

*Кафедра органічної хімії Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна*

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

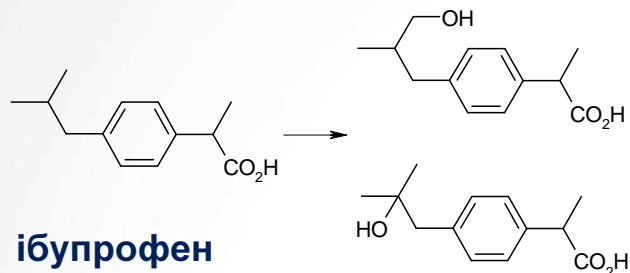
МЕТАБОЛІЗМ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН  
(ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ)

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон

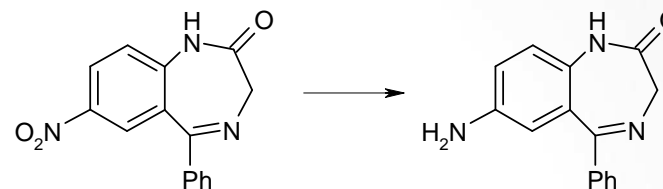


Харків - 2020

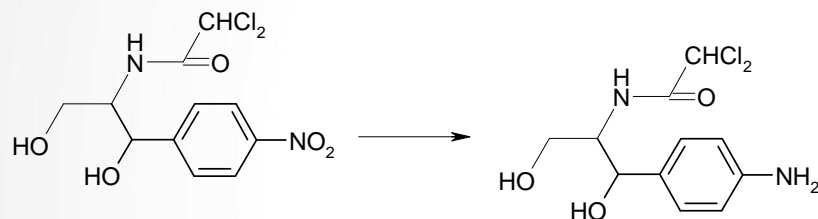
## Реакції I фази



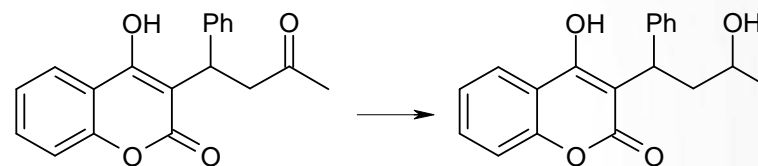
**ібупрофен**



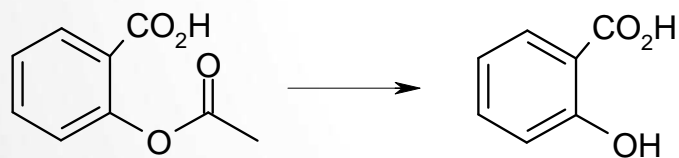
**нітразепам**



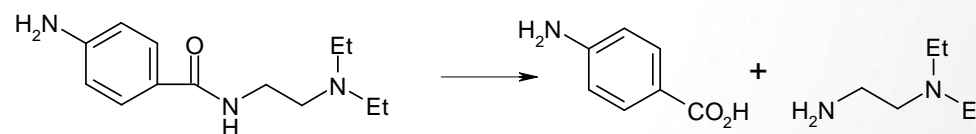
**левоміцетин**



**варфарин**



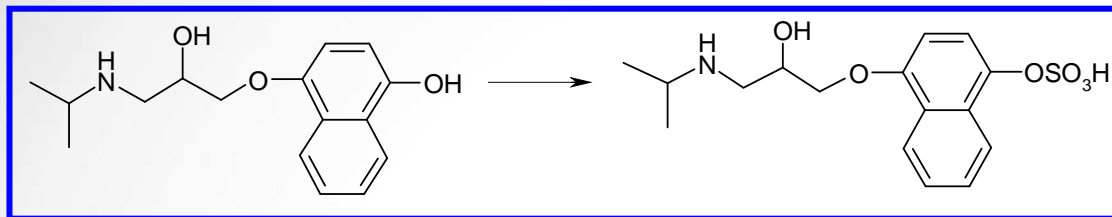
**ацетилсаліцилова кислота**



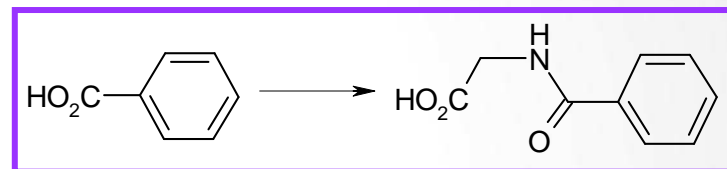
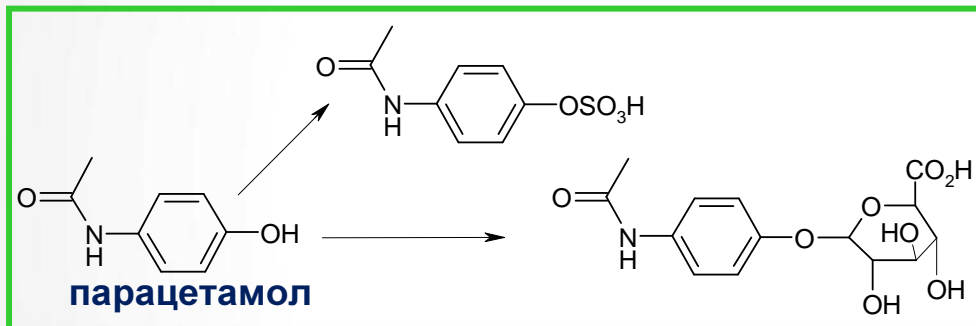
**новокаїнамід**

