



C.7 & 8

Metabolizarea

medicamentelor

See: www.veterinarypharmacon.com

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

- În timp ce absorbția este de primă importanță în **creșterea și menținerea concentrației** constante a farmaconului în plasmă și, astfel, în determinarea intensității și duratei de acțiune a medicamentului,
- **alte procese** operează în sensul **diminuării acestei concentrații**.

- Influența distribuirii **în diluarea** medicamentului este întărită de **îndepărtarea** medicamentului activ liber prin procesul de eliminare.
- Acesta include:
 - **inactivarea metabolică** a farmaconilor și
 - **excreția**, atât a moleculelor de farmacon intacte cât și a celor modificate.
- Aceste modificări constituie de multe ori **diminuarea sau chiar o blocarea** activității farmaconilor.

- Majoritatea medicamentelor sunt metabolizate în **ficat** și excretate prin **rinichi**.
- **Sistemul enzimatic microzomial** de la nivel hepatic are rol în metabolizarea medicamentelor liposolubile.
- Metabolizarea medicamentelor poate avea loc și în **plasma sanguină** și **lumenul intestinal** unde au loc reacții hidrolitice și reducere.
- Medicamentele după faza de metabolizare determină **apariția de metaboliți** cu proprietăți fizico-chimice favorabile excreției

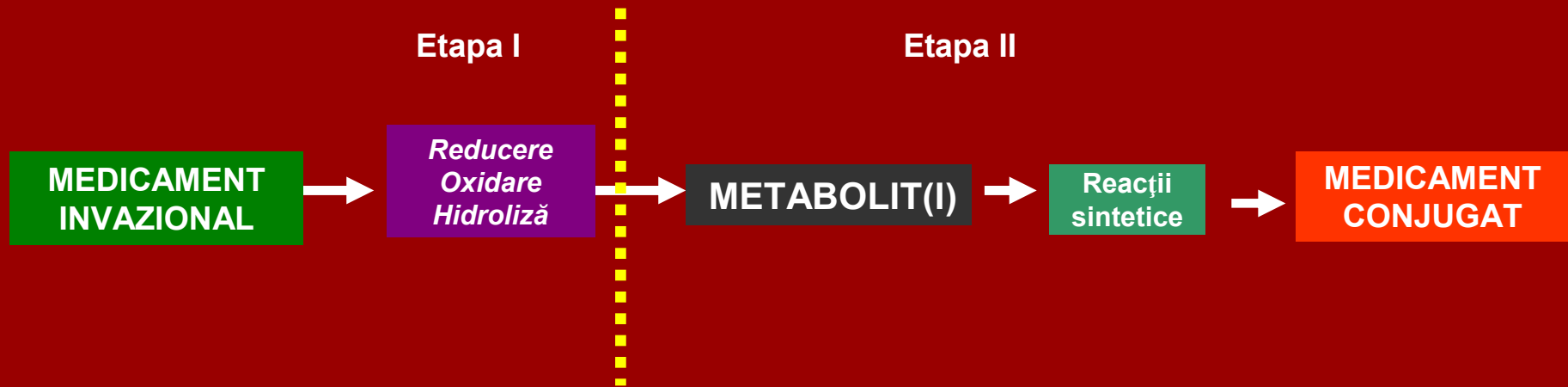
Medicamentele **ionizate (polarizate)** și metaboliții sunt excretați prin rinichi.

Acesta include:

- **inactivarea metabolică a farmaconilor și**
- **excreția, atât a moleculelor de farmacon intacte cât și a celor modificate.**

Aceste modificări constituie, de multe ori, o diminuare sau chiar o blocare a activității farmaconilor.

Schema simplificata a metabolizării



Factori

care influențează metabolizarea medicamentelor

- Factorii care influențează metabolizarea și eliminarea medicamentelor sunt de natură **farmacocinetică și farmacodinamică** a căror împletire determină activitatea directă a **farmaconilor după faza invazivă.**

Factorii

fiziologici (farmacocinetici)

Fluxul sangvin renal

hemodinamica eficientă este esențială pentru funcția renală, această funcție influențând **cel mai mult** rata de excreție a medicamentelor prin faptul că:

- ▶ **ultrafiltrarea glomerulară e dependentă de: presiunea de filtrare.**

- La **animalul sănătos**, rinichiul primește circa **25%** din output-ul cardiac, convertește **circa 1/5** din acesta în ultrafiltrat glomerular, după care **reabsoarbe aproape 99%** din volumul filtrat.
- Pentru un medicament care este **eliminat masiv** prin excreție, **rata** fluxului sangvin prin rinichi este o determinantă importantă a existenței sale în organism, (ex. digoxina și gentamicina).

Solubilitatea în ultrafiltrat

Medicamentele cu **caracter hidrofil** sunt cel mai frecvent excretate prin urină, în stare nemodificată, în timp ce farmaconii liposolubili pot fi supuși unei metabolizări (spre a forma compuși mai hidrosolubili înainte de a fi excretați).

- Ocazional (ex. quinolone și acetilsulfamide vechi) un metabolit este **mai puțin solubil** decât farmaconul parental în ultrafiltratul acid concentrat din tubul contort proximal.
- În acest caz există **riscul precipitării** medicamentului în tubii contorți cu consecințe de împiedicare a funcției renale.

- Această situație poate fi evitată prin **alcalinizarea urinei**, prin administrarea nerestricționată de apă și prin utilizarea mixturilor sulfamidice.
- Corespunzător cu multitudinea de compuși chimici care sunt administrați organismului ca **farmaconi** (sau **toxice**), există numeroase posibilități de **biotransformare**, ceea ce conduce la formarea de **metaboliți inactivi sau activi**.

■ În cazul în care se petrece o modificare a unei substanțe toxice în sensul scăderii intensității efectului, se vorbește de **detoxifiere**.

■ În cazul în care o substanță este modificată în organism în sensul transformării ei într-un toxic, atunci acest proces este numit **intoxicare** (ex: transformarea metanolului în formaldehidă, a insecticidului dietil-p-nitrofenil-tiofosfat în dietil-p-nitrofenil-fosfat etc.).

- La fel se întâmplă și în cazul medicamentelor, care sunt primar inactive, ele devenind active din punct de vedere farmacologic abia după **transformarea metabolică** sau **ciclizare** (ex: clordiazepoxidul, un antidepresiv), opiaceele, levodopa, enalapril, pro-benzimidazolicile etc.).
- O importanță mare o reprezintă cuplarea **cu acidul glucuronic activat**.
- Grupările **hidroxil** ale alcoolilor și fenolilor, grupările **carboxil**, **amino** și **amidice** sunt **conjugate** cu acidul glucuronic = **creșterea hidrosolubilității**.

■ În metabolizarea medicamentelor reacțiile care au loc sunt:

- hidroxilare,
- demetilare,
- oxidare și în final, de
- glucuronare (în faza de conjugare).

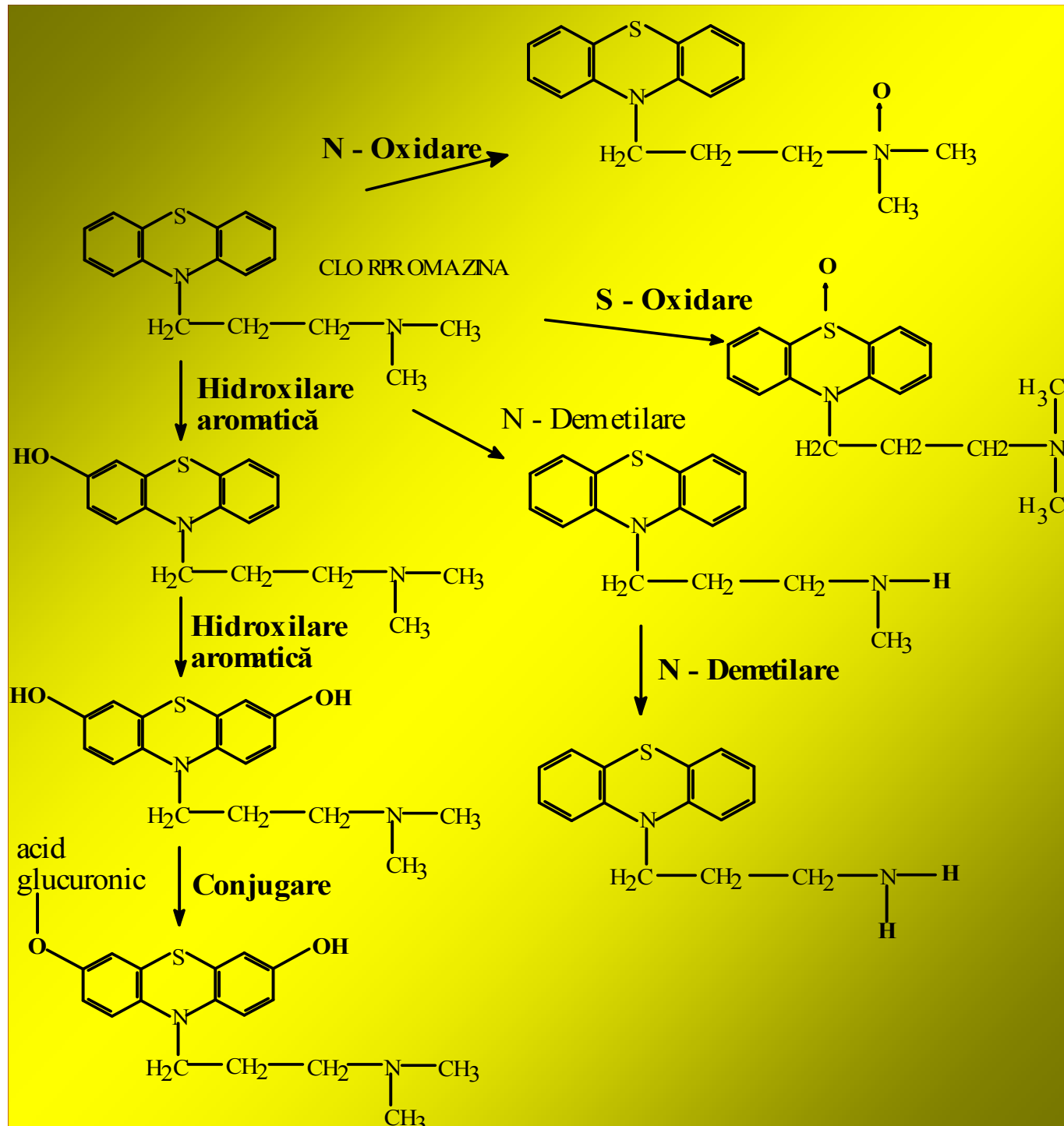
■ Acest ultim pas va crește hidrosolubilitatea și va ușura astfel eliminarea.

Se cunosc câteva căi principale de descompunere:

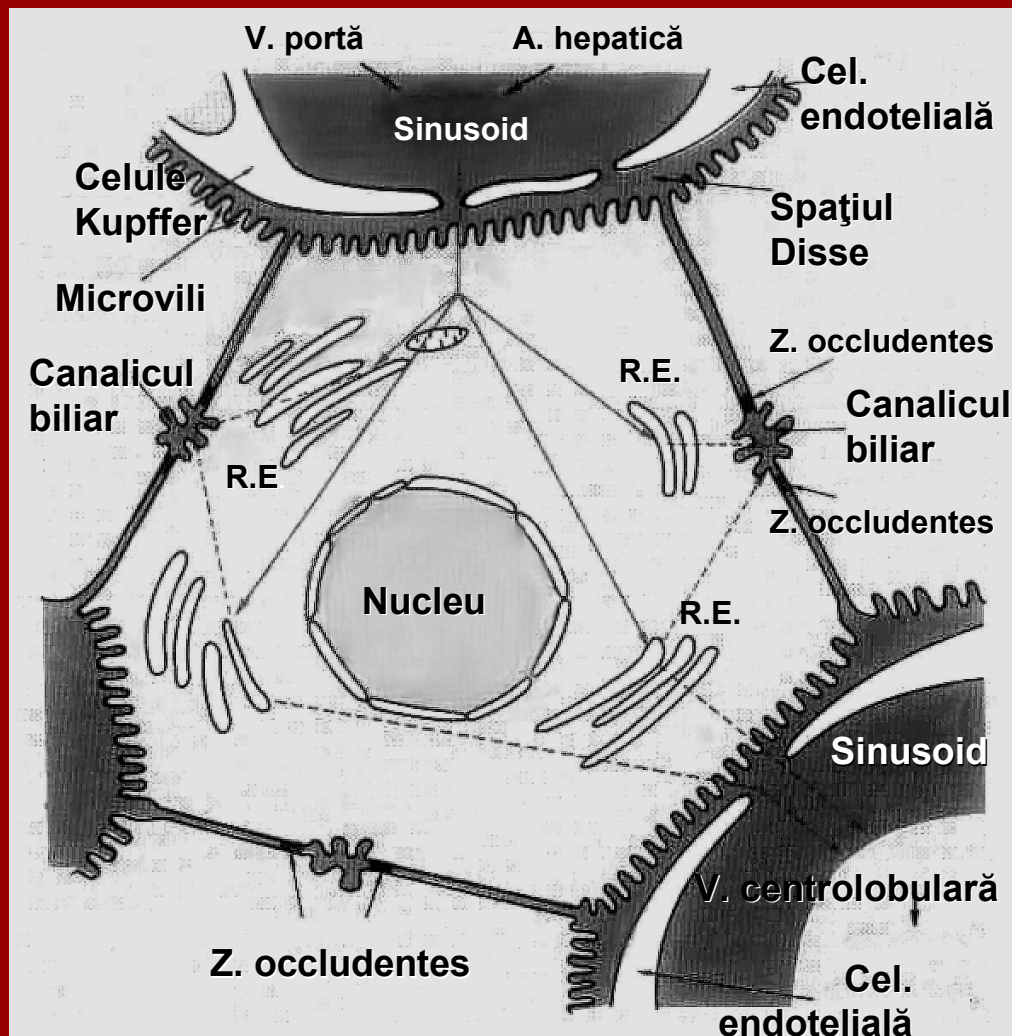
- scindarea și
- arderea până la CO_2 și apă (ex: etanolul);

Descompunerea parțială prin:

- **decarboxilare,**
- **dezaminare** (ex: catecolamine, α -metildopa, histamina, serotonina)
- **N-demetilare** (clorpromazina, morfina, petidina).
- **Oxidare** (ex: clorpromazina)
- **Reducere** (ex: nitrazepamul);
- **Hidroliza (spontană sau fermentativă)** (ex: succinilcolina, anestezicele locale de tip esteric);
- **cuplarea la acizi** (ex: acetilarea sulfamidelor, cuplarea cu ac. glucuronic).



