

Biotransformation von Arzneistoffen

Praktikum „Arzneimittelanalytik, Toxikologie, Drug monitoring
und umweltrelevante Untersuchungen“

Dr. Dirk Schepmann

Biotransformation von Arzneistoffen

Gliederung

- Funktion und physiologische Bedeutung
- an der Biotransformation beteiligte Organsysteme
- Phase-I-Reaktionen
- Phase-II-Reaktionen
- Spezielle Beispiele aus dem Praktikum

Biotransformation von Arzneistoffen

Funktion

- Fremdstoffe (Xenobiotika) zur Ausscheidung bringen
- Xenobiotika in eine wasserlösliche (i.d.R. hydrophile) Form bringen
- Ausscheidung endogener Substanzen
- Entgiftung von toxischen Substanzen oder toxischen Stoffwechselintermediaten
- Hauptausscheidungswege: renal und biliär

Biotransformation von Arzneistoffen

Beteiligte Organsysteme

- Leber
- Darmmukosa
- Haut
- Lunge
- Niere

Zellulärer Ebene:

- Glattes Endoplasmatisches Retikulum (SER)
- Cytosol
- Mitochondrien

Biotransformation von Arzneistoffen

Phase-I-Reaktionen

- Oxidationsreaktionen
- Reduktionsreaktionen
- Hydrolysen

Beteiligte Enzyme

- Cytochrom P-450 Superfamilie (CYP)
- Flavinhaltige Monooxygenasen (FMO)
- Alkoholdehydrogenasen (ADH)
- Reduktasen
- Esterasen

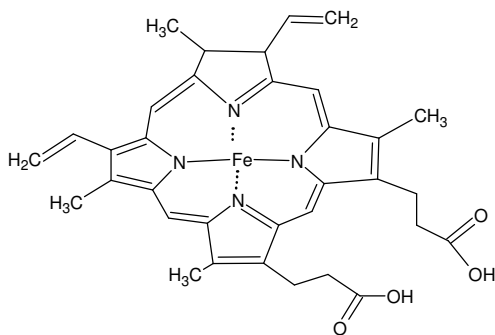
Biotransformation von Arzneistoffen

Cytochrom P-450 Superfamilie

Nomenklatur:

CYP 3A4

3 = Familie
A = Subfamilie
4 = Enzym



Häm mit
hexakoordinierten
Fe(III)-Komplex

Biotransformation von Arzneistoffen

Wichtige CYP-Isoenzyme

<u>Isoenzym</u>	<u>Substrate</u>	<u>Inhibitoren</u>	<u>Induktoren</u>
CYP 1A2	Coffein Theophyllin	Enoxacin	Rauchen, Omeprazol
CYP 2C9	Tolbutamid Hexobarbital		Phenobarbital
CYP 2E1	Ethanol, Nicotin	Chinidin	Ethanol, INH
CYP 3A4	Verapamil, Nifedipin, Lidocain u.v.m.	Ketoconazol Cimetidin Grapefruit	Phenobarbital, Rifampicin

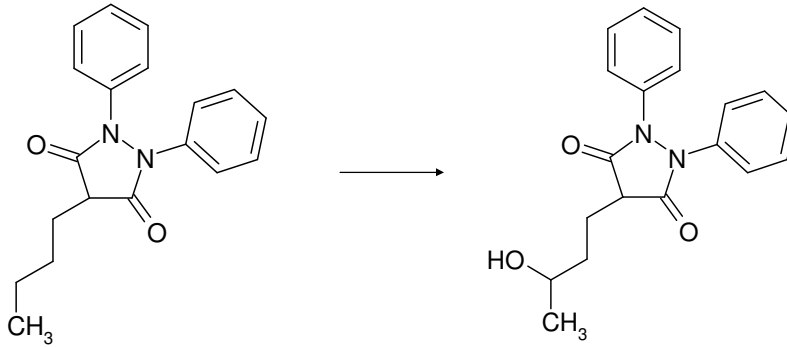
Biotransformation von Arzneistoffen

Wichtige Phase-I-Reaktionen

- (ω -1)-Oxidation
- Oxidation in Allylstellung
- Oxidation am Aromaten
- Oxidation an Cycloalkyl-Resten
- oxidative O,N-Dealkylierung
- oxidative Desaminierung
- Reduktion von Nitrogruppen
- Esterhydrolysen