## Реакції II фази

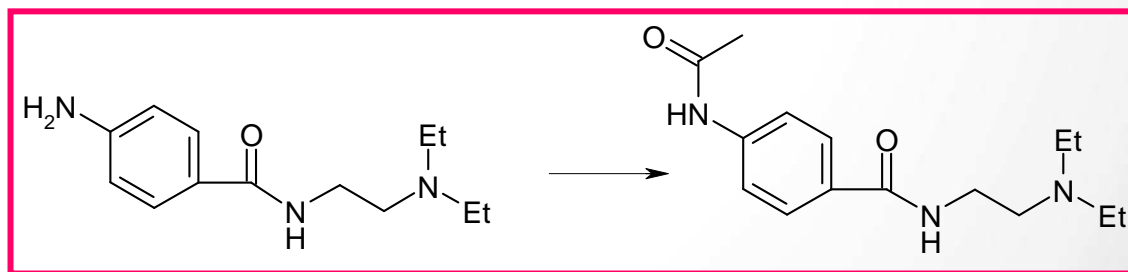
3



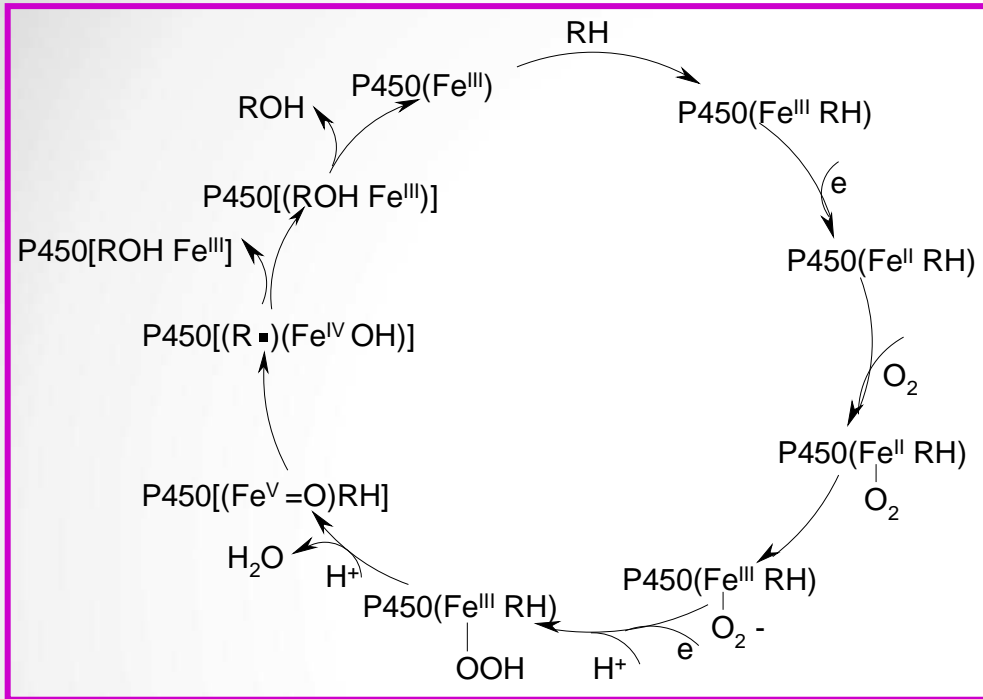
продукт I фази метаболізму  
пропранолулу



бензойна  
кислота

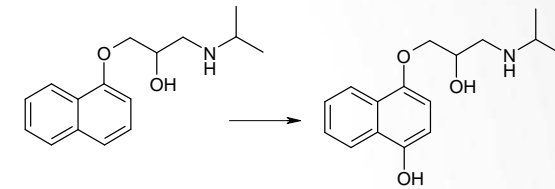


# Реакції I фази метаболізму, які каталізує CYP450



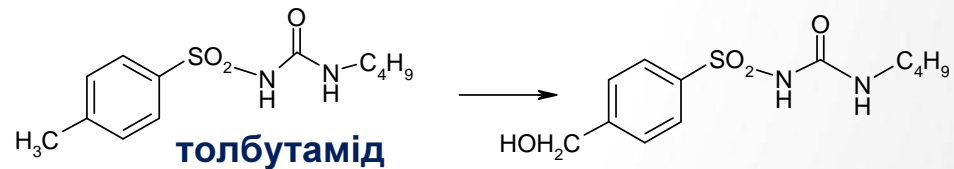
**Каталітичний цикл CYP450**

**ароматичне гідроксилювання**  
 $\text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow{[\text{OH}^-]} \text{CH}_3\text{-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$



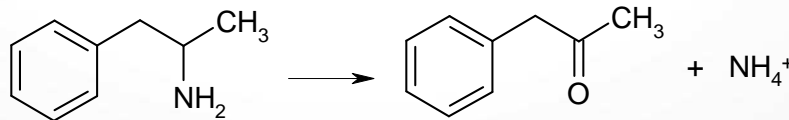
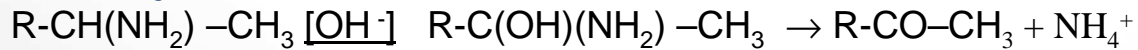
**пропронолол**

**аліфатичне гідроксилювання**  
 $\text{R-CH}_3 \xrightarrow{[\text{OH}^-]} \text{R-CH}_2\text{-OH}$



**толбутамід**

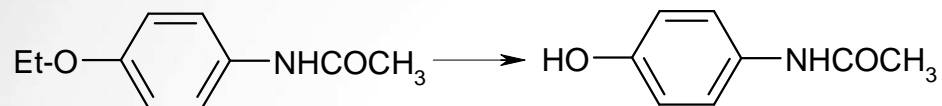
**дезамінування**



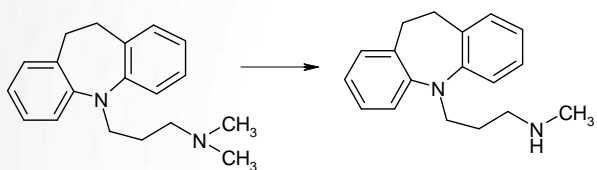
## Реакції I фази метаболізму, які каталізує CYP450

5

### *O*-дезалкілювання

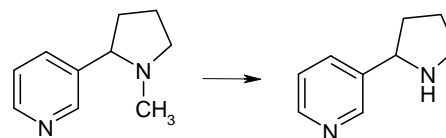
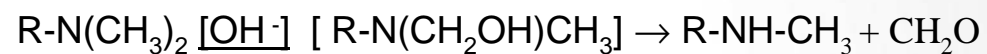


### фенацетин



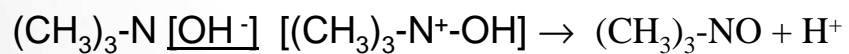
### іміпрамін

### *N*-дезалкілювання

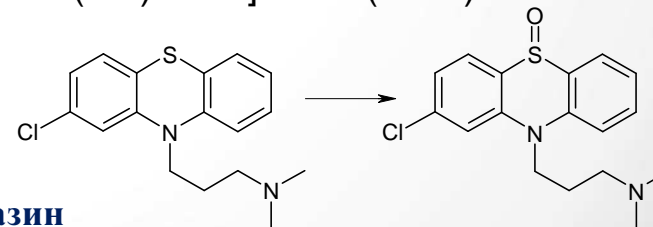
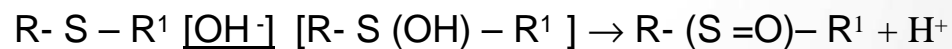


