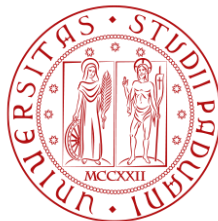


1222 · 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE
CORSO DI LAUREA IN CHIMICA INDUSTRIALE**

Bupropione: sintesi, meccanismo d'azione, metaboliti e chiralità

Relatore: Prof. Fernando Formaggio

Laureando: Edoardo Donadello

Matricola: 1229595

Anno Accademico 2021/2022

*A mia mamma e agli amici che mi hanno sempre
supportato e sopportato.*

INDICE

1. INTRODUZIONE	5
2. IL BUPROPIONE	5
2.1 Struttura	5
2.2 Proprietà	6
3. SINTESI	7
3.1 Sintesi enantiomerica	7
3.2 Sintesi racemica	9
4. MECCANISMO D'AZIONE	11
4.1 Farmacodinamica	11
4.2 Influenza dei sostituenti	12
5. FARMACOCINETICA	12
5.1 Distribuzione	13
5.2 Assorbimento	14
5.3 Metabolismo	14
5.4 Eliminazione	16
5.5 Interazioni farmaco-farmaco	17
6. CHIRALITÀ	17
6.1 Chiralità nella farmacocinetica	17
6.2 Chiralità nella farmacodinamica	18
6.3 Separazione di enantiomeri e determinazione	18
6.4 Cromatografia su strato sottile	19
6.5 Separazione mediante HPLC	20
7. CONCLUSIONE	21
BIBLIOGRAFIA	22

1. INTRODUZIONE

Una persona affetta da depressione ha un umore triste e vuoto per la maggior parte della giornata, presenta una diminuzione di interesse e di piacere per le attività quotidiane ed inoltre ha pensieri ricorrenti legati alla morte e ideazione suicidaria.^[1] Nel mondo si stima che circa 280 milioni di persone soffrano di depressione e che questa ne porti al suicidio 700 000 ogni anno.^[2] Per questo motivo è una patologia che va trattata adeguatamente con l'ausilio di farmaci. Ad oggi ne esistono infatti diverse tipologie:^[3]

1. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs)
2. Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRIs)
3. Inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NRIs)
4. Inibitori della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina (NDRIs)
5. Inibitori della monoamino ossidasi (MAOIs)
6. Antidepressivi triciclici

In questo elaborato mi concentrerò sul bupropione, un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina, utilizzato anche per la disassuefazione da fumo. È classificato dalla FDA (Food and Drug Administration) come farmaco di classe I (alta permeabilità e alta solubilità).^[4] Commercialmente il bupropione racemo è venduto come antidepressivo sotto il nome di Wellbutrin[®] mentre il bupropione a rilascio controllato (RC) è venduto per il trattamento della dipendenza da nicotina con il nome di Zyban[®].^[5] In particolare, questo elaborato metterà in luce la struttura e le sue proprietà e verranno presentate due tecniche di sintesi. Sarà poi evidenziato il suo meccanismo d'azione e la farmacocinetica. Infine, dal momento che presenta un centro chirale si parlerà della sua chiralità.

2. IL BUPROPIONE

2.1 Struttura

Il bupropione (figura 1) è un catinone sostituito. Il catinone è un alcaloide naturale che si trova nelle foglie e nei ramoscelli di qat, una pianta di origine orientale. Dal punto di vista chimico

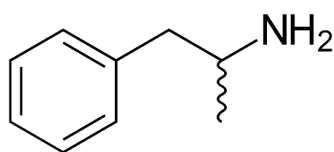


Figura 2: amfetamina

presenta una struttura che deriva dalle amfetamine (figura 2) con la differenza data dalla presenza di un β -cheto sostituito nella catena alchilica dell'ammina (figura 3). Le posizioni R_1 , R_2 , R_3

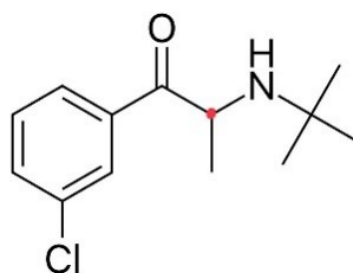


Figura 1: bupropione, in rosso è indicato il centro stereogenico

ed R_4 (figura 4) sono i punti in cui si possono effettuare sostituzioni per ottenere un derivato del catinone e, a seconda delle sostituzioni effettuate nello scheletro catinonico, i derivati sintetici possono essere classificati in quattro sottofamiglie:

1. Gli *N*-alchil catinoni caratterizzati principalmente da sostituzioni alchiliche nel gruppo amminico (R_3 e/o R_4) ma anche da sostituzioni nell'anello aromatico (R_1) con gruppi alchilici o alogeni. È possibile, inoltre, trovare in questa categoria di composti, quelli con una sostituzione alchilica nel carbonio in α della catena laterale (R_2) (figura 5).

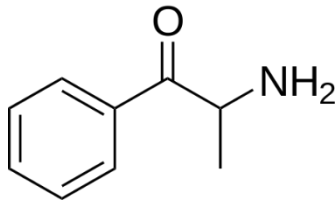


Figura 3: catione che differisce dall'amfetamina per il β -cheto sostituito

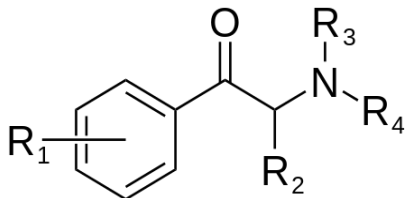


Figura 4: catione sostituito

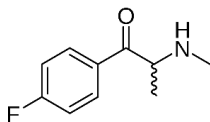


Figura 5: esempio di molecola sottofamiglia 1 - flefedrone

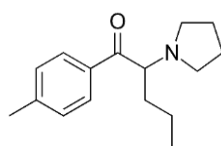


Figura 6: esempio di molecola sottofamiglia 2 - pirovalerone

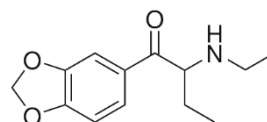


Figura 7: esempio di molecola sottofamiglia 3 - eutylone

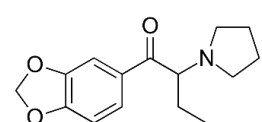


Figura 8: esempio di molecola sottofamiglia 4 - MDPBP

2. Gli *N*-pirrolidil cationi caratterizzati principalmente da una sostituzione pirrolidinica nel gruppo amminico (R_3 e R_4) e anche in questo caso con possibili sostituzioni di alogeni e di gruppi alchilici in R_1 e di gruppi alchilici in R_2 (figura 6).

3. I 3,4-metilendiossi-*N*-alchil cationi caratterizzati principalmente dall'aggiunta di un gruppo 3,4-metilendiossi all'anello aromatico (R_1) e da sostituzioni alchiliche in R_3 e/o R_4 . Sono inclusi in questa categoria composti che presentano ulteriori sostituzioni alchiliche in R_1 e in R_2 (figura 7).

4. I 3,4-metilendiossi-*N*-pirrolidil cationi simili alla sottofamiglia precedente con la differenza che presentano il gruppo pirrolidinico in R_3 ed R_4 (figura 8).^[6]

Concentrandosi nello specifico sul bupropione (figura 1), esso appartiene alla prima categoria. È pertanto un *N*-alchil catione perché ciò che cambia rispetto alla struttura del catione (figura 3) è il sostituito R_4 ovvero il *tert*-butile legato all'azoto e la presenza di un atomo di cloro nell'anello aromatico (R_1).

È inoltre presente un centro chirale, aspetto fondamentale da tenere in considerazione perché il composto esisterà quindi in due forme enantiomeriche, R ed S. Le loro proprietà fisiche saranno uguali, eccezion fatta per la rotazione della luce piano-polarizzata, ma le interazioni con l'organismo saranno diverse. Particolare attenzione, pertanto, va rivolta nella valutazione della farmacodinamica (meccanismo d'azione) e della farmacocinetica (distribuzione, assorbimento ed eliminazione) con inevitabili conseguenze sulla sintesi una volta compreso in quale forma è più opportuno commercializzarlo, se come enantiomero puro R o S o come miscela racemica (R,S).

2.2 Proprietà

Il bupropione è un composto molto lipofilo. Infatti, presenta un valore stimato di LogP pari a 3.27^[7] (se superiore a 0 la molecola è idrofobica, se inferiore è idrofila). Il suo valore di pK_a di 8.6^[8] lo rende però solubile in acqua dal momento che a pH fisiologico (7.4) l'ammina viene protonata. Contribuiscono all'idrosolubilità anche i due siti accettori di legami idrogeno e il sito donatore di legame idrogeno.^[7] Il bupropione nel plasma non è stabile a differenza di una soluzione in tampone fosfato in cui può durare 7-9 giorni.^[8] La sua degradazione, oltre al

mezzo, è pH e temperatura dipendente.^[8] È stato riscontrato infatti che sotto a pH 5 la protonazione dell'ammina inibisce la sua degradazione mentre al di sopra, man mano che ci si avvicina al valore di pK_a , avviene una degradazione catalizzata dallo ione idrossido.^[8] Se aumenta la temperatura la degradazione è favorita: l'emivita del bupropione nel plasma a 37 °C è di 11 ore, a 22 °C di 54 ore.^[8] Per mantenere quindi una certa stabilità nel bupropione sono possibili diversi metodi per la costituzione delle compresse: si può racchiudere il farmaco in cisteina o glicina cloridrata, che agiscono da tampone, o anche utilizzare delle β -ciclodestrine come stabilizzanti,^[9] in quanto chelano il farmaco e lo nascondono nelle loro cavità (figura 9).

