



Universitatea de Stat din Moldova
Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică
Departament Chimie



PRELEGERE NR.5

Metabolismul substanțelor medicamentoase (aspect chimic)

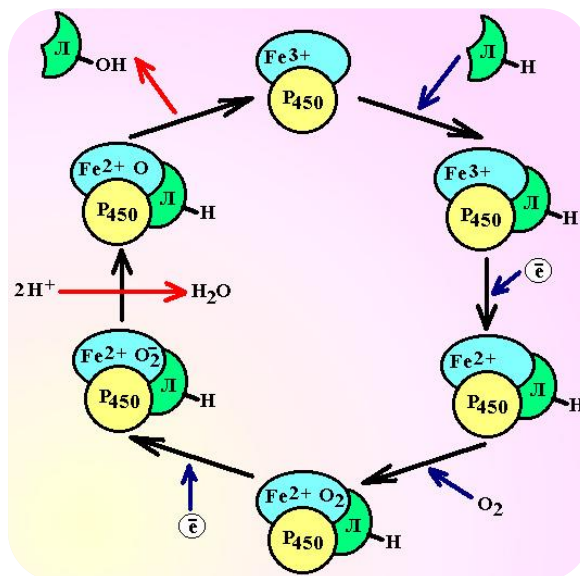
Cursul - Chimie organică II
Specialitatea – Chimie Biofarmaceutică FR

Autor: Rusnac Roman,
Doctor în științe chimice, lector universitar

Chișinău, 2023

Transformările biochimice ale substanțelor medicamentoase și a altor compuși în organismul uman sau animal, care se desfășoară cu participarea sistemelor enzimatic, se numesc *metabolismul xenobioticelor*. Foarte frecvent se utilizează și termenul *biotransformare*. Indiferent de modul în care au fost introduse în organism medicamentele, majoritatea suferă un proces de biotransformare. Biotransformarea constă, de obicei, în reducerea până la dispariția activității medicamentelor și grăbirea eliminării lor prin variate procese biochimice.

Biotransformarea compușilor xenobiotici este realizată de un număr mic de enzime, care pot transforma un număr mare de molecule. Sinteza unora dintre aceste enzime este declanșată de xenobiotic (printr-un proces de inducere a enzimei), majoritatea fiind sintetizate în absența unui stimul extern specific. Structura unei enzime de biotransformare (secvența de aminoacizi) poate să difere de la individ la individ, ceea ce dă naștere unor diferențe între vitezele de biotransformare a xenobioticelor.



Schema 1. Ciclul de oxidare microzomală.
L - substanță medicinală.

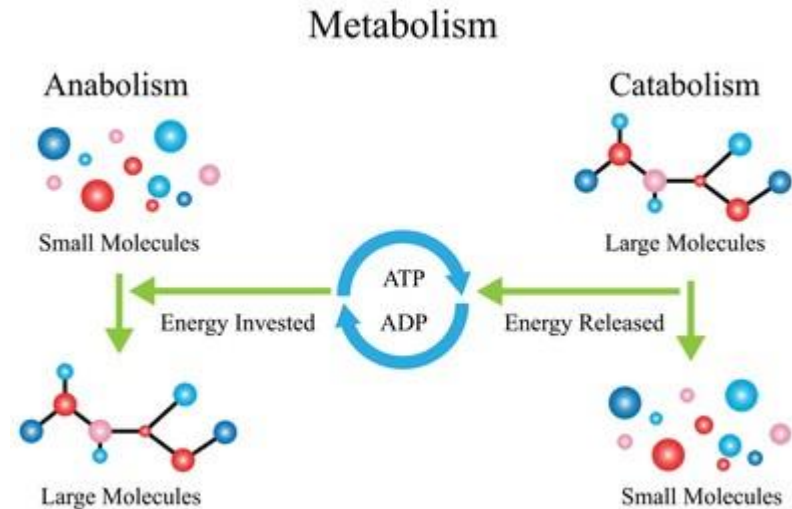
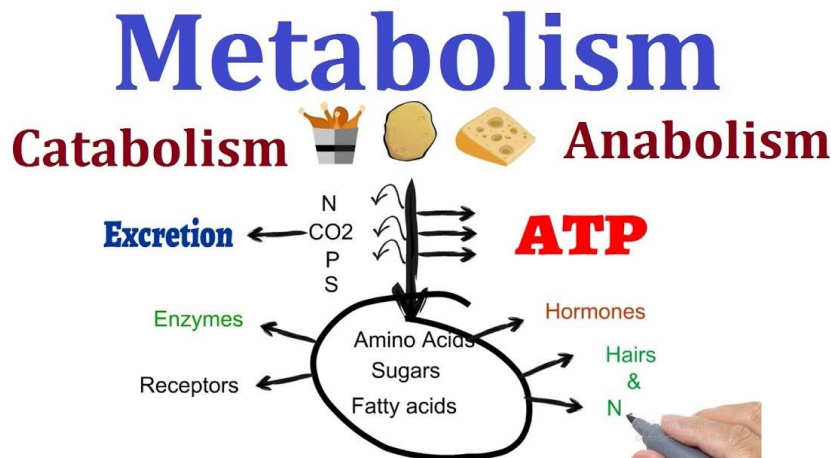
Metabolismul reprezintă totalitatea transformărilor biochimice și energetice care au loc în țesuturile organismului viu. Metabolismul este un proces complex, ce implică schimburi de materii și energii, și care include două procese (simultane) opuse:

catabolism / **dezasimilație** - totalitatea proceselor chimice de degradare a substanțelor din organism; se produce în special ruperea legăturilor dintre atomii de carbon, din moleculele diferitelor substanțe; acest tip de reacții este însoțit de eliberare de energie (reacție exergonice).

anabolism / **asimilație** - procesele chimice de biosinteză a substanțelor ce intră în alcătuirea materiei vii. Reacțiile anabolice se caracterizează prin consum de energie și se numesc reacții endergonice.

După rolul jucat în biologia organismelor, metabolismul este clasificat în:

Metabolism **primar** sau **fundamental**, care este implicat direct, esențial în menținerea vieții organismelor și plantelor.