**Căi de metabolizare a
clorpromazinei
(după Kuschinsky, 1989)**



**Reprezentarea cuplării și scindării
medicamentelor lipofile în celula
hepatică**
(după Kuschinsky, 1989)

pH-ul urinar

Excreția renală a medicamentelor slab acide sau bazice este strâns legată de pH-ul urinar.

Astfel, acizii slabi se elimină mai bine când urina este alcalină, iar bazele slabe în urina acidă.

Atunci când eliminarea este redusă (din cauza unor condiții nefavorabile de pH), se vor activa procesele de metabolizare (pentru a face mai solubile substanțele), crescând astfel rata compușilor conjugați.

Astfel, **acizii slabi se elimină mai bine când urina este alcalină, iar bazele slabe în urina acidă.**

Atunci când eliminarea **este redusă** (din cauza unor condiții nefavorabile de pH), se vor **activa** procesele de metabolizare (pentru a face mai solubile substanțele), **crescând** astfel rata compușilor conjugați.

Cuplarea de proteinele plasmaticice

Substanțele medicamentoase cuplate cu proteinele plasmaticice nu pot fi metabolizate decât **după ce se desfac din legăturile** lor și se transformă în **fracțiune liberă**.

Ca urmare, **timpul de înjumătățire** este cu atât mai lung cu cât medicamentul realizează un procent **mai ridicat de cuplare**.

Inducția enzimatică

- Prin inducție enzimatică se înțelege **stimularea activității enzimelor** hepatice sub acțiunea unor substanțe xenobiotice (nebiologice), incluzând și medicamente, pesticide, etc.
- Acești inductori **măresc viteza** de metabolizare, prin **creșterea ratei de sinteză** a enzimelor.

- Până în prezent se cunosc **peste 200 de substanțe** care sunt considerate inductori enzimatici având structuri chimice foarte diverse.
- Între structura chimică și efectul inductiv **nu se poate stabili o corelație.**
- Cel mai studiat inductor enzimatic, **fenobarbitalul**, este considerat prototipul acestei acțiuni, ținând cont că favorizează activitatea metabolismului pentru numeroase substanțe medicamentoase.

- Prin **autoinducție enzimatică** unele medicamente, după administrări repetate, își pot **stimula propria** metabolizare.
- Majoritatea enzimelor responsabile de biotransformare se află **în ficat**, mai precis în reticulul endoplasmic (RE), adică în microzom.
- Aceste enzime pot fi înmulțite de către o serie de farmaci din diferite clase chimice chiar și atunci când farmacia respectiv interacționează doar cu o enzimă a RE.
- Urmarea aceste induceri enzimatică = **descompunerea** mai rapidă și mai facilă a aceluși farmacia.

1. Hipnotice, narcotice fixe	Barbital Cloralhidrat Cloretună Etanol Eunarcon Fenobarbital	Hexobarbital Metilfenobarbital Pentobarbital Pernocton Pirimidonă Uretan	Medicamente care acționează prin stimularea metabolismului altor substanțe medicamentoase Sinteza, Cristina R.T.
2. Narcotice volatile și gazoase	Eter etilic Halotan	Metoxifluran Protoxid de azot	
3. Excitante S.N.C.	Bemegrid	Nicetamidă	
4. Tranchilizante minore	Clordiazepoxid (Napoton)	Meproamat	
5. Neuroleptice	Clorpromazină	Promazină	
6. Analgezice	Acetanilidă	Aminofenazonă	
7. Antiinflamatoare	Fenilbutazona		
8. Antihistaminice	Clorciclizina	Difenhidramina	
9. Insecticide	Aldrin Clordan D.D.T.	Dieldrin Heptaclorepoxid H.C.H.	
10. Hormoni steroizi	Clortestosteron Cortizon Dezoxicorticosteron Ergosterol oxidat Estradiol	Metiltestosteron Nortestosteron Prednisolon Progesteron Testosteron	

Inductorii enzimatici cei mai cunoscuți sunt:

barbituricele, psihofarmaconii, rifampicina, clorfenotanolul, HCH, tolbutamidul, unele substanțe carcinogene etc.

În cazul ultimelor se cunosc substanțe care provoacă o inducere enzimatică diferită din punct de vedere calitativ față de inducerea provocată de barbiturice.

Se vorbește astfel, de o inducere:

- **“tip fenobarbital”** și una
- **“tip metilcolantren”**.

Un sistem enzimatic important, care este activat de către mecanismul de inducere tip fenobarbital este oxidaza plurifuncțională care răspunde de oxidarea legăturilor organice.

Oxidaza terminală a sistemului este citocromul P-450.

Inhibiția

enzimatică

- Există și unele substanțe care inhibă activitatea enzimelor microzomale hepatice, de ex.:
piperonilbutoxid, piperonilsulfoxid, sesamex (insecticide) cloramfenicol, ketoconazol, cimetidina etc.
- De ex. administrarea de durată a clortionului = inhibiția pronunțată a enzimelor microzomale din ficatul de șobolan

■ Pe lângă aceste posibilități de descompunere care sunt generale și nespecifice, mai există o serie de ***mecanisme specifice*** pentru anumiți farmaci, în cadrul cărora sunt implicate o serie de substanțe proprii organismului.

■ Astfel, de exemplu,

- **acetilcolina** este hidrolizată de acetilcolinesterază,

- **noradrenalina**, sub acțiunea O-metiltransferazei va fi metilată, ambele substanțe fiind în astfel inactivate.

- **Pulmonul** are capacitatea de a inactiva substanțele proprii ale organismului (serotonină, noradrenalină) sau cele rezultate din sinteza lor (ex: angiotensina II, prostaglandinele E și F).
- O serie de **farmaconi amfifili** pot acumula în pulmon (ex: neurolepticele, timolepticele) și astfel dispar trecător sau definitiv din circulație (prin eliminarea presistemică).

Factorii

legați de animal

Specia

Studiile comparative pe specii de animale au relevat varietatea mare a căilor de metabolizare.

Diferențele sunt legate în special de **evoluția pe scară filogenetică** dar sunt evidente și în cadrul aceluiași grupe de specii:

- la **mamifere** se observă diferențe mari în viteza de metabolizare și căile de biotransformare sau conjugare.
- **lepurii** dispun de cantități importante de **tropinesterază**, ceea ce explică rezistența deosebită a acestei specii la atropină.

- **Pisicile** prezintă o activitate redusă a unor **glucuronil-transferaze hepatice**, având drept consecință o deficiență în formarea compușilor glucurono-conjuțați.
- La **câini și vulpi**, acetilarea sulfamidelor se face la **N1** (azotul amidic) și **nu la N4** (azotul aminic), cum se produce la celelalte specii.
- Cea mai importantă trăsătură a deosebirilor de specie în metabolismul medicamentelor o reprezintă **aspectele cantitative**.

- Astfel, la animale se observă variații nu numai în ce privește **natura sistemelor** enzimaticice pe care le posedă, ci mai ales în distribuția **cantitativă a activității** acestora.
- În consecință, apar **variații în căile de metabolizare** atât în procesele de biotransformare cât, mai ales, în cele de conjugare. Ex. diferențele specifice ale metabolizării nematodicidelor benzimidazolice la **ovine și caprine**.
- Necunoașterea acestor aspecte poate conduce la **instalarea rezistențelor**.

O lipsa a sistemului enzimatic poate fi considerată sensibilitatea deosebită a **pisicii** la produsele **fenolice**.

Amfetamina la **iepure**, suferă procese de **dezaminare oxidativă**, în timp ce, la celelalte specii, ponderea mare o au procesele de **hidroxilare**.

Sulfamida a.u.v. retard Sulfadimetoxina metabolizează prin diferit prin **acetilare** în proporție de:
80% la vacă, **20%** la capră, **80%** la iepure și **10%** la om.

Individualitatea

În practica veterinară trebuie să se țină seama de tipul de activitate nervoasă a animalelor, care poate influența rata metabolizării medicamentelor

Exemple:

- uzul **stricninei** în doze terapeutice la animale poate fi urmat de intoxicații;
- apomorfina la **porci** produce la unele rase vomă, iar la altele nu.

Vârsta

Nou-născuții, mai ales prematurii, sunt puși în pericol prin administrarea de medicamente, deoarece enzimele hepatice sunt în cantități mici sau nu sunt încă sintetizate, capacitatea de eliminare renală fiind limitată

ex.: **enzimele oxidative** lipsesc din microzomii hepatici la feteși. Ele se formează din **prima zi** de la naștere și ating limitele adultului după **o lună** la șobolan și **trei luni** la copii.

Similar și capacitatea de sintetiză a **conjugatilor** este redusă, putând chiar lipsi în cazul: acidului glucuronic, glicinei și glutationului.

În cazul **vârstei înaintate** eliminarea farmaconilor este împiedicată de: **funcționarea renală redusă** și de **viteza scăzută de desfășurare** a proceselor în ficat = evaluarea corectă a dozei necesare.

Toxicitatea acută la medicamente a șobolanilor nou-născuți și adulți
(Yeary, Benish și Finkelstein, cit. Gherdan)

Medicament	DL₅₀ pe cale orală (mg/kg)	
	Nou născuți (1-3 zile)	Adulți
d-Amfetamina	80	140
Aspirina	560	1500
Paracetamol	420	2400
Meprobumat	350	1500
Fenobarbital	120	320
Dicumarina	70	700

- În timp ce procesele de **conjugare** se desfășoară în continuare fără nici un impediment, procesele de **dezalchilare** și de **hidrolizare** vor **fi încetinite**.
- Viteza de eliminare a medicamentelor e dependentă de **funcționalitatea** secretorie și metabolică a: **ficatului, rinichiului și pulmonului**.
- Orice modificare a funcției acestora conduce la un **nivel sanguin ridicat**, cu tendință mai mică de scădere.
- De aici rezultă **un efect mai îndelungat**, eventuale efecte **toxice și tendința de acumulare**.

- **Metabolismul hepatic** crește progresiv de la naștere până la vârsta adultă, după care scade progresiv.
- La animalele în vârstă absorbția și distribuția medicamentelor orale este lentă: pH-ul gastric crește iar tranzitul intestinal, motilitatea GI și suprafața de absorbție scade.
- Metabolizarea și eliminarea medicamentelor este redusă datorită **clearance-ului renal și hepatic redus.**

Există însă și **excepții**:

- la **câine** funcția **de oxidare** atinge maximul la 8 săpt. după naștere și **dispare după** înțârcare.
- La **rumegătoare** apare modificarea metabolismului când acestea, din pre-rumegătoare devin rumegătoare, datorită schimbării nutrienților.
- De ex., **ceftiofurul** va fi metabolizat în *dis-fluoril-ceftiofur* metabolitul fiind mult mai crescut la rumegătoare decât la pre-rumegătoare.

Sexul

- Femelele metabolizează **mai lent** medicamentele și sunt mai susceptibile la intoxicații.
- Studiile pe șobolani arăta că **masculii** au capacitate crescută de metabolizare pt: alcaloizi, piramidon, morfină, hexobarbital și pentobarbital.
- De exemplu, **șobolancele** sunt mult **mai sensibile** la sulfatul de stricnină comparativ cu masculii:
82% din femele mor la o doză de **2mg/kgc** sulfat de stricnină, comparativ cu **30% masculi**.

Gestația

Administrarea medicamentelor în timpul gestației **este contraindicată**, deoarece acestea vor traversa bariera placentară și vor ajunge în circulația fetală.

La **șobolance** și **iepuroaice** gestante, **glucurono-conjugarea** (cale majoră de metabolizare) e **redușă la 50%**

Cauza: **nivelul ridicat** de progesteron și pregnandiol (considerați inhibitori de glucuronil-transferaze).

Constatări similare s-au făcut și asupra **sulfo-conjugării** (o reducere a biotransformărilor prin oxidare s-a observat în cazul **fenacetinei** și **aminofenazonei**, la femelele gestante).

Alimentația

Subalimentația, reducerea aportului proteic, stările carențiale (lipsa în săruri minerale și vitamine) scad capacitatea de metabolizare.

Enzimele microzomale sunt cele mai frecvent afectate de factorii alimentari. Reducerea cantității de substanță medicamentoasă după administrarea orală determină diminuarea eficacității, datorită modificării pH-ului gastro-intestinal, formării de chelați, etc.

De ex, în cazul administrării orale de: penicilină, diazepam, codeină, aciditatea gastrică crescută diminuează absorbția acestor medicamente.

Alimentația cu lipide = stimularea secreției biliare și creșterea **biodisponibilității** liposolubilelor, ex: griseofulvina, albendazolul, mebendazolul, etc.

Starea de sănătate

Funcționalitatea normală a organelor de metabolizare, în special a ficatului, reprezintă o condiție esențială a desfășurării acestui proces.