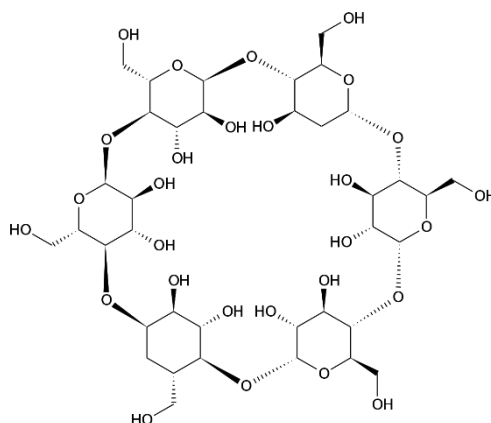


Figura 9: ciclodestrina

3. SINTESI

La sintesi del bupropione, così come spesso accade con i composti organici, non è univoca. Sono possibili, perciò, diversi processi più o meno complicati e costosi a seconda anche delle disponibilità di reagenti. Saranno in seguito presentate due sintesi: una che conduce al singolo enantiomero, l'altra al racemo.

3.1 Sintesi enantiomerica^[5]

Il punto di partenza per questa sintesi enantioselettiva è il 3'-cloropropiofenone (composto 1 figura 10) che viene trattato a -78 °C in tetraidrofurano (THF) con una base ingombrata come la litio diisopropilammide (LDA) e con *tert*-butildimetilsilil-cloruro (TBDSM-Cl) che è un agente sililante.

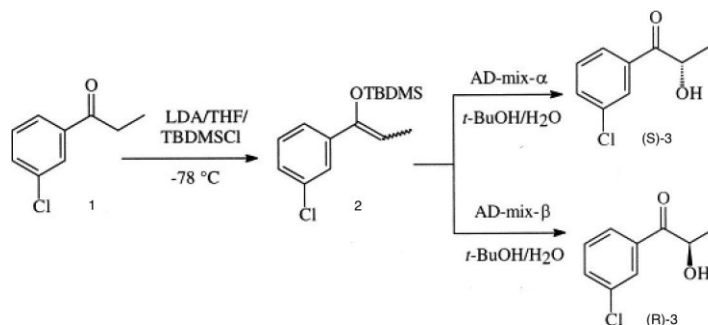


Figura 10: prima parte della sintesi enantioselettiva per il bupropione. Composto 1: 3'-cloropropiofenone. Composto 2: silil enol etere. Composto 3: 3'-cloro-2-idrossipropiofenone.^[adattato da ref. 5]

In questo modo si forma un silil enol etere *cis*(Z) e *trans*(E) in rapporto 99:1 (composto 2 figura 10). A questo punto per ottenere i prodotti desiderati è necessario ottenere prima due dioli enantiomerici e poi farli reagire con una base formando così i due α -idrossichetoni (composti 3 figura 10). Per questi particolari dioli si effettua quindi una di-idrossilazione asimmetrica di Sharpless sul silil enol etere: sono necessari diversi reagenti uniti sotto una miscela chiamata AD-mix. Essa contiene osmato di potassio, $K_2OsO_2(OH)_4$, che apporta il tetrossido di osmio necessario per l'ossidazione, ferrocianuro di potassio, $K_3Fe(CN)_6$, che ripristinando il tetrossido di osmio per ossidazione permette di usarne quantità catalitiche, e carbonato di potassio, K_2CO_3 . Nella miscela è presente anche un ligando chirale fondamentale per l'enantioselettività: l'AD-mix che infatti si distingue in AD-mix- α e AD-mix- β a seconda del ligando. Nel caso della miscela α si tratta di un addotto di ftalazina con diidrochinina (figura 11 a sinistra) mentre nel caso della miscela β il ligando è un addotto di ftalazina con diidrochinidina (figura 11 a destra). La miscela di reagenti si addiziona dal basso nel caso di AD-mix- α e dall'alto nel caso dell'AD-mix- β .

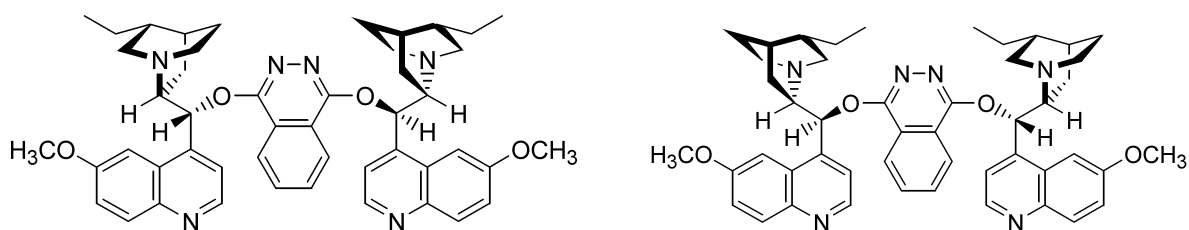


Figura 11: a sinistra addotto di ftalazina con diidro**chinina** (AD-mix- α) a destra addotto di ftalazina con diidro**chinidina** (AD-mix- β).

In questo modo quindi si ottiene l'enantiomero S e R rispettivamente da α e β e si può passare alla seconda parte della sintesi (figura 12).

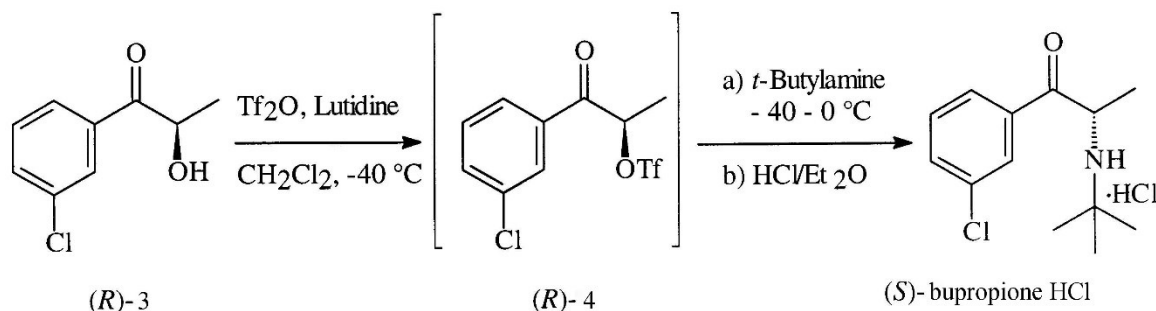


Figura 12: seconda parte della sintesi enantioselettiva del bupropione. Composto R-3: 3'-cloro-2-idrossipropiofenone. Composto R-4: intermedio chetotriflato.^[5]

A seconda dell'enantiomero del bupropione che si vuole ottenere, si partirà dall'opportuno enantiomero del 3'-cloro-2-idrossipropiofenone (composto R-3 figura 12) a -40 °C con anidride trifluorometansolfonica e lutidina in diclorometano (CH_2Cl_2) generando un intermedio chetotriflato (R-4 figura 12, Tf=triflato) non isolabile che reagirà con *t*-butilammina secondo il meccanismo di una sostituzione nucleofila S_N2 con inversione di stereocentro sul gruppo OTf. Il prodotto finale, in questo caso (S)-bupropione, viene poi

convertito nel suo sale cloridrato per evitare la sua veloce racemizzazione sebbene non si possa impedirlo. Per ottenere R-bupropione il procedimento è analogo con la differenza che il composto di partenza sarà l'(S)-3'-cloro-2-idrossipropiofenone che ugualmente subirà un'inversione stereogenica durante la S_n2.

Le potenzialità di questa sintesi si possono estendere anche al metabolita principale del bupropione, l'idrossibupropione, ciò che cambia è il nucleofilo utilizzato per la sostituzione ovvero il 2-ammino-2-metil-1 propanolo (composto b figura 13) invece che la *t*-butilammina. Anche in questo caso avviene quindi un'inversione dello stereocentro (S-5 figura 13) per cui partendo dall'enantiomero R si ottiene l'S,S e dall' S si ottiene R,R. Come spiegato ulteriormente anche nel paragrafo riguardante i metaboliti, sia in questa sintesi di laboratorio sia nell'organismo, per via dell'ingombro sterico, gli enantiomeri R,S e S,R dell'idrossibupropione non si formano.

