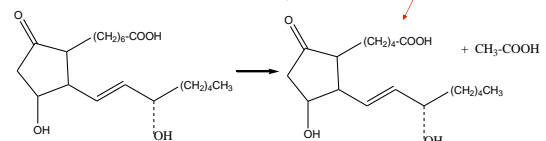


Enzim- keto reduktaze

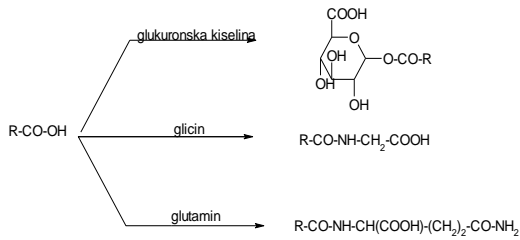
KARBOKSILNE KISELINE



2C atoma manje od polaznog jedinjenja



KARBOKSILNE KISELINE

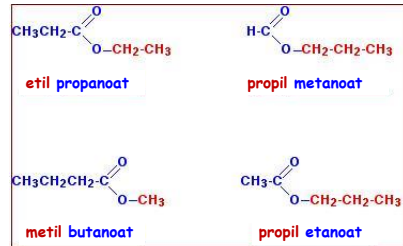


METABOLIČKA KONJUGACIJA KARBOKSILNIH KISELINA

ESTRI

Hidroliza estara i laktona

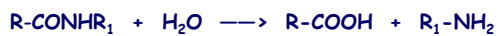
- podrazumeva gubitak manjeg ili većeg fragmenta
- reakcije bez promene oksidacionog stanja
- ne uključuju hepatičke mikrozomne enzime, već se odvijaju u plazmi i brojnim tkivima
- Enzmi esteraze



derivati karboksilnih kiselina

AMIDI i LAKTAMI

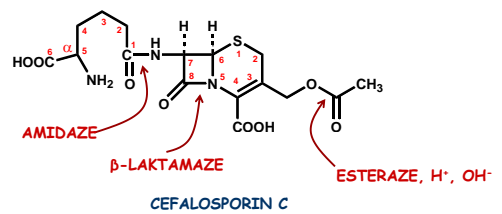
Hidroliza amida



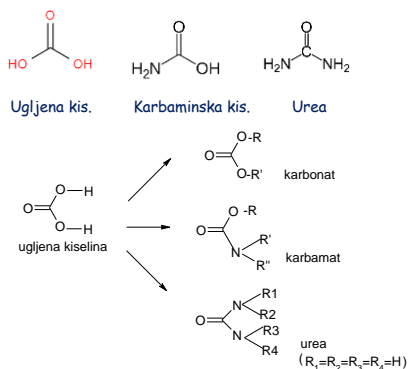
Enzimi: amidaze, laktamaze

In vivo- amidi su značajno stabilniji od estara

Primer: metabolizam cefalosporina



KARBONATI, KARBAMATI, UREA

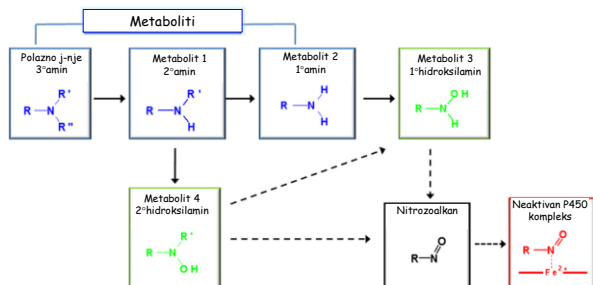


Derivati uree: relativno nereaktivni u rastvorima kiselina ili baza.

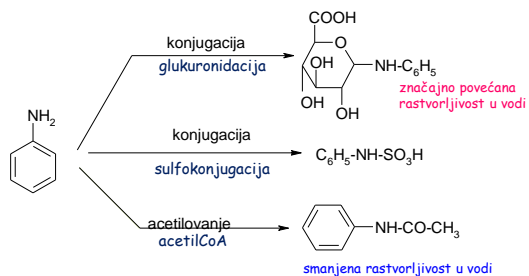
AMINI

- Oksidacija alifatičnih amina (CYP-450 i FMO);
- Reakcije N-dealkilovanja;
- Reakcije metaboličke deaminacija (MAO);
- Reakcije metilovanja;
- Reakcije konjugacije...