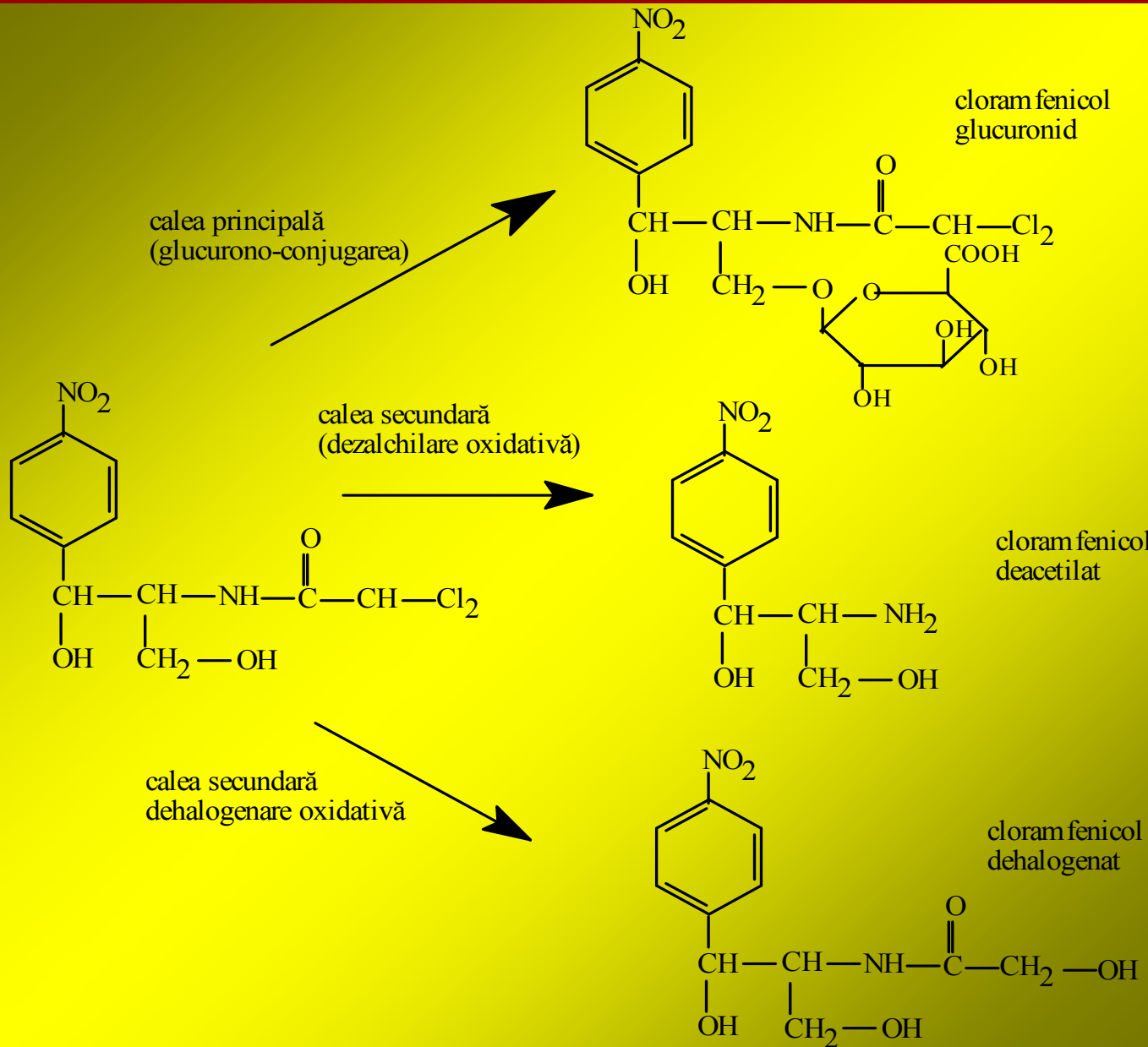
La animalele cu afecțiuni hepatice, reducerea afluxului de sânge = metabolizare lentă.

În acest caz **nu se recomandă** administrarea de: lincosamide, β -lactamaze, macrolide și cloramfenicol.

Cloramfenicolul de ex., metabolizează greu în special în ciroze = **accidente hematopoietice**, urmarea capacității reduse de glucurono-conjugare

Afecțiunile renale scad clearance-ul renal al creatininei, apar frecvent acumulări ale medicamentelor ce pot determina **reacții adverse și intoxicații**.

În caz de **uremie**, legarea la proteinele plasmatică și metabolismul hepatic scad considerabil.



Metabolizarea cloramfenicolului

Factorii genetici

Diferențe importante în capacitatea de metabolizare, condiționate de echipamentul enzimatic propriu fiecărui individ: **factori genetici sensibilizanți**.

Se cunoaște că (datorită polimorfismului enzimatic) exista indivizi care genetic metabolizează mai ușor medicamentele, iar alții care o realizează dificil (ultimii fiind susceptibili la intoxicațiile medicamentoase).

Prezența factorilor genetici sensibilizanți s-a demonstrat mai ales în cazul **raselor perfecționate** (ex: la cai pur sânge arab, oi Merinos, porci Landrace, iepuri Supercuni, câini Cocker etc.).

Factorii

exogeni

Ritmul circadian

Cronofarmacologia a evidențiat diferențe în metabolizarea medicamentelor legate de ritmul circadian la subiecții umani.

S-a descoperit că metabolizarea **cea mai activă** se semnalează noaptea în jurul **orei 2**, iar cea mai scăzută ziua în **jurul orei 14**.

Aceste faze metabolice cunosc valori maxime și minime specifice și în cazul animalelor.

In cazul somnului,

- efectul medicamentului e strâns legat de **tipul de activitate nervoasă** a animalului.

- Acest fapt a fost demonstrat prin administrarea la animale din aceeași specie, de același sex, greutate și vârstă a unui **depresor al SNC** (hipnotic sau narcotic) când s-a constatat că intensitatea și durata efectului a fost **diferită**.

- La majoritatea animalelor durata somnului narcotic a **fost medie** dar s-au identificat și situații limită (somn prea lung sau prea scurt).

Compușii exogeni

Substanțele chimice din mediu, (ex. insecticide, coloranți, aditivi furajeri, substanțe autooxidante etc.), ingerate de animale prin hrană și apa, sau pătrunzând în organism pe alte căi, exercită o influență certă asupra proceselor de metabolizare.

Multe dintre ele au **efecte de inducție enzimatică**, mai ales după contacte repetate, când produc creșterea ratei de metabolizare **(de 2-10 ori)**.

Factorii de stres

Condițiile adverse: frig, umezeala, aglomerație, zgomot, **cresc** activitatea enzimatică microzomală de metabolizare, prin **stimularea arcului** reflex hipofizo - suprarenalian.

Stresul **crește ac. ascorbic** din suprarenală, remarcat în tratamentele cu fenobarbital (inductor enzimatic).

Cantitățile **mici de radiații** (ionizante, în special) pot acționa ca factori de stres crescând activitatea sistemelor enzimatice microzomale.

Radiațiile **reduc** metabolizarea medicamentelor prin efectul lor asupra formării de NADPH și a glucurono-conjugării.

Etapele

metabolismului

Medicamentele pătrunse în organism suferă procese de **transformare care au ca scop eliminarea acestora.**

Metabolizarea are loc, de regulă, după acțiunea **farmacodinamică a medicamentului**, dar în unele cazuri substanța activă **ia naștere în urma** transformării metabolice. În asemenea cazuri spunem că substanța a fost **“activată”**.

De ex, **acetanilida** și **fenacetina**, două substanțe analgezice antipiretice cu structură apropiată, sunt metabolizate în **acetaminofen** (care este de fapt substanța activă care produce efectul farmacodinamic.

Regula generală o reprezintă “**dezactivarea**” sau “**detoxifierea**” prin care medicamentele sunt **inactivate**, în special în faza a doua a metabolizării.

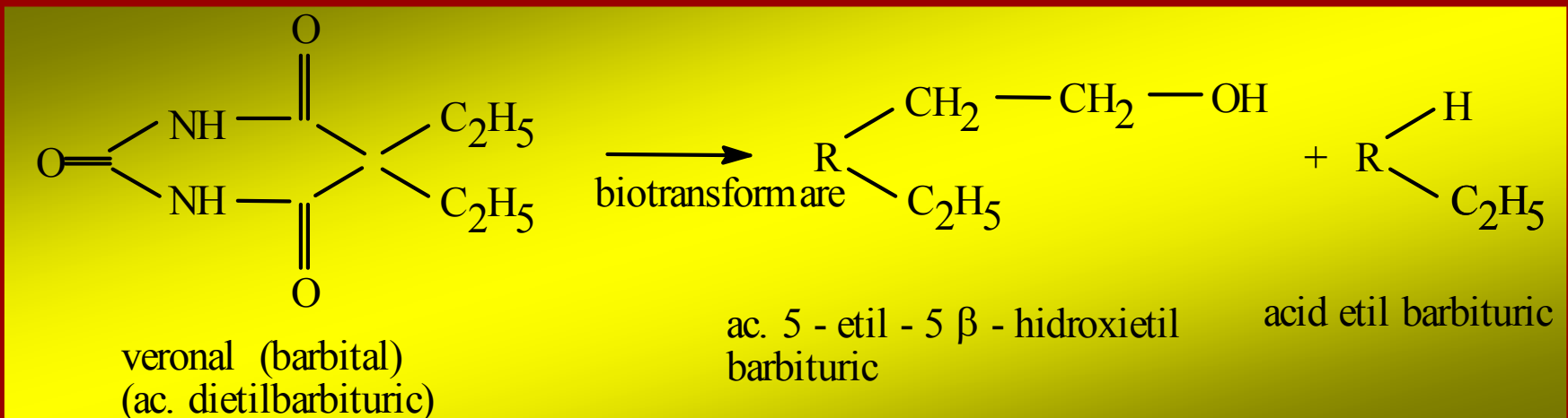
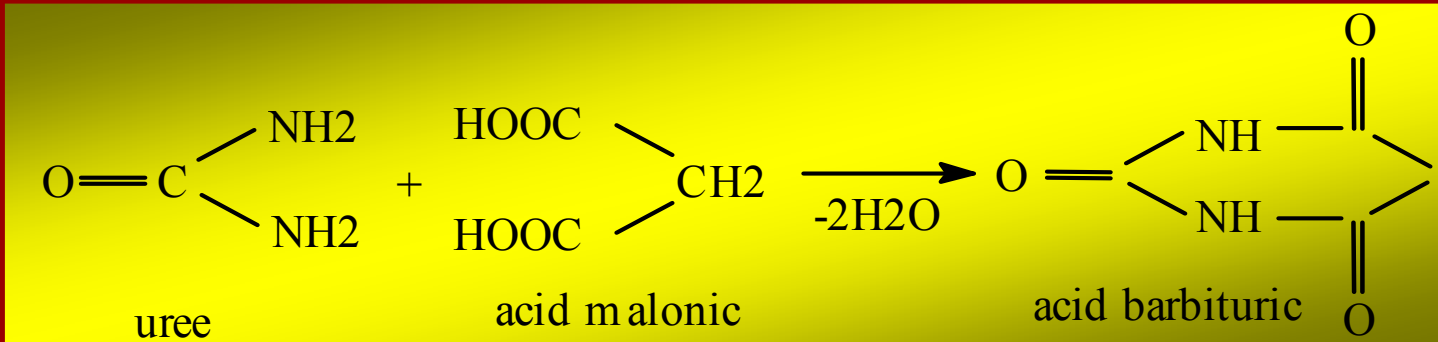
Unele substanțe pot fi **eliminate** din organism fără a suferi procese de transformare.

În acest mod se comportă: unele substanțe anorganice, bromurile, narcoticele volatile, fenolftaleina, etc.

Altele sunt **metabolizate într-o proporție mai redusă**, putând fi recuperate sub formă lor activă din urină (ex: penicilina, streptomycină).

- Scopul procesului de metabolizare este în general **creșterea polarității substanței și hidrosolubilității** acesteia, mărind eliminarea renală și micșorând absorbția tubulară.
- Se cunoaște că atât pe cale renală, cât și pe cale biliară, sunt excretați **compușii polari**.
- Oxidarea grupării **CH₃** în **COOH** (*biotransformare*) face ca medicamentul să fie mult mai ușor excretabil pe cale renală sau biliară.

- Efecte asemănătoare se observă și prin legarea la moleculă a **radicalului sulfat** (*conjugarea*).
- La unele medicamente, despre care inițial s-a crezut că nu sunt metabolizate, s-a constatat că sunt supuse în proporție mică, proceselor de transformare.
- De ex. veronalul se elimină în proporție de **95% nemodificat** în urină, dar **5%** va fi supus unor biotransformări, din care **3% prin hidroxilare** și **2% prin dezalchilare oxidativă**.



Biotransformarea barbitalului

Metabolizarea se realizează prin două procese principale:

- **biotransformarea și**
- **conjugarea.**

Biotransformarea:

un proces prin care substanța medicamentului suferă transformări prin **oxidare, reducere** sau **hidroliză**. În cadrul acestor procese molecula își va păstra dimensiunile sau și le poate simplifica.

Conjugarea:

un proces de sinteză în care molecula substanței se amplifică prin **legarea unui compus** sau **radical**.

Medicamentele actuale sunt în general substanțe sintetice mai complexe care se metabolizează pe mai multe căi, rezultând un număr mare de metaboliți.

Clorpromazina, suferă procese multiple de transformare, rezultând în final un număr de peste **20 de metaboliți**.

Biotransformarea

medicamentelor

Procesele de biotransformare = **activarea / inactivarea** medicamentului cu realizarea de compuși polari, care vor fi eliminați ca atare sau vor fi supuși unor procese de conjugare.