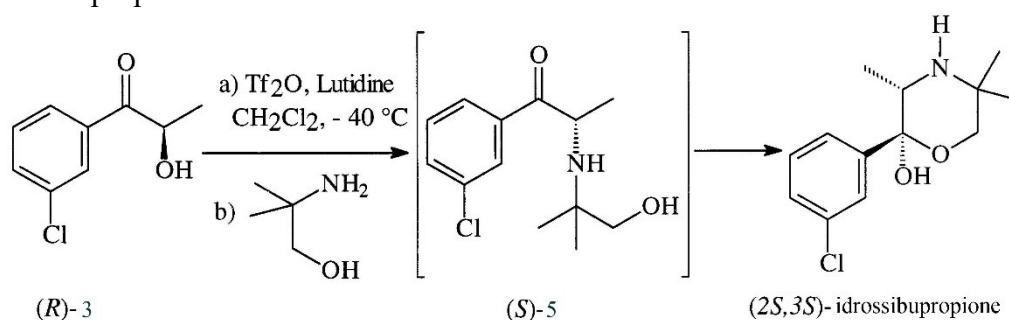


Figura 13: sintesi enantioselettiva dell'idrossibupropione.^[5]

3.2 Sintesi racemica^[10]

Una sintesi racemica per il bupropione è possibile mediante l'addotto MBH (Morita-Baylis-Hillman) utile per diverse sintesi organiche e in questo caso sfruttato per la sintesi di aciloina (figura 14) da cui si può ottenere il bupropione R,S. Nella figura 16 sono presentati i due step per ottenere un generico addotto MBH (composto 3 figura 15). Un'ammina terziaria e in particolare la trietilendiammina (DABCO) agisce da catalizzatore nucleofilo facendo un'addizione 1,4 ad un alchene attivato, in questo caso dal gruppo estereo, formando così un aza-enolato zwitterionico. L'aldeide (composto 1 figura 15) si addiziona quindi a questo composto mediante addizione aldolica. In seguito, avvengono una serie di meccanismi non ancora del tutto compresi che portano alla formazione dell'addotto desiderato (composto 2 figura 15).

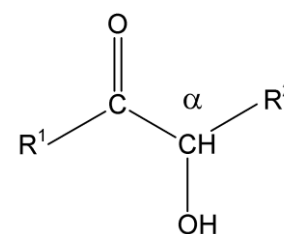


Figura 14: aciloina

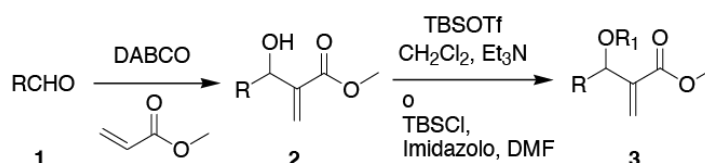


Figura 15: sintesi dell'addotto MBH. Composto 1: aldeide. Sopra la freccia DABCO è la trietilammina, sotto vi è un alchene attivato da un gruppo estereo. Composto 2: addotto MBH. Composto 3: addotto MBH con il gruppo OH trasformato in un silil etere. R₁=TBS, *tert*-butildimetilsilil.^[10]

Per proseguire con la seconda parte della sintesi (figura 16) è necessario, come per la sintesi enantiomerica vista precedentemente, proteggere il gruppo OH dell'addotto formando un silil etere (composto 3 figura 16), ad esempio, con *tert*-butildimetilsililtrifluorometansolfonato e trietilammina in diclorometano (CH₂Cl₂). Successivamente si fa un'idrolisi del gruppo estereo utilizzando una base, LiOH, in una miscela di acetonitrile ed acqua in rapporto 1:1 a 50-60 °C per ottenere il corrispondente acido (4 figura 16) che verrà poi trasformato in aciloina (5 figura 16) mediante il riarrangiamento di Curtius. Il riarrangiamento di Curtius consiste nel trasformare un azoturo acilico in un isocianato, il quale a seconda del nucleofilo con cui si fa reagire porta a diversi prodotti. Per ottenere quindi un azoturo acilico si fa reagire l'acido (4 figura 16) ottenuto nei passaggi precedenti con il cloroformiato di etile (ClCO₂Et) a 5 °C per cinque minuti in presenza di trietilammina e successivamente si aggiunge azoturo di sodio (NaN₃). Dopo aver rimosso il solvente l'azoturo acilico viene posto in refluxo con toluene per 2 ore per ottenere l'isocianato che a sua volta verrà posto in refluxo con acqua per 12 ore. Applicando questo processo si può ottenere quindi un aciloina sililizzata da cui si possono ottenere diversi composti.

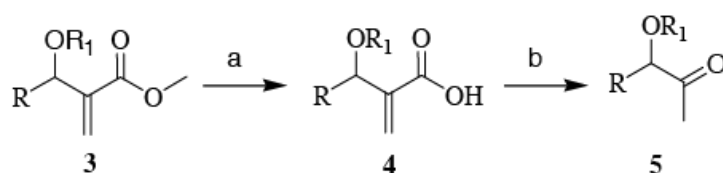


Figura 16: trasformazione dell'addotto MBH in un aciloina. Composto 3: addotto MBH. Composto 4: acido MBH. Composto 5: aciloina. (a) LiOH, CH₃CN:H₂O (1:1), 50-60 °C; (b) (i) ClCO₂Et, 5°C, 5 min; (ii) NaN₃; (iii) toluene, refluxo, toluene; (iv) H₂O, refluxo, 2h.^[10]

Per la sintesi del bupropione l'aldeide di partenza è una 3'-clorobenzaldeide (figura 17) da cui si può ottenere l'addotto MBH e l'aciloina corrispondente secondo il processo appena visto. Una volta ottenuta l'aciloina (composto 1 figura 18) si procede con riduzione del gruppo chetonico mediante l'utilizzo di sodio boroidruro (NaBH₄) in metanolo (CH₃OH) che permette di ottenere quindi un diolo monosililato (composto 2 figura 18). Per rimuovere la monosililazione si fa poi reagire con TBAF (tetra-*N*-butilammonio fluoruro) in tetraidrofurano (THF) per 2 ore. Successivamente, per ossidare regioselettivamente l'OH legato al carbonio 3 della catena, si utilizza l'acido 2-iodossibenzoico (IBX) in dimetilsolfossido (DMSO), per 30h a temperatura ambiente, ottenendo così il composto 4 in figura 18. Infine, per introdurre il gruppo amminico si deve prima creare un intermedio triflico su cui fare una sostituzione nucleofila. Pertanto, si fa reagire l'aciloina appena ottenuta con l'anidride trifluorometansolfonica (triflica) e 2,6-lutidina in diclorometano (CH₂Cl₂) a -40 °C. L'intermedio così ottenuto sarà poi fatto reagire con *t*-butilammina. Si noti che questi ultimi passaggi, dal composto 4 al bupropione sono analoghi a quelli visti nella sintesi enantioselectiva. Ciò che cambia tra le due sintesi è pertanto il modo in cui si arriva al 3'-cloro-2-idrossipropiofenone.

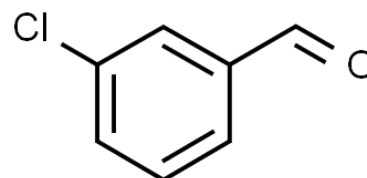


Figura 17: 3'-clorobenzaldeide

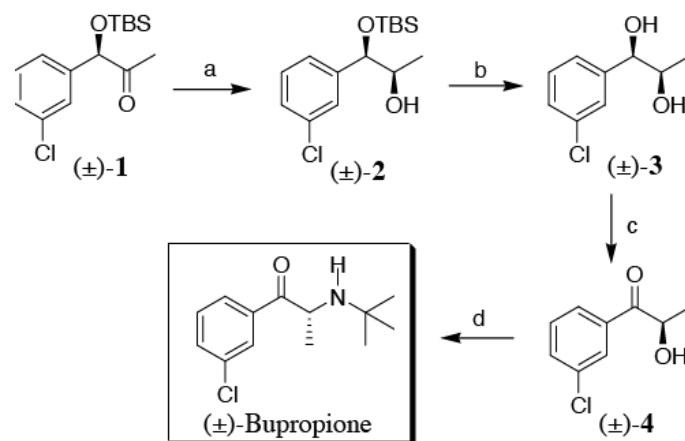


Figura 18: sintesi del bupropione a partire dall'acloina. Composto 1: acloina protetta. Composto 2: diolo monosililato. Composto 3: diolo. Composto 4: 3'-cloro-2-idrossipropiofenone. (a) NaBH_4 , CH_3OH ; (b) TBAF in THF 2h; (c) IBX in DMSO 30h; (d) (i) Tf_2O , 2,6-lutidina in CH_2Cl_2 , -40°C , 30 min; (ii) *t*-butilammina, 12h.^[10]