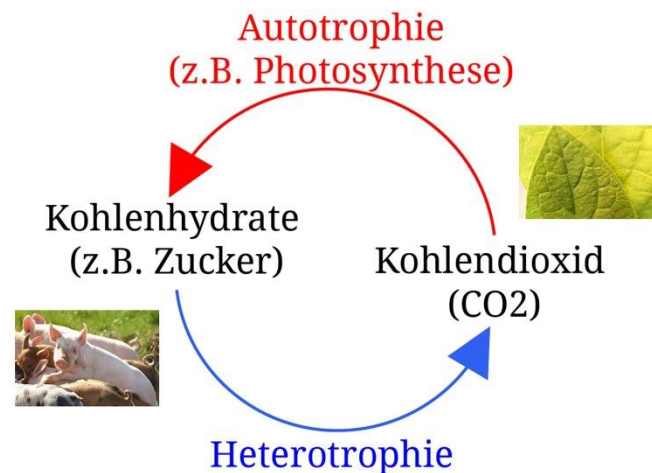
Metabolism **secundar** sau **lăaturalnic**, care este implicat în producerea de substanțe "neesențiale" vieții (de ex., pigmenți, alcaloizi, antibiotici agenți etc.).

Energia necesară proceselor de biosinteză provine în cea mai mare parte din desfacerea legăturilor macroergice ale diferiților compuși. În funcție de capacitatea de producere a energiei, organismele se împart în :

autotrofe (greacă *autos*=însuși; *trophe*=hrană) - organisme care își sintetizează substanțele organice necesare din substanțe anorganice, prin procesul de fotosinteză și chemosinteză.

heterotrofe (greacă *heteros*=diferit; *trophe*=hrană) - organisme care își asigură hrana folosind substanțe sintetizate de alte organisme (acestea pot fi microfage, fitofage sau zoofage).

Catabolismul și anabolismul se desfășoară printr-o succesiune a numeroase reacții chimice: hidroliză, hidrogenare, deshidratare, decarboxilare, dezaminare, transaminare, esterifi care, condensare, polimerizare.



Tipuri de reacții metabolice

Catabolism/Dezasimilație

Glicogenoliză - transformarea glicogenului în glucoză

Glicoliză - transformarea glucozei în piruvat și ATP

Fosforilarea oxidativă

Degradarea glucidelor prin ciclul pentozofosfaților (numit și șuntul hexozomonofosfatului)

Proteic - hidroliza proteinelor în aminoacizi

Degradări fermentative:

Fermentația anaeroba:

Fermentația alcoolică

Fermentația lactică

Fermentația propionică

Fermentația butirică

Fermentația celulozei

Fermentația aerobă:

Fermentația acetică

Fermentația citrică, succinică și malică

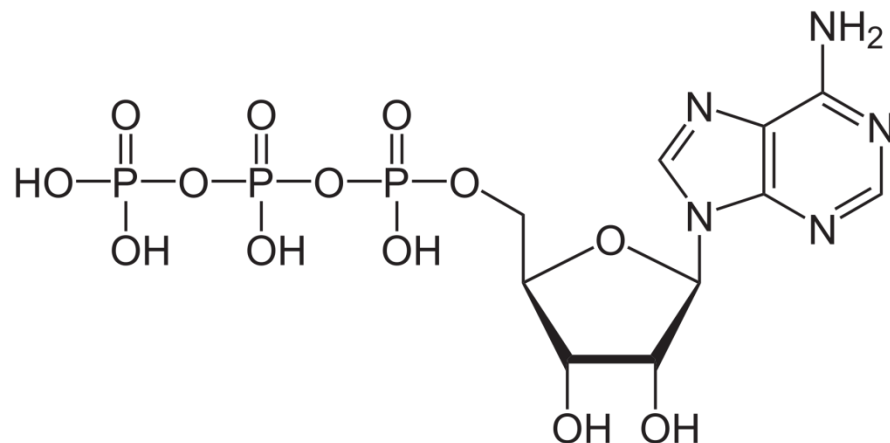
Fermentația oxalică

Calea acidului mevalonic

Fermentație homofermentativă (rezultă doar acid lactic):



Fermentație heterofermentativă (rezultă acid lactic, etanol și dioxid de carbon):



Adenozintrifosfat (ATP)

Tipuri de reacții metabolice

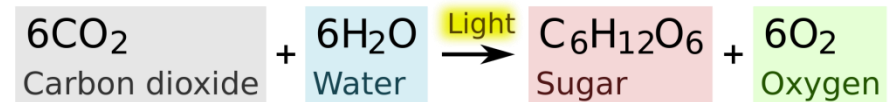
Anabolism/Asimilație

- Glicogeneza - formarea glicogenului din glucoză prin procesul de hidroliză
- Gluconeogeneza - formarea glucozei din proteine și grăsimi
- Fotosinteza - sintetizarea substanțelor organice complexe din substanțe minerale cu ajutorul luminii
- Sinteza porfirinelor

Metabolismul medicamentelor și xenobioticelor

Metabolismul substanțelor medicamentoase și a altor xenobiotice include două căi principale de metabolism:

- Citocromul P450
- Calea flavinmonooxigenazelor



Ecuția pe larg pentru tipul de fotosinteză care are loc în plante

Metabolismul azotului

- Metabolismul azotului este reprezentat de:
- Ciclul ureei
- Asimilarea azotului
- Nitrificarea
- Denitrificarea

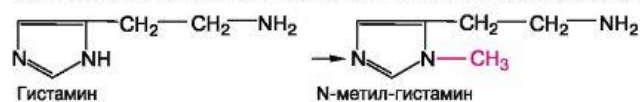
Metabolism energetic - proces metabolic prin care se eliberează energie, datorita scindării substantelor proprii celulelor organismului in substanțe simple.

Metabolism plastic - totalitatea reacțiilor care contribuie la construcția celulei. (Din gr. plasticos - modelat, sculptat). Exemple de metabolism plastic: fotosinteza, chimiosinteza, biosinteza proteinelor.