În general, **biotransformările** preced reacțiile de conjugare și uneori substanțele medicamentoase sunt supuse **sucsesiv mai multor procese** de biotransformare urmate sau nu de conjugare.

Metabolizarea medicamentelor poate începe:

- de la administrare, înainte de **resorbția acestora** (în tubul digestiv) sau,
- în **mediile interne** ale organismului, imediat **după resorbție** (în sânge) sau,
- în organele **de metabolizare** ficatul cel mai important

Procese de metabolizare din tubul digestiv au loc sub acțiunea **enzimelor proprii** acestui organ, dar numeroase transformări sunt produse de **enzimele microflorei și microfaunei** întâlnite la toate speciile, mai ales la rumegătoare.

În **sânge**, prezența a numeroase **esteraze** duce la biotransformări prin hidroliză.

Astfel, **procaina** aministrată i.v. în **colică la cal** este rapid descompusă: **ac. para-amino-benzoic** și **dietil-aminoetanol**, (considerat responsabil de efectul calmant, antispastic).

Majoritatea proceselor de biotransformare au loc în organul principal de metabolizare, **ficatul**, dar acestea se pot întâlni și în diferite proporții în:

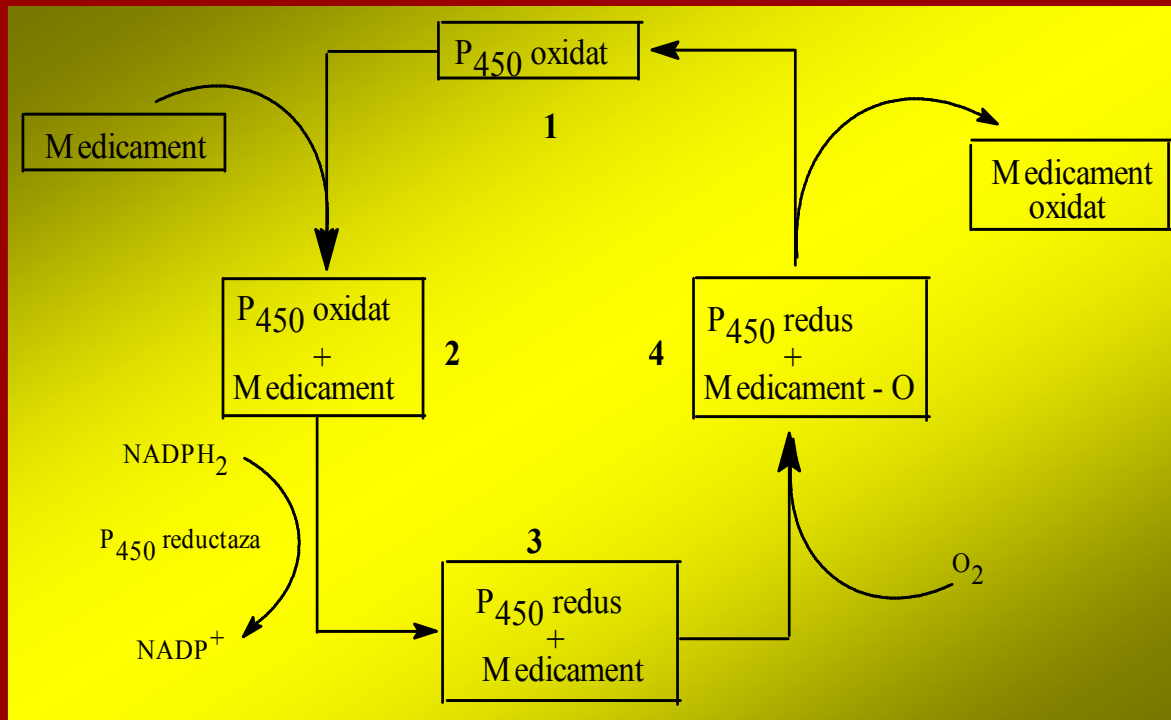
- **rinichi**,
- **splină**,
- **pulmon**,
- **mucoasă intestinală**,
- **sânge și**
- **piele**.

Ele au loc sub acțiunea enzimelor de metabolizare a substanțelor xenobiotice (**xenos = străin; bios = viață**), dar, așa cum am văzut, și sub acțiunea unor **enzime de metabolizare** a nutrienților.

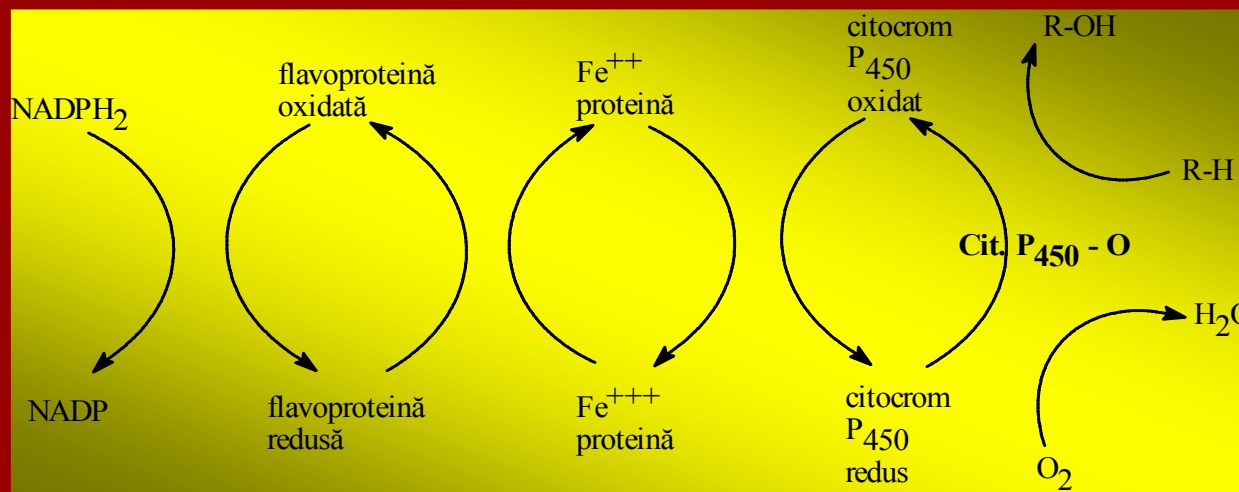
Reacțiile de oxidare microzomală necesită **citocrom P-450 nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat** redus (NADPH_2) și O_2 , fiind mediate printr-un sistem redox cuplat format din: **NADPH_2 , o flavoproteină, Fe-proteină nehemică** și o **hemoproteină** cunoscută sub numele de citocrom P-450.

NADPH_2 are rol de **donator de hidrogen** pentru reducerea citocromului P 450.

Acesta se **oxidează rapid** sub acțiunea oxigenului molecular (O_2) și apoi cedează O_2 substanței de metabolizat (după ce în prealabil se cuplează cu medicamentul).



Schema oxidării microzomale a medicamentelor



Sistemul redox cuplat care participă la oxidarea microzomală a medicamentelor

Procesele de biotransformare se clasifică în procese de: **oxidare, reducere și hidroxilare**, acestea putând fi catalizate de enzime microzomale, nemicrozomale (mitocondrii, citoplasmă, plasma sanguină) sau de enzimele florei intestinale.

Clasificarea tipurilor de biotransformare la medicamente
(Parke, cit. Gherdan)

Tipul de reacție	Enzime microzomale de metabolizare	Enzime nemicrozomale de metabolizare	Enzime ale florei intestinale
Oxidare	Hidroxilare aromatică Hidroxilare aciclică Hidroxilare aliciclică Epoxidare N-oxidare S-oxidare Desulfurizare Dezalchilare Dezaminare	Oxidarea alcoolilor (citoplasmă) Oxidarea aldehydelor (citoplasmă) Aromatizarea aciclică (mitocondrii) Dezaminare (mitocondrii & plasma sanguină)	-
Reducere	Nitro reducere Azo reducere Dehalogenare reductivă	Reducerea sulf-oxizilor și N-oxizilor (citoplasmă) Reducerea disulfizilor	Reducere N-oxizilor Azo reducere Dehidroxilarea
Hidroliză	Hidroliza esterilor	Hidroliza esterilor și amidelor (plasma sanguină) Desfacerea hidrolitică a compușilor ciclici Dehalogenarea hidrolitică	Hidroliza esterilor Desfacerea hidrolitică a comp. heterociclici

I. Biotransformările

microzomale

A. Oxidările microzomale

Procesele de oxidare microzomală au loc sub acțiunea unor **oxidaze cu funcție mixtă** din reticulul endoplasmatic neted.

Din punct de vedere didactic se vorbește despre: **zece tipuri** de oxidare microzomală.

1. Hidroxilarea aromatică

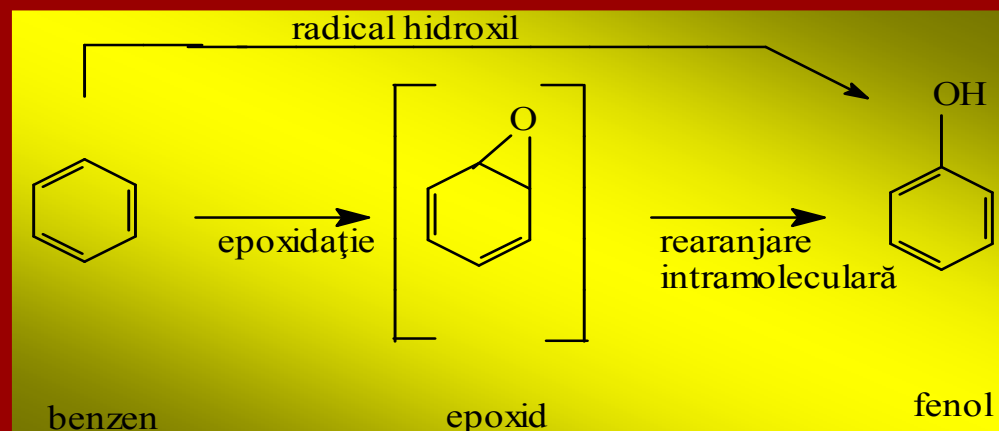
introducerea unui radical hidroxil la un ciclu aromatic

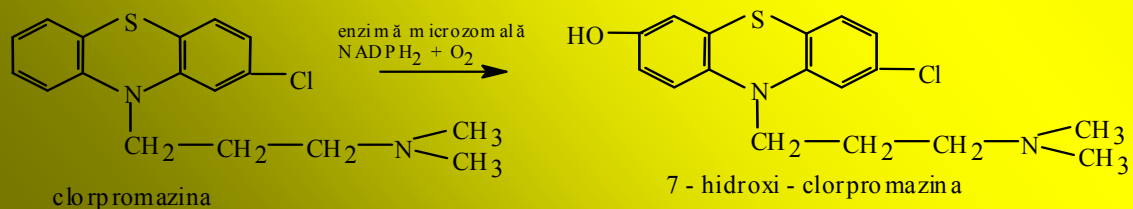
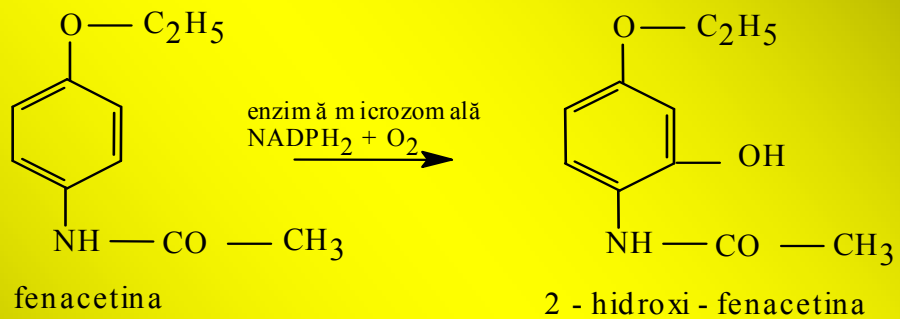
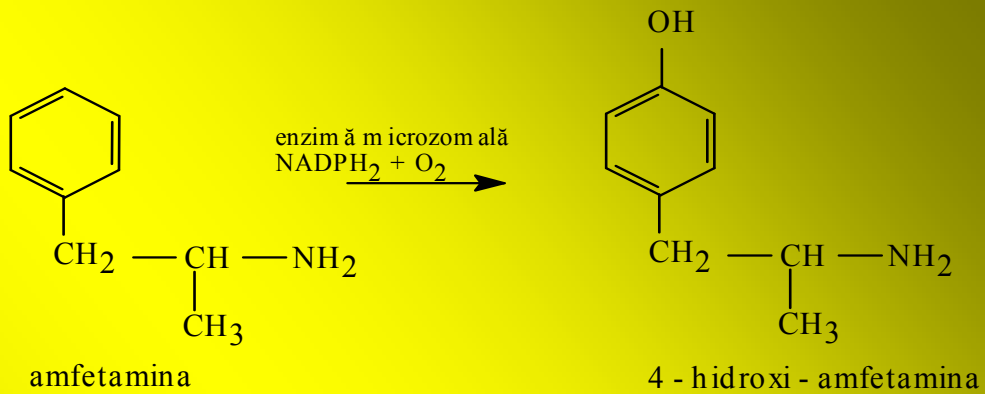
Hidroxilarea inelelor aromatice pt. a da fenoli e precedată de două mecanisme:

☞ primul, dă **monofenoli = hidroxilare** prin mecanism de transfer cu radical liber sau trecere prin faza de **epoxid** urmat de **rearanjare intramoleculară**;

☞ al doilea = **formarea epoxidului** ce reacționează cu apa și dă: **dihidrodioli, fenoli și catecholi** (ex. cazul naftalinei, amfetaminei, fenacetinei, ox. salicilic, clorpromazinei etc.)

