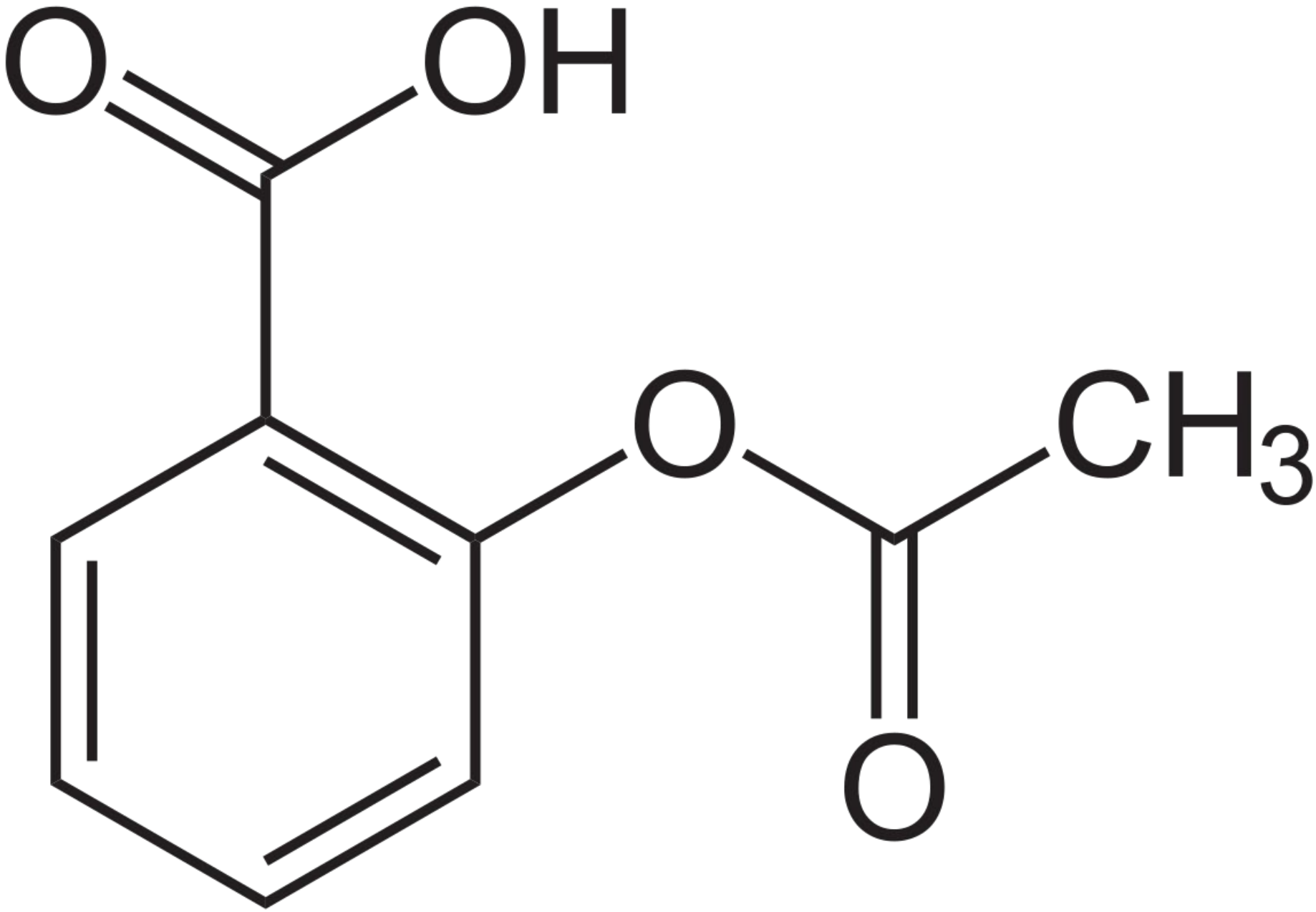
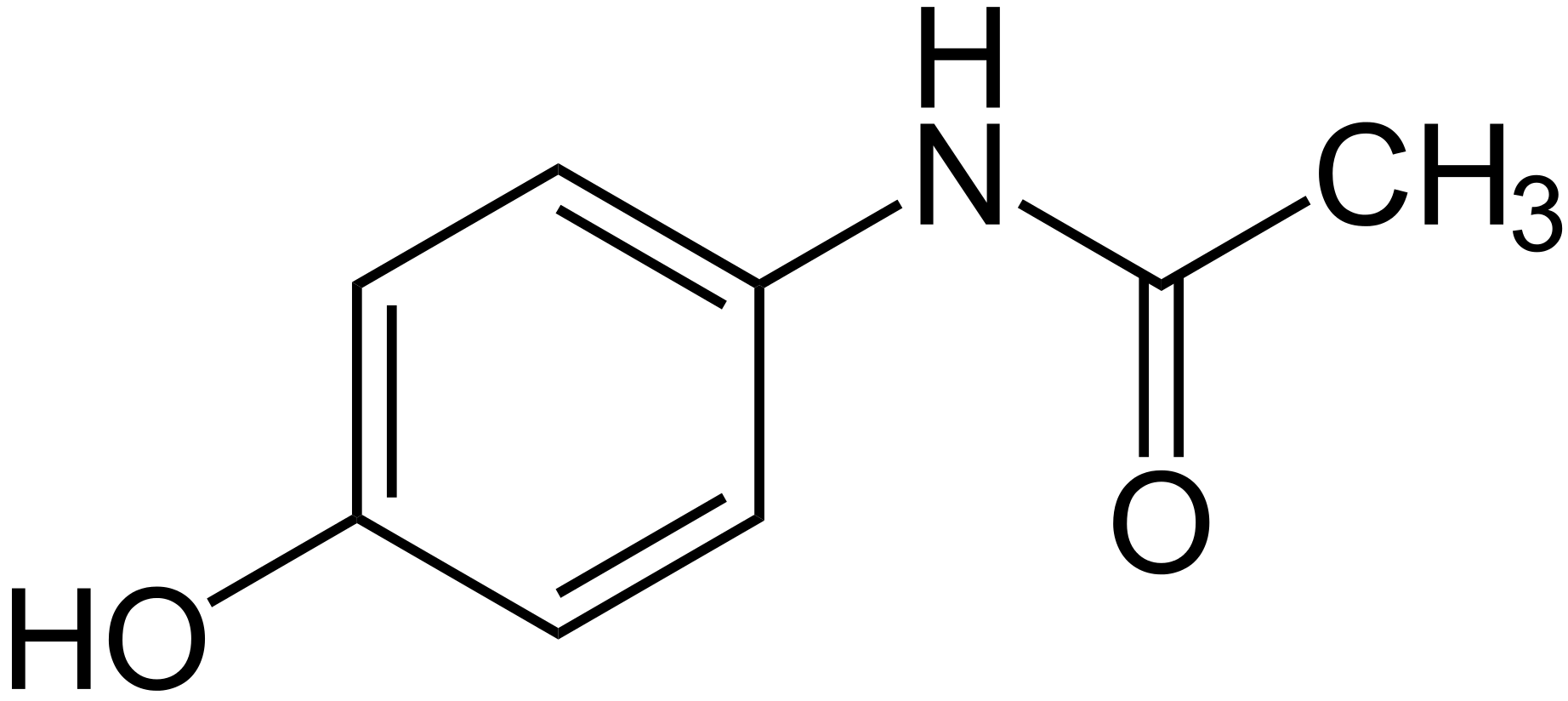
Введение в медицинскую химию: от молекулы к лекарству