### нікотин

### *N*-окиснення



### Сульфокиснення



### хлорпромазин

## Субстрати для ізозимів CYP450

6

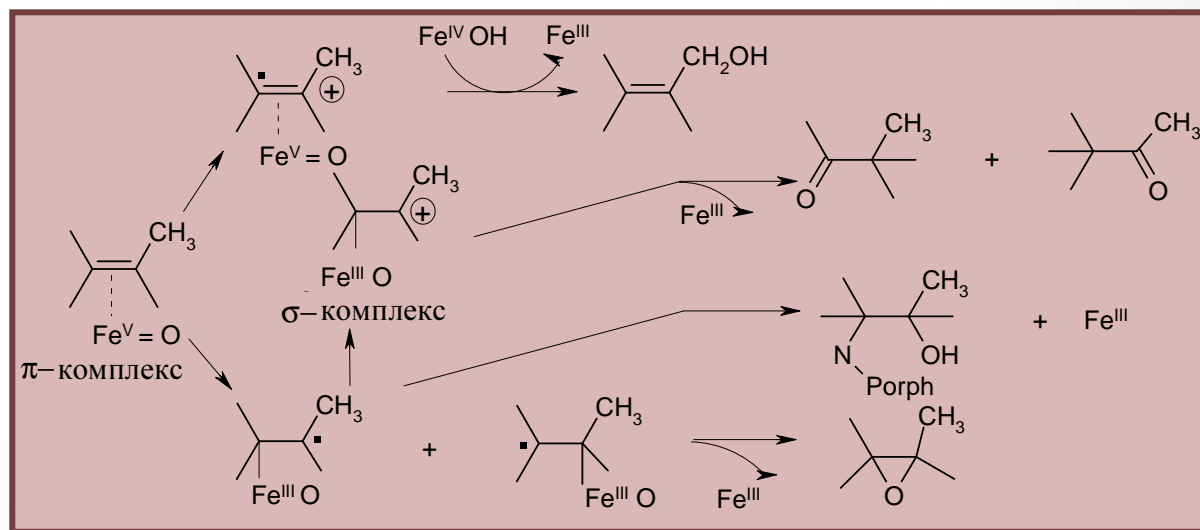
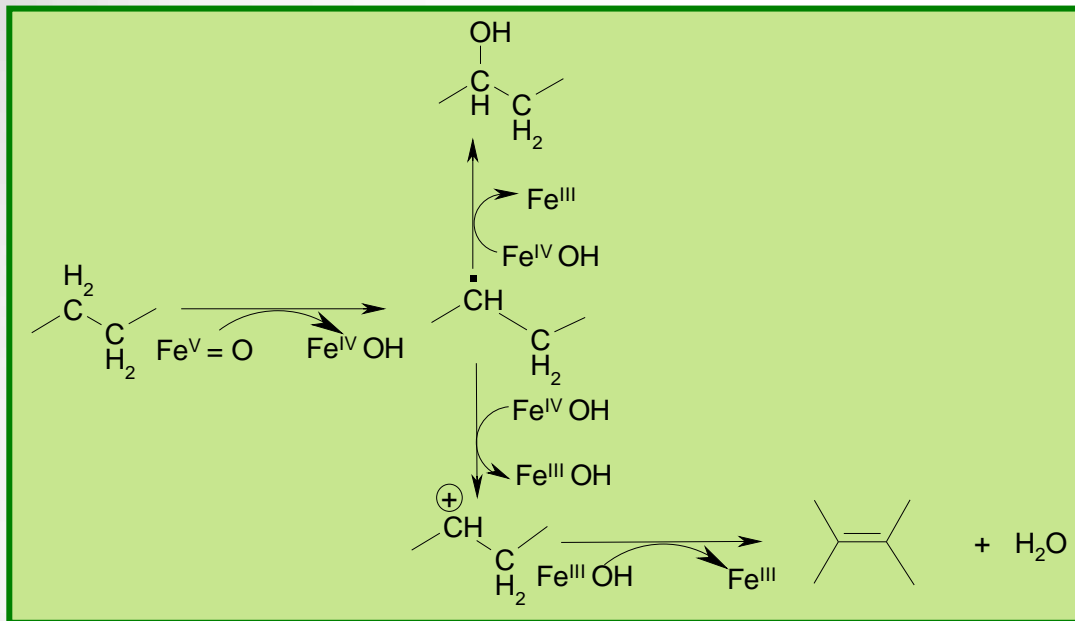
CYP1A1	CYP3A4	CYP2C9,10	CYP2D6	CYP2E1	
Бенз[а]пірен та ін. ПАУ	Афлатоксин В1 Афлатоксин G1	Варфарин Толбутамід	Лідокаїн Дебризохін	Бензол Стирол	Акрилонітрил Етанол
CYP1A2	6-Амінохризен	Ретинол	Каптоприл	CCl <sub>4</sub>	Гліцерин
Фенацетин	Фенобарбітал	Напроксен	Пропранолол	CHCl <sub>3</sub>	Анілін
Теофілін	Естрадіол	Ібупрофен	Метопролол	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Ацетон
Кофеїн	Глюкокортикоїди	Диклофенак	Тимолол	Галотан	Піридин
Іміпрамін	Рифампіцин	Гексобарбітал	Амітриптилін	Енфлуран	Ацетонітрил
Естрадіол	Еритроміцин	Тестостерон	Іміпрамін	Трихлоретилен	Теофілін
Антипірин	CYP2C8	Левоміцетин	Галоперидол	Етилкарбамат	ДМФА
Фторхінолони	Варфарин	CYP2C18	Метоксифенамін	N-Нітрозоди- метиланілін	Діетиловий етер
2-Нафтиламін	Толбутамід	Омепразол	Кодеїн		
2-Амінофлуорен	Ретинол	Пропранолол			
2-Амінохінолін		Діазепам			
Афлатоксин В1		Іміпрамін			