Hidroxilarea
aromatică





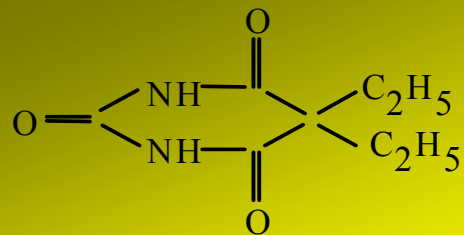
Hidroxilarea aromatică a unor medicamente

2. Hidroxilarea aciclică (alifatică)

La medicamentele barbiturice (ex: veronal, pentobarbital, secobarbital, etc.), se referă la **oxidarea catenelor laterale în alcoolii corespunzători**, sub acțiunea enz. microzomale.

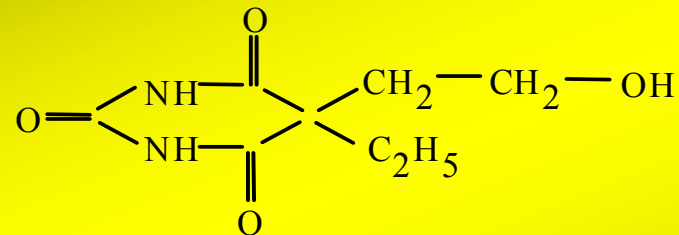
Hidroxilarea se poate produce în **orice poziție** a lanțului alchilic, dar de obicei se produce la **ultimul termen ($\omega-1$) carbon**:



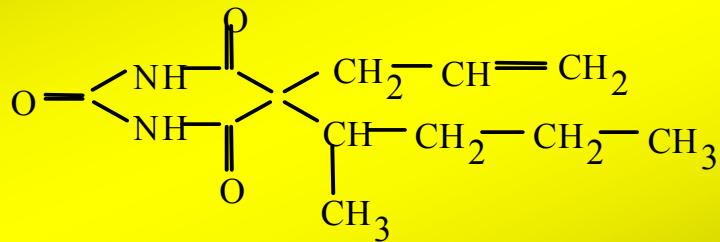


veronal (barbital)
(ac. dietilbarbituric)

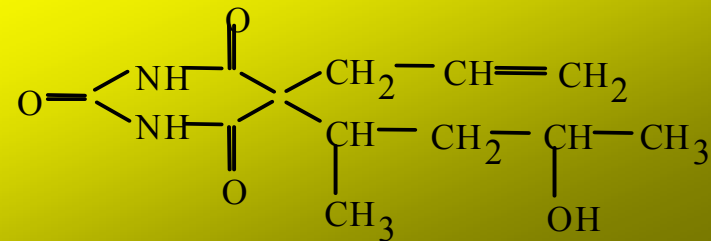
enzimă microzomală
NADPH₂ + O₂



ac. 5 - etil - 5 b - hidroxietil barbituric



enzimă microzomală
NADPH₂ + O₂

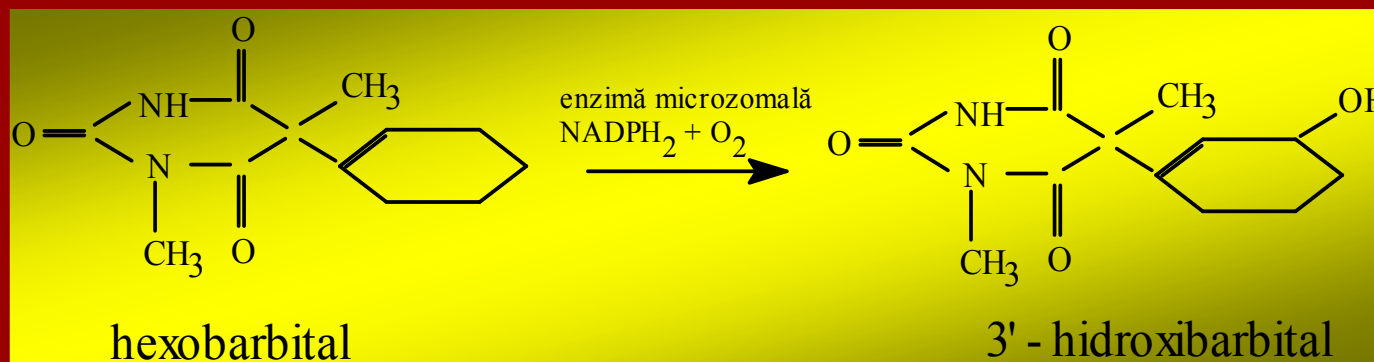


Tipuri de hidroxilare aciclică
(alifatică)

3. Hidroxilarea aliciclică

Derivații ciclohexanului sunt hidroxilați sub acțiunea enzimelor microzomale hepatice în ciclohexanol.

Una dintre căile de metabolizare a **hexobarbitalului** este hidroxilarea aliciclică:

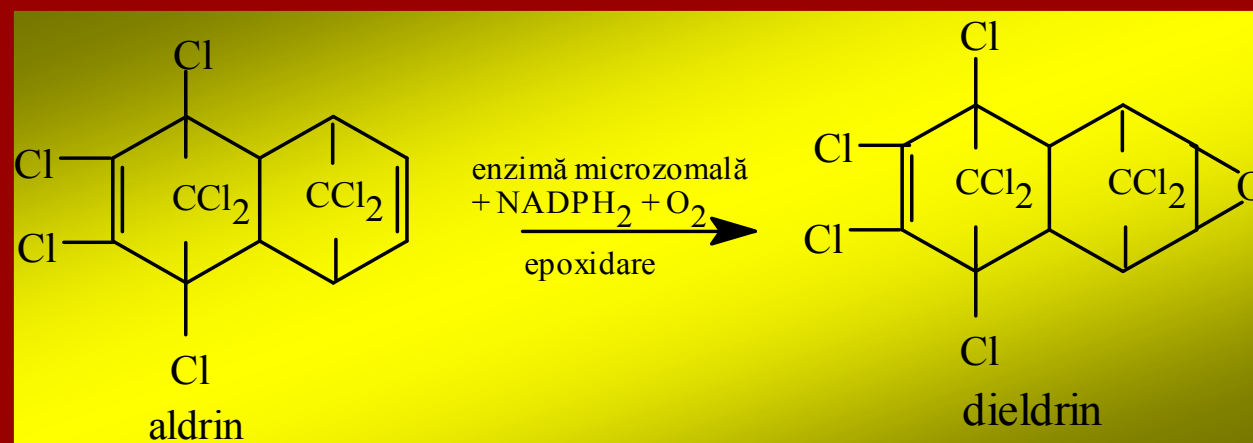


Hidroxilarea aliciclică
a hexobarbitalului

4. Epoxidația

Epoxizii sunt compuși intermediari în **hidroxilarea compușilor aromatici**, dar pot să fie întâlniți și sub formă de produși stabili; în cazul insecticidelor din grupa ciclodienelor clorurate.

Astfel, aldrinul se metabolizează în dieldrin (compus activ, foarte toxic).



Epoxidarea aldrinului

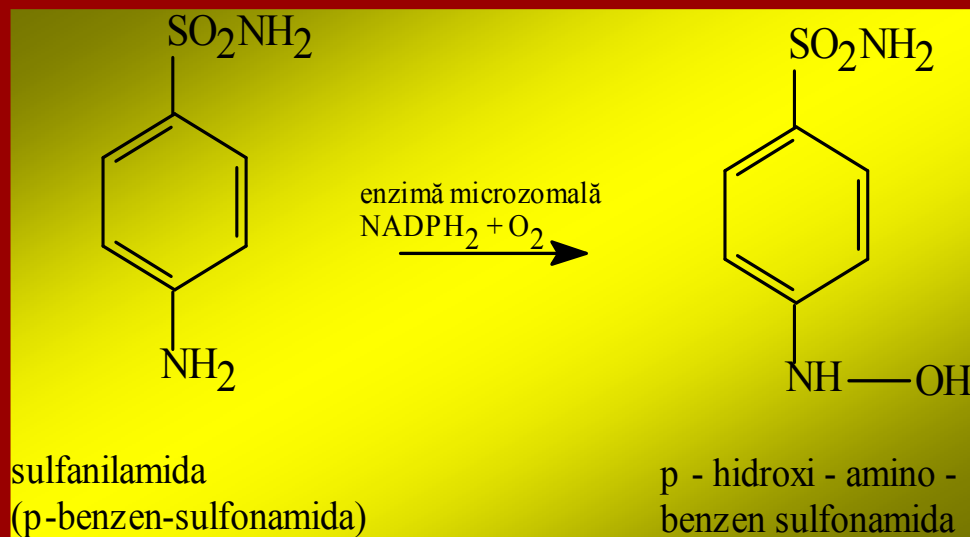
5. N-hidroxilarea

Aminele aromatice suferă **hidroxilări** ale grupării aminice formând compuși **hidroxil-amino**.

Uretanul, de exemplu este hidroxilat în **N-hidroxid-uretan**.

Sulfanilamida poate fi hidroxilată la gruparea aminică (N4), luând naștere **p -hidroxil-amino-benzen sulfonamida**

Metaboliții hidroxil-amino sunt mai toxici decât compușii aminați din care au luat naștere

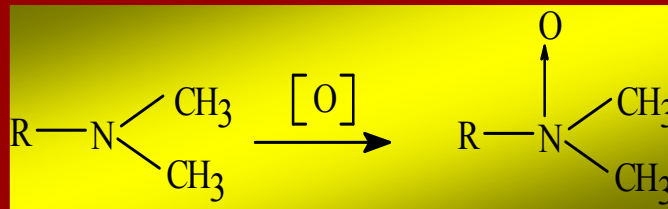


N-hidroxilarea sulfanilamidei

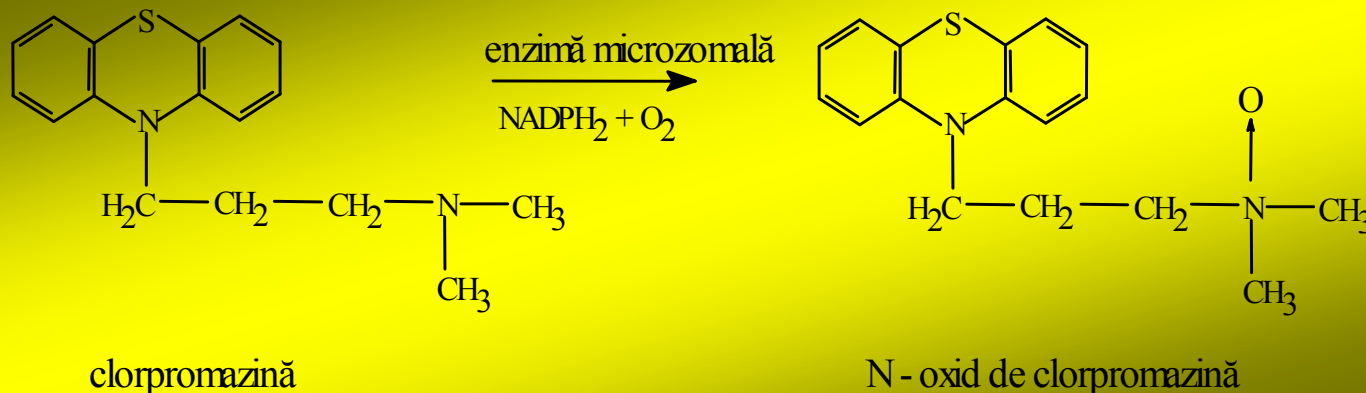
6. N-oxidarea

Aminele secundare și terțiare sunt metabolizate în **N-oxizii** corespunzători, care pot fi compuși intermediari în **N-desalchilarea** acestor amine.