Отдел медицинской химии и токсикологии, кафедра химии лечебного факультета,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России,
ВАДИМ НЕГРЕБЕЦКИЙ

АСПИРИН® КАРДИО
300 мг
BAYER
Для приема внутрь
1 таблетка покрытая кишечнорастворимой
оболочкой

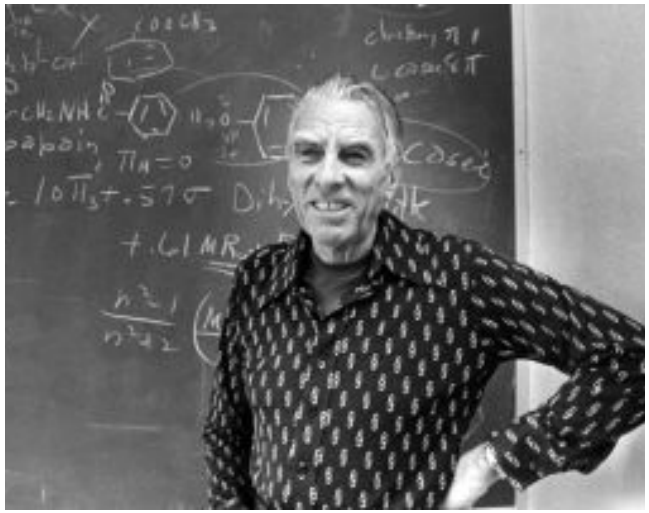

O
OH
O
CH3
O

ПАРАЦЕТАМОЛ
детский
СУСПЕНЗИЯ
120 мг/5 мл
ПАРАЦЕТАМОЛ
детский
СУСПЕНЗИЯ
120 мг/5 мл


H
N
CH3
O
HO

Стратегия поиска

Общие положения



Corwin Herman Hansch
1918 – 2011

«Бесчисленными путями, наука (своими разнообразными дисциплинами – **химией**, **биологией**, **медициной**, **токсикологией**, **экологией** и **компьютерными науками**) вовлечена в изучение взаимодействия органических соединений со всеми формами жизни, биообразованиями и биомолекулами. Размах этих работ значительно более грандиозен, чем это обычно представляется. . . . Как назвать эту новую область науки не совсем ясно, но ее гигантскую, все более возрастающую важность отрицать невозможно».

Медицинская химия

«Предметом ***медицинской химии*** является открытие, разработка и идентификация биологически активных соединений, а также интерпретация механизма их действия на молекулярном уровне. Основной акцент делается на лекарства, но интересы *медицинской химии* не ограничиваются лекарствами, а включают **биологически активные соединения вообще**. Предметом *медицинской химии* является также изучение, идентификация и синтез продуктов метаболизма этих лекарств и родственных соединений».

Медицинская химия

Какую структуру надо синтезировать, чтобы создать лекарственное (физиологически активное) **соединение?**

Медицинская химия

Академик Николай Серафимович Зефиров

Медицинская химия (***medicinal chemistry***) – специфический раздел органической химии на стыке с биохимией, биоорганической химией и фармакологией

Предметом **медицинской химии (*medicinal chemistry*)** являются:

1. Поиск и создание физиологически активных веществ,
2. Выявление взаимосвязи между химической структурой и биологической активностью,
3. Конструирование необходимых структур, обладающих заданным свойством.

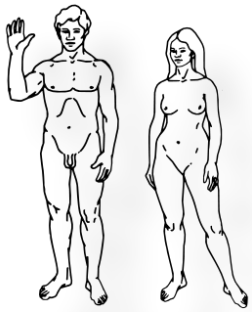
Общие положения

Необходимость определения всей последовательности реакций биотрансформации с выявлением промежуточных веществ и установлением их превращений

Общие положения

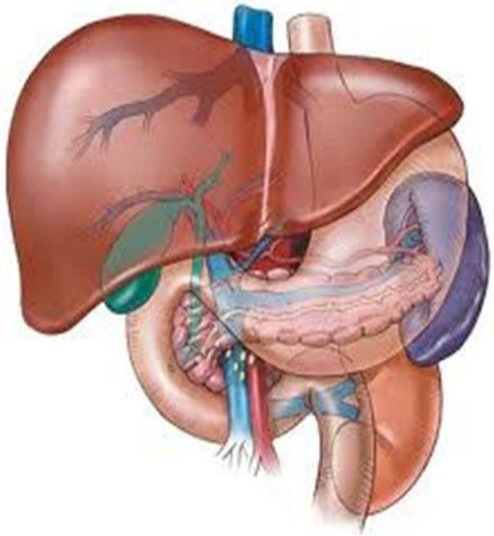
Получение информации о путях биотрансформации

<u>Проблемы:</u> необходимо обнаружить метаболиты среди большого числа других веществ, содержащихся в биологическом материале. Низкие дозы, возможная нестабильность и различная полярность



Общие положения

Метаболизм вне организма (in vitro)



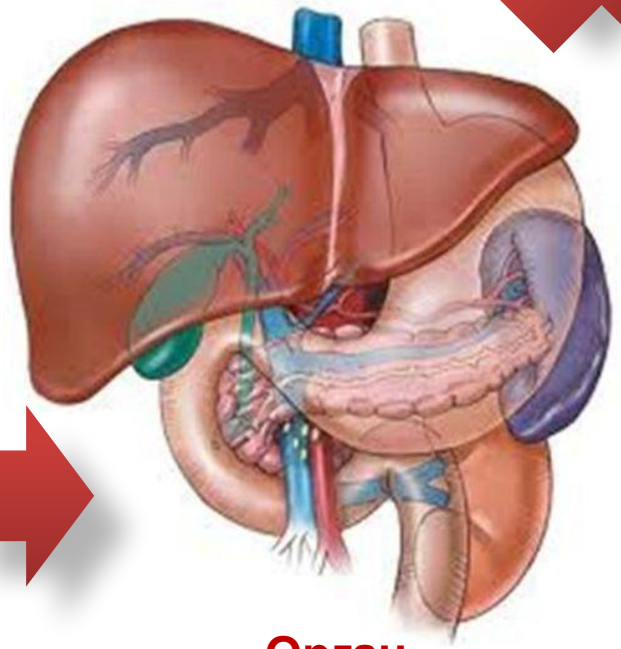
Перфузионная среда

Перфузионный аппарат

Общие положения

ЛВ

Отбор пробы



Перфузат

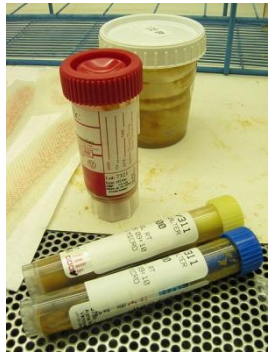
Орган

Общие положения

Методология установления структуры метаболитов

Зная органы, метаболизирующие ЛВ, и сопоставляя структуру метаболитов с исходным веществом, можно определить тип реакции метаболизма и ферментативные системы, участвующие в биотрансформации

1. Извлечение метаболитов из биологических жидкостей или других экскретов



2. Отделение метаболитов от эндогенных веществ организма

3. Очистка и накопление метаболитов в количествах, необходимых для проведения структурных исследований