4. MECCANISMO D'AZIONE

4.1 Farmacodinamica

Il bupropione è classificato come un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina (NDRI). Inibendo la ricaptazione ovvero il riassorbimento di questi due neurotrasmettitori ne aumenta la concentrazione nel Sistema Nervoso Centrale. Da questo deriva il suo effetto come antidepressivo. Il suo meccanismo d'azione non è però chiaro e ci sono diversi studi contrastanti: in alcuni si suppone che il bupropione favorisca il rilascio di questi due neurotrasmettitori, mentre in altri si parla del bupropione come un debole inibitore del riassorbimento dei trasportatori della noradrenalina (NAT) e della dopamina (DAT).^[11] Ciò che è importante però sottolineare è che in ogni caso fa aumentare i livelli della dopamina e della noradrenalina mentre non ha effetti sulla serotonina.^[11] Il fatto che non implichi il coinvolgimento della serotonina, a differenza degli antidepressivi categorizzati come inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), comporta che il rischio di disfunzione sessuale sia minore di 4-6 volte.^[12] Questo perché il bupropione non ha affinità per i recettori della istamina e non c'è attività serotoninergica.^[12] Si è visto inoltre che nei ratti l'*S,S*-idrossibupropione ha una potenza comparabile al bupropione e maggiore rispetto all'*R,R*-idrossibupropione nell'inibizione dell'assorbimento presso i NAT e i DAT.^[11] Infine, il bupropione, nella formulazione a rilascio controllato (bupropione RC), è utilizzato anche per combattere la dipendenza da nicotina in quanto blocca la ricaptazione della dopamina nella via dopaminergica mesolimbica, un'area del cervello che gestisce diversi processi emotivi come quello della ricompensa.^[11] Il bupropione e l'idrossibupropione, il suo maggior metabolita, agiscono infatti sui recettori nicotinici (nicotinic acetylcholine receptors ovvero nAChR) come antagonisti non competitivi. Significa cioè che sia l'agonista, ovvero la sostanza che normalmente si lega al recettore, sia l'antagonista ovvero in questo caso il farmaco, possono essere legati contemporaneamente al sito recettoriale, così facendo la presenza dell'antagonista ne inibisce il funzionamento.^[11,13]

4.2 Influenza dei sostituenti

Per comprendere in che modo i sostituenti del bupropione influenzino le sue capacità di inibizione dei trasportatori di dopamina (DAT), noradrenalina (NET) e serotonina (SERT), sono stati sintetizzati vari composti (figura 19) e ne sono state confrontate le capacità inibitorie.^[14]

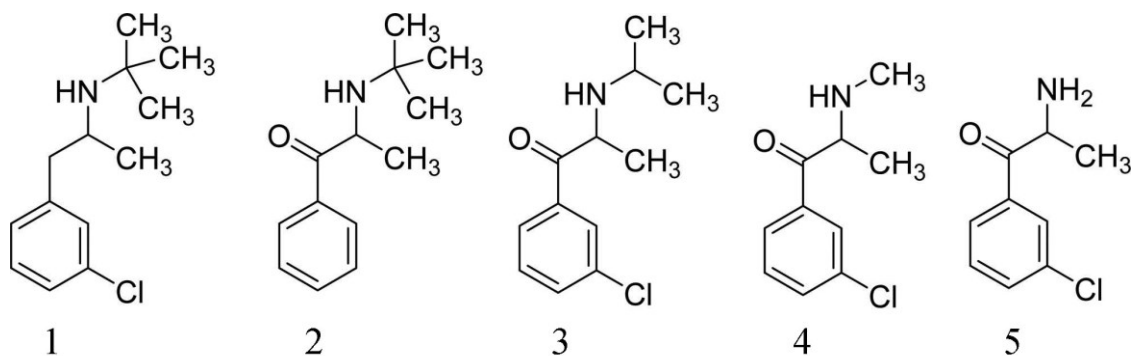


Figura 19: catinoni sintetizzati per la valutazione delle capacità inibitorie.^[14]

Considerando il DAT nessun sostituente in particolare ha ridotto eccessivamente l'inibizione rispetto a quella del bupropione, che comunque risulta essere la più potente tra i composti indagati. Tra i 5 composti (figura 19) la riduzione maggiore di potenza si è però riscontrata nel composto 1 e nel composto 2 che rispettivamente hanno un gruppo carbonilico e un cloro in meno. Questo significa che entrambi i sostituenti hanno particolare influenza nella sua inibizione. Osservando invece l'inibizione del NET, il bupropione è meno potente rispetto ai composti 4 e 5 che differiscono dal bupropione per l'ingombro sterico molto ridotto. Un minor ingombro infatti sembra aumentare le capacità inibitorie sia del NET che del SERT e quindi, sebbene potrebbe essere ottimale una maggior inibizione del NET, sconsigliata è l'inibizione del SERT per gli affetti avversi sopracitati. Lo stesso studio^[14] confronta anche la capacità di favorire il rilascio della dopamina, noradrenalina e serotonina. Mentre il bupropione e i primi due composti non presentano questo meccanismo d'azione gli altri sì, e in particolare i composti meno ingombrati (4 e 5). Questo perché l'ingombro sterico sull'ammina impedisce al farmaco di fungere da substrato trasportatore e di favorire quindi il rilascio dei neurotrasmettitori. In conclusione, i composti 4 e 5, tra tutti quelli esaminati, sono quelli meno selettivi perché si occupano sia di inibire la ricaptazione che di rilasciare neurotrasmettitori.

5. FARMACOCINETICA

Il bupropione (figura 1) negli anni è stato commercializzato come sale cloridrato in diverse formulazioni:

- a rilascio immediato (RI), compresse progettate in modo da dissolversi velocemente in ambiente gastrico,
- a rilascio controllato (RC), compresse a lento rilascio in cui il farmaco è posto in una matrice di metilcellulosa e

- a rilascio prolungato (RP), compresse che prevedono l'incapsulamento del bupropione (HCl) con dei rivestimenti resistenti all'umidità e che permettono un rilascio molto lento in modo da prolungare l'assorbimento.^[12]

Le 3 formulazioni prevedono la somministrazione di, rispettivamente, 3, 2 e 1 compresse. La formulazione più adatta per curare la depressione risulta essere quella a RP perché è più facile che la terapia venga rispettata dal paziente. Uno studio^[15] infatti afferma come l'ottemperanza al trattamento decresca all'aumentare delle dosi da assumere. La dose massima oltre la quale non è consigliato andare è di 450 mg/d, con l'assunzione che avviene di norma al mattino in modo da evitare un'eccessiva concentrazione durante la notte.^[12]

La compressa è importante che rimanga integra e non venga masticata o rotta per evitare il rischio di convulsioni legate ad un rilascio troppo veloce del farmaco.^[12] Soffermandosi in particolare sulla concentrazione del farmaco, la formulazione a RP risulta essere la migliore anche sotto questo aspetto poiché riduce gli effetti avversi legati alla C_{max} ^[12] ovvero la concentrazione massima che il farmaco raggiunge (figura 20).

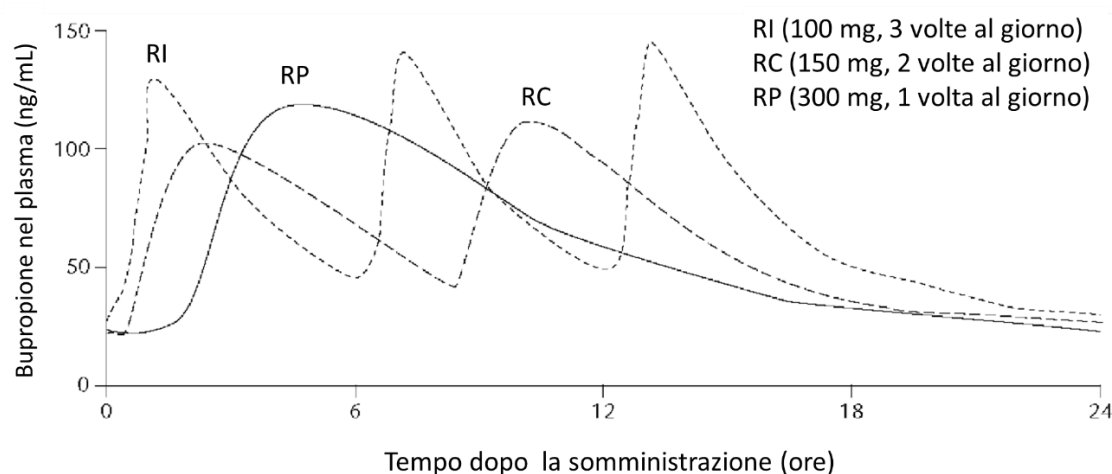


Figura 20: concentrazione di bupropione nel plasma in funzione del tipo di formulazione.^[12]

Come si può notare in figura 20, la somministrazione RI non offre una disponibilità omogenea di farmaco nell'arco della giornata. Infatti, vi sono tre picchi con C_{max} molto elevata, cosa da evitare per limitare gli effetti collaterali del bupropione. Nonostante i profili alquanto diversi delle tre formulazioni, gli effetti sui pazienti non sembrano avere variazioni drammatiche.^[12]

5.1 Distribuzione

Il volume di distribuzione del bupropione è di 19 L. È un parametro che dà un'indicazione sulla capacità del farmaco di diffondersi nell'organismo e penetrare negli organi e tessuti. Un valore abbastanza elevato come questo generalmente è associato ad una C_{max} che non sarà altissima dato che il farmaco sta poco in circolo e viene assorbito velocemente.^[16] Per valutare l'entità del volume di distribuzione è importante ricavare anche il grado di legame con le proteine plasmatiche. Nel caso del bupropione e del suo maggior metabolita, l'idrossibupropione (figura 21), il grado di legame reversibile con le proteine plasmatiche risulta elevato: rispettivamente 84 e 77%.^[11] È molto importante che sia alto per farmaci lipofilici come il bupropione per permetterne il trasporto. La concentrazione massima plasmatica di farmaco libero sarà quindi

piuttosto bassa.^[16] Delle 3 formulazioni quella a rilascio prolungato ha infatti una C_{max} minore rispetto alle altre due^[11] e come detto ciò è relazionato al valore di distribuzione. Il bupropione attraversa la barriera ematoencefalica.^[11] uno studio ^[17] che ha sviluppato modelli per predire questa proprietà ne ha evidenziato infatti l'elevata permeabilità. Essendo liposolubile (LogP 3.27)^[7] e presentando un peso molecolare non eccessivo (293.7411 g/mol)^[18], infatti, la penetrazione ne risulta favorita sebbene l'elevato grado di legame con le proteine (l'84%)^[11] ne abbassi la velocità di penetrazione.^[16]