Wichtige Phase-I-Reaktionen

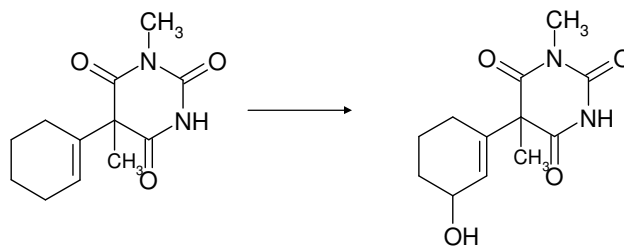
(ω -1)-Oxidation



Bsp. Phenylbutazon

Wichtige Phase-I-Reaktionen

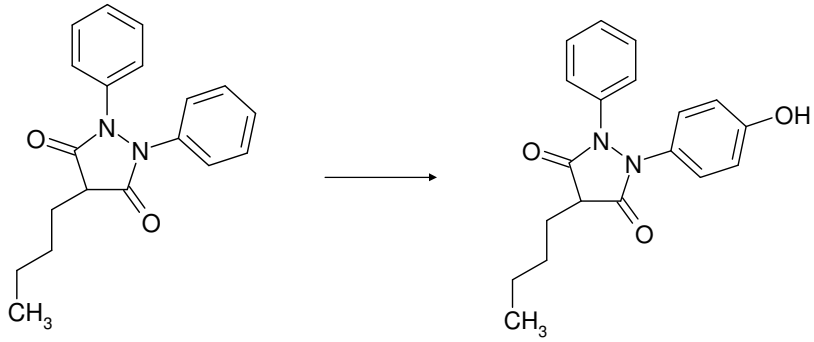
Oxidation in Allylstellung



Bsp. Hexobarbital

Wichtige Phase-I-Reaktionen

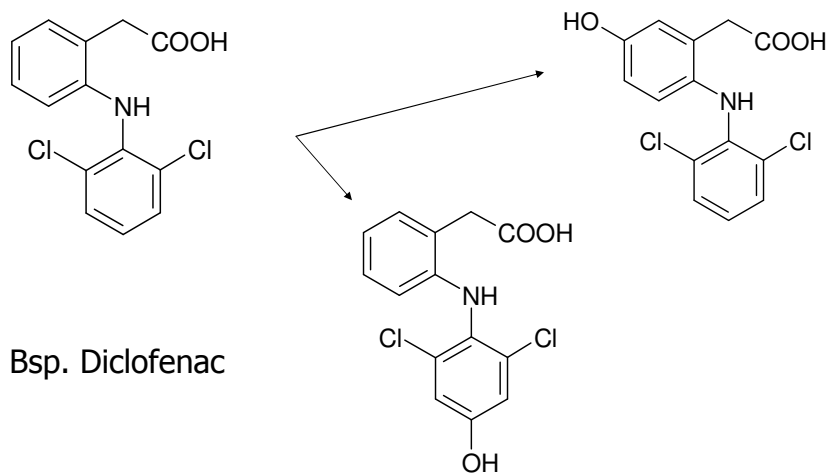