4. Идентификация и количественное определение метаболитов в биоматериале

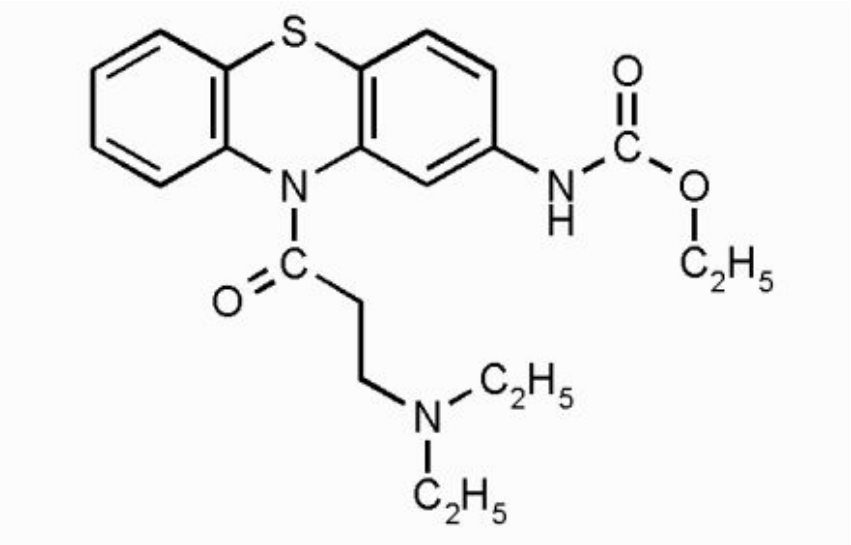
Общие положения

Методология установления структуры метаболитов

Исходя из структуры ЛВ, можно сделать предположение об определенных путях метаболизма и заранее синтезировать предполагаемые метаболиты или структурно подобные вещества. Такой подход позволяет, используя синтезированные модельные соединения, установить спектральные и хроматографические критерии, на основании которых идентифицируются истинные метаболиты

Общие положения

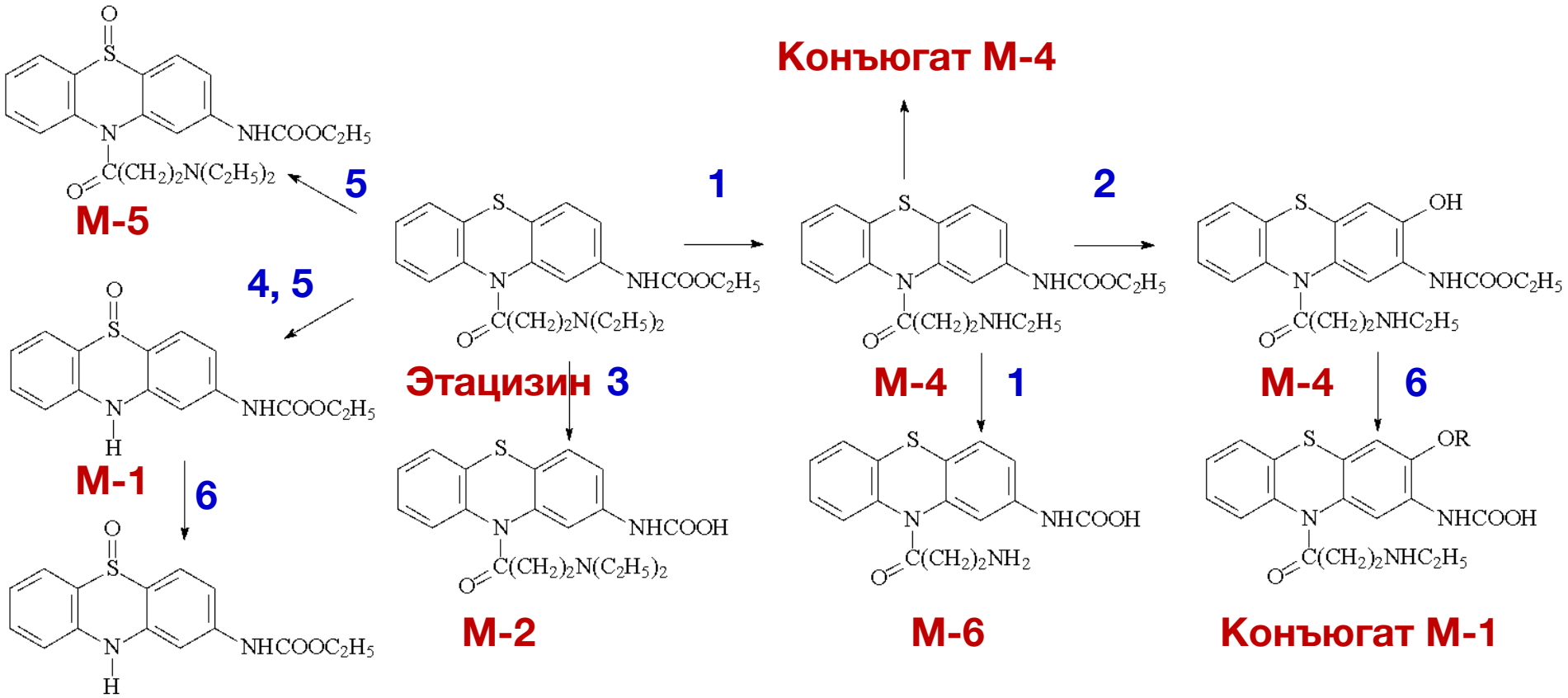
Установление структуры метаболитов этацизина



Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, пароксизмы мерцания и трепетания предсердий; желудочковая и наджелудочковая тахикардия, в т.ч. при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW)

Интенсивно метаболизирует в организме человека. В течение трех суток после приема препарата с мочой выделяется не более 1-3% неизменного препарата

Основные пути биотрансформации этацизина



1 – окислительное *N*-дезалкилирование;
2 – гидроксилирование ароматического кольца;
3 – гидролиз сложноэфирной связи уретанового фрагмента;
4 – гидролиз амидной связи гетероциклического атома азота;
5 – сульфоокисление;
6 – конъюгация (R – остаток глюкуроновой или серной кислот)

Изменение метаболизма под влиянием различных факторов

На биотрансформацию ЛВ в организме человека оказывают влияние многие факторы, что приводит к межиндивидуальной вариабельности метаболизма и имеет важное значение для успешной терапии

1. Возраст

Джорджоне. Три возраста человека. 1500—1510. Палаццо Питти. Флоренция

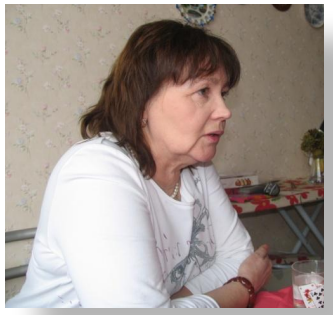
2. Сопутствующие заболевания органов:
– ЖКТ
– печени
– почек

4. Индукция и ингибирование метаболизирующих ферментов под действием других ЛВ

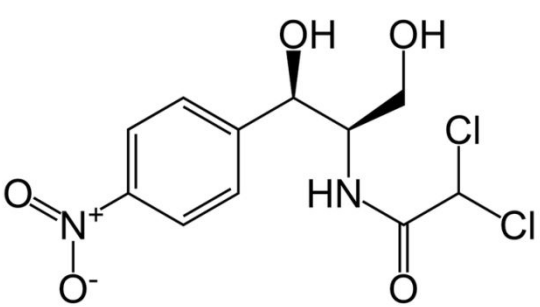
3. Наследственность

Возрастной фактор

Оказывает влияние на процесс биотрансформации, что требует коррекции режима дозирования, особенно у детей и пожилых пациентов