Una din căile de metabolizare a **clorpromazinei** este **N-oxidarea**:



N-oxidul clorpromazinei se regăsește în urină la animale și om, fiind la unele specii **metabolitul principal**

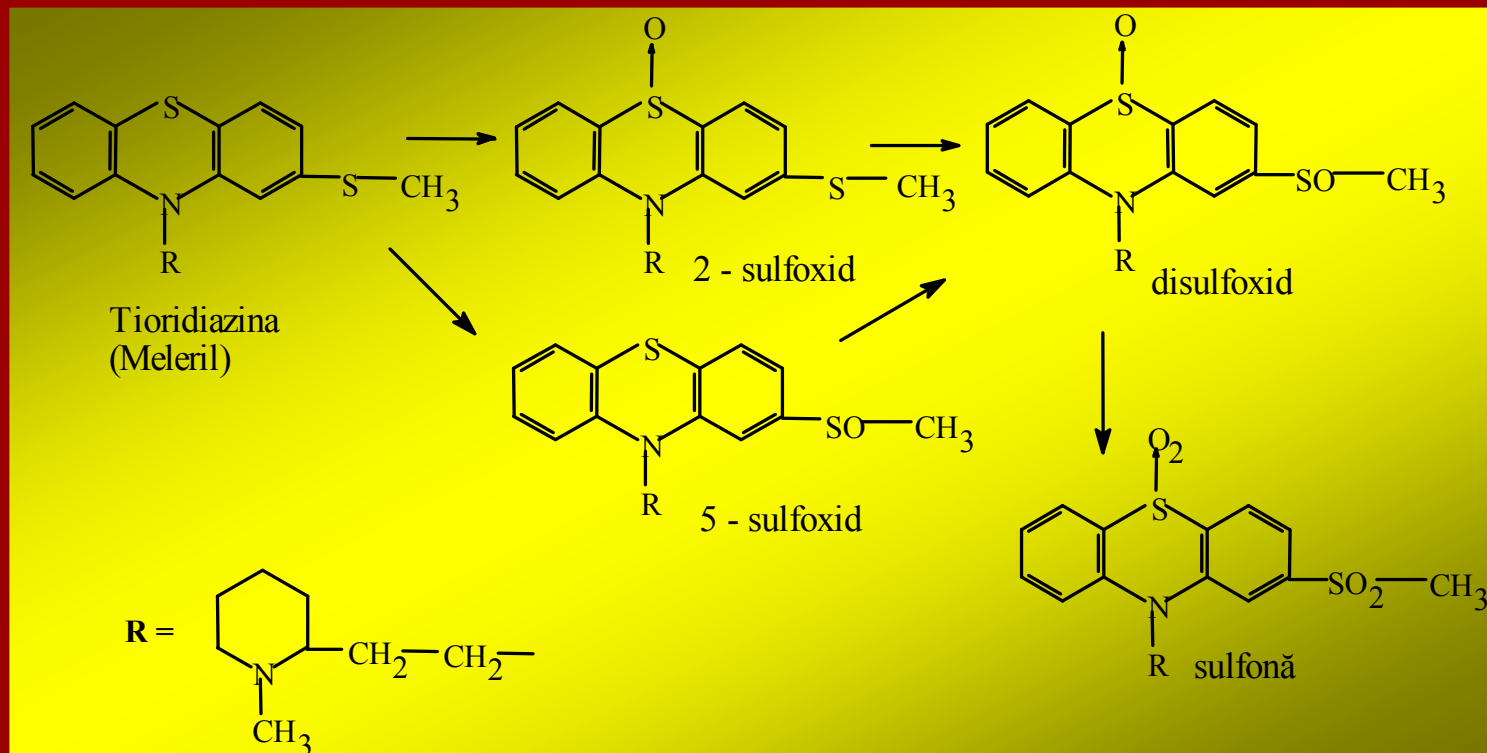


N – oxidarea microzomală a clorpromazinei

7. S-oxidarea

Atomii de S din compușii heterociclici (clorpromazina, melerilul sau alte tranchilizante fenotiazinice) suferă procese de **oxidare în sulfoxizi**, apoi în **sulfone**.

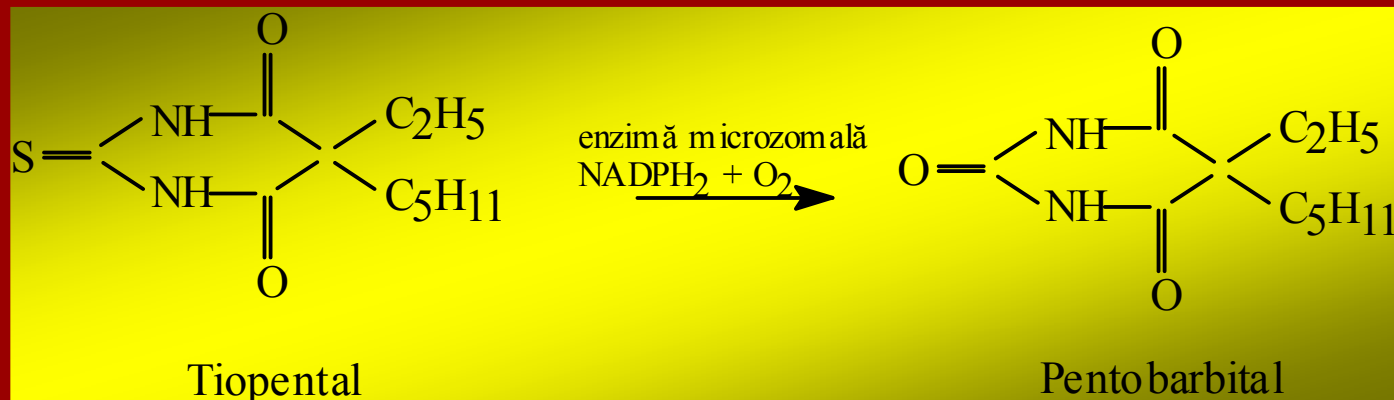
Ex. tioridiazina (Melerilul), neuroleptic fenotiazinic (derivat piperidil), suferă o **dublă S-oxidare**.



S – oxidarea
tioridiazinei

8. Desulfurizarea

Tiobarbituricele sunt desulfurizate oxidativ și transformate în oxibarbituricele corespunzătoare. Astfel, tiopentalul este metabolizat în pentobarbital, un compus activ din grupa hipnoticelor

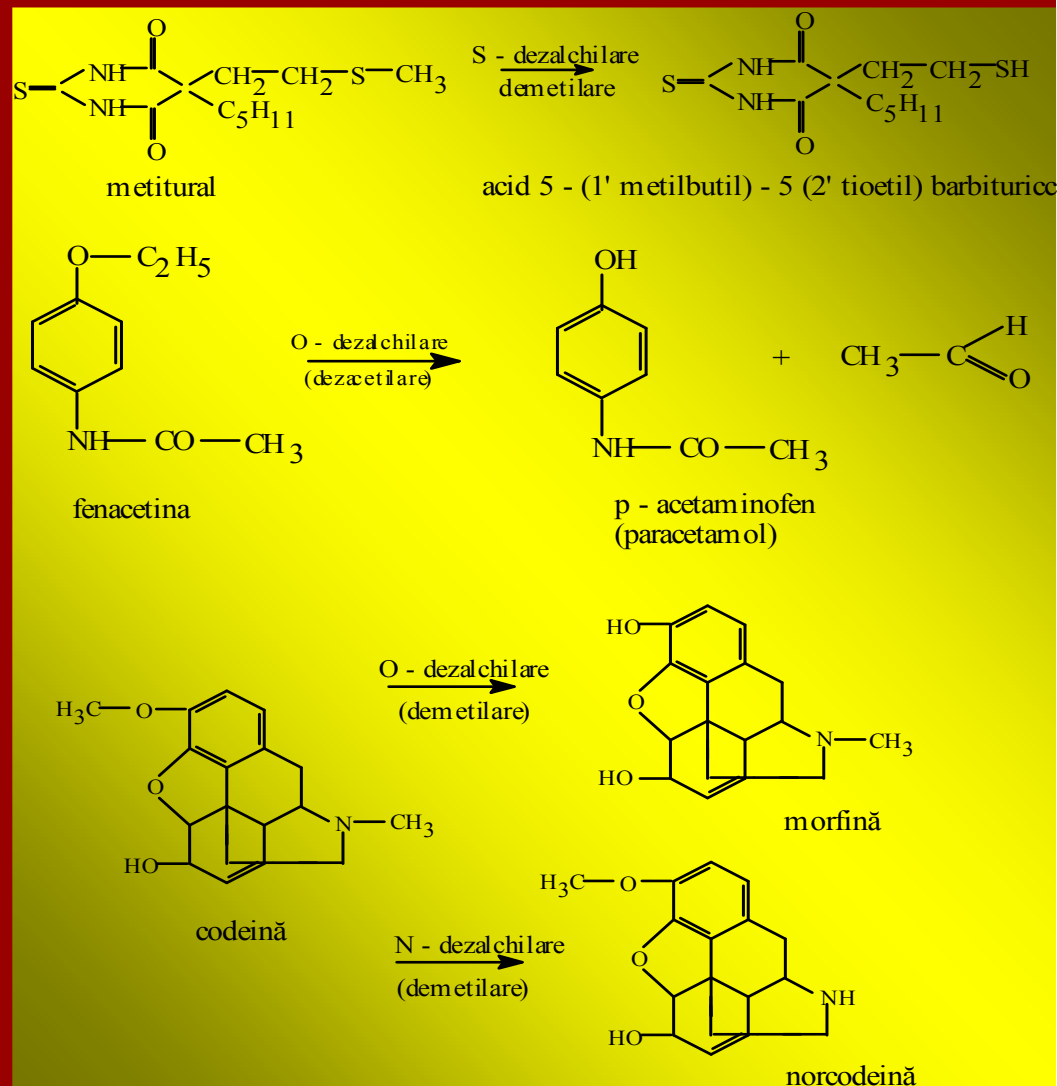


Desulfurizarea oxidativă a tiopentalului

9. Dezalchilarea

Prin dezalchilarea oxidativă sunt îndepărtate grupările alchil sub acțiunea enzimelor microzomale. În funcție de compuşii la care sunt legați de gr. alchil:

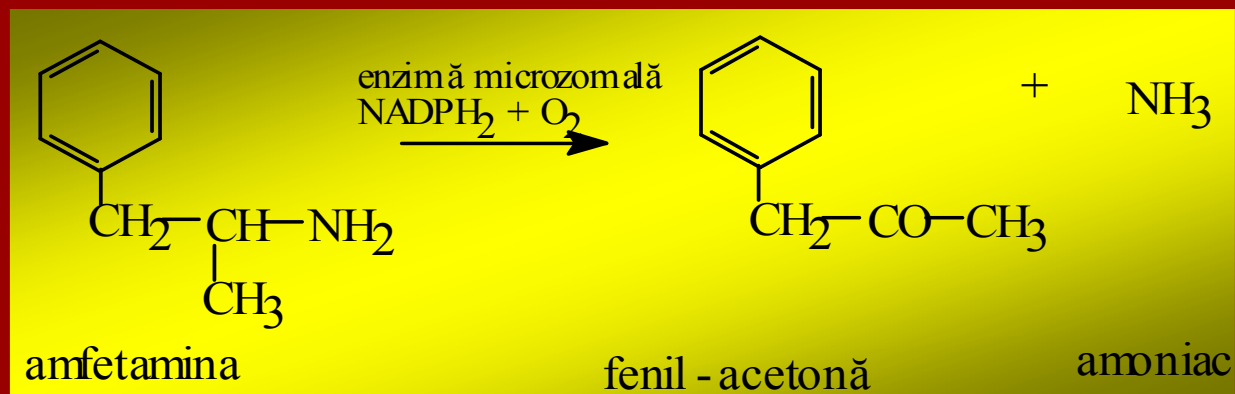
- **O-dezalchilare,**
- **S-dezalchilare,**
- **N-dezalchilare**



Dezalchilarea oxidativă
a medicamentelor

10. Dezaminarea oxidativă

În afară de mono-amino-oxidază (MAO), o enzimă mitocondrială, în ficat se mai cunoaște o enzimă microzomală, care dezaminează amfetamina.



Dezaminarea oxidativă
a amfetaminei

B. Reducerea microzomală

Reacțiile de reducere microzomală se produc sub acțiunea **reductazelor** în reticulul endoplasmatic neted al celulelor hepatice.

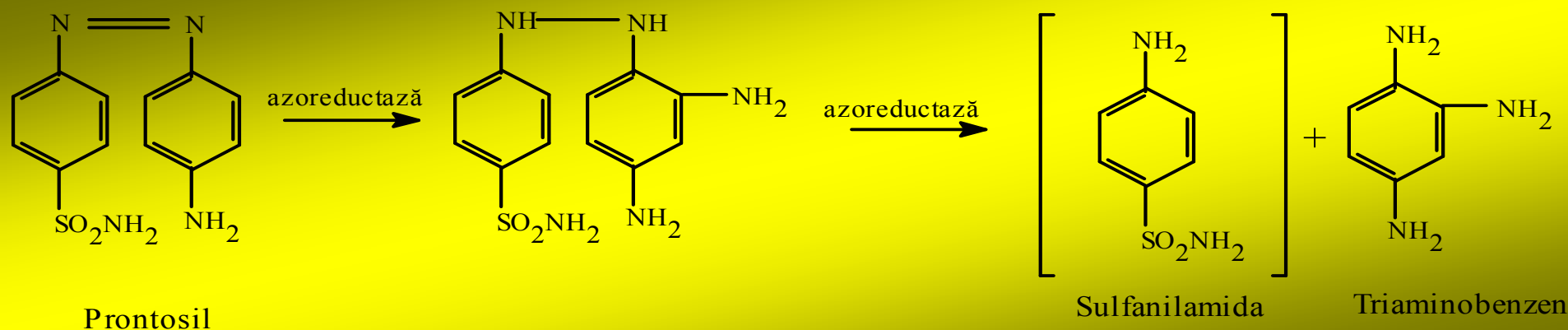
Se cunosc **trei procese**, care catalizează reducerea unor grupări **azo** și **nitro**, precum și **processe de dehalogenare**.