Oxidation am Aromaten



Bsp. Phenylbutazon

Wichtige Phase-I-Reaktionen

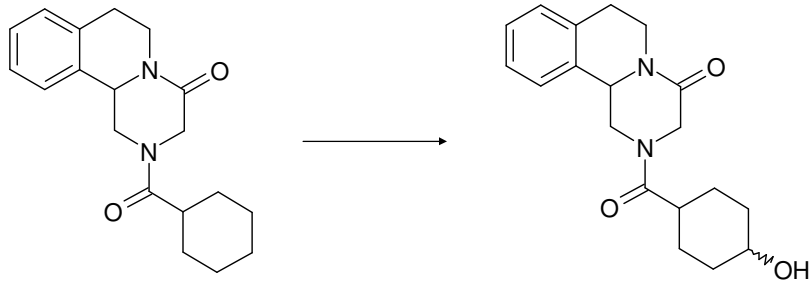
Oxidation am Aromaten



Bsp. Diclofenac

Wichtige Phase-I-Reaktionen

Oxidation an Cycloalkylresten

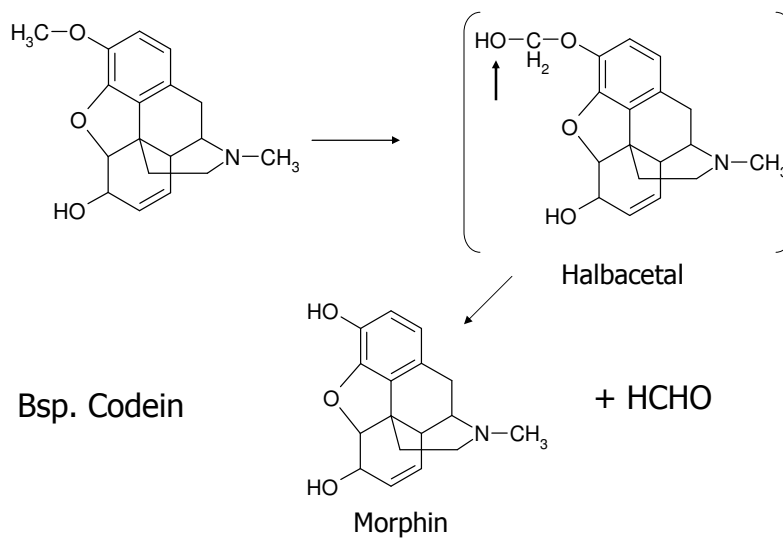


Es entstehen beide Stereoisomere!