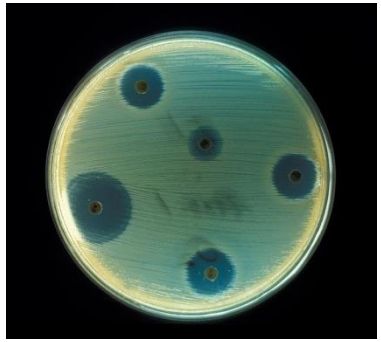


У новорожденных активность многих ферментных систем, участвующих в биотрансформации ЛВ, остается низкой, развитие глюкуронидазной системы по отношению к ксенобиотикам завершается только в первому году жизни



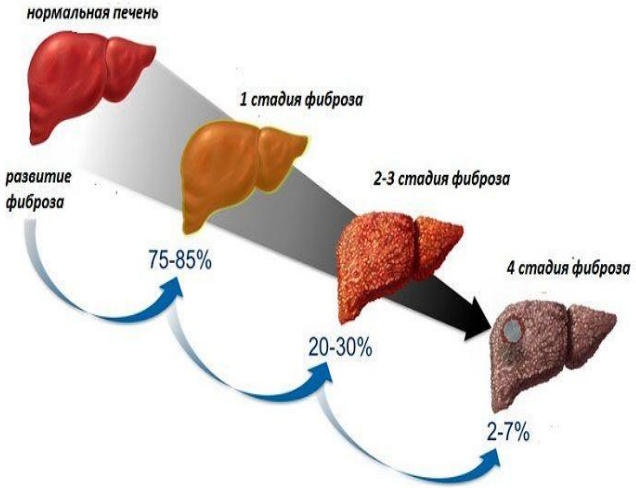
Левомицитин – антибиотик широкого спектра действия

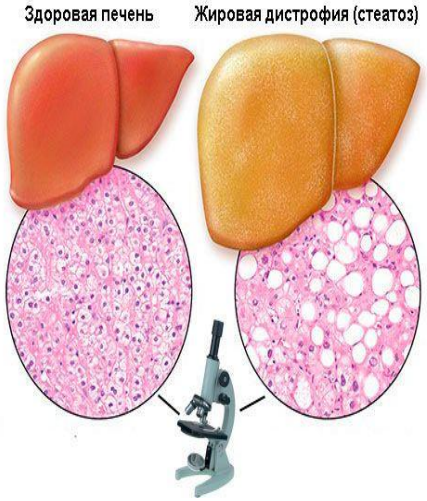
Тест на чувствительность бактерий к разным антибиотикам

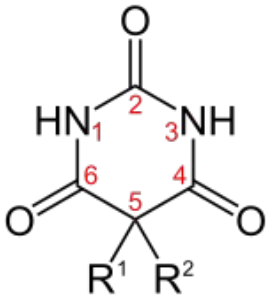


Основной путь метаболизма левомицитина – образование *О*-глюкуронида. В связи с недостаточностью этой ферментной системы концентрация ЛВ может достигать опасного уровня

Нарушение функции печени и почек







Барбитураты

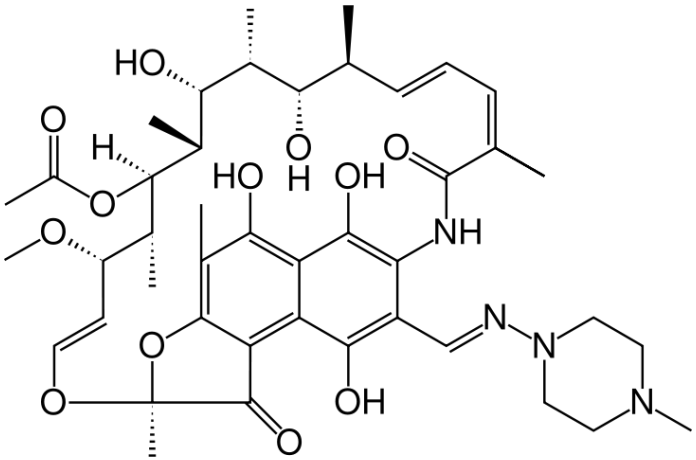
Скорость биотрансформации барбитуратов значительно снижается при циррозе печени и гепатите вследствие ухудшения печеночной перфузии и активности печеночных ферментов

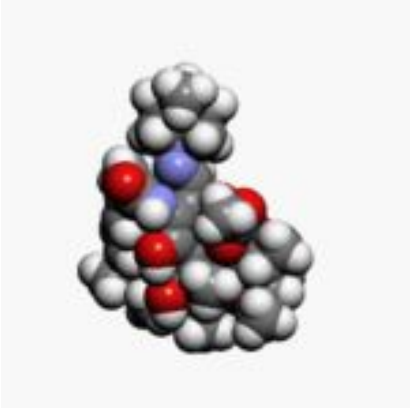
Возрастное снижение функций органов: снижение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение показателей

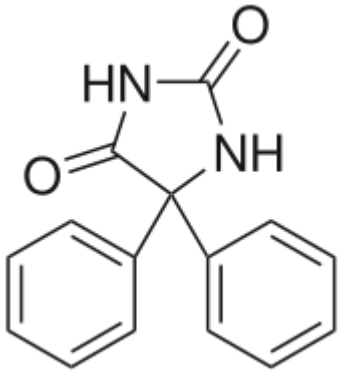
Взаимодействие ЛВ друг с другом

Принимаемые одновременно ЛВ могут взаимодействовать в организме друг с другом. В результате может происходить активация метаболизма ЛВ за счет индукции некоторыми веществами метаболизирующих ферментов или снижение скорости метаболизма – ингибирование метаболизма

Некоторые ЛВ обладают индуцирующими свойствами в отношении микросомальных ферментов печени и могут ускорять биотрансформацию других ЛВ



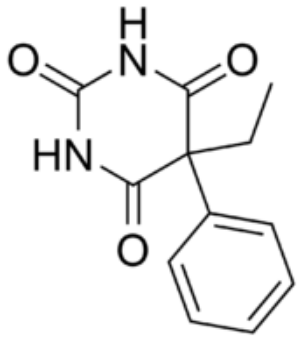




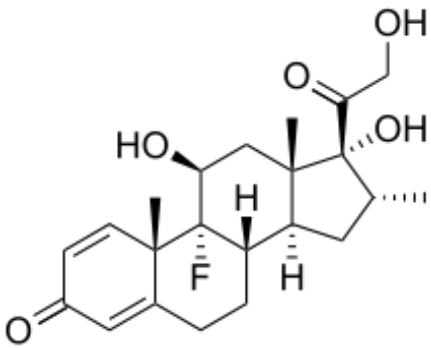
Рифампицин – антибиотик, противотуберкулезное средство