5.2 Assorbimento

L'assorbimento del bupropione è rapido e il tempo (T_{max}), per raggiungere la C_{max} , per le tre formulazioni, viene raggiunto dopo circa 1, 3, 5 ore per il bupropione RI, RC e RP rispettivamente.^[4] Rispetto ai suoi metaboliti principali (figura 22 scritti a colori), in ogni caso, la T_{max} è minore.^[11] Per raggiungere la concentrazione di stato stazionario nel plasma, il bupropione così come i suoi metaboliti principali necessitano dai 5 giorni per l'idrossibupropione fino agli 8 giorni per l'eritroidrobupropione.^[11] La biodisponibilità di un farmaco è un parametro che definisce la quantità di farmaco che raggiunge inalterato nella sua struttura il sito interessato dalla patologia. Essa fa riferimento all'area sotto la curva (AUC, Area Under the Curve) (figura 20) e alla velocità espressa come concentrazione massima (C_{max}) a cui la parte attiva arriva nella circolazione sistemica, accedendo così al sito di azione. Uno studio^[4] che considera le 3 formulazioni in diversi dosaggi ha calcolato una biodisponibilità simile nelle formulazioni a RI e RC mentre quella delle compresse a RP è risultata inferiore di meno del 20%. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che il bupropione RP sia metabolizzato maggiormente oppure che raggiunga in minor quantità la circolazione sistemica. Inoltre, in ogni caso bisogna considerare che essendo un farmaco a somministrazione orale, la biodisponibilità viene ridotta significativamente dal metabolismo di primo passaggio.^[11] Infatti, dopo che esso viene assorbito dall'intestino, le parti farmacologicamente attive raggiungono il fegato attraverso la vena porta^[19] e da lì poi può raggiungere la circolazione sistemica. La valutazione della biodisponibilità assoluta su cani e ratti indica un valore che varia dal 5 al 20%.^[11] Il cibo non influenza l'assorbimento del farmaco e l'effetto farmaceutico si sviluppa in seguito a diverse settimane.^[12]

5.3 Metabolismo

È importante differenziare tra metabolismo di fase 1 e di fase 2 in quanto i metaboliti che risultano dalle due fasi presentano delle differenze chimiche importanti. Queste due fasi non sono necessariamente consecutive e possono avvenire anche singolarmente:

- Nella fase 1 si ha la formazione di un nuovo gruppo funzionale oppure la modifica di uno già presente mediante un'ossidazione, riduzione o idrolisi.
- Nella fase 2 invece si ha la coniugazione del farmaco con una sostanza presente nell'organismo. Questi metaboliti sono più polari rispetto a quelli formati in fase 1 e pertanto sono più facilmente escreti dai reni con le urine e dal fegato con la bile.^[20]

Nel caso del bupropione, ricordando che è presente uno stereocentro (figura 1) vi sono differenze nel metabolismo tra enantiomero R ed S. Prendendo come riferimento la figura 22^[11] i metaboliti di interesse sono quelli scritti a colori che si ottengono nel seguente modo:

- Reazione 1 (in azzurro figura 22): riduzione che coinvolge enzimi della classe delle ossidoreduttasi: l'11- β -idrossisteroide deidrogenasi nel fegato (11- β -HSD) e l'aldocheto riduttasi 7 nell'intestino (AKR7). Essi agiscono per ridurre il gruppo chetonico a gruppo idrossi generando 4 diverse combinazioni di diastereoisomeri dal momento che i metaboliti che si formano hanno un nuovo centro stereogenico: R,S ed S,R eritroidrobupropione e S,S ed R,R treoidrobupropione^[11]
- Reazione 2 (in lilla figura 22): avviene un'idrossilazione del gruppo *tert*-butilico che porta, anche in questo caso, alla formazione di un nuovo centro chirale dopo che avviene l'attacco nucleofilo da parte del nuovo gruppo OH al gruppo carbonilico (figura 21). A differenza del centro chirale generato dalla reazione precedente, in questo caso non si sono riscontrate le 4 combinazioni possibili di stereoisomeri. Si origina, infatti, solamente l'S,S-idrossibupropione ed il R,R-idrossibupropione a seconda dell'enantiomero del bupropione coinvolto, rispettivamente S ed R. Ciò accade probabilmente a causa del maggiore ingombro sterico che non consente quindi la formazione di una quantità rilevabile di R,S ed S,R-idrossibupropione. Questa reazione chimica vede coinvolto principalmente l'enzima CYP2B6, sebbene agiscano altri enzimi, ad esempio il CYP2C19 e il CYP3A4^[11], non verranno considerati in questo elaborato perché non particolarmente rilevanti per questa reazione.

Sulla base della loro struttura, si può affermare che i metaboliti ottenuti da queste due trasformazioni sono ottenuti quindi nella fase 1 del metabolismo in quanto avvengono delle aggiunte/modifiche nei gruppi funzionali esistenti: la riduzione del gruppo chetonico nella reazione 1 e l'aggiunta del gruppo OH per la reazione 2. Successivamente questi metaboliti subiscono una glucuronazione che appartiene al metabolismo di fase 2, essi infatti si coniugano con l'acido glucuronico diventando così inattivi e facilmente eliminabili.

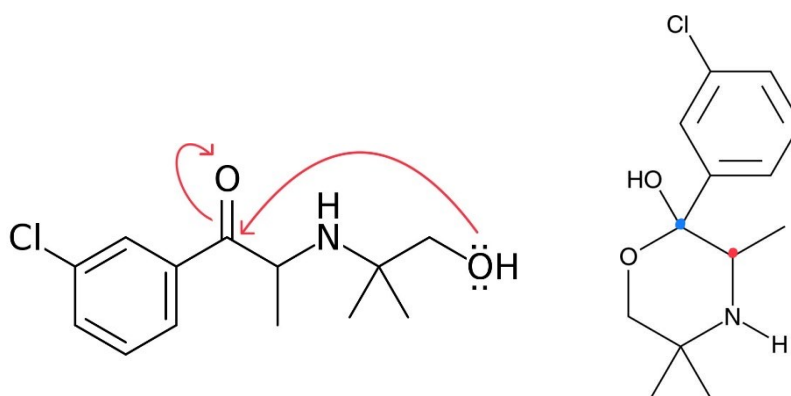


Figura 21: attacco nucleofilo del nuovo gruppo OH al gruppo chetonico e formazione dell'idrossibupropione con duecentri stereogenici

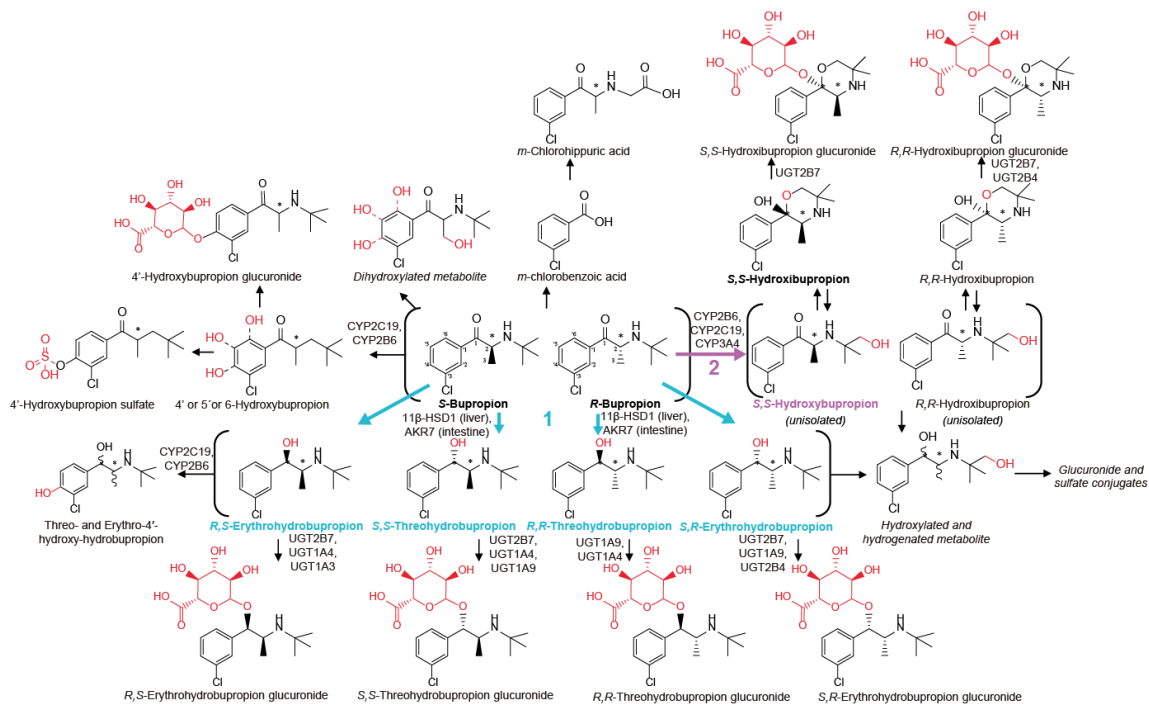


Figura 22: Percorsi metabolici del S,R – Bupropione. Le frecce azzurre portano, mediante una carbonil reductasi, agli stereoisomeri erito e treo dell'idrobupropione mentre la freccia lilla porta alla formazione del S,S – idrossibupropione e del R,R – idrossibupropione i quali sono in equilibrio con la loro forma chiusa isolabile. L'asterisco denota un centro chirale.^[11]