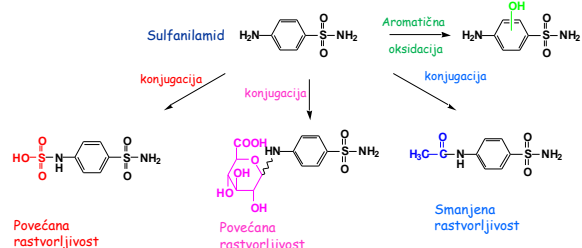
Primer



Primer reakcije konjugacije 1° aromatičnog amina



Primer: metabolizam sulfanilamida i rastvorljivost metabolita

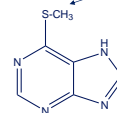


TIOETRI

R-S-R₁

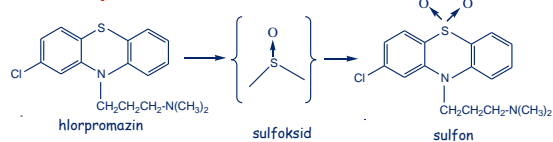
S-dealkilovanje

S-demetilovanje



6-metiltiopurin

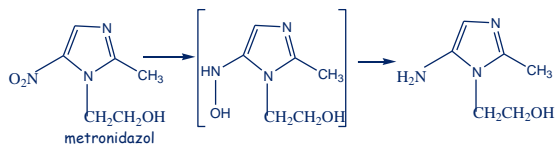
S-oksidacija



JEDINJENJA SA NITRO GRUPOM

Nitro grupa se metaboliše redukcijom do amina.
 Redukcioni intermedijeri - kao što je hidroksilamin - mogući karcinogeni
 Minoran metabolički put zbog kompeticije sa reakcijama oksidacije i konjugacije

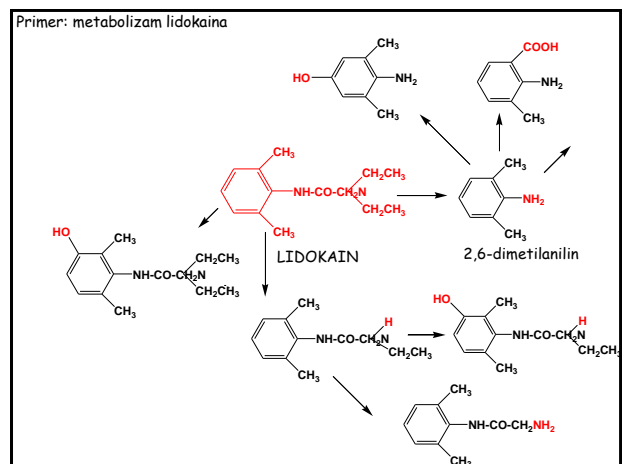
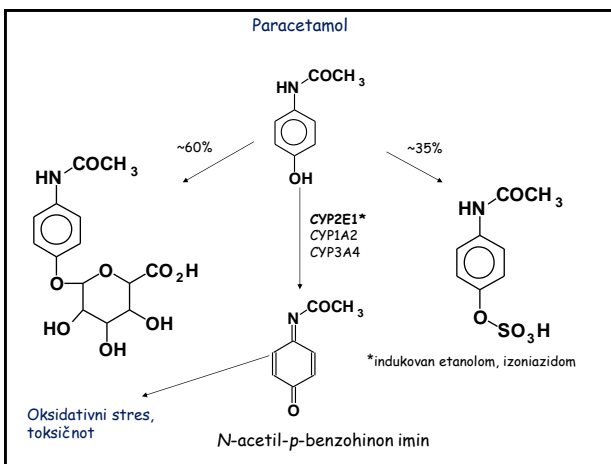
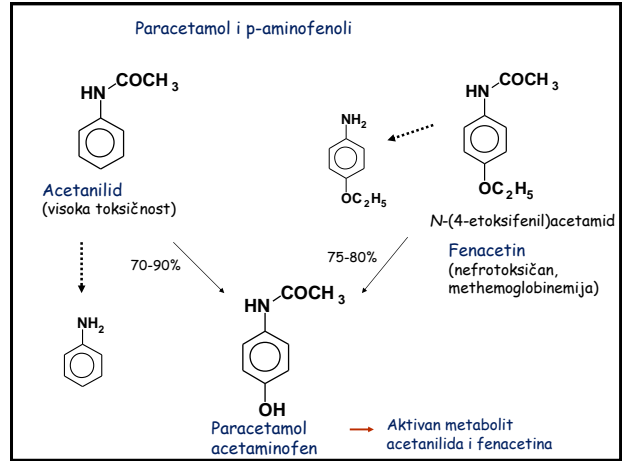
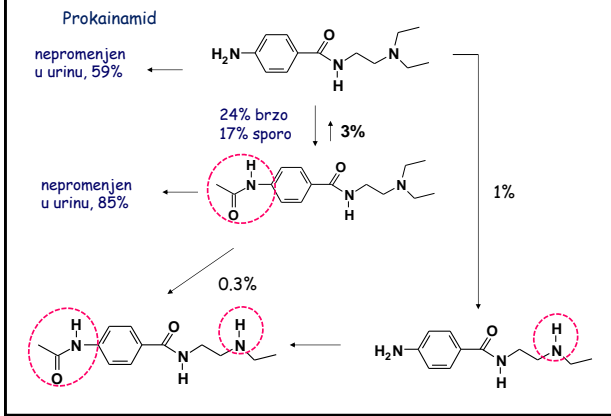
primeri lekova sa nitro grupom: HLORAMFENIKOL, METRONIDAZOL...



