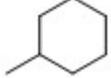
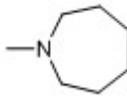
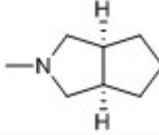
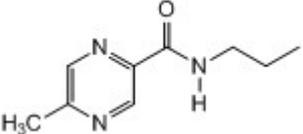
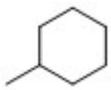
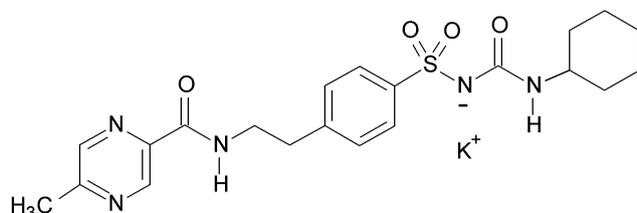


Capitolo 20

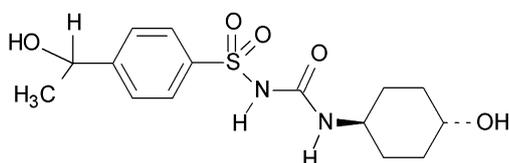
1.

Farmaco	Dose giornaliera	R ₁	R ₂
acetoesamide	250-1500 mg		
tolbutamide	250-3000 mg		
tolazamide	100-1000 mg		
clorpropamide	100-750 mg		
gliclazide	80-240 mg		
glipiride	2,5-40 mg		

2.



3.

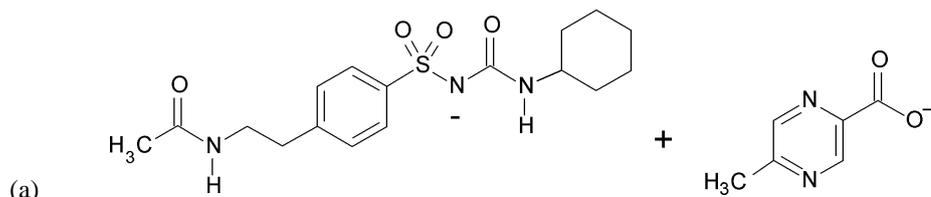


- (a)
- (b) acetoesamide
- (c) due passaggi
- (d) idrossilazione dell'anello cicloesilico, riduzione chetonica da parte di un citocromo P450, aldo-

cheto reduttasi o alcol deidrogenasi catalizzante la reazione opposta

- (e) Questo metabolita dovrebbe essere presente in quantità relative minori. A parità di condizioni (elettroniche e steriche), le reazioni catalizzate dal citocromo P450 si svolgono più rapidamente per molecole più lipofile. In questo caso la riduzione del gruppo chetonico è la più rapida delle due reazioni e quindi avviene prima per la maggioranza delle molecole di acetoesamide. Il metabolita 1-idrossimetile, idrofilico ($\log D_{7,4}$ predett < 0) ed estremamente legato alle proteine del siero, non sarà idrolizzato rapidamente da P450. L'eliminazione renale diretta e la glucuronidazione saranno più rapide rispetto all'idrossilazione dell'anello cicloesilico.

4.



- (b) (1) Il metabolita *N*-acetilato incontra tutte le richieste strutturali per avere un potente effetto ipoglicemio a livello del target (SUR1), benché l'affinità e la potenza attese dovrebbero essere inferiori rispetto alla glipizide. Infatti questo composto mostra un'attività ipoglicemica simile a quella dell'acetoesamide.

(2) L'idrolisi catalizzata da amidasi è relativamente lenta e l'eliminazione del metabolita *N*-acetilico per escrezione renale diretta, così come quelle mediate da altre biotrasformazioni, lo è altrettanto. I livelli sanguigni del metabolita rimangono quindi relativamente bassi, e ciò, combinato con la potenza più bassa rispetto alla molecola originale, suggerisce che il contributo clinico nell'azione ipoglicemica da parte di questo metabolita sia minimo.

5.

- (a) sitagliptina o qualsiasi altro inibitore di DPP-IV; acarbosio, voglibosio o miglitolo.
(b) rosiglitazone, pioglitazone o qualsiasi tiazolidinedione analogo
(c) tolbutamide, gliburide, repaglinide o qualsiasi solfonilurea o glinide ipoglicemizzante
(d) insulina o qualsiasi dei suoi analoghi; pramlintide; exenatide o qualsiasi dei suoi analoghi; leuprolide o qualsiasi agonista di GnRH

6.

Come discusso alla fine del paragrafo che include i diazossidi e nel testo introduttivo per le sulfoniluree e le glinidi insulin-secretagoghe, l'"affaticamento" delle cellule β riduce o addirittura annulla l'efficacia delle sulfoniluree ipoglicemiche nel corso di terapie croniche che si estendono per settimane o mesi. Quindi, un possibile uso di un attivatore selettivo dei canali del potassio ATP-sensibili potrebbe essere quello di consentire un trattamento "riposante" per ripristinare la piena funzionalità delle cellule β .

7.

Exenatide non sopravvive in modo apprezzabile alle condizioni del tratto gastrointestinale, a causa dell'azione delle peptidasi. Inoltre, questa macromolecola è troppo grande per entrare nella circolazione sistemica in modo efficiente per diffusione passiva, e non ci sono vie di somministrazioni alternative per questo peptide.

8.

Quattro: Ser4, Tyr5, Lys7, Pro9