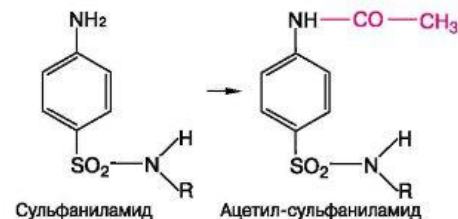
Tipuri de reacții metabolice



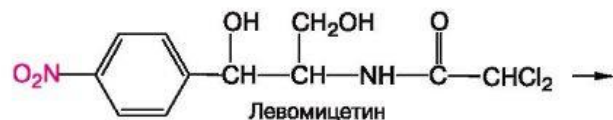
а) Метилирование (присоединение метильной группы)



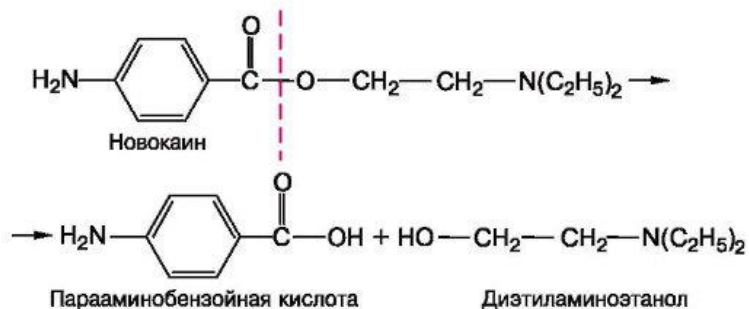
б) Ацетилирование (присоединение остатка уксусной кислоты)