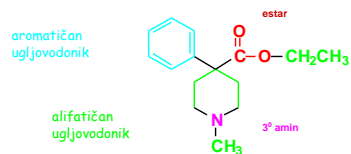
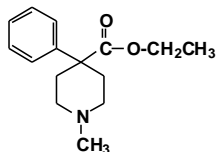
Metabolizam nitro grupe

PRIMERI REAKCIJA BIOTRANSFORMACIJE (METABOLIZMA) LEKOVA

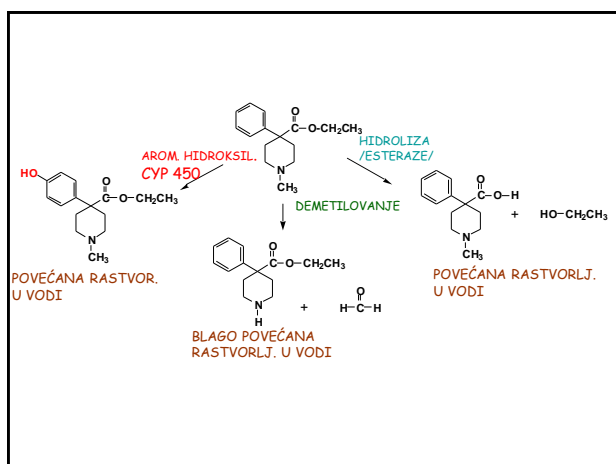
PRIMERI REAKCIJA BIOTRANSFORMACIJE LEKOVA



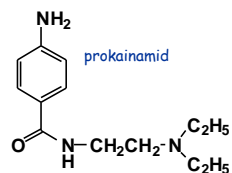
- PRIMER :
- Zaokružite i imenujte FG u prikazanom jedinjenju.
 - FG grupe - neutralne, kisele ili bazne?
 - Kojim metaboličkim reakcijama podleže ovo jedinjenje?
 - Kakva je rastvorljivost metabolita u odnosu na polazno jedinjenje?