## Індуктори та інгібітори деяких ізоформ CYP450

7

Індуктори	Інгібітори
<b>CYP1A</b>	
3-метилхолантрен, ПАУ, тетрахлордіоксин, табачний дим, $\beta$ -нафтофлавіон, індол-3-карбінол	
<b>CYP2E</b>	<b>CYP2E</b>
Етанол, діетиловий етер, бензол, ДМСО, ацетон, ізоніазид, піразоли та ін.	3-аміно-1,2,4-триазол, діетилтіокарбамат, діалілсульфід
<b>CYP3A</b>	<b>CYP3A</b>
Фенобарбітал (CYP2B, CYP2C), карбамазепін, дексаметазон та ін. глюкокортикоїди, рифампіцин та його аналоги, еритро-міцин та ін. макроліди, фенілбутазон, флуконазол та ін анти-фунгіцидні «коназоли»	Імідазол, триацетилолеандоміцин, 17 $\alpha$ -етинілестрадіол, левоміцетин, (CYP2B, CYP2C), циметидин, фторхінолони (CYP1A2)
<b>CYP4A</b>	
Клофібрат та ін. гіполіпідемічні препарати	

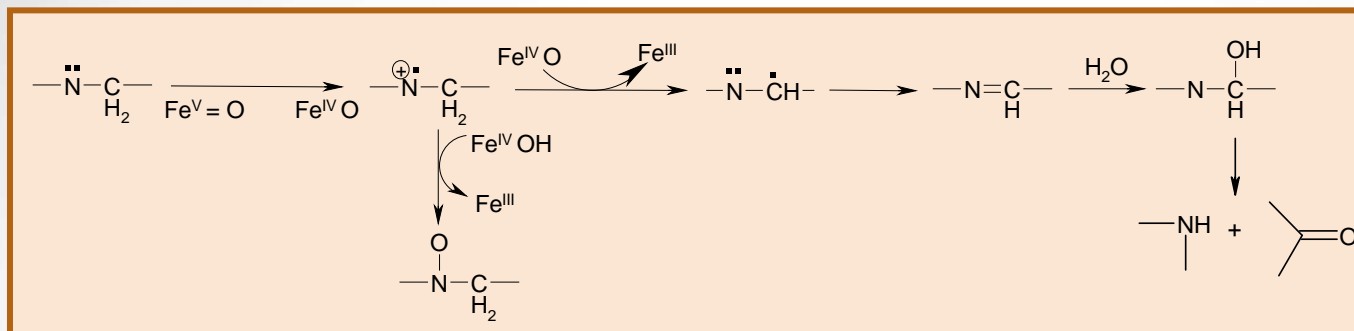
# Ймовірний механізм окиснення алканів та алкенів