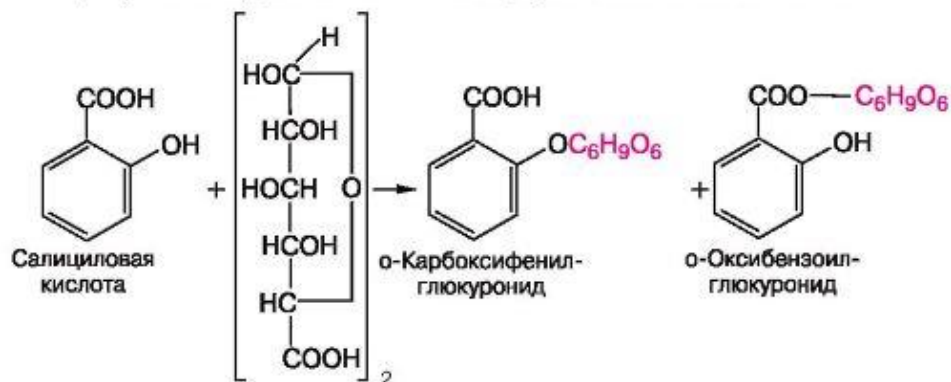
б) Восстановление



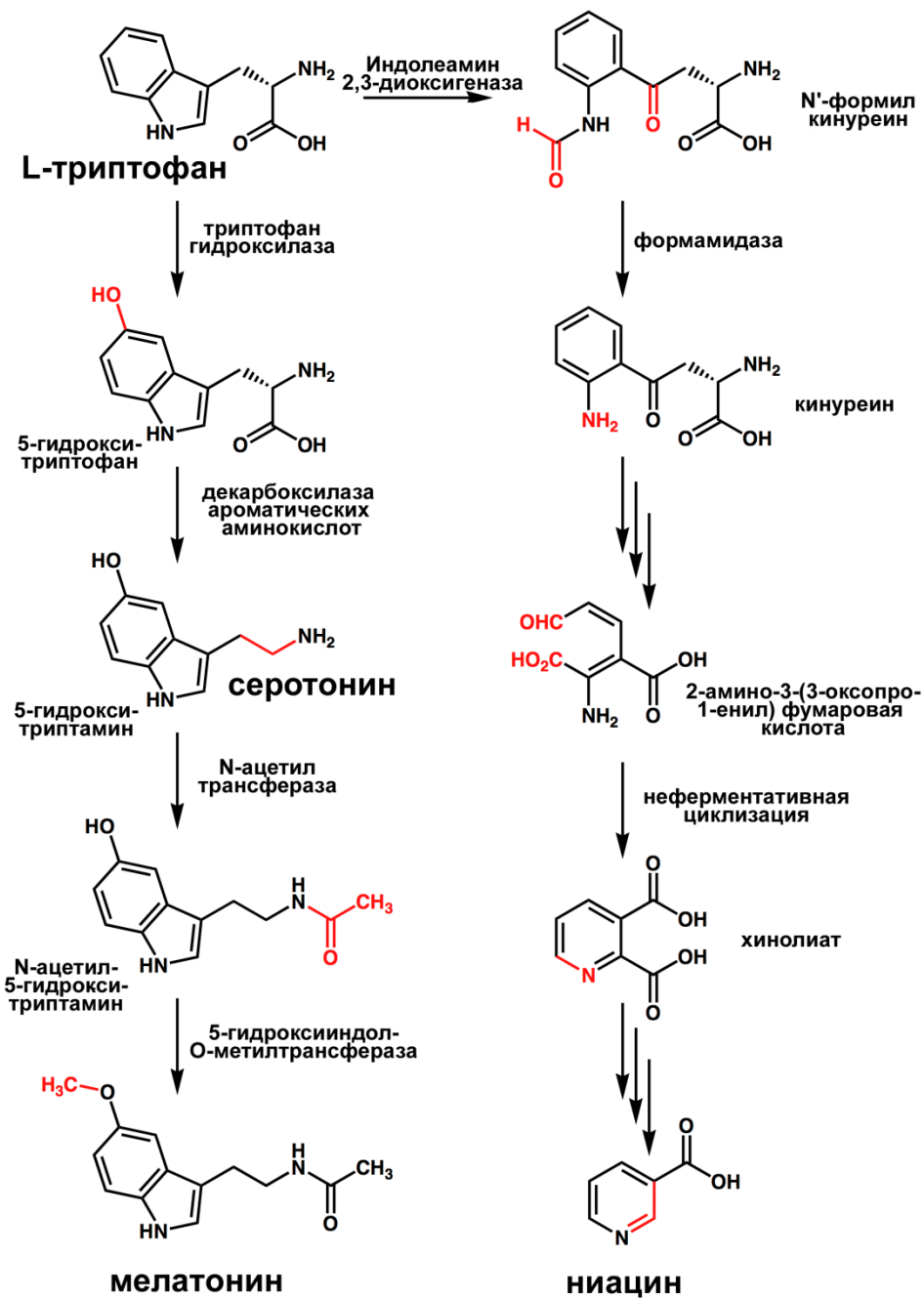
в) Гидролиз



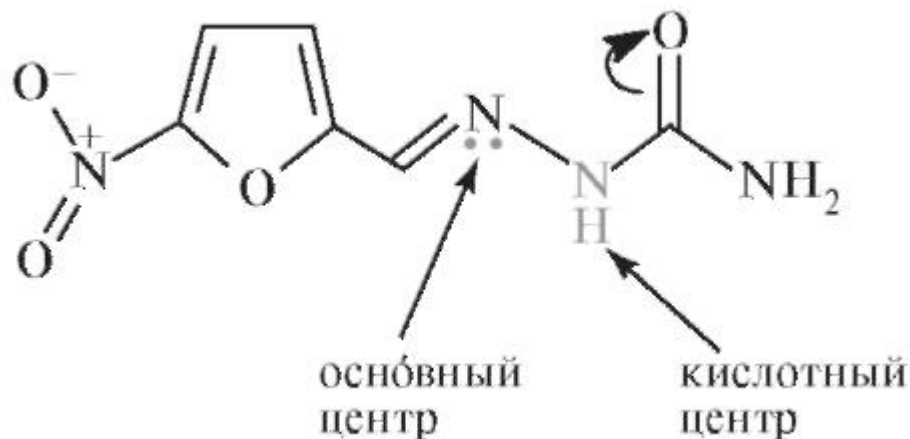
в) Присоединение глюкуроновой кислоты



Метаболизм (анаболизм и катаболизм) серотонина



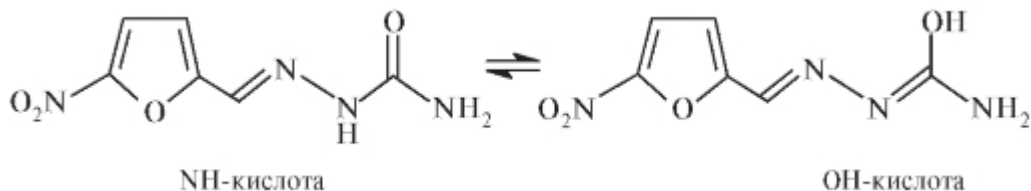
Нитрофурал (фурацилин) Структура и свойства



В молекуле нитрофурала азот иминной группы обладает основными свойствами и участвует в реакциях комплексообразования с катионами тяжелых металлов.

В результате смещения электронной плотности к карбонильному кислороду нитрофурал проявляет свойства слабой NH -кислоты.

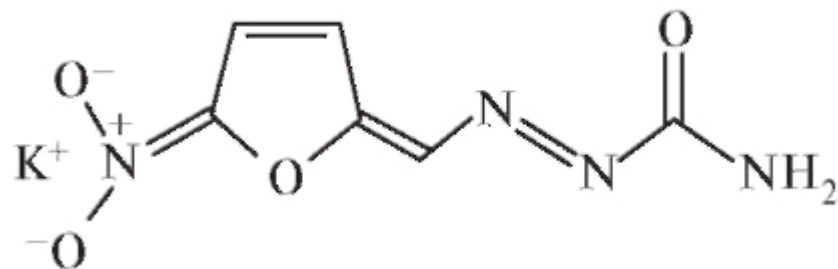
Для нитрофурала характерна прототропная таутометрия:



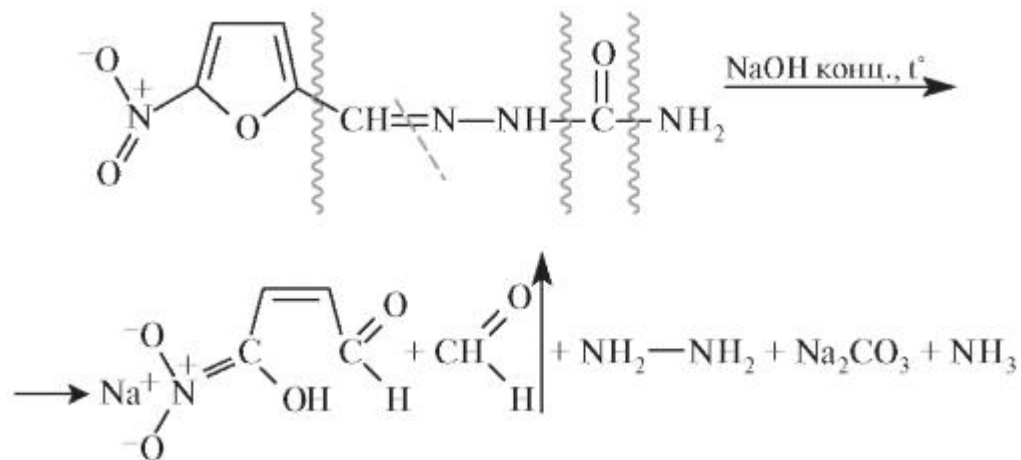
Определение подлинности. Определение подлинности фурацилина проводят спектрометрическими методами. Идентификация методом ИК-спектроскопии заключается в сравнении полученного спектра со спектром рабочего стандартного образца фурацилина. Абсорбция раствора фурацилина, полученного растворением навески субстанции в ДМФА, имеет два максимума: при 260 и 375 нм. Отношение абсорбции, измеренной при 375 нм к абсорбции, измеренной при 260 нм, составляет от 1,15 до 1,30. Определение подлинности по соотношению абсорбций раствора при двух длинах волн A_{375} / A_{260} позволяет проводить испытание без стандартного образца.

Стандартный образец нитрофурала необходим при определении подлинности методом хроматографии в тонком слое силикагеля. 10 мг нитрофурала и 10 мг его стандартного образца растворяют в 10 мл метанола. В качестве подвижной фазы используют смесь метанола и нитрометана (10:90 V/V), в качестве проявителя - раствор фенилгидразина гидрохлорида. Основное пятно определяемого вещества по размеру, положению и интенсивности окраски должно совпадать с результатами ТСХ-определения для стандарта нитрофурала.