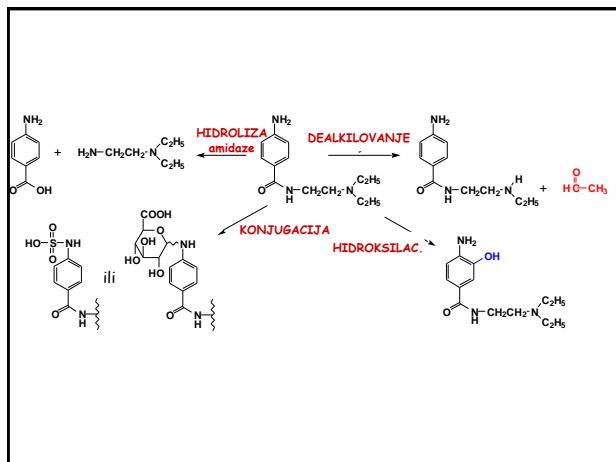


Prikažite oblik leka za koji se može predvideti da će biti rastvorljiv u vodi. Navedite vrste hemijskih veza sa odgovarajućim FG koje omogućavaju hemijsko vezivanje sa vodom.

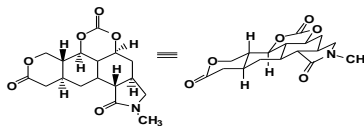


- PRIMER :
- Označite i imenujte FG u prokainamidu;
 - FG grupe - neutralne, kisele ili bazne?
 - Napišite strukturu rastvorne soli prokainamida i predvidite kako će reagovati vodenim rastvorom soli
 - Prikažite, pomoću hemijskih struktura, metaboličke reakcije prokainamida

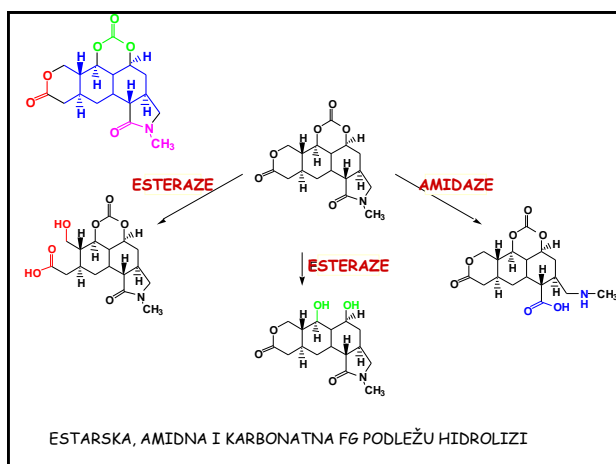




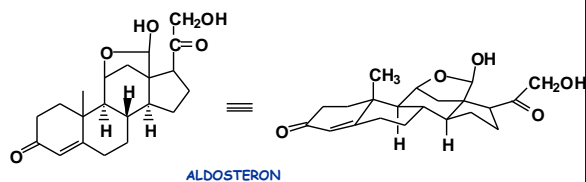
PRIMER: a) Označite i imenujte FG u prikazanom jedinjenju.
FG - neutralne, kisele ili bazne?