1. Azo-reducerea

- Sub acțiunea **azo-reductazei** microzomale legăturile azoice sunt desfăcute, după ce trec printr-un compus hidrazo intermediar:



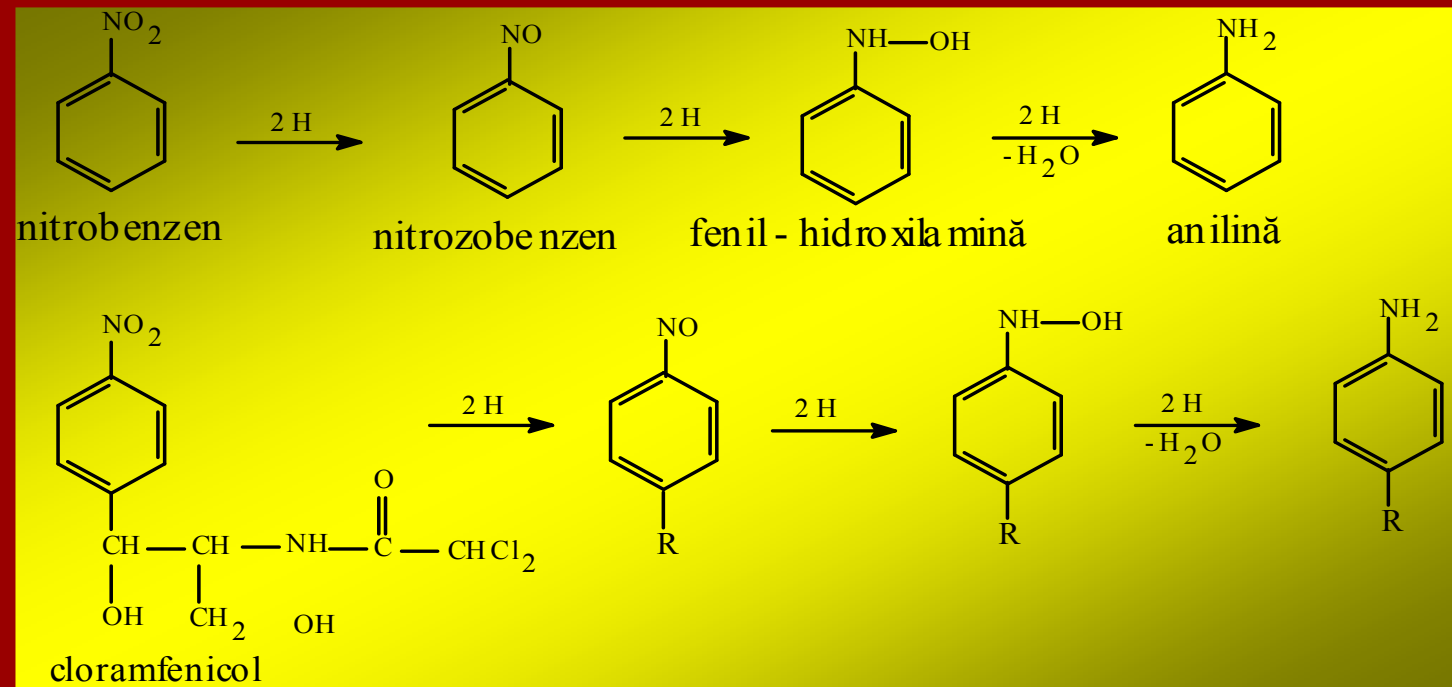
Ex. prontosilul se metabolizează prin azo-reducere în sulfanilamidă (compusul activ) și triaminobenzen. După descoperirea acestei căi de metabolizare s-a renunțat la prontosil, folosindu-se azi doar derivații de sulfanilamidă.



Azo-reducerea prontosilului

2. Nitro-reducerea

compușii aromatici nitro (ex. nitrobenzen, cloramfenicol) sunt reduși în animalele respective sub acțiunea **nitroreductazei microzomale**.



Nitro-reducerea
microzomală a medicamentelor

3. Dehalogenarea

Compușii halogenați sunt metabolizați de enzimele microzomale.

Sunt desfăcuți ionii de: **Cl, Br și I**, fiind înlocuiți cu **H**.
Ionii de **Fluor** se mențin stabili!

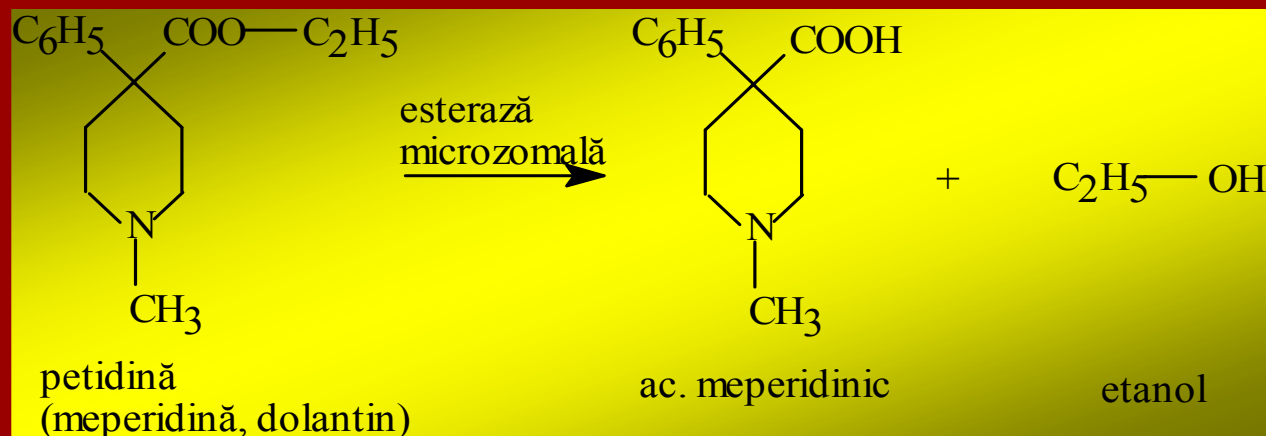
Halotanul, un narcotic volatil, este metabolizat prin **dehalogenare reductivă**:



Dehalogenarea reductivă
schematică a halotanului

C. Hidroliza microzomală

- Esterii și amidele se metabolizează prin hidroliză, catalizată de **esteraze** și **amidaze** din sânge și ficat.
- Petidina (Mialgin, Dolantin), substanță analgezică de largă utilizare, este metabolizată de o esterază microzomală.



Hidroliza microzomală
a petidinei

II. Biotransformările

nemicrozomale

A. Oxidarea nemicrozomală

1. Oxidarea alcoolilor

Alcoolii primari metabolizați prin oxidare în aldehide

Procesul este catalizat de **alcool-dehidrogenaza**, care se găsește în citoplasma celulelor din **ficat, rinichi și pulmon** și ce folosește **NAD sau NADP** drept **coenzimă**. Reacția de acest tip este **reversibilă**:



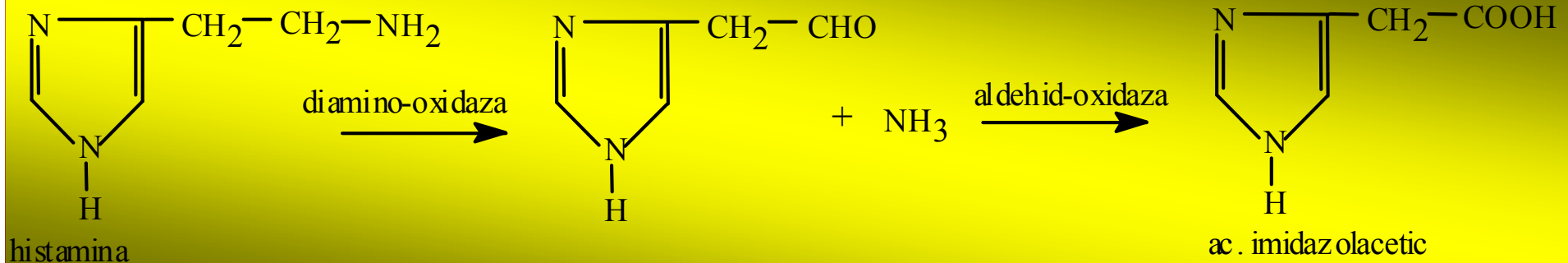
2. Oxidarea aldehydelor

- Aldehidele sunt oxidate în acizii carboxilici corespunzători, prin enzimele: **aldehyd-oxidaza**, **xantin-oxidaza** și **aldehyd-dehidrogenaza NAD-specifică**.



3. Dezaminarea oxidativă

- Enzimele nemicrozomale (mono și di-amino oxidazele) tisulare sau plasmatice **desaminează** aminele primare, secundare și terțiare.
- Histamina este dezaminată de o diamino-oxidază nemicrozomală fiind transformată în **aldehidă**, iar apoi sub acțiunea aldehyd-oxidazei în ac. imidazol acetic:



Dezaminarea oxidativă nemicrozomală a histaminei

4. Scindarea oxidativă a arsenobenzenilor

- Arsenobenzenii sunt scindați în organism sub acțiunea unei **oxidaze**, cu localizare neprecizată, în arsenoxizii corespunzători, iar apoi în acizii arsenici:



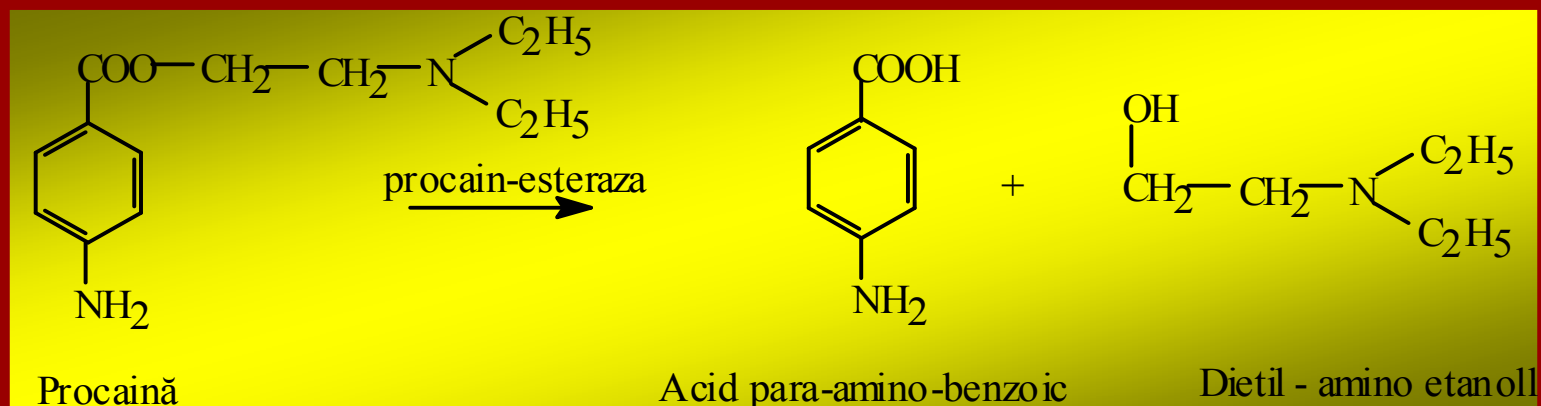
B. Reducerea nemicrozomală

1. Dehidroxilarea alifatică

- proces de reducere nemicrozomală pe care îl putem întâlni de exemplu, la metabolizarea noradrenalinei.

C. Hidroliza nemicrozomală

- Numeroase *esteraze nemicrozomale* din plasma, hematii sau în citoplasma unor celule hidrolizează medicamentele sau alte substanțe.
- Acetil-colinesteraza una dintre aceste esteraze are rol fiziologic în scindarea acetilcolinei.
- Hidroliza procainei în acid p-aminobenzoic și dietil - aminoetanol e catalizată de procainesteraza plasmatică:



Hidroliza nemicrozomală a procainei

Biotransformări

sub acțiunea microflorei tubului digestiv

Microflora ubicuitară a tractului digestiv este capabilă să medieze transformarea metabolică prin **reacții de hidroliză și reducere.**

ex. ftalilsulfatiazolul este transformat de către microfloră GI în sulfatiazol.

Antibioticele și chimioterapicele pot afecta **eubioza** mediului și distruge microflora GI, afectând metabolizarea altor medicamente.

Putem aminti:

reducerea azo-compușilor,
hidroliza esterilor și glicozidelor,
scindarea compușilor ciclici și heterociclici.

Conjugarea

medicamentelor

Reacțiile de conjugare **sau sinteză** reprezintă **faza a II-a de metabolizare**, deoarece multe substanțe sunt supuse inițial unor procese de biotransformare (faza I), pentru ca ulterior să sufere reacții de conjugare.

În timpul biotransformării, medicamentele pot fi supuse unor reacții diverse de **oxidare, reducere** sau **hidroliză**, având ca rezultat introducerea sau **desfacerea unor grupe funcționale** care cresc polaritatea moleculei și servesc ca **centre** pentru faza secundă a reacției metabolice, conjugarea.

Prin reacțiile sintetice de conjugare medicamentele (sub forma inițială) sau metaboliții lor se **combină cu compușii endogeni**, cum sunt: ac. glucuronic, glicina, glutatiunul, grupări sulfat, metil, acetil etc.

Căile de conjugare a medicamentelor
(sinteză Cristina, R.T. 2006)

Tip de reacție	Grupare sau compus conjugat	Grupare funcțională la care leagă
Acetilare	Radical acetil	Amino, sulfonamide, hidrazino
Metilare	Radical metil	Hidroxil, amino, tiol
Sulfoconjugare	Radical sulfat	Hidroxil, amino
Glucurono-conjugare	Acid glucuronic	Hidroxil, carboxil, amino, tiol
Peptid-conjugare	Glicina, glutamina sau alti a.ac.	Carboxil
Mercaptare	Cisteină sau glutatiun	Epoxid, halogen, nitro, sulfonamid

1. Acetilarea

Cale de metabolizare a compușilor cu grupările:

-NH₂ și **-OH**

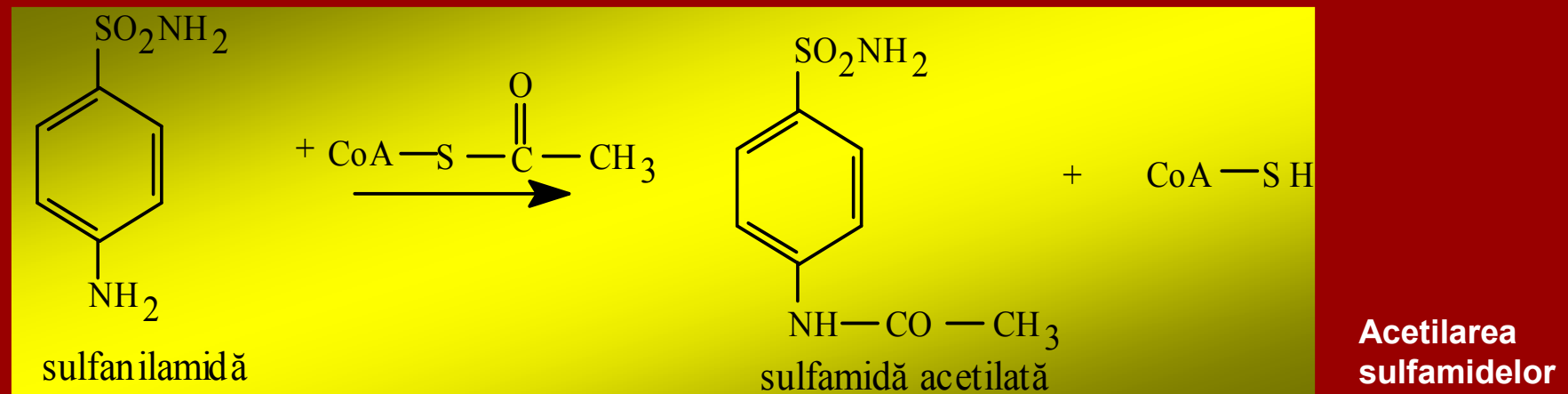
Cele mai importante acetilări se întâlnesc la **aminele primare**, la: derivați aniliniici, sulfamide, aminofenazonă etc.