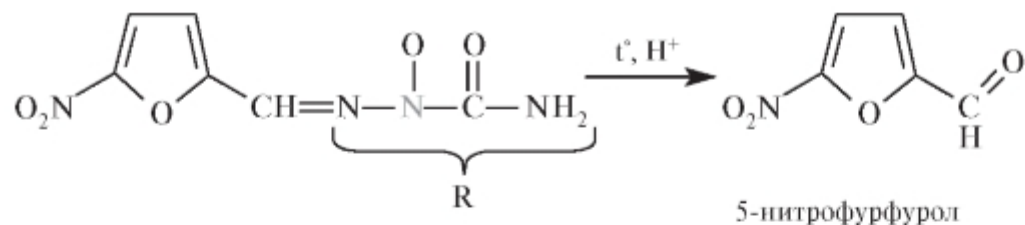
Подлинность нитрофурала определяют также химическим методом. Для этого около 1 мг субстанции растворяют в 1 мл диметилформамида. К полученному раствору добавляют спиртовой раствор КОН, появляется красно-фиолетовая окраска. Можно предположить, что подобно алифатическим нитросоединениям, в растворе образуется нитронат калия:



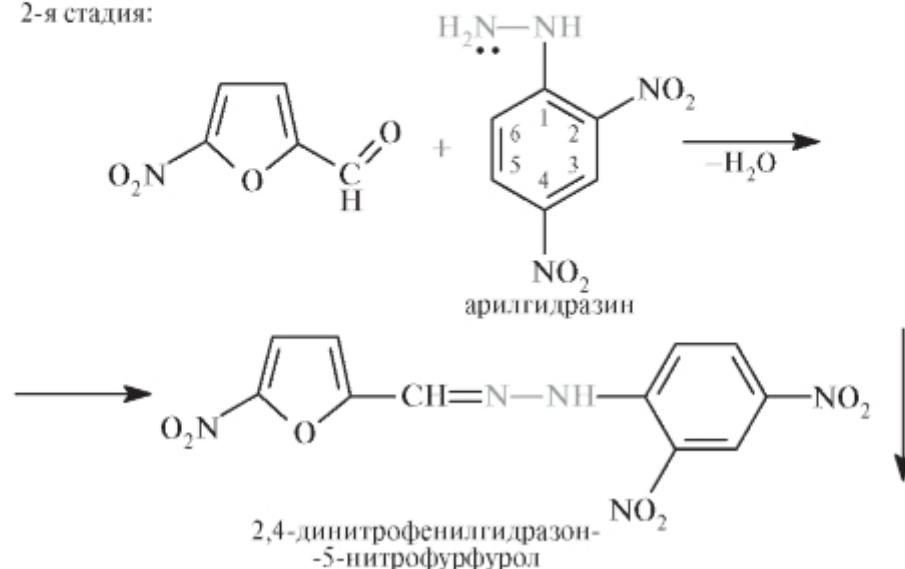
Взаимодействие производных фурана с концентрированными щелочами приводит к разрыву фуранового цикла и боковой цепи с образованием различных продуктов разложения: формальдегид характерного острого запаха и аммиак, дающий посинение влажной лакмусовой бумаги. Реакция гидролитического расщепления фурацилина в щелочной среде:



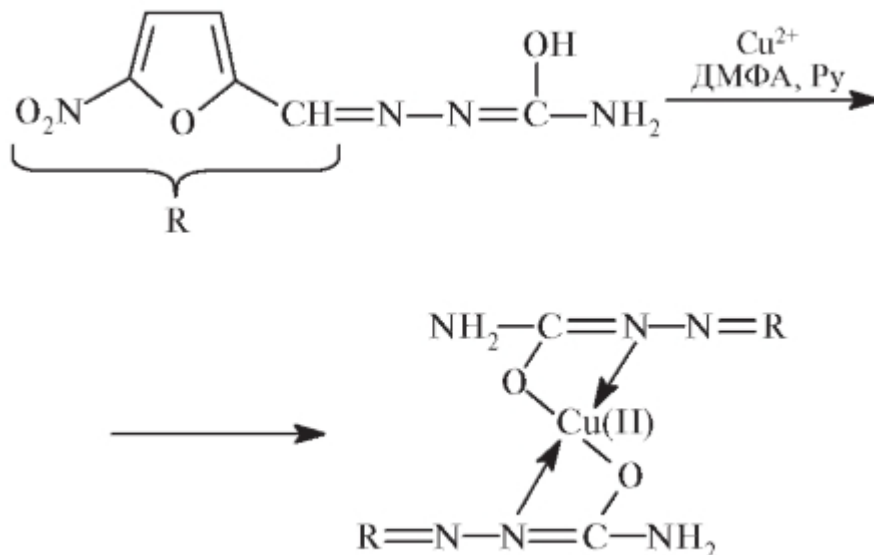
Неофициальная реакция: образование кристаллов 2,4динитрофенилгидразон-5-нитрофурфуrolа ($T_{пл}$ 273 °С) в результате кипячения раствора ЛВ в растворе ДМФА с насыщенным раствором 2,4-динитрофенилгидразина и 2 моль/л раствором хлороводородной кислоты. 1-я стадия:



2-я стадия:

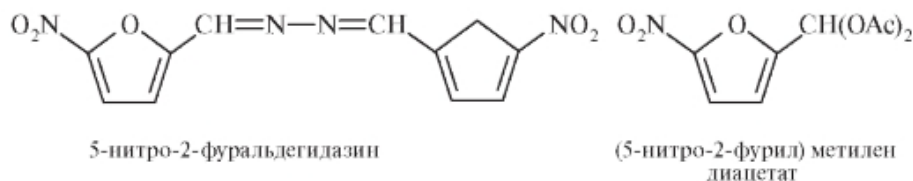


Для нитрофураля характерны реакции комплексообразования. В растворе субстанции в диметилформамиде при добавлении пиридина и раствора соли меди CuSO_4 образуется окрашенное координационное соединение:



Испытания на чистоту. Контролируют значение pH раствора фурацилина. Для этого 1,0 г субстанции растворяют в 100 мл воды (освобожденной от углекислого газа), встряхивают и фильтруют. pH фильтрата 5,0-7,0.