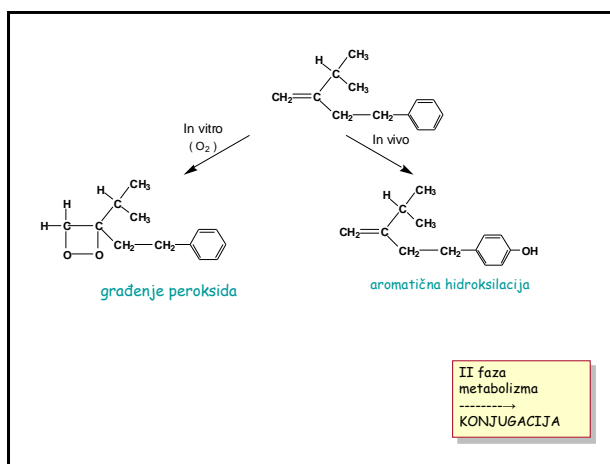
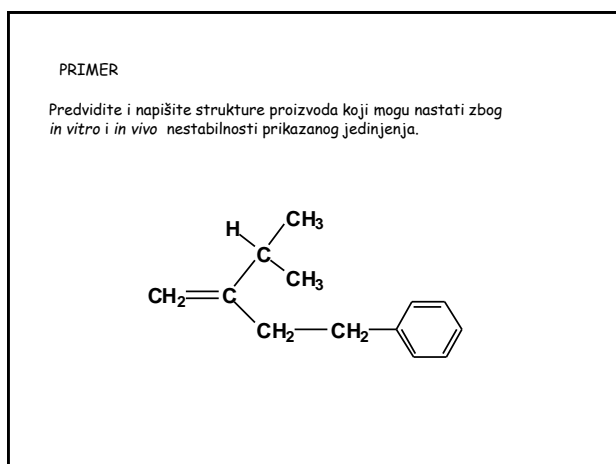
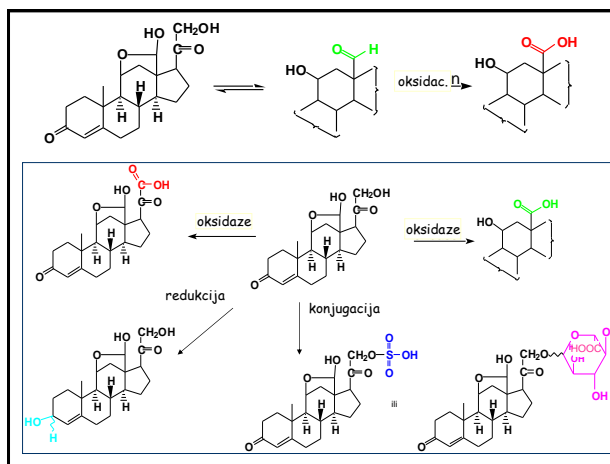
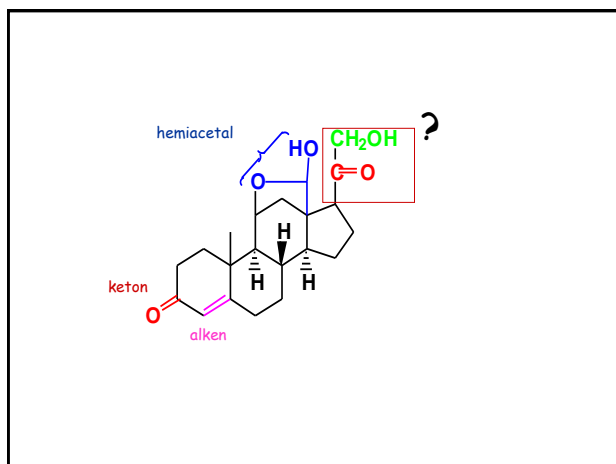


b) Pomoću hemijskih struktura, predvidite *in vivo* nestabilnost datog jedinjenja. Koji enzimi će katalizovati ovu reakciju?



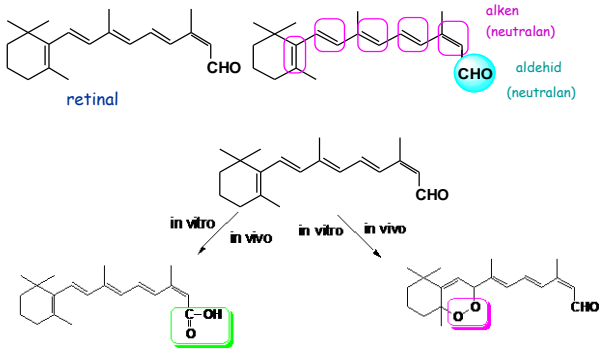
PRIMER: Zaokružite i imenujte F.G. prisutne u aldosteronu
Predvidite pomoću hem. struktura, proizvode koji se mogu očekivati kao posledica *in vitro* i *in vivo* nestabilnosti aldosterona.





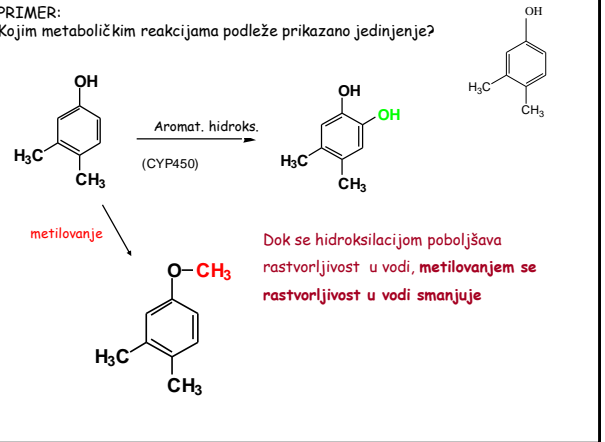
PRIMER:

- a) Zaokružite i imenujte prisutne funkcionalne grupe u retinalu.
b) Kojim metaboličkim reakcijama podleže prikazano jedinjenje?