Фенитоин – противоэпилептическое средство

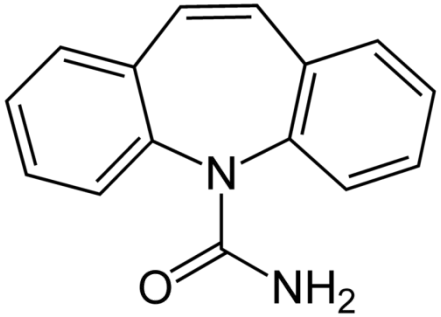
Взаимодействие ЛВ друг с другом



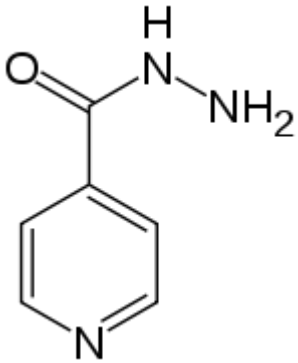
Фенобарбитал – противоэпилептическое средство

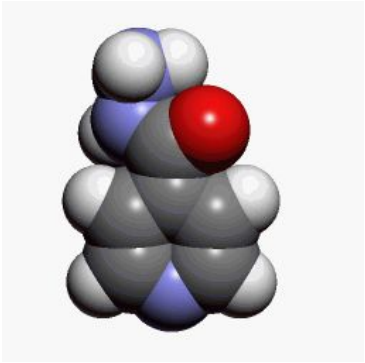


Дексаметазон – противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, иммунодепрессивное, противошоковое и антитоксическое действие