Примеси родственных веществ контролируют методом жидкостной хроматографии. К таковым относятся, например:



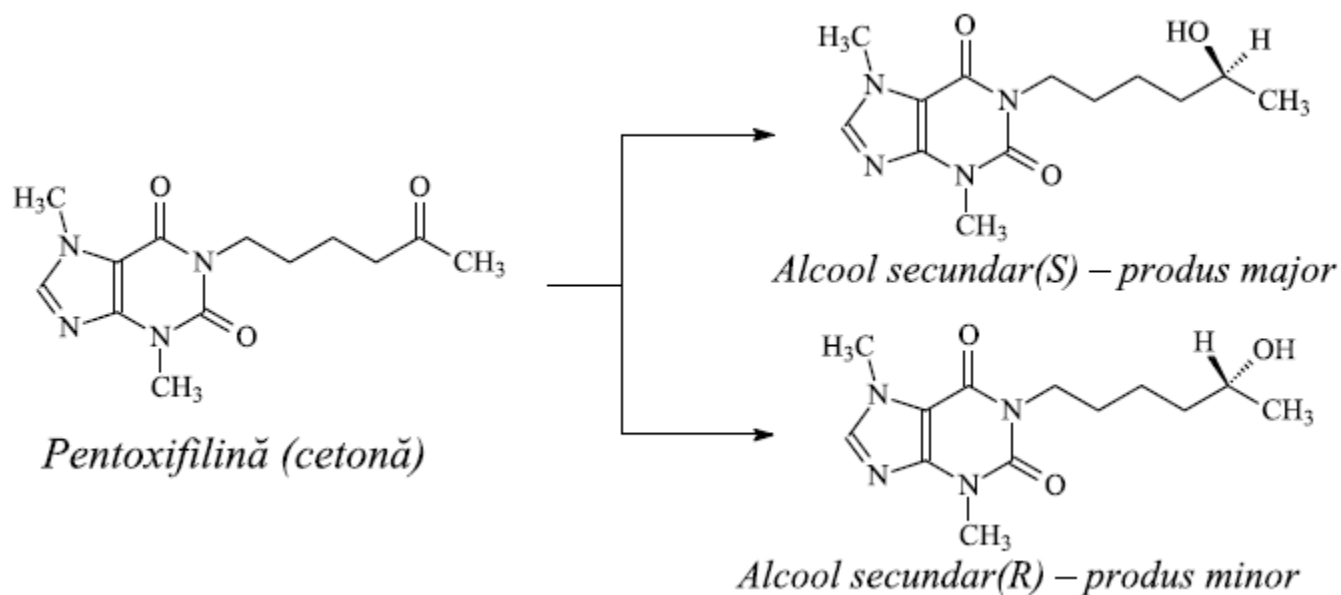
Сульфатная зола - не более 0,1% на 1,0 г.

Termenii *biotransformare* și *metabolism* sunt deseori utilizați ca sinonime, în special cu referire la medicamente. De ex., enzimele de biotransformare a compușilor xenobiotici sunt deseori denumite enzime de metabolizare, dar termenul enzime de biotransformare este mai cuprinzător. Termenul metabolism este deseori utilizat pentru a descrie transformarea finală a unui xenobiotic, incluzând adsorbția, distribuția, biotransformarea și eliminarea. Totuși, metabolism este utilizat în mod obișnuit pentru a desemna biotransformarea, deoarece produsele de biotransformare a xenobioticelor sunt cunoscute ca metaboliți. Cele mai importante enzime, care catalizează biotransformarea xenobioticelor, pot fi clasifi cate după funcțiile exercitate în:

- *Oxidoreductaze* – catalizează reacțiile de oxido-reducere. Oxidează legăturile C-H, C-C, C=C, C-O, C-N, C-S, S-H, N-H, heteroatomilor (oxigen, azot, sulf). Reduce legăturile: C=C, C=O, C=N, N=N, S-S.
- *Transferaze* – catalizează transferul grupelor (carbonil, acil, amino, metil, fosforil) de la o moleculă la alta.
- *Hidrolaze* – catalizează scindarea legăturilor prin hidroliză, asigurând hidroliza esterilor, amidelor, lactonelor, lactamelor, epoxizilor, nitrililor, glicozidelor, anhidridelor.

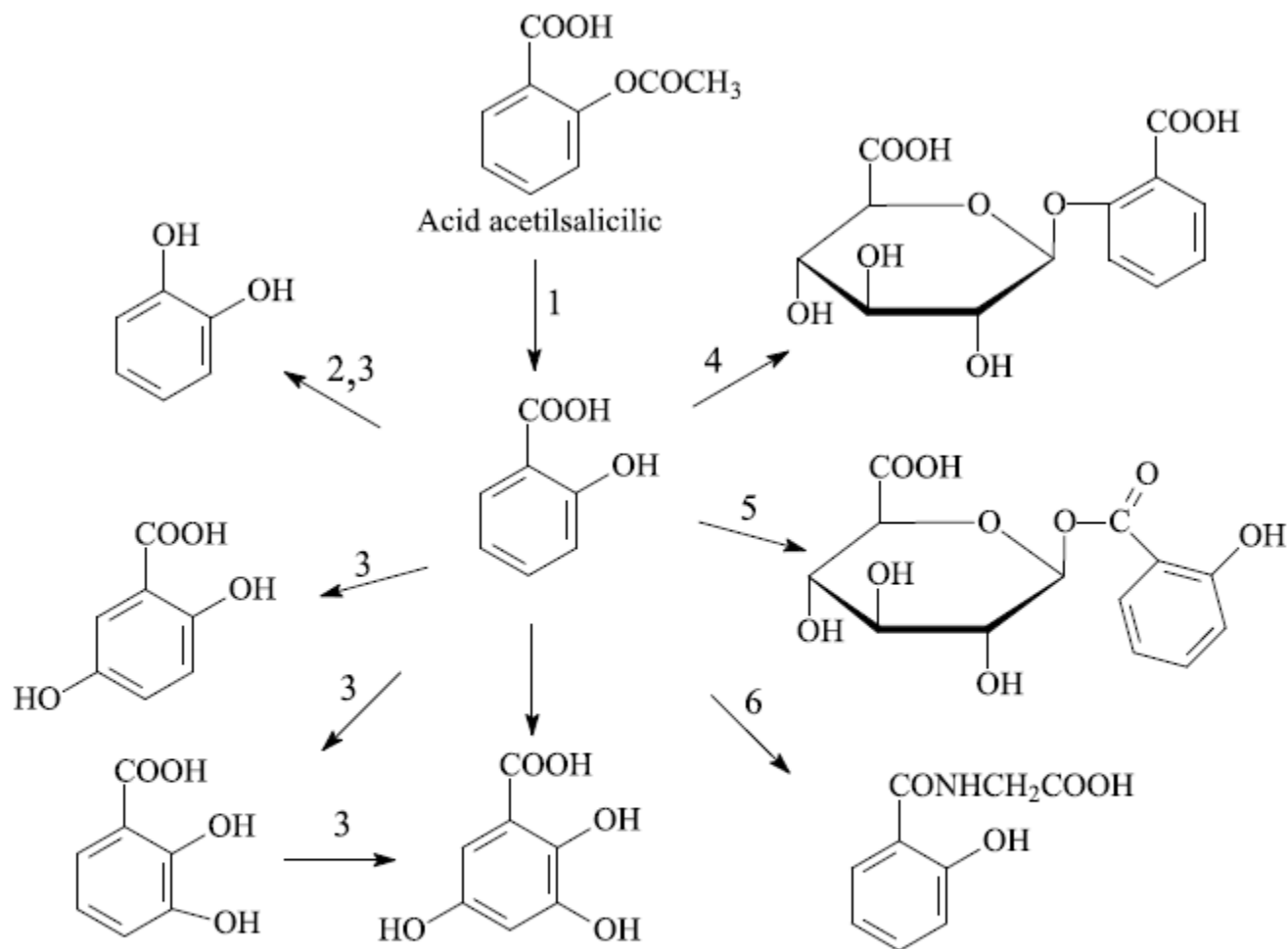
- *Liaze* – catalizează scindarea sau formarea legăturilor care nu sunt însoțite de oxidare sau hidroliză. Adăugarea unor molecule la legăturile duble sau, invers, eliminarea din compuși saturați și formarea legăturilor duble.
- *Izomerase* – catalizează toate tipurile de izomerizări, inclusiv racemizări.
- *Ligaze* – catalizează formarea de legături între carbon și O,S,N, cuplate cu hidroliza legăturilor macroergice din nucleozidtrifosfați. Clasele de enzime includ subclase stabilite după tipul grupării sau legăturii ce se modifică în cursul reacției, după natura coenzimei și alte particularități. De exemplu, numeroasele reacții de oxidare sunt catalizate de enzime specifice – *oxidaze, peroxidaze, oxigenaze, dehidrogenaze, hidroxilaze* etc.