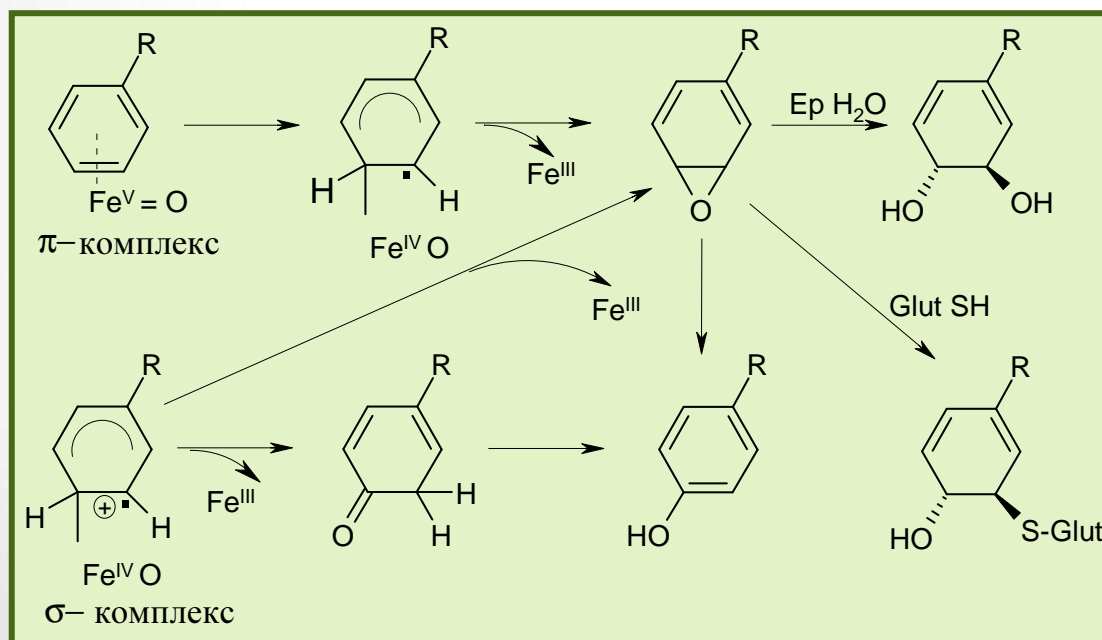
Porph – порфірин



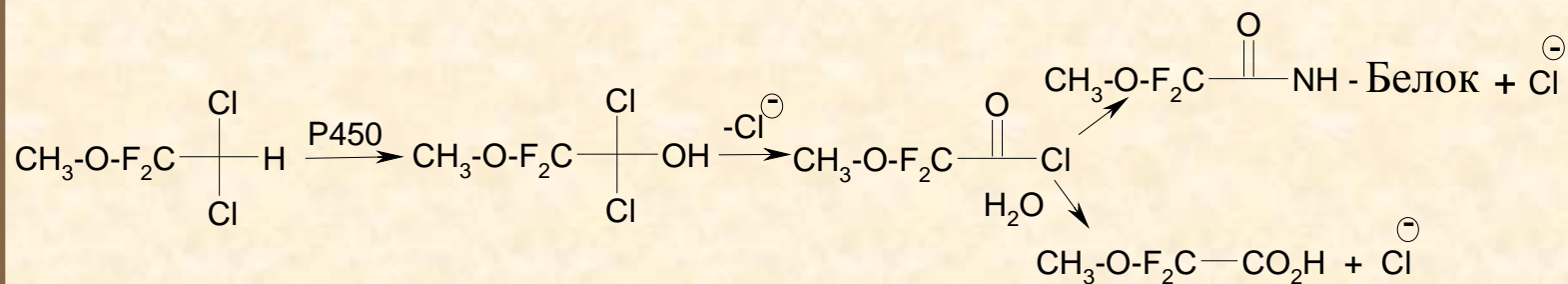
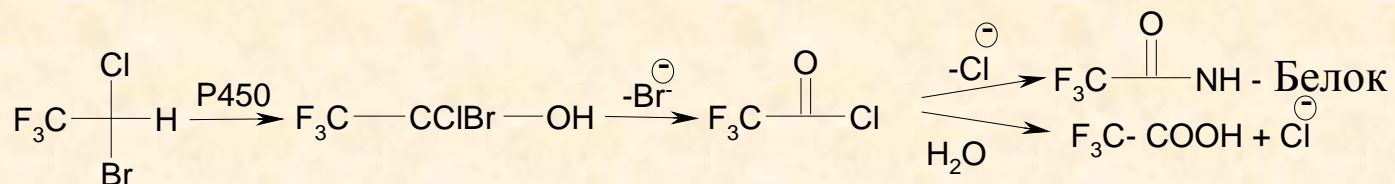
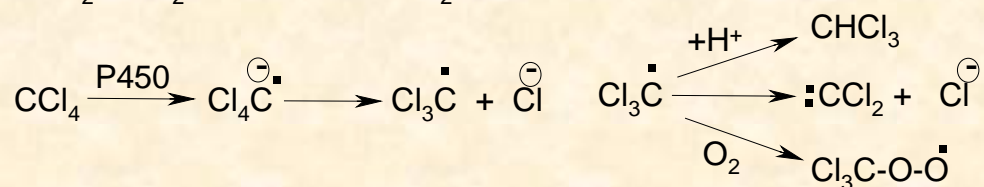
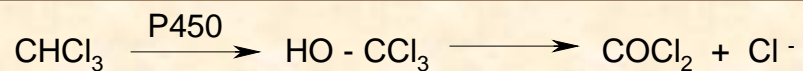
## Механізм дезалкілювання і окиснення вторинних амінів



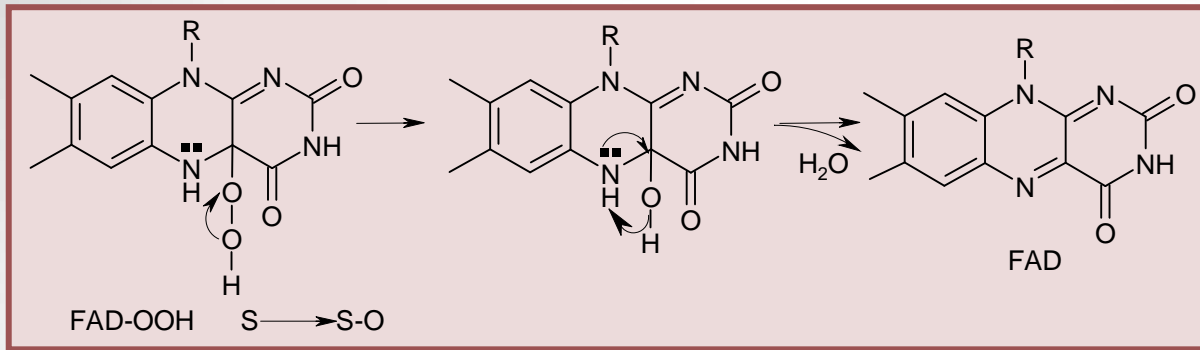
## Окиснення ароматичних вуглеводнів



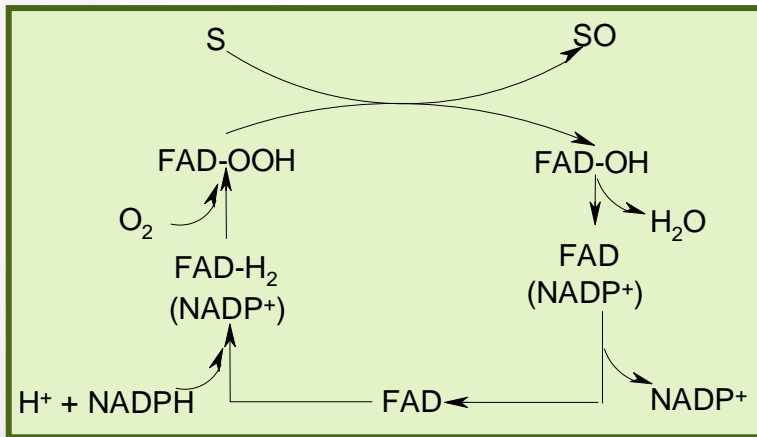
## Схема окиснення галогеновуглеводнів за участю СYP450



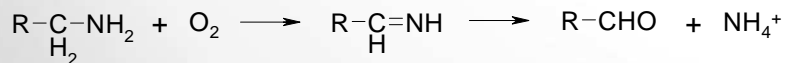
# Реакції I фази метаболізму, які каталізують FAD-вмісні ферменти



## Каталітичний цикл FMO



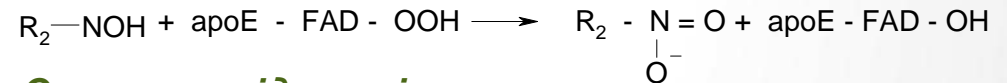
## Моноамінооксидази (MAO) і діамінооксидази (DAO)



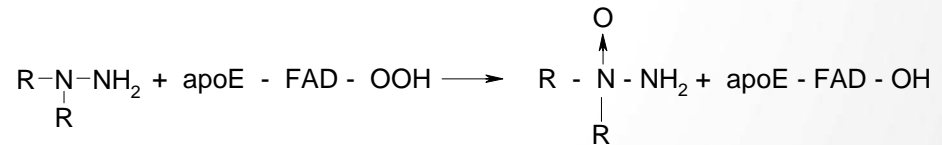
## Окиснення третинних амінів



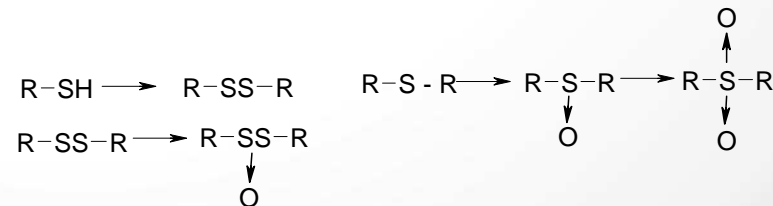
## Окиснення вторинних амінів і гідроксиламінів