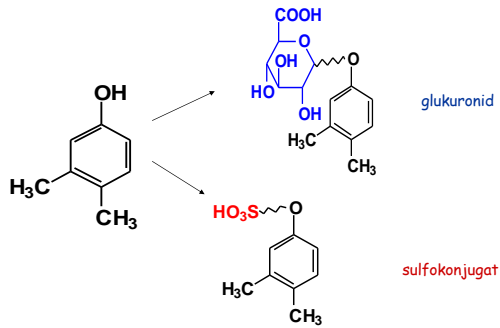


PRIMER:

Kojim metaboličkim reakcijama podleže prikazano jedinjenje?

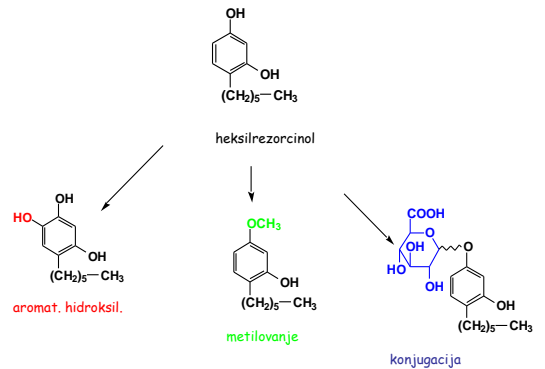


Konjugacijom sa glukuronskom kiselinom nastaje glukuronid, dok konjugacijom sa sumpornom kiselinom nastaje sulfo konjugat.

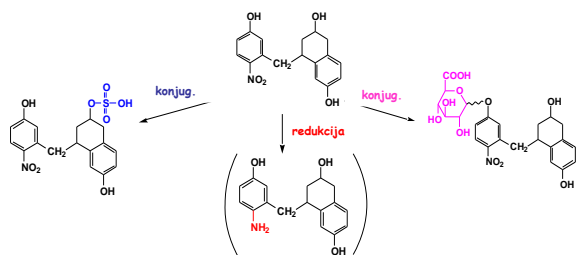


Ovim reakcijama II faze dobijaju se proizvodi veće rastvorljivosti u vodi.

PRIMER: Objasniti kojim metaboličkim reakcijama podleže dato jedinjenje.



PRIMER: Objasniti kojim metaboličkim reakcijama podleže dato jedinjenje.



KORIŠĆENA LITERATURA

- Thomas L. Lemke
Review of Organic Functional Groups, Introduction to Medicinal Organic Chemistry, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Graham L. Patrick
An Introduction to Medicinal Chemistry
Oxford University Press, fourth edition, 2009
- David A. Williams, Thomas L. Lemke
Foye's Principles of Medicinal Chemistry
Lippincott Williams & Wilkins, sixth edition, 2008.
- Gareth Thomas,
Medicinal Chemistry An Introduction, John Wiley & Sons, Ltd, 2002.
- Prof. dr D. Radulović, Prof. dr S. Vladimirov, Farmaceutska hemija I deo, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2005.
- Prof. dr S. Vladimirov, Prof. dr D. Živanov-Stakić, Farmaceutska hemija II deo, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2005.
- Vujić Z, Brbonić J, Čudina O, Erić S, Ivković B, Vučičević K, Marković B, Priručnik za praktičnu nastavu iz farmaceutске hemije I i II, Beograd, 2004.
- Maysinger D, Žanić-Grubišić T, Kemijske osnove biotransformacije lijekova, Školska knjiga, Zagreb, 1989.
- Rendić S, Biokemija lijekova, Zavod za farmaceutsku kemiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2005/2006.