Bsp. Praziquantel, Glibenclamid

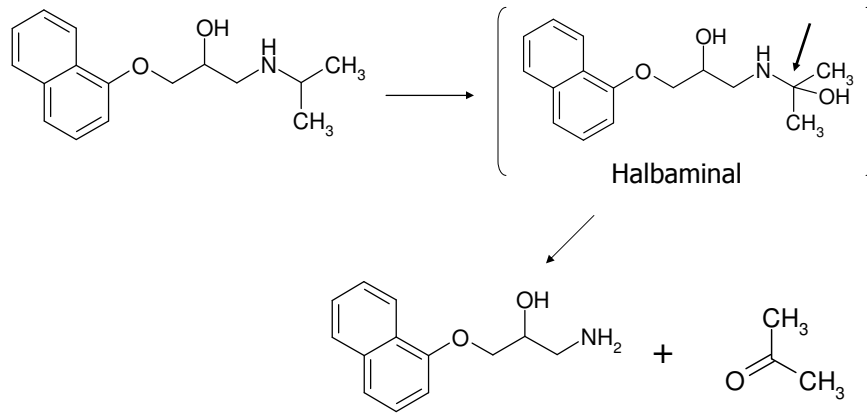
Wichtige Phase-I-Reaktionen

Oxidative O-Dealkylierung



Wichtige Phase-I-Reaktionen

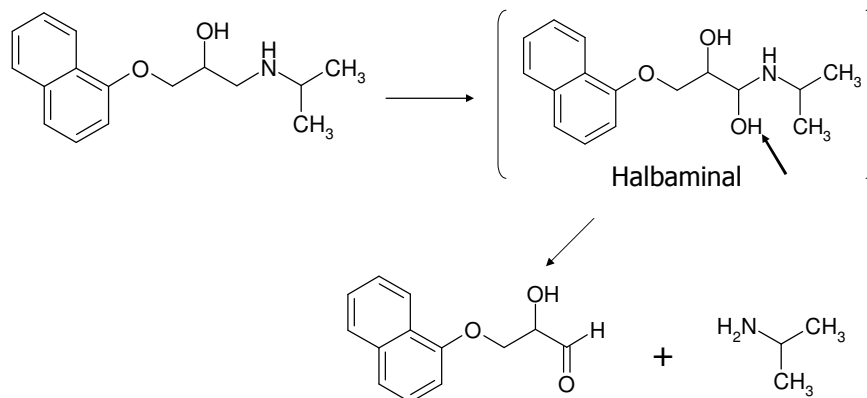
Oxidative N-Dealkylierung



Bsp. Propranolol

Wichtige Phase-I-Reaktionen

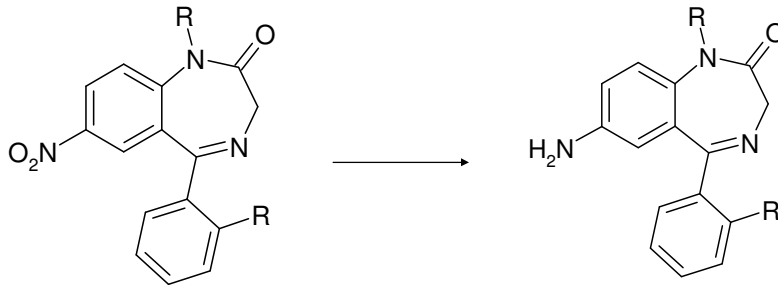
Oxidative N-Desaminierung



Bsp. Propranolol

Wichtige Phase-I-Reaktionen

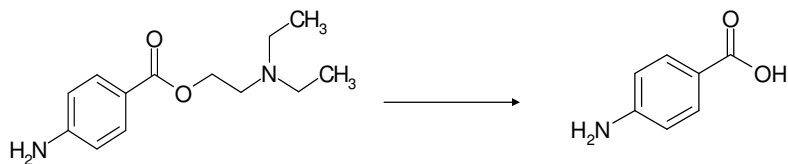
Reduktion aromatischer Nitrogruppen



Bsp. Nitrazepam, Flunitrazepam, Chloramphenicol

Wichtige Phase-I-Reaktionen

Esterhydrolysen



Bsp. Lidocain, Procain, ASS, Parabene u.v.m.

Lokalisation von Esterasen

- Blut (Pseudocholinesterase)
- ubiquitär im Gewebe und Zellen (Cytosol, ER)
- Dickdarm (Bakterien)

Biotransformation von Arzneistoffen

Phase-II-Reaktionen

Konjugationsreaktionen, z.B.

- Glucuronidierung
- Sulfatierung
- Glutathion-Konjugation
- Acetylierung
- Konjugation mit Aminosäuren

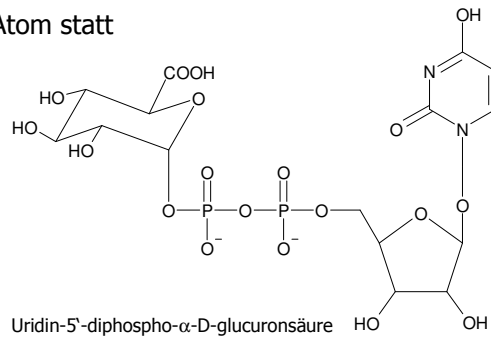
Beteiligte Enzyme

- UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT)
- Sulfotransferasen
- Glutathion-S-transferasen (GST)
- N-Acetyltransferasen (NAT)
- N-Acyltransferasen