La C_{max} dei principali metaboliti del bupropione è molto superiore ad esso, fino a 7 volte superiore per l'idrossibupropione, circa 5 volte superiore per il treidrobupropione e circa uguale a quella del bupropione per l'eritroidrobupropione.^[12] Ciò è coerente con il fatto che questo farmaco è altamente metabolizzato, solo l'1% infatti viene escreto immodificato.^[11] Gli effetti farmacologici e tossicologici del farmaco sono da attribuire sia al bupropione sia ai 3 metaboliti attivi i quali, rispetto al bupropione, hanno una potenza ridotta ma comunque da considerare: potenza del 50% nel caso dell'idrossibupropione e del 20% nel caso degli altri due metaboliti che stiamo considerando. Il bupropione potrebbe essere considerato una sorta di profarmaco perché l'idrossibupropione (figura 21) ha una potenza abbastanza elevata per essere un metabolita e perché oltre ad avere un'emivita superiore al bupropione, anche il liquido cerebrospinale e i livelli plasmatici sono ben superiori (da 5 a 10 volte) a quelli del farmaco di partenza.^[11] Non si tratta però a tutti gli effetti di un profarmaco perché per esserlo il suo metabolita dovrebbe avere un'efficacia superiore a quella della sostanza madre.

5.4 Eliminazione

Il bupropione e i suoi metaboliti attivi: idrossibupropione, eritroidrobupropione e treidrobupropione hanno valori di emivita ($t_{1/2}$) piuttosto variabili tra loro: 21 e 20 ore per bupropione e idrossibupropione mentre 37 e 33 per rispettivamente treo e eritroidrobupropione.^[12] L'emivita è il tempo che una molecola, in questo caso il principio attivo e i suoi metaboliti, impiega per avere la sua concentrazione ridotta del 50%. L'88% di essi viene escreto dalle urine, 10% con le feci e solo circa l'1% del bupropione viene eliminato immodificato.^[11]

5.5 Interazioni farmaco-farmaco

Il bupropione e alcuni dei suoi principali metaboliti sono inibitori del CYP2D6, un enzima coinvolto nel metabolismo di diversi farmaci. Ad esempio, alcuni antidepressivi triciclici come la desipramina, β -bloccanti come il propanololo e antiaritmici di tipo C come il propafenone.^[21] L'inibizione di questo enzima aumenta la concentrazione plasmatica dei farmaci che sono metabolizzati da esso,^[11] pertanto, potrebbe essere un problema per eventuali effetti avversi dovuti ad un'eccessiva C_{max} . Per comprendere meglio come il bupropione e i suoi metaboliti possano influenzare l'enzima CYP2D6 sono stati fatti diversi studi sull'assunzione contemporanea della desipramina ed il bupropione: si è evidenziato un aumento della AUC. In particolare, è stato riscontrato un aumento in vivo della AUC della desipramina di 5.2 volte, mentre in vitro si è osservato un aumento di solo 1.4 volte.^[22] Una possibile spiegazione potrebbe essere legata alla concentrazione in vivo dei suoi metaboliti che potrebbero avere una qualche influenza nell'inibizione. Uno studio^[23] ha sottolineato infatti che, in vitro, i metaboliti del bupropione e in particolare l'eritroidrobupropione e il treidrobupropione sono inibitori più potenti rispetto all'idrossibupropione e al bupropione stesso. Si può quindi sostenere che la capacità inibitoria di questo farmaco non sia solamente attribuibile al bupropione ma anche ai suoi metaboliti.^[23] Un altro studio ha affermato che l'idrossibupropione in vivo inibisce il CYP2D6^[24] per il 65%.^[11] Questo probabilmente perché, come detto, è presente in quantità maggiore rispetto a tutte le altre sostanze attive. Inoltre, in vivo l'eritroidrossibupropione ha un'interazione farmaco-farmaco simile all'idrossibupropione sebbene la sua concentrazione sia molto più bassa. Questo è indice di una maggiore costante di inibizione^[24] sebbene sia responsabile solo del 9% dell'inibizione.

6. CHIRALITÀ

Il bupropione come visto (figura 1) presenta un centro chirale che diventano due una volta che viene metabolizzato nei suoi metaboliti principali. Quanto accaduto con la talidomide insegna che è fondamentale considerare la stereochimica dei composti che si sintetizzano, separando quindi i due enantiomeri in modo da poterne valutare le proprietà singolarmente. In particolare, nell'ambito farmaceutico, i due enantiomeri hanno interazioni spesso differenti: uno dei due può essere meno attivo dell'altro o persino avere effetti completamente diversi, anche tossici. Essendo il bupropione commercializzato come miscela racemica (R,S) non è questo il caso. Tuttavia, è interessante comprendere le motivazioni per questa scelta, se si tratti cioè di una decisione puramente economica oppure che anche a livello farmaceutico convenga la presenza di entrambi gli enantiomeri.

6.1 Chiralità nella farmacocinetica

L'S-bupropione e l'R-bupropione danno origine a diverse combinazioni di metaboliti (figura 22). L'enantiomero S ha i seguenti metaboliti:

- S,S-idrossibupropione;
- S,R-eritroidrobupropione
- S,S-treidrobupropione

Mentre nel caso dell'enantiomero R:

- R,R-idrossibupropione;
- R,S-eritroidrobupropione
- R,R-treoidrobupropione.

Tra i due enantiomeri del bupropione, studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che l'R-bupropione è il più attivo farmacologicamente e presenta anche una concentrazione plasmatica superiore.^[11] Diversamente sono state osservate concentrazioni superiori di enantiomero S in pazienti con disturbi renali.^[25] Ciò è coerente con il fatto che, in soggetti sani, la *clearance* dell'S-bupropione, ovvero la sua depurazione dall'organismo, è molto superiore rispetto a quella del suo enantiomero. Questo perché la formazione dei suoi metaboliti, S,S-idrossibupropione e S,S-treoidrobupropione, è maggiore.^[25,26] Il tempo di emivita ($t_{1/2}$) dell'R,R-idrossibupropione (19.3h) risulta maggiore del S,S-idrossibupropione (14.6h). Appare chiaro quindi come una concentrazione plasmatica bassa sia strettamente correlata ad una formazione maggiore dei metaboliti ed ad una elevata velocità di eliminazione di questi.^[11] Si può affermare quindi che l'S, in individui sani, abbia una concentrazione minore perché avviene un maggior effetto di primo passaggio e un più veloce metabolismo epatico via carbonil reduttasi con conseguente eliminazione più veloce rispetto all'R.^[27]

6.2 Chiralità nella farmacodinamica

L'idrossibupropione, tra i metaboliti, è quello con più rilevanza e tra i suoi due enantiomeri è l'S,S-idrossibupropione quello con la maggiore potenza, sia per quanto riguarda l'azione sui recettori nicotinici sia per quanto riguarda l'inibizione della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina.^[28] A seconda del recettore nicotinico l'interazione è più o meno potente. Se si considera il recettore $\alpha_4\beta_2$ la potenza inibente dell'S,S-idrossibupropione è molto maggiore del suo enantiomero e del bupropione racemico, mentre rispetto al recettore $\alpha_3\beta_4$ è il bupropione racemico ad avere maggior potere inibente.^[11,28] In ogni caso complessivamente l'S,S-idrossibupropione risulta essere il miglior composto per combattere la dipendenza da nicotina.^[28] In aggiunta, se si compara il potere inibente della ricaptazione della dopamina tra S,S-idrossibupropione e l'idrossibupropione racemico l'efficacia dell'enantiomero puro risulta ancora migliore.^[28] In conclusione, sebbene in letteratura^[29] si affermi che l'enantiomero R del bupropione permette di evitare gli effetti avversi che possono invece manifestarsi col racemo, oltre al fatto che è anche quello più attivo farmacologicamente,^[11] non si può sorvolare sul fatto che l'enantiomero S abbia una *clearance* comunque maggiore e che l'S,S-idrossibupropione, formato solo da esso, sia comunque un metabolita più potente rispetto al suo racemo.^[28] Il fatto che entrambi abbiano una certa rilevanza nell'agire come antidepressivi e il vantaggio economico che la commercializzazione della miscela racemica ha, fa quindi comprendere la motivazione per cui non è stato valutato il commercio del bupropione sottoforma di enantiomero puro R.