Карбамазепин – противоэпилептическое средство





Изониазид – противотуперкулезное средство

Взаимодействие ЛВ с ферментами

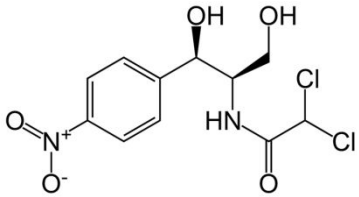
ЛВ 1

ЛВ 2

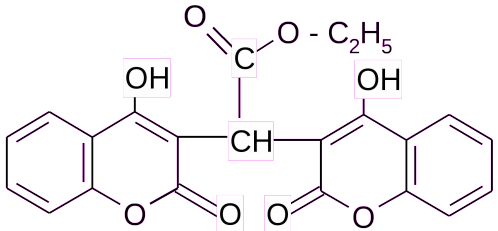
М

Модель фермента нуклеозидфосфорилазы

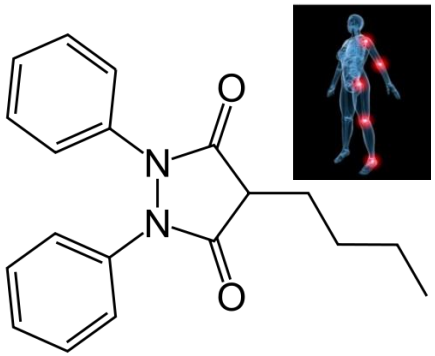
Ингибирование метаболизма



левомицетин

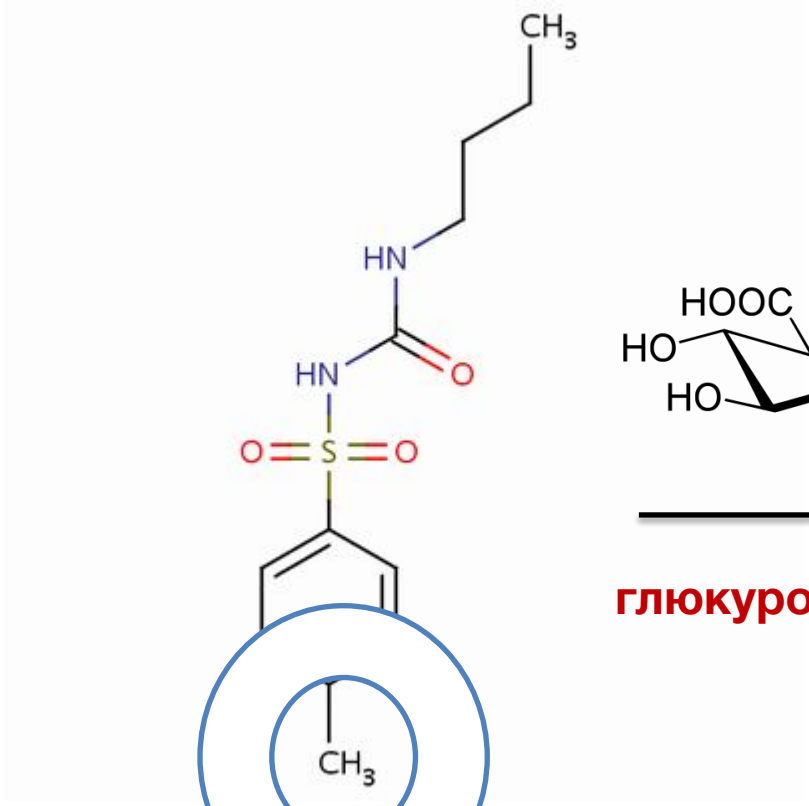


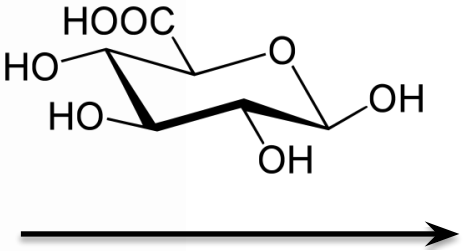
неодикумарин



фенилбутазон

Ингибируют гидроксилирование CH_3 группы



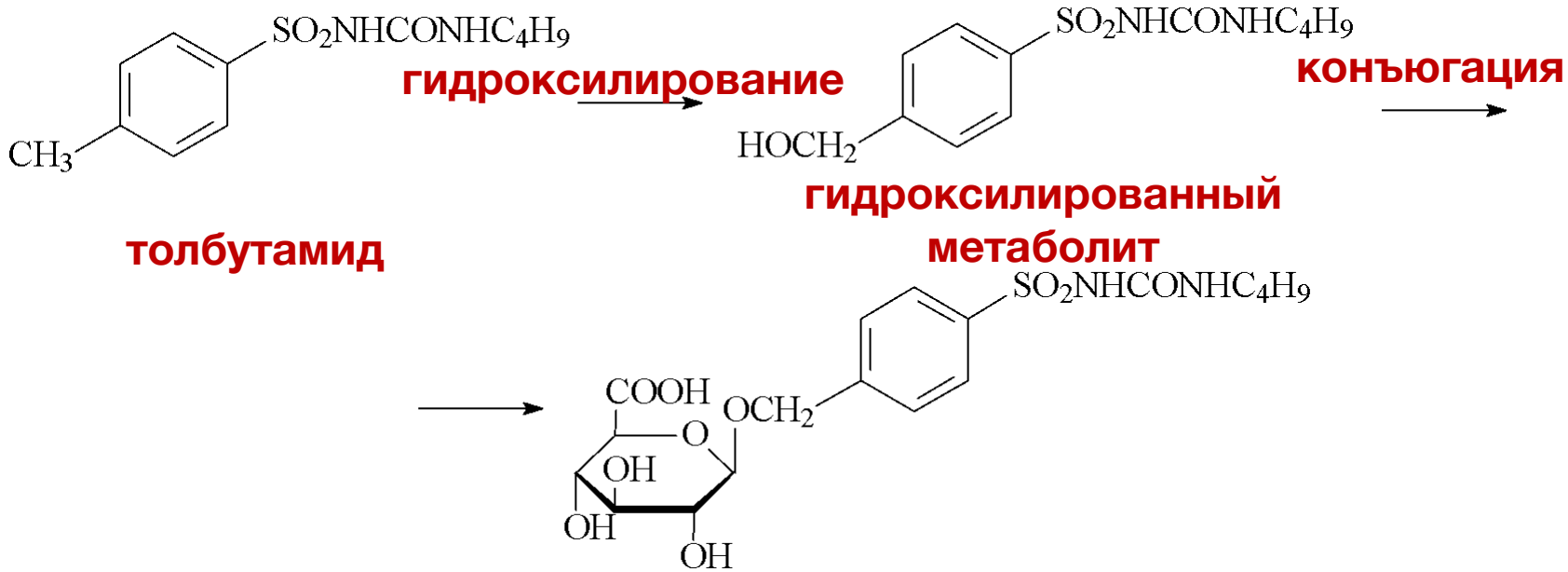


глюкуронирование

[illegible]ид –
гипогликемическое средство

$t_{1/2}$ = 4 – 8 ч ⇨ $t_{1/2}$ = 24 – 70 ч

Ингибирование метаболизма

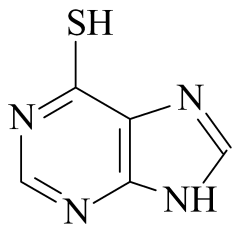


О-глюкуронид гидроксилированного метаболита

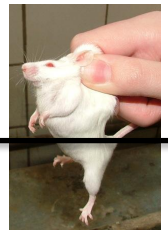
Дополнительные факторы, воздействующие на метаболизм

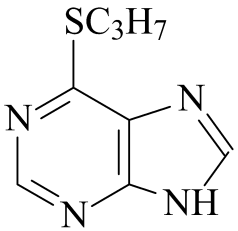
1. Курение
2. Алкоголь
3. Питание
4. Инфекционные, сердечно-сосудистые заболевания

Метаболические процессы у разных видов

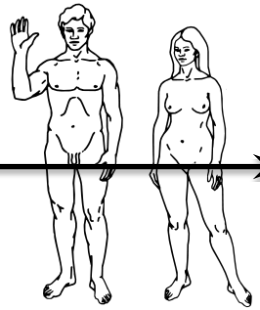


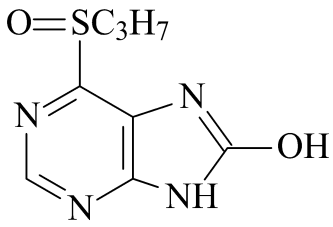
6-меркаптопурин





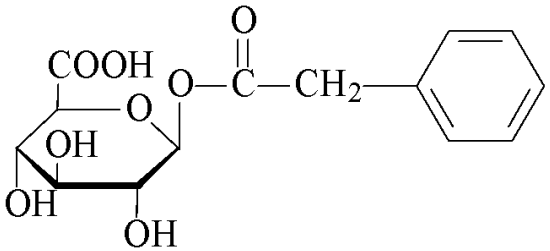
6-пропилтиопурин



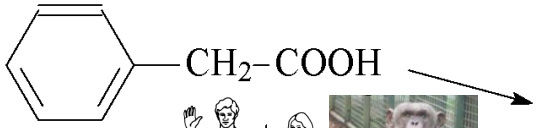


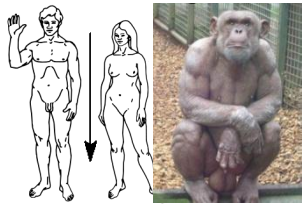
8-гидрокси-6-пропилсульфинилпурин

фенилуксусная кислота

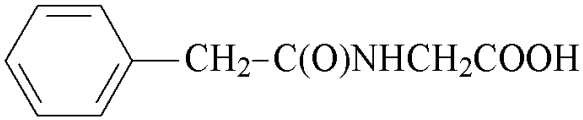


конъюгат с глюкуроновой кислотой





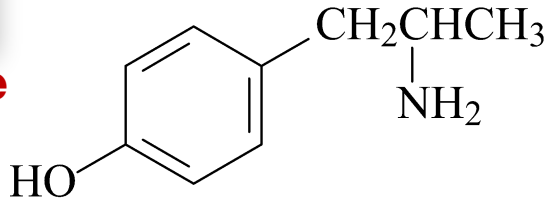
конъюгат с глутамином

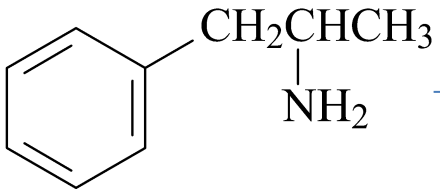


конъюгат с глицином

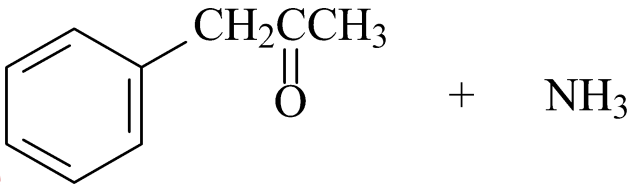
Метаболические процессы у разных видов

гидроксилирование

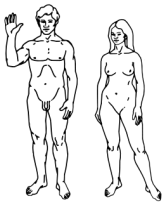




фенамин

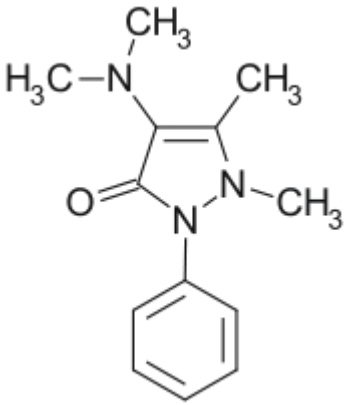


окислительное дезаминирование

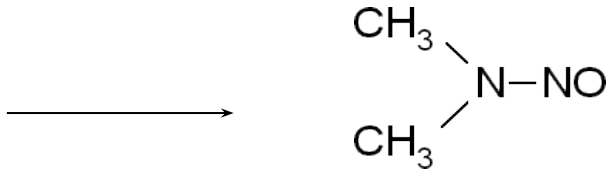


Токсичные метаболиты

Во многих случаях токсическое действие препаратов обусловлено образующимися в процессе биотрансформации метаболитами



амидопирин

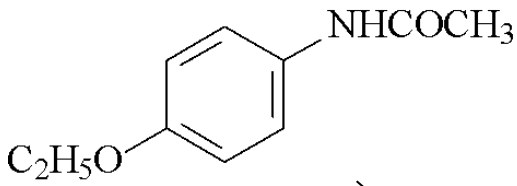


диметилнитрозоамин – канцерогенное действие

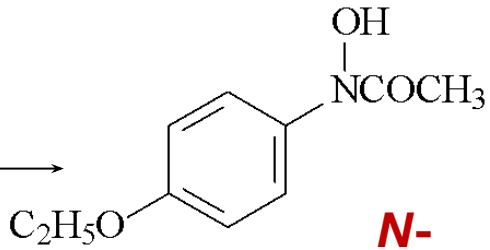
Некоторые примеры ЛВ с токсическим действием

1. **Производные ацетанилидов (фенацетин, парацетамол)**
2. **Производные гетероциклов (изониазид, фуросемид, цепорин, талидомил, фенитоин)**
3. **Производные нитроаренов (левомицетин, метронидазол)**
4. **Галогенпроизводные (фторотан, метоксифлуран) и др.**