Mulți compuși xenobiotici, în special medicamente, conțin unul sau mai mulți centri chirali și pot exista sub forma *enantiomerilor și/sau diastereoizomerilor*. Biotransformarea unora dintre compușii xenobiotici chirali se produce stereoselectiv – adică unul dintre enantiomeri (diastereoizomeri) este biotransformat mai rapid decât celălalt. În unele cazuri, moleculele achirale (sau centri achirali) sunt transformate într-un amestec de metaboliți enantiomeri, iar această transformare poate decurge stereoselectiv astfel încât unul dintre enantiomeri este format preferențial. Cetonele pot fi reduse de enzime la un amestec de alcooli secundari enantiomeri, iar acest lucru se produce deseori cu un grad mare de stereoselectivitate. De ex., pentru pentoxifilină, un medicament recomandat pentru tulburări circulatorii:



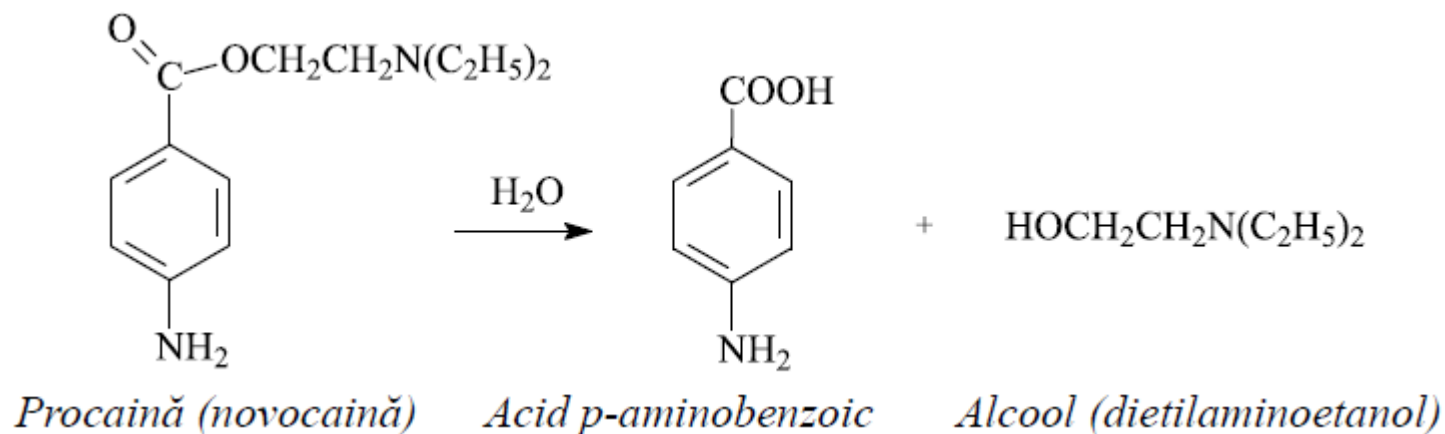
Reducerea cetonelor la alcooli secundari este o reacție reversibilă. Astfel de interconversii pot duce la o inversie a configurației. De ex., un alcool secundar cu configurație R este oxidat la o cetonă (care este achirală); aceasta, la rândul ei, este redusă la un alcool secundar cu configurație S (adică R-alcool $\rightarrow$ cetonă $\rightarrow$ S-alcool). Reacțiile de biotransformare metabolică se împart în două tipuri importante:

Metabolizarea numeroaselor substanțe medicamentoase se produce în diferite direcții, care includ diferite reacții atât succesive, cât și paralele. De exemplu, căile de biotransformare a acidului acetilsalicilic, unul dintre cele mai răspândite preparate medicamentoase, sunt foarte diverse:

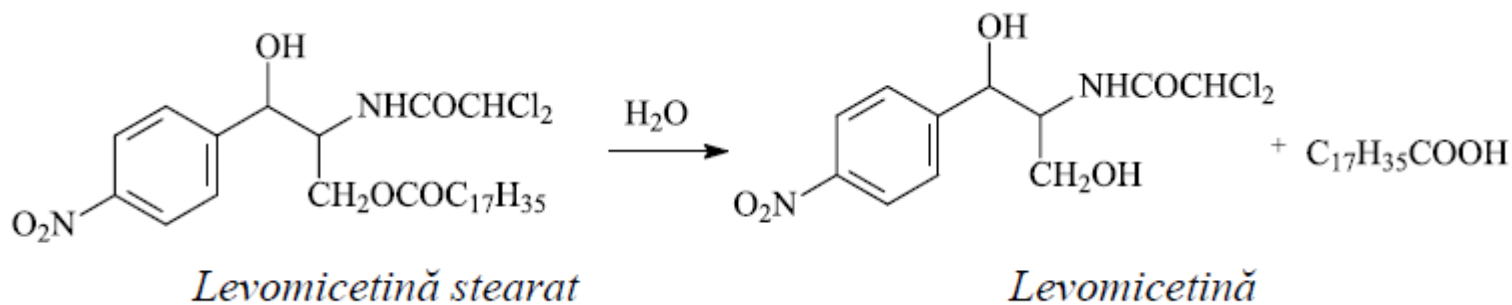


1 – hidroliză; 2 – decarboxilare; 3 – hidroxilare; 4 – conjugare cu acidul glucuronic (O-glucuronidă); 5 – conjugare cu acidul glucuronic (acetylglucuronidă); 6 – conjugare cu glicina

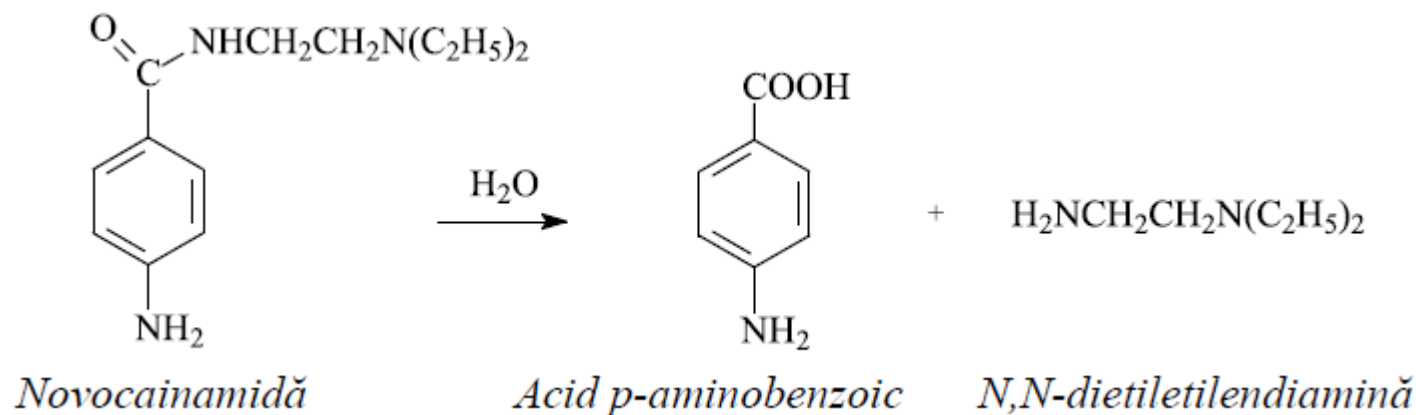
Hidroliza esterilor acizilor carboxilici



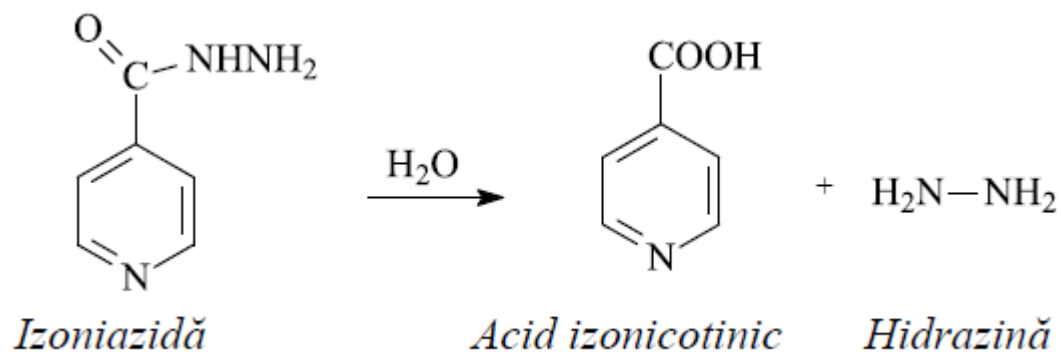
Capacitatea de hidroliză a compușilor cu legături esterice este utilizată pentru a obține promedicamente, care se pot hidroliza în tractul gastrointestinal eliminând substanța activă. De exemplu, esterul levomicetinei cu acidul stearic, care nu posedă activitate antimicrobiană, hidrolizează în intestin eliminând levomicetina activă:



Hidroliza amidelor



În mod asemănător hidrolizează și hidrazidele. Preparatul antituberculos izoniazida prin hidroliză se transformă în acid izonicotinic:



REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Constantin Cheptănaru. Chimie Organică, Chișinău, 2019, 448 p.
ISBN 978-9975-56-708-4 https://chimiagenerala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Chimie_organica_web.pdf
2. Barbă N, Dragalina G, Vlad P. Chimie organică. Chișinău: Știința, 1997, 722 p.
2. Corja I., Barbă N. Compuși organici ai azotului. (Partea III). Chișinău:USM, 1997, 59 p
3. Gețiu I., “Chimie organică”, Chișinău, 1999
4. Avram M., Chimie organică, Bucuresti: Ed. Acad. RSR, 1983, Vol. 1, 559 p.: Vol. 2, 628 p.
5. Nenițescu C., Chimie organică. Vol. 1, 2. Bucuresti, 1980.
6. Моррисон Р., Бойд Р., Органическая химия, М., "Мир", 1974, 1134 с.
7. Нейланд О., Органическая химия, М., "Высшая школа", 1990, 752 с.
8. Guțu Iacob. Nomenclatura compușilor organici. Chișinău, Editura Prim, 2008, 153 p.
9. A. Lehninger, *Biochimie generală*, Editura Tehnică, 1981
10. V. Ranga I.T. Exarcu, *Anatomia și fiziologia omului*, Editura Medicală, 1970