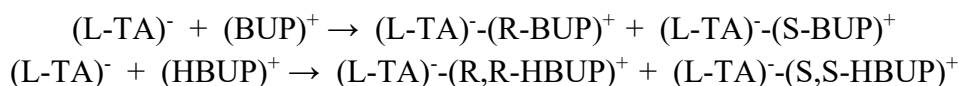
6.3 Separazione di enantiomeri e determinazione

La separazione enantiomerica è un aspetto fondamentale per quantificare e studiare la proprietà di un determinato enantiomero da cui, nel caso di un farmaco, possono poi derivare studi approfonditi sul tipo di interazione che ha con l'organismo. Il bupropione in studi in vitro

racemizza velocemente^[8] per questo la determinazione risulta difficile. Per separare gli enantiomeri saranno presentate 2 diverse tecniche.

6.4 Cromatografia su strato sottile

Tra i metodi associati per la separazione enantiomerica è spesso sfruttata la HPLC-MS. Uno studio^[30] ha dimostrato però che una separazione efficiente è possibile anche con la cromatografia su strato sottile ad alte prestazioni (HPTLC = High Performance Thin Layer Chromatography) che consiste, come una cromatografia classica, in una fase stazionaria e in una fase mobile. La fase stazionaria ha un substrato sopra al quale si deposita un materiale adsorbente mentre la fase mobile è generalmente un solvente o una miscela di solventi. Per la separazione enantiomerica del bupropione e dell'idrossibupropione è necessaria una soluzione a pH 5 al 0.125% di reagente chirale, in questo caso L(+) acido tartarico, nella quale saranno immerse per 1 minuto le lastre che costituiranno la fase stazionaria e saranno preriscaldare a 105 °C. La fase mobile invece è costituita sempre da acido tartarico a pH 5 ma al 0.50%. L'acido tartarico ha due pK_a: una a circa pH 3 e una circa a 4.4. In queste condizioni di pH, pertanto, si troverà in forma anionica deprotonata, mentre il bupropione e l'idrossibupropione avendo pK_a superiori a 7.4 saranno invece in una forma cationica protonata. Le interazioni tra questi due ioni provocano la formazione di due diastereoisomeri, i quali avendo diverse proprietà fisiche possono essere separati con la tecnica della cromatografia su strato sottile.



Con L-TA= L-acido tartarico BUP= bupropione HBUP= idrossibupropione

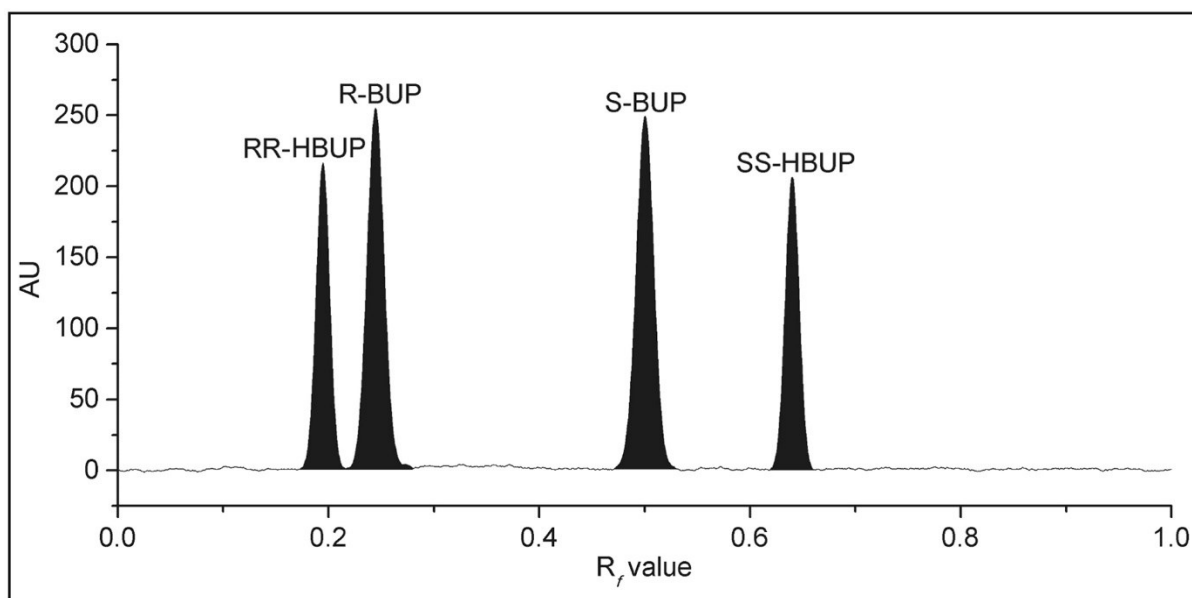


Figura 23: cromatogramma ottenuto dopo HPTLC nelle condizioni descritte. R_f= fattore di ritenzione cioè rapporto tra distanza percorsa da ogni singolo componente e distanza totale percorsa dal solvente. AU = unità arbitrarie.^[30]

Misurando i valori di ΔH^0 e ΔS^0 dei vari composti è possibile ricavare il fattore di separazione α (selettività) mediante la seguente equazione:

$$\ln\alpha = -\frac{\Delta\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta\Delta S^0}{R}$$

Con $\Delta\Delta H^0$ = differenza di entalpia tra i due enantiomeri $\Delta\Delta S^0$ = differenza di entropia tra i due enantiomeri

Gli enantiomeri R del bupropione e dell'idrossibupropione hanno valori più alti di ΔH^0 e ΔS^0 rispetto agli enantiomeri S. Ciò da un'indicazione di un'interazione più forte con la fase stazionaria e un maggiore tempo di ritenzione. Osservando la figura 23 infatti gli enantiomeri R hanno un fattore di ritenzione (R_f) minore perché la distanza percorsa è minore. In particolare l' R_f del R,R idrossibupropione, che ha i valori assoluti di entropia e entalpia più alti, risulta il più basso di tutti i composti analizzati. Ciò sta ad indicare che è il composto con maggiore affinità per la fase stazionaria e quindi è l'ultimo composto ad uscire dalla colonna. In conclusione, per comprendere se questo metodo possa essere utilizzato su campioni biologici, sono stati iniettate quantità note di bupropione e idrossibupropione racemico in 0.50 mL di plasma. La precisione e la percentuale di recupero dei 4 diversi enantiomeri è stata tale da poter concludere che questo metodo potrebbe essere efficace pure in questo tipo di campioni.

6.5 Separazione mediante HPLC

La cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC = High Performance Liquid Chromatography) è una delle tecniche più utilizzate per la separazione di analiti. Può essere pertanto utilizzata come tecnica per la separazione degli enantiomeri R ed S del bupropione. Una serie di esperimenti^[31] hanno infatti permesso questa separazione. La fase stazionaria è costituita da un selettore chirale di amilosio, e in particolare si tratta di amilosio derivatizzato con dei gruppi carbammato (figura 24). L'eluente ottimale è stato trovato essere una miscela di metanolo acqua (20:80 v/v). La forma elicoidale dell'amilosio derivatizzato è ciò che lo rende adatto alla separazione degli enantiomeri perché presenta diversi incavi chirali in cui gli enantiomeri si inseriscono. Tra fase stazionaria e analita quindi vi sono interazioni di diverso tipo: legami a idrogeno, interazioni idrofobiche, forze di van der Waals, effetti sterici e legami π - π dati dall'anello aromatico. In particolare, quest'ultimo tipo di interazione è quella che più influisce sulla separazione enantiomerica. Inoltre, si instaurano forze di interazione attrattiva tra il gruppo amminico del bupropione e i gruppi funzionali dell'amilosio derivatizzato. Le diverse forze di interazione con la fase stazionaria sono quindi il fattore fondamentale per la separazione. Anche in questo caso si può applicare questo tipo di separazione ai vari campioni con un'ottima precisione e risoluzione. Il valore di 1.44 della selettività cromatografica (α) risulta buono così come l' R_s (fattore di risoluzione) di 2.35.