Acetilarea presupune **transferul enzimatic** al grupării acetyl de la acetyl-coenzima A cu ajutorul acetyl-transferazei.

Sulfamidele, în special cele clasice, sunt metabolizate prin acetilare la **N₄** (azotul aminic).

Câinele, de ex., nu are capacitatea de a acetila amine aromatice, producând în schimb reacția inversă de “deacilare” a aminoacizilor alifatici acetilați.

Puii de găină realizează “deacilarea” aril aminelor acetilate.



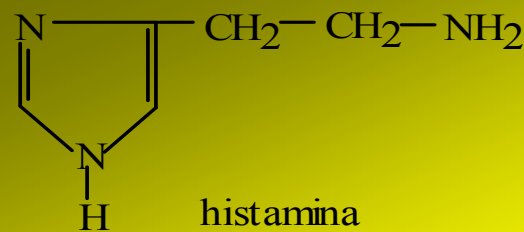
2. Metilarea

Reacție de conjugare prin care **se transferă gruparea metil** de la coenzima S-adenozil-metionină, sub acțiunea unor **metiltransferaze**.

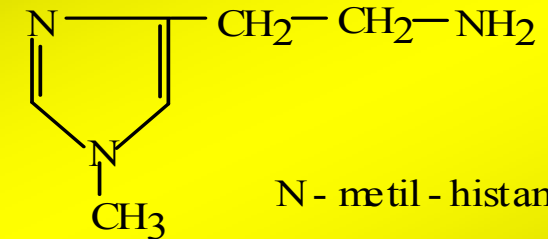
Pe această cale se metabolizează numeroși compuși endogeni și unele medicamente (fenoli, amine, tioli etc.).

Histamina și adrenalina: metabolizate prin metilare.

Metilarea
histaminei și
a adrenalinei



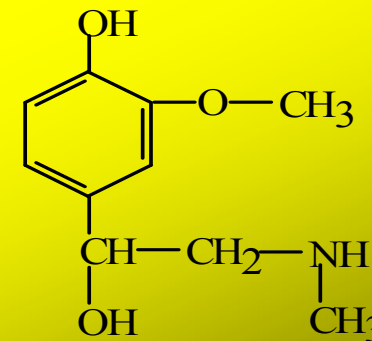
imidazol N - metil
transferaza



N - metil - histamina



catecol O - metil
transferaza



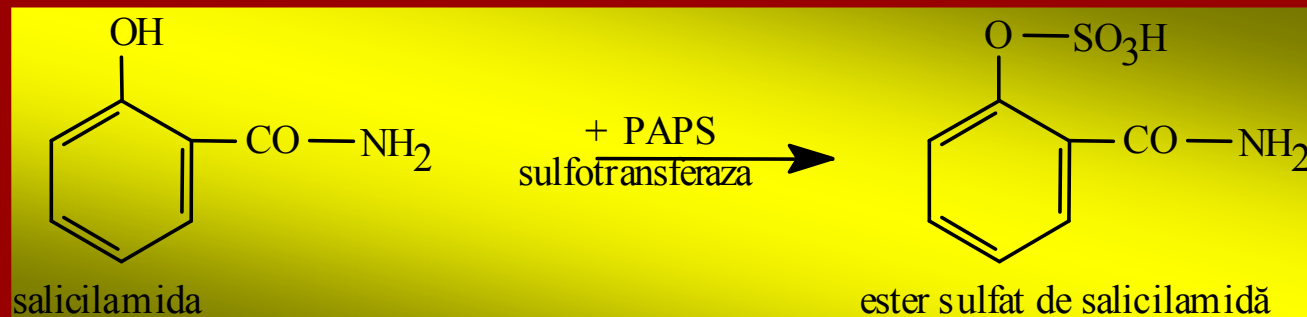
3 - O - metil adrenalina

adrenalina

3. Sulfo-conjugarea

- Are loc prin: **legarea radicalului sulfat** la compuși de tip: alcool, fenol, amine aromatice și steroli, în citosolul hepatic.
- Ex. fenolul prin sulfoconjugare se transformă în fenil-sulfat:
$$\text{C}_6\text{H}_5\text{—OH} + \text{PAPS} \xrightarrow{\text{sulfotransferază}} \text{C}_6\text{H}_5\text{—O—SO}_3\text{H} + \text{PAP}$$

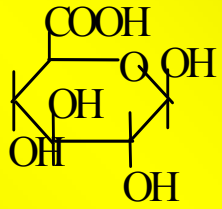
- etanolul prin sulfoconjugare dă etil-sulfat: $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-SO}_3\text{H}$),
- aminele aromatice (anilina) dau sulfamați: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-SO}_3\text{H}$
- una din căile de metabolizare a salicilamidei:



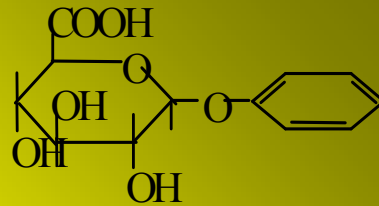
Sulfoconjugarea salicilamidei

3. Glucurono - conjugarea

- cea mai importantă cale de metabolizare prin conjugare, la **toate mamiferele** cu **excepția pisicii**.
- se realizează **prin legarea ac. glucuronic** la: alcooli, fenoli, acizi organici, amine, tioli și hidroxilamino compuși, în: ficat, rinichi sau tractul gastrointestinal, sub acțiunea unor enzime microzomale.
- presupune transferul grupării glucuronil de la coenzima UDPGA (acid uridin-difosfat-glucuronic) la medicament.
- alcoolii și fenolii = conjugați în eter-glucuronizi,
- iar acizii carboxilici în ester-glucuronizi.
- aminele formează N-glucuronizi iar
- tiolii S-glucuronizi



+

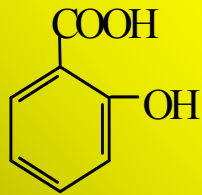


ac. glucuronic

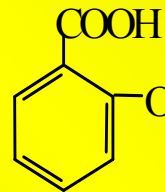
fenol

fenil - glucuronid

O - glucuronizi



UDPGA
transglucuronidaza



Glucuronizi



ac. salilic

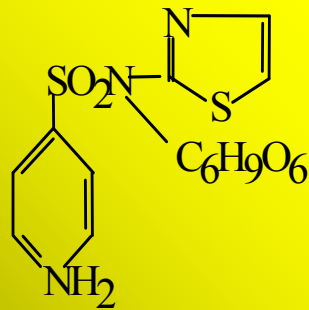
tip eter

tip ester

N - glucuronizi



sulfanil amido N₄ - glucuronid

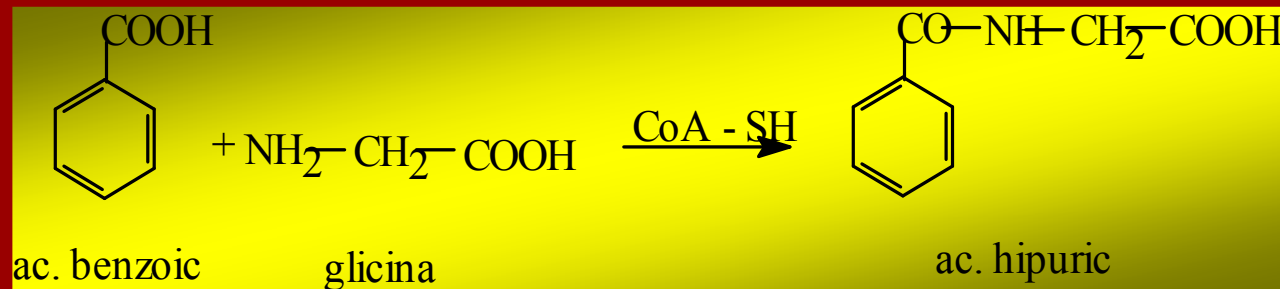


sulfatiazol N₁ - glucuronid

**Glucurono - conjugarea
medicamentelor**

4. Peptido-conjugarea

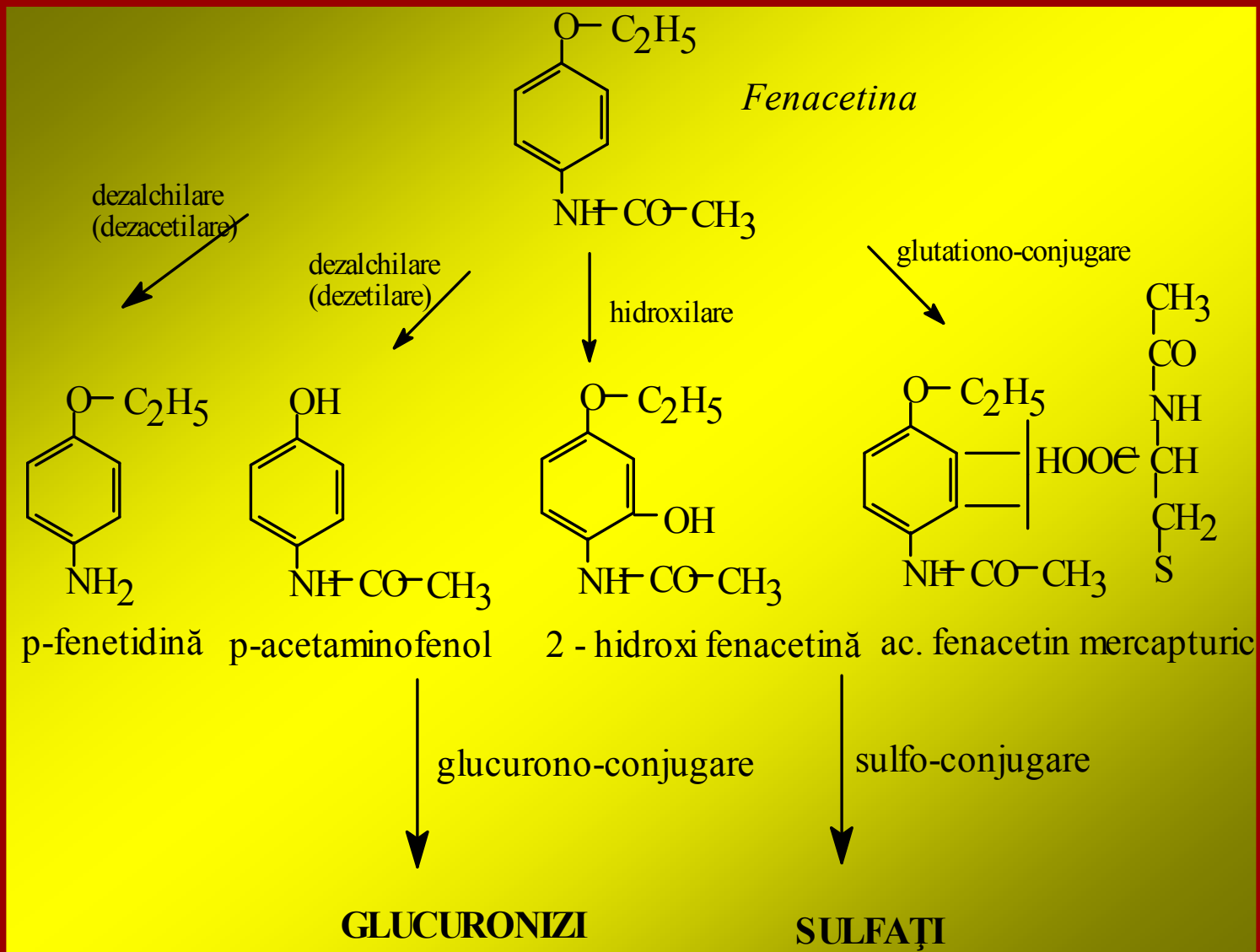
- **Legarea** unor aminoacizi, în special, a **glicinei** (glicocolul) sau a **glutaminei**, cu formarea de **peptido-conjugați** este o reacție întâlnită la acizii carboxilici.
- Procesul presupune prezența coenzimei A.
- Acidul benzoic este metabolizat prin conjugare cu glicina, rezultând acid hipuric.



Glicino – conjugarea
acidului benzoic

5. Mercaptarea

- Conjugarea medicamentelor cu **cisteina** sau **glutathionul** dă naștere la **acizi mercapturici**.
- Reacția are loc de regulă în **rinichi**.
- Dintre medicamentele cele mai cunoscute care sunt metabolizate prin mercaptare: arecolina, nitrofuranii, unele sulfamide.
- Fenacetina (substanță care se metabolizează pe mai multe căi) suferă printre altele, și un proces de mercaptare prin glutathiono-conjugare



Căile de metabolizare a fenacetinei

Va multumesc pentru atentie!