Phase-II-Reaktionen

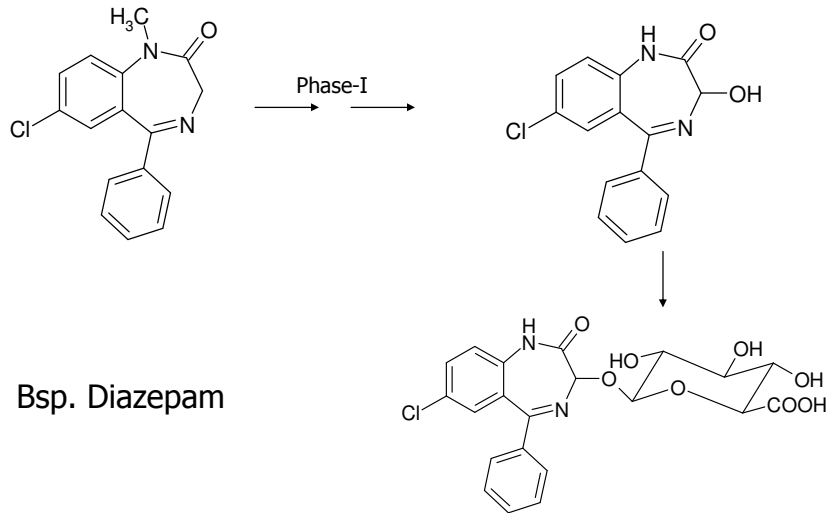
Glucuronidierung

- wird katalysiert durch UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT)
- Cosubstrat ist Uridin-5'-diphospho- α -D-glucuronsäure
- bei der Glucuronidierung findet eine Inversion am anomeren C-Atom statt



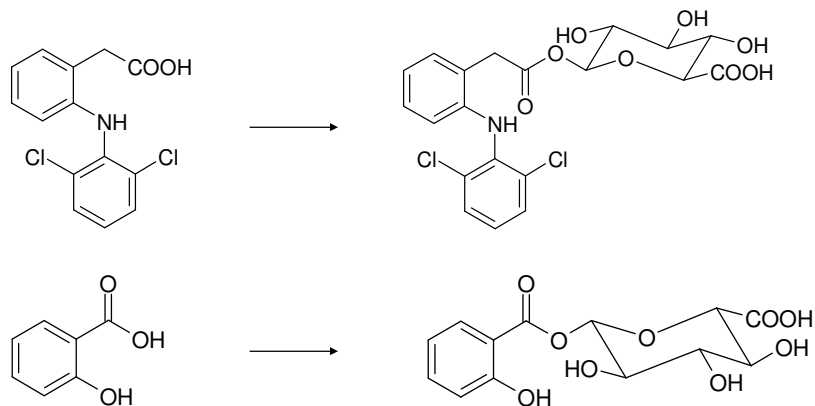
Phase-II-Reaktionen

Strukturtyp „Ether“-Glucuronide



Phase-II-Reaktionen

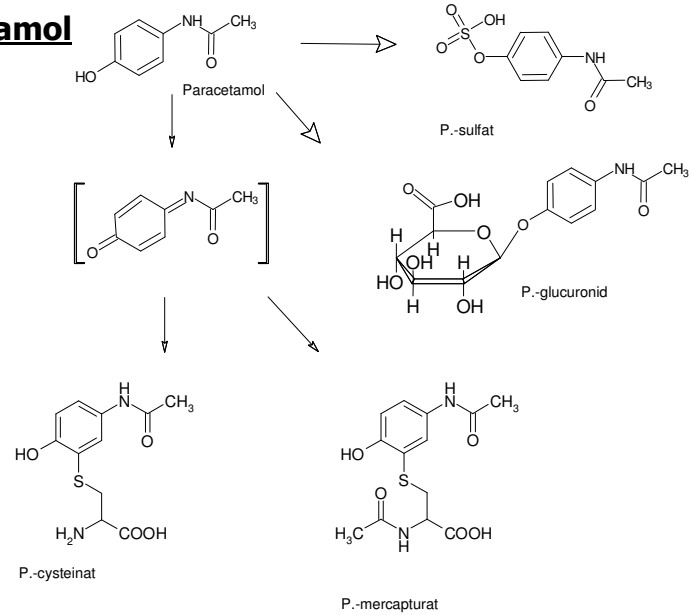
Strukturtyp „Ester“-Glucuronide



Bsp. Diclofenac, ASS, Salicylsäure

Spezielle Beispiele aus dem Praktikum

Paracetamol



Spezielle Beispiele aus dem Praktikum

Piroxicam