## Окиснення гідразинів

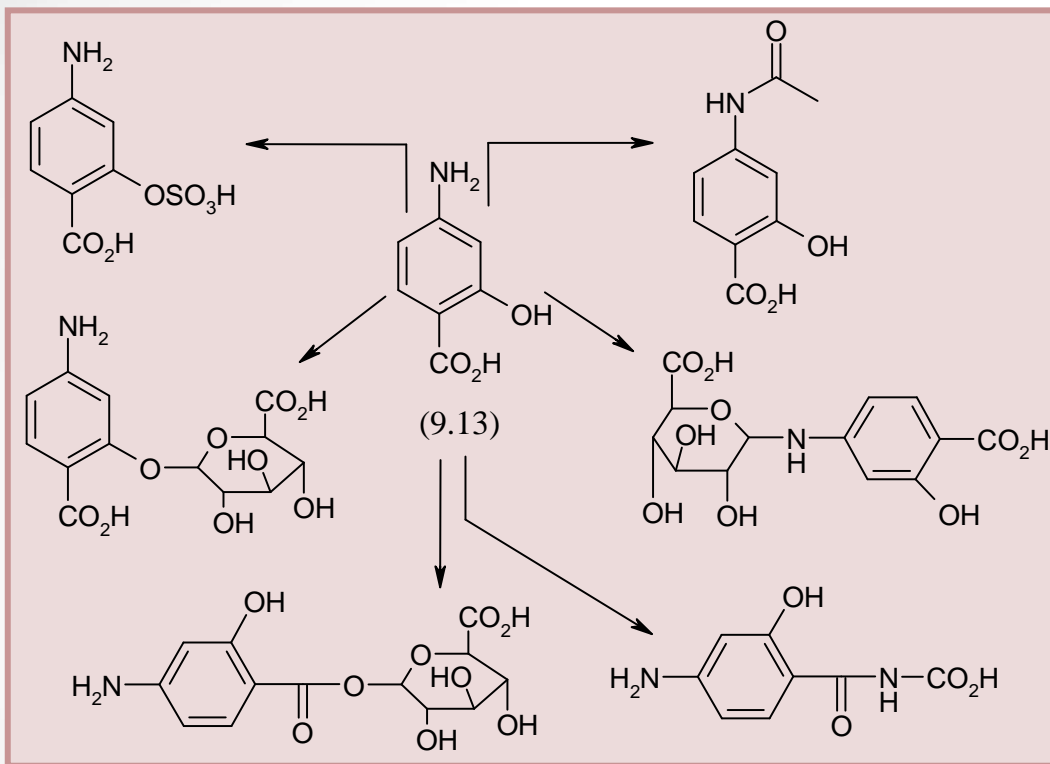


## Окиснення тіолів, дисульфідів і сульфідів

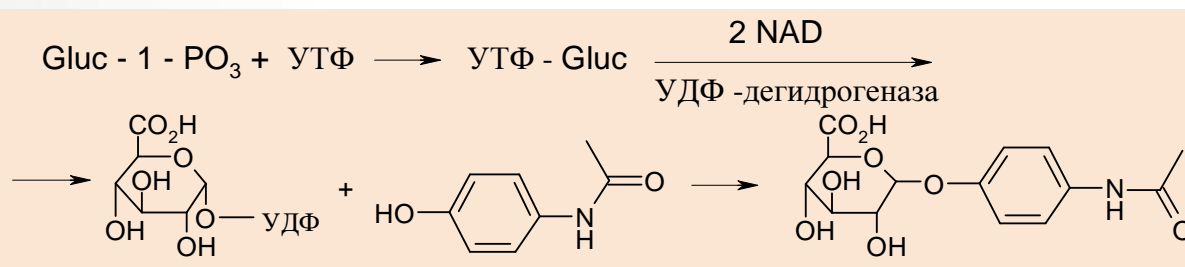


# Реакції II фази метаболізму ксенобіотиків

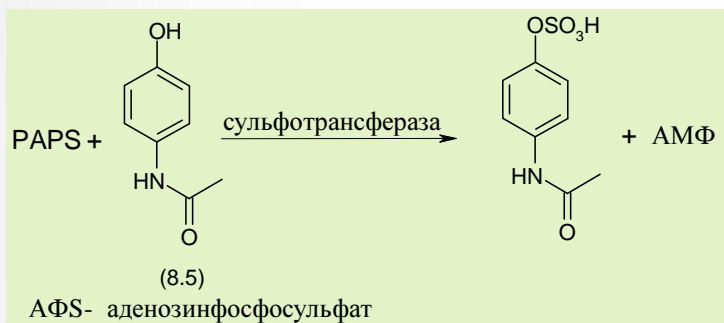
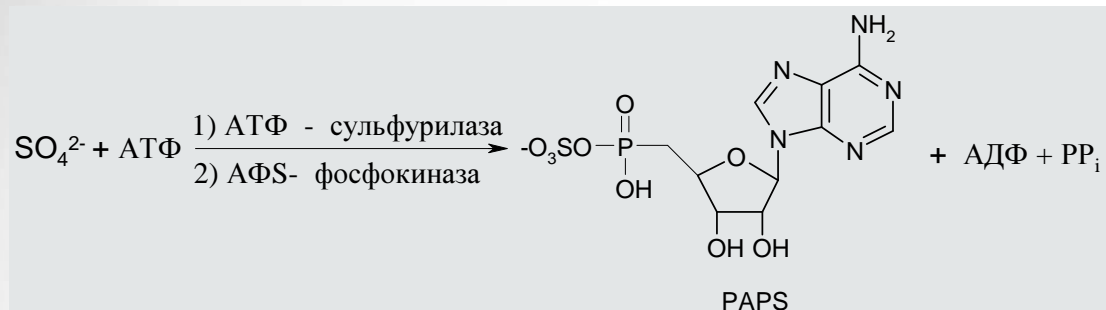
12