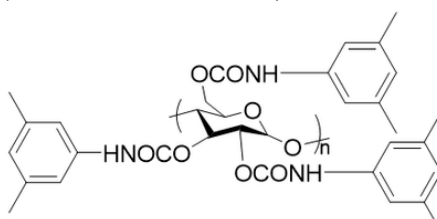


Figura 24: amilosio tris-(3,5-dimetilfenilcarbammato)

7. CONCLUSIONE

Come osservato nelle sezioni precedenti, in un farmaco la struttura è importante per svolgere la sua funzione contro una determinata patologia. Ogni gruppo funzionale ed elemento sono determinanti: uno spazio vuoto, un ingombro sterico, dei gruppi funzionali piuttosto che altri sono tutti elementi che fanno di una determinata molecola un principio attivo. Nel caso del bupropione, ad esempio, il cloro e il gruppo carbonilico concorrono nel determinare le capacità inibitorie della ricaptazione della dopamina, mentre un maggiore ingombro sterico sembra far diminuire l'inibizione della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina.^[14] Sebbene sia commercializzato come racemo, il bupropione può essere sintetizzato separatamente nei suoi enantiomeri puri oltre al fatto che può essere efficacemente separato mediante cromatografia. Ciò ha permesso di mettere in luce le singole proprietà degli enantiomeri nonché quelli dei suoi metaboliti che hanno una potenza farmaceutica diversa. Si potrebbe anche valutare di utilizzarli separatamente per uno sviluppo di un farmaco più potente. R-bupropione è infatti l'enantiomero più attivo farmacologicamente^[11] mentre l'S,S-idrossibupropione è ottimo per combattere la dipendenza da nicotina.^[28] Negli anni è stato commercializzato in diverse formulazioni, fino ad arrivare alla quella a rilascio prolungato che risulta essere quella che apporta in misura minore agli effetti collaterali del farmaco. Il bupropione, inoltre, non influenzando sul sistema serotoninergico non ha neppure gli effetti indesiderati degli inibitori selettivi della serotonina.^[12] Complessivamente quindi, sebbene si sia dovuto perfezionarne negli anni la formulazione, si può affermare che il bupropione sia un ottimo farmaco per combattere la depressione ma anche per il trattamento della disassuefazione da fumo.^[5] Oltre a questi utilizzi autorizzati dalla FDA, uno studio^[32] sull'utilizzo del bupropione RP in soggetti con ADHD (Disturbo da Deficit di Attenzione Iperattività) ha messo in luce dei benefici rispetto al placebo sebbene il suo utilizzo per questo disturbo non sia approvato. Ancora una volta questo mette in luce le sue elevate potenzialità.

BIBLIOGRAFIA

- [1] American Psychiatric Association, “Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Quinta Edizione, DMS-5[®]”, R. Cortina (Ed); R.Cortina Editore: Milano, 2014, pp 179-180
- [2] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>; accesso in rete 22/08/2022
- [3] Vashistha V.D., Sethi S., Tyagi I., Das D.K. “Chirality of antidepressive drugs: an overview of stereoselectivity”, *Asian Biomedicine*, vol. 16, no. 2, 2002, pp. 55-69.
- [4] Connarn J.N., Flowers S., Kelly M, Luo R, Ward K.M., Harrington G., Moncion I., Kamali M., McInnis M., Feng M.R., Ellingrod V., Babiskin A., Zang X., Sun D. “Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers”, *the AAPS Journal*, vol. 19, no. 5, 2017, pp. 1513-1522
- [5] Fang Q.K., Han Z., Grover P., Kessler D., Senanayake C.H., Wald S.A. “Rapid access to enantiopure bupropion and its major metabolite by stereospecific nucleophilic substitution on an alpha-ketotriflate”, *Tetrahedron: Asimmetry*, vol. 11, no. 18, 2000, pp, 3659-3663
- [6] Soares J., Costa V.M., Bastos M.D., Carvalho F., Capela J.P. “An updated review on synthetic cathinones”, *Archives of Toxicology*, vol. 95, no. 9, 2021, pp. 2895-2940
- [7] <https://go.drugbank.com/drugs/DB01156>; accesso in rete 22/08/2022
- [8] Bhattacharya C., Masters A.R., Bach C., Stratford R.E. “Population model analysis of chiral inversion and degradation of bupropion enantiomers, and application to enantiomer specific fraction unbound determination in rat plasma and brain”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 195, 2021
- [9] O’Byrne P.M., Williams R., Walsh J.J., Gilmer J.F. “The aqueous stability of bupropion”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 53, no. 3, 2010, pp. 376-381
- [10] Amarante G.W., Rezende P., Cavallaro M., Coelho F. “Acyloins from Morita–Baylis–Hillman adducts: an alternative approach to the racemic total synthesis of bupropion”, *Tetrahedron Letters*, vol. 49, no. 23, 2008, pp. 3744-3748
- [11] Costa R., Oliveira N.G., Dinis-Oliveira R.J. “Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion integrative overview of relevant clinical and forensic aspects”, *Drug Metabolism Reviews*, vol. 51, no. 3, 2019, pp. 293-313
- [12] Jefferson J.W, Pradko J. F., Muir K.T. “Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations”, *Clinical Therapeutics*, vol. 27, no. 11, 2005, pp. 1685-1695
- [13] <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/farmacologia-clinica/farmacodinamica/interazioni-farmaco-recettore>; accesso in rete 26/08/2022

- [14] Shalabi A.R., Walther D., Baumann M.H., Glennon R.A. “Deconstructed Analogues of Bupropion Reveal Structural Requirements for Transporter Inhibition versus Substrate-Induced Neurotransmitter Release”, *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 8, no. 6, 2017, pp. 1397-1403
- [15] Claxton A.J., Cramer J. Pierce C. “A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance”, *Clinical Therapeutics*, vol. 23, no. 8, 2001, pp. 1296-1310
- [16] <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/farmacologia-clinica/farmacocinetica/distribuzione-del-farmaco-ai-tessuti>; accesso in rete 27/08/2022
- [17] Ohshima M., Kamei S., Fushimi H., Mima S., Yamada T., Yamamoto T. “Prediction of Drug Permeability Using In Vitro Blood–Brain Barrier Models with Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Brain Microvascular Endothelial Cells”, *BioResearch Open Access*, vol. 8, no. 1, 2019, pp. 200-209
- [18] <https://www.chemicalaid.com/tools/molarmass.php?formula=C13H18ClNO&hl=it>; accesso in rete 27/08/2022
- [19] Hsieh N.H., Bois F.Y., Tsakalozue E., Ni Z., Yoon M., Sun W., Klein M., Reisfeld B., Chiu W.A. “A Bayesian population physiologically based pharmacokinetic absorption modeling approach to support generic drug development: application to bupropion hydrochloride oral dosage forms”, *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, vol. 48, no. 6, 2021, pp. 893-908
- [20] <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/farmacologia-clinica/farmacocinetica/metabolismo-dei-farmaci>; accesso in rete 27/08/2022
- [21] Dhillon S., Yang L.P.H., Curran. M.P. “Bupropion - A review of its use in the management of major depressive disorder”, *Drugs*, vol. 68, no. 5, 2008, pp. 653–689
- [22] Sager J.E., Tripathy S., Price L.S.L., Nath A., Chang J., Stephenson-Famy A., Isoherranen N. “In vitro to in vivo extrapolation of the complex drug-drug interaction of bupropion and its metabolites with CYP2D6; simultaneous reversible inhibition and CYP2D6 downregulation”, *Biochemical Pharmacology*, vol. 123, 2017, pp. 85-96
- [23] Reese M.J., Wurm R.M., Muir K.T., Generaux G.T., St. John-Williams L., McConn D.J. “An in Vitro Mechanistic Study to Elucidate the Desipramine/Bupropion Clinical Drug-Drug Interaction”, *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 36, no. 7, 2008, pp. 1198-1201
- [24] Xue C., Zhang X., Cai W. “Prediction of Drug-Drug Interactions with Bupropion and Its Metabolites as CYP2D6 Inhibitors Using a Physiologically-Based Pharmacokinetic Model”, *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 1, 2018
- [25] Dash R.P., Rais R., Srinivas N.R. “Chirality and neuropsychiatric drugs: an update on stereoselective disposition and clinical pharmacokinetics of bupropion”, *Xenobiotica*, vol. 48, no. 9, 2018, pp. 945-957

- [26] Sager J.E, Price L.S.L., Isoherranen N. “Stereoselective Metabolism of Bupropion to OH-bupropion, Threohydrobupropion, Erythrohydrobupropion, and 4'-OH-bupropion in vitro”, *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 44, no. 10, 2016, pp. 1709-1719
- [27] Masters A.R., Gufford B.T., Lu J.B.L., Metzger I.F., Jones D.R., Desta Z. “Chiral Plasma Pharmacokinetics and Urinary Excretion of Bupropion and Metabolites in Healthy Volunteers”, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 358, no. 2, 2016, pp. 230-238
- [28] Damaj M.I., Carroll F.I., Eaton J.B., Navarro H.A, Blough B.E., Mirza S., Lukas R.J., Martin B.R. “Enantioselective Effects of Hydroxy Metabolites of Bupropion, *Molecular Pharmacology*, vol. 66, no. 3, 2004, pp. 675-682
- [29] Batra S., Bhushan R. “Resolution of enantiomers of bupropion and its metabolites by liquid”, *Biomedical Chromatography*, vol. 30, no. 5, 2016, pp.670-682
- [30] Bhatt N.M., Chavada V.D., Sanyal M., Shrivastav P.S. “Design of experiment assisted concurrent enantioseparation of bupropion and hydroxybupropion by high-performance thin-layer chromatography”, *Chirality*, vol. 29, no. 2, 2017, pp. 80-88
- [31] Ali I., Suhail M., Alothman Z.A., Alwarthan A. “Chiral separation and modeling of baclofen, bupropion, and etodolac profens on amylose reversed phase chiral column”, *Chirality*, vol. 29, no. 7, 2017, pp. 386-397
- [32] Wilens T.E., Haight B.R., Horrigan J.P., Hudziak J.J., Rosenthal N.E., Connor D.F., Hampton K.D., Richard N.E., Modell J.G. “Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study”, *Biological Psychiatry*, vol. 57, no. 7, 2005, pp. 793-801