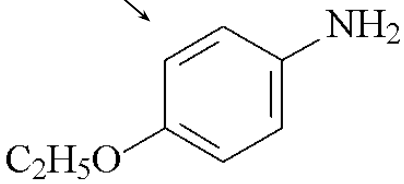
Метаболизм фенацетина



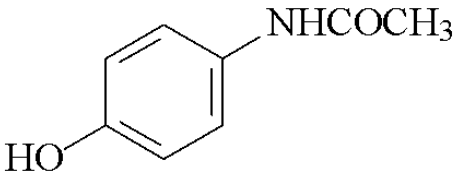
фенацетин



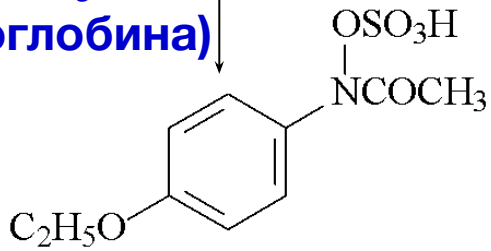
N-гидроксипроизводное (гепатотоксичность)



фенетидин (способствует образованию метгемоглобина)



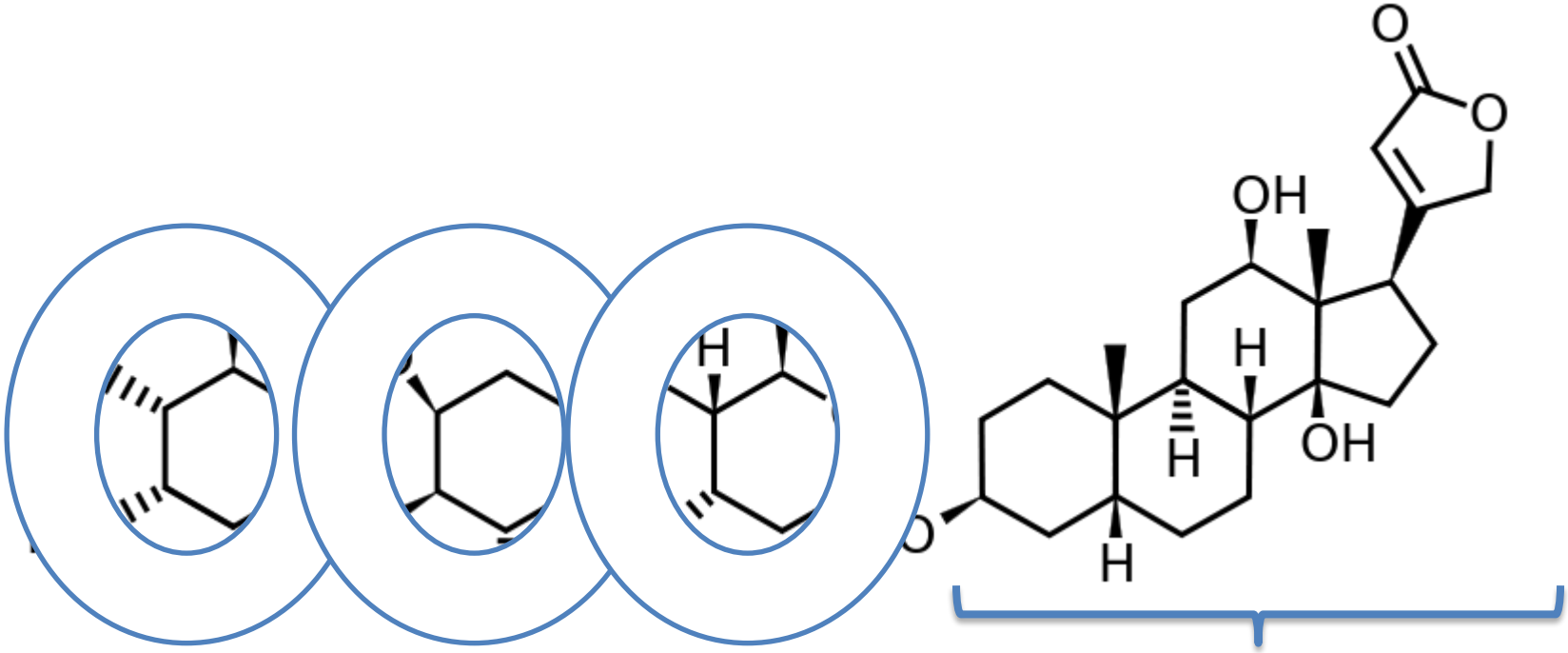
парацетамол



O-сульфат (гепато- и нефротоксичность)

Кардиотоксические эффекты

Обусловлены повышением уровня в крови препарата и дегликозилированных метаболитов

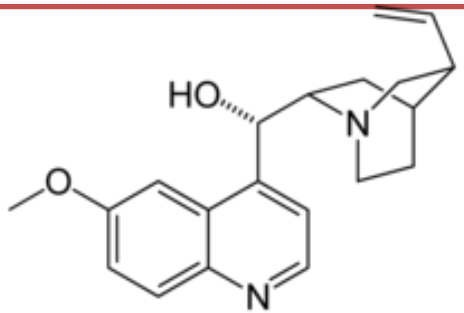


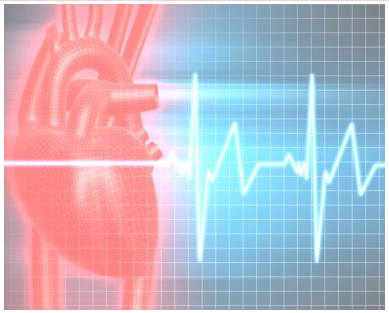
дигоксин **дигоксигенин**

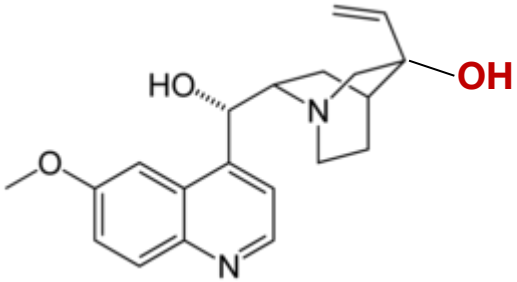
Активные метаболиты

Многие ЛВ образуют фармакологически активные метаболиты, которые вносят вклад в реализацию терапевтического эффекта

Если в процессе биотрансформации структура родительского ЛВ изменяется незначительно, то образующиеся метаболиты часто обладают сходной по типу с данным ЛВ фармакологической активностью







хинидин
(при дозе 12.3 мг/кг – 1.8 мкг/мл)

3-гидроксихинидин
(при дозе 12.3 мг/кг – 0.55 мкг/мл)

У ряда аритмических препаратов – *дизопирамида*, *этацизина*, *пропафенона*, *верапамила* и др. – основными метаболитами, обнаруживаемыми в крови наряду с неизменным препаратом, являются продукты *N*- или *O*-дезалкилирования