## Утворення кон'югатів з глюкуроною кислотою



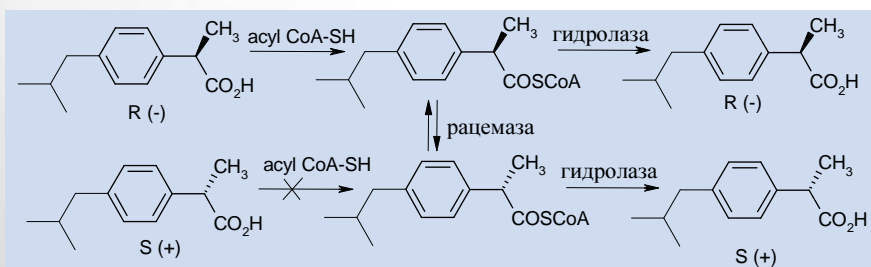
## Сульфатні кон'югати



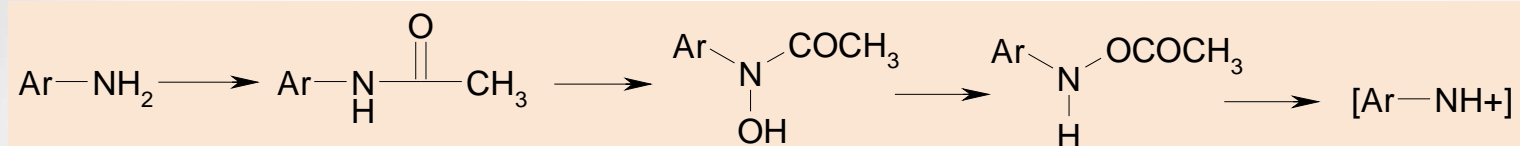
## Амінокислотні кон'югати



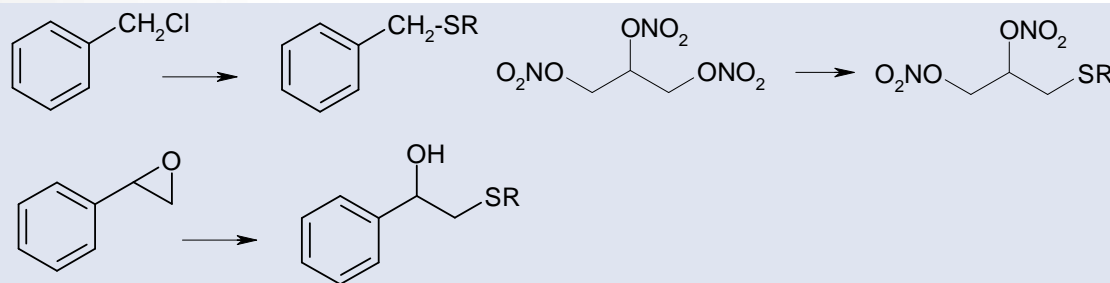
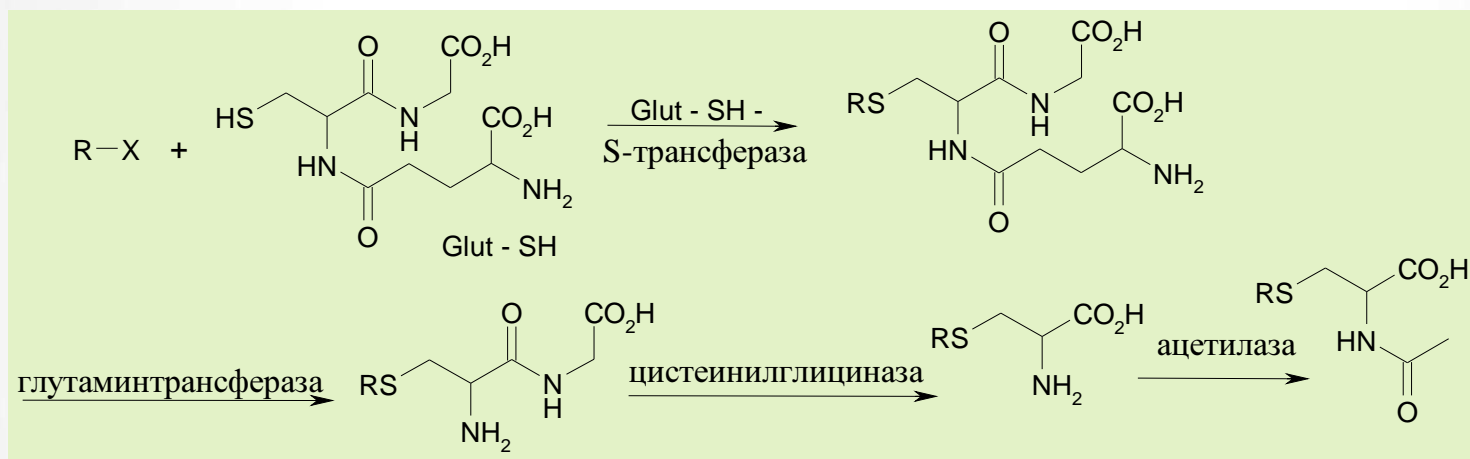
## Рацемізація