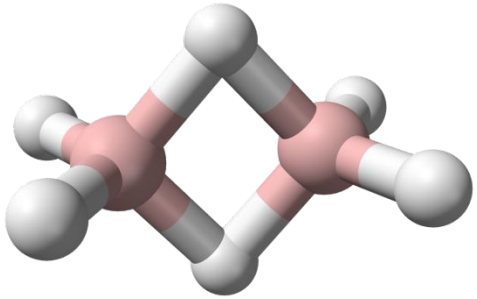
От молекулы к лекарству

Отдел медицинской химии и токсикологии

Отдел токсикологии

НИЛ фотомедицины

НИЛ Исследования и синтеза биологически активных веществ



Виварий (SPF и конвенциональный)

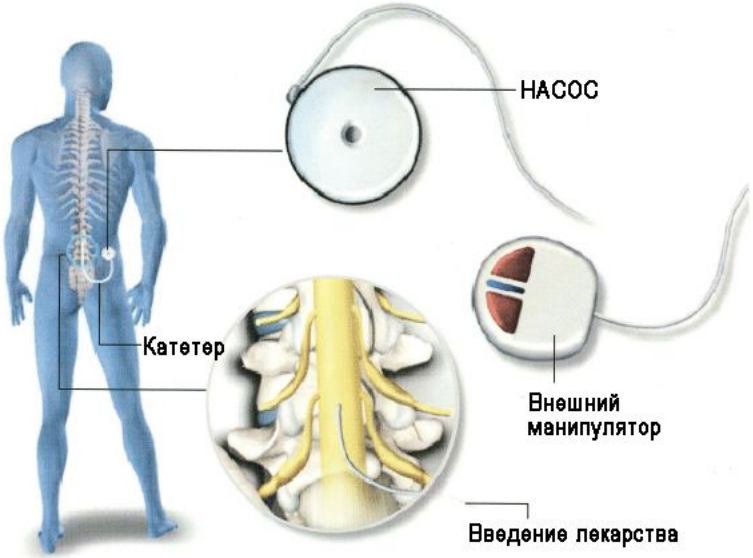
Владимир Попов,
зав. лабораторией
биоиспытаний, РНИМУ

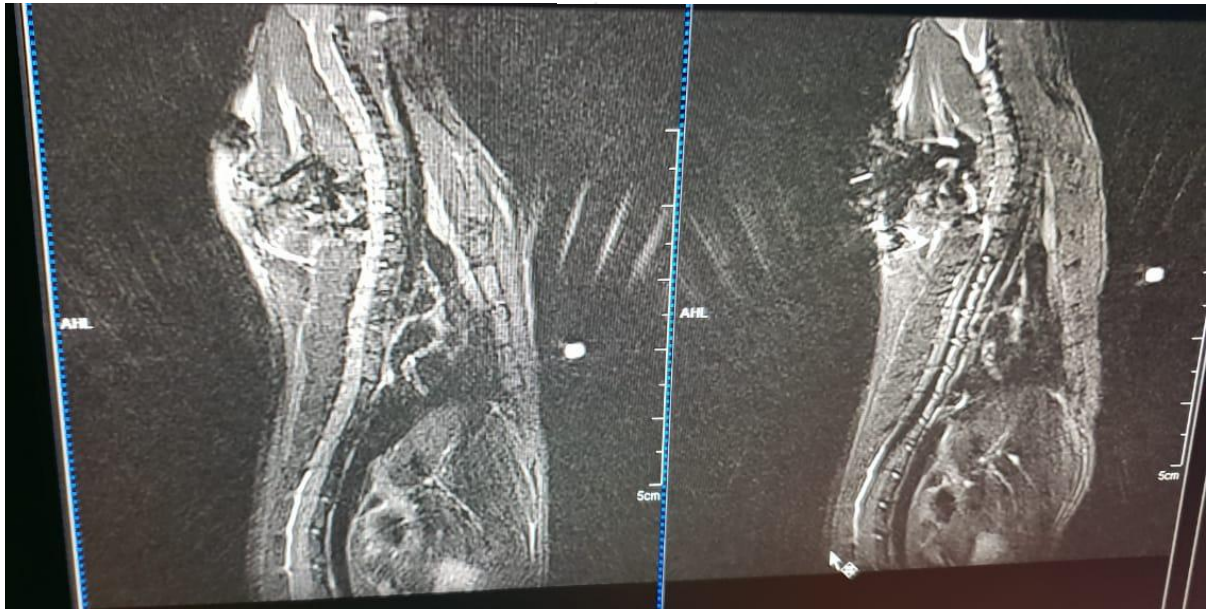
Отдел медицинской химии и токсикологии

Не простые хирургические операции

Постановка катетера в интратекальное пространство

Максим Абакумов,
доцент кафедры медицинских нанобиотехнологий, РНИМУ

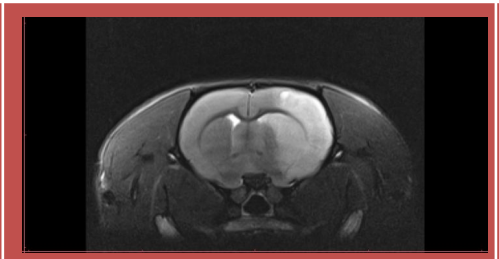
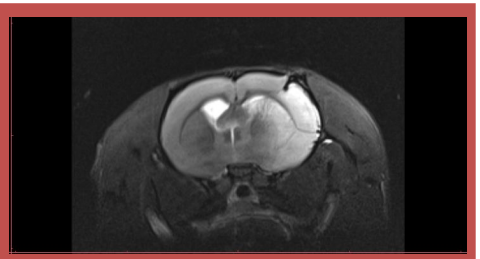
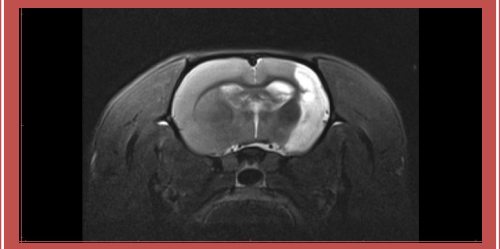
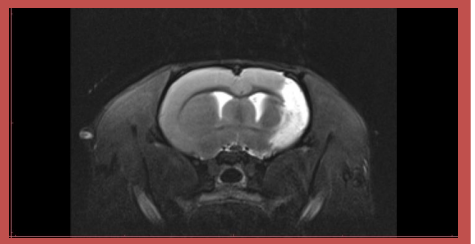




Не простые хирургические операции

Моделирование ишемического инсульта у крыс (Связь размера очага с клиническими проявлениями)

Денис Борозденко, нс отдела медицинской химии и токсикологии

1 день			
28 день			

Цель: Оценка степени неврологических нарушений и поведения у крыс с экспериментальным инфарктом мозга, вызванным эндоваскулярной транзиторной окклюзией средней мозговой артерии. Оценка связи двигательных и поведенческих нарушений с размером очага инфаркта.

Исследования *in silico*

Компьютерная эра

Алексей Лагунин, зав. кафедрой биоинформатики, РНИМУ

Биоинформатика, компьютерное конструирование лекарств, компьютерная фармакология и токсикология, медицинская химия, хемоинформатика, системная биология, (Q)SAR

Методы расчета структуры молекул: геометрии и конформаций, зарядов и карт электростатического потенциала, молекулярных орбиталей, топологических индексов и т. д.)

…Медик без <u>довольного</u> познания химии совершенным быть не может …

… От <u>одной химии уповать можно на исправление недостатков врачебной науки</u> …

Телефон: 8-916-851-71-13
ВК: Вадим Негребецкий
Почта: nmr_rsmu@yahoo.com