## Ацилювання

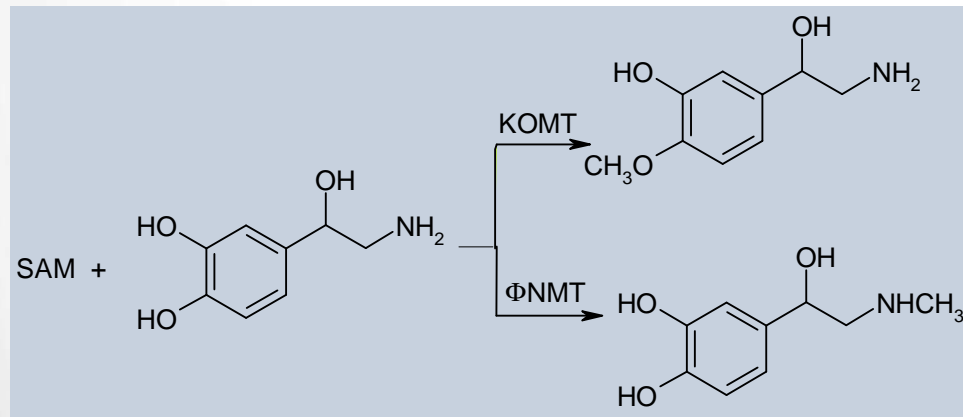
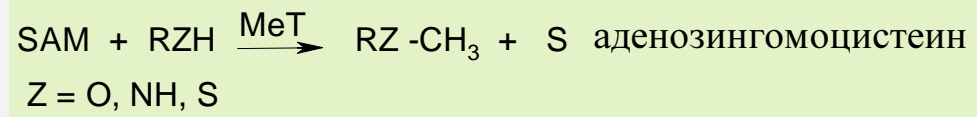
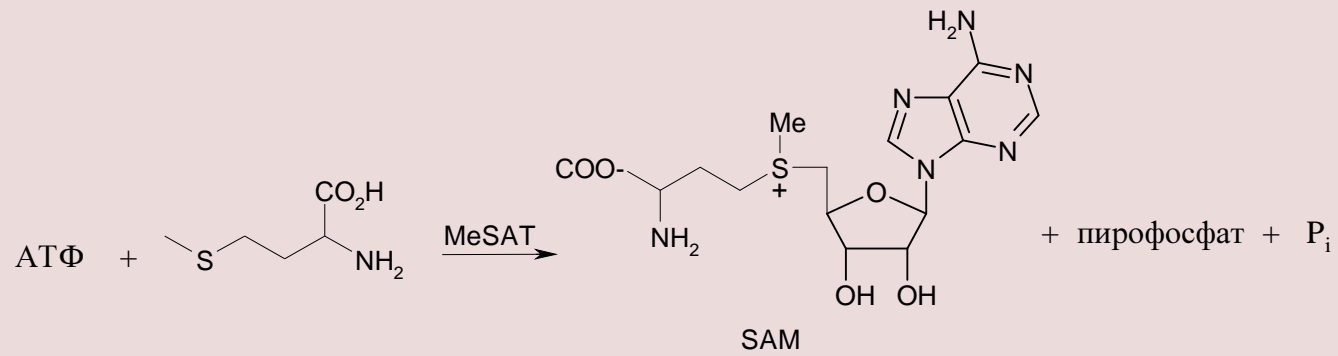


## Глутатіонові кон'югати. Синтез меркаптурової кислоти



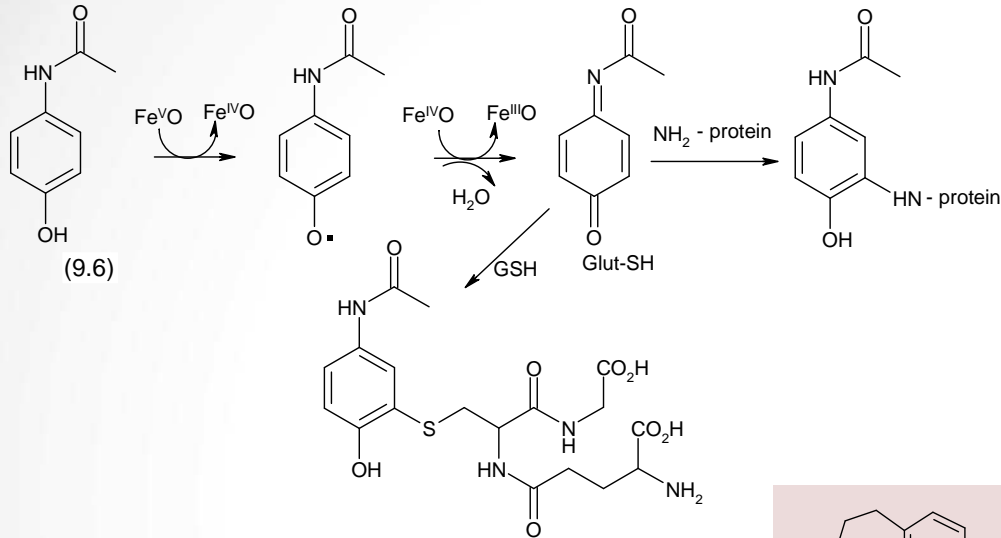
## Метилування

15



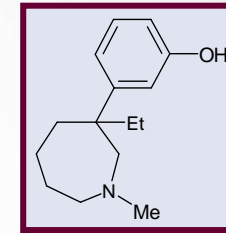
# Чинники, які впливають на метаболізм ЛР

## Дозування



## Шлях введення препарату

per os 50 мг  
 $C_{max} < 0.01$  µг/мл  
 per rectum 50 мг  
 $C_{max} \sim 0.05-0.2$  µг/мл



## Статеві розбіжності

## Вікові розбіжності:

до 40 років

CL – 950 мл/мин,  $t_{1/2}$  -17 ч,  $C_{max}$  –10-20 нг/мл;

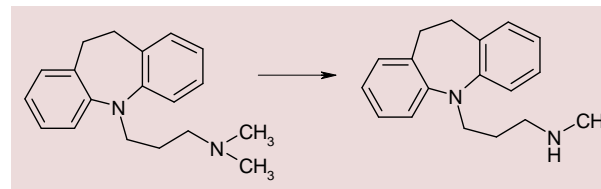
після 70 років

CL – 570 мл/мин,  $t_{1/2}$  – 30 ч,  $C_{max}$  – 40-45 нг/мл

## Захворювання

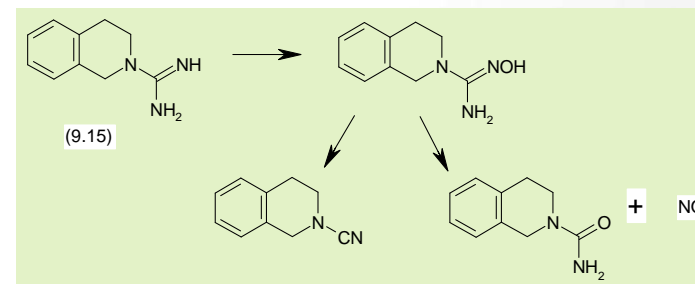
## Взаємодія ліків

## Склад їжі



іміпрамін

## Генетичні чинники





## Методи вивчення метаболізму

- вимірювання загальної радіоактивності з включенням радіоактивної мітки ( $^{14}\text{C}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{35}\text{S}$ );
- екстракція і хроматографічне розділення (ТШХ, ВЕРХ та ВЕГХ);
- специфічні аналітичні методи, розроблені спеціально для даного препарату та його можливих метаболітів;
- ЯМР і мас-спектрометрія