



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



Bayer Konsumvertrieb GmbH, Leverkusen, Germany
Produziert in Bayer-Werke, Leverkusen
D-06603, Leverkusen, Germany
Registrierungsnummer: D-015400/01

Аспирин-
Кардио
300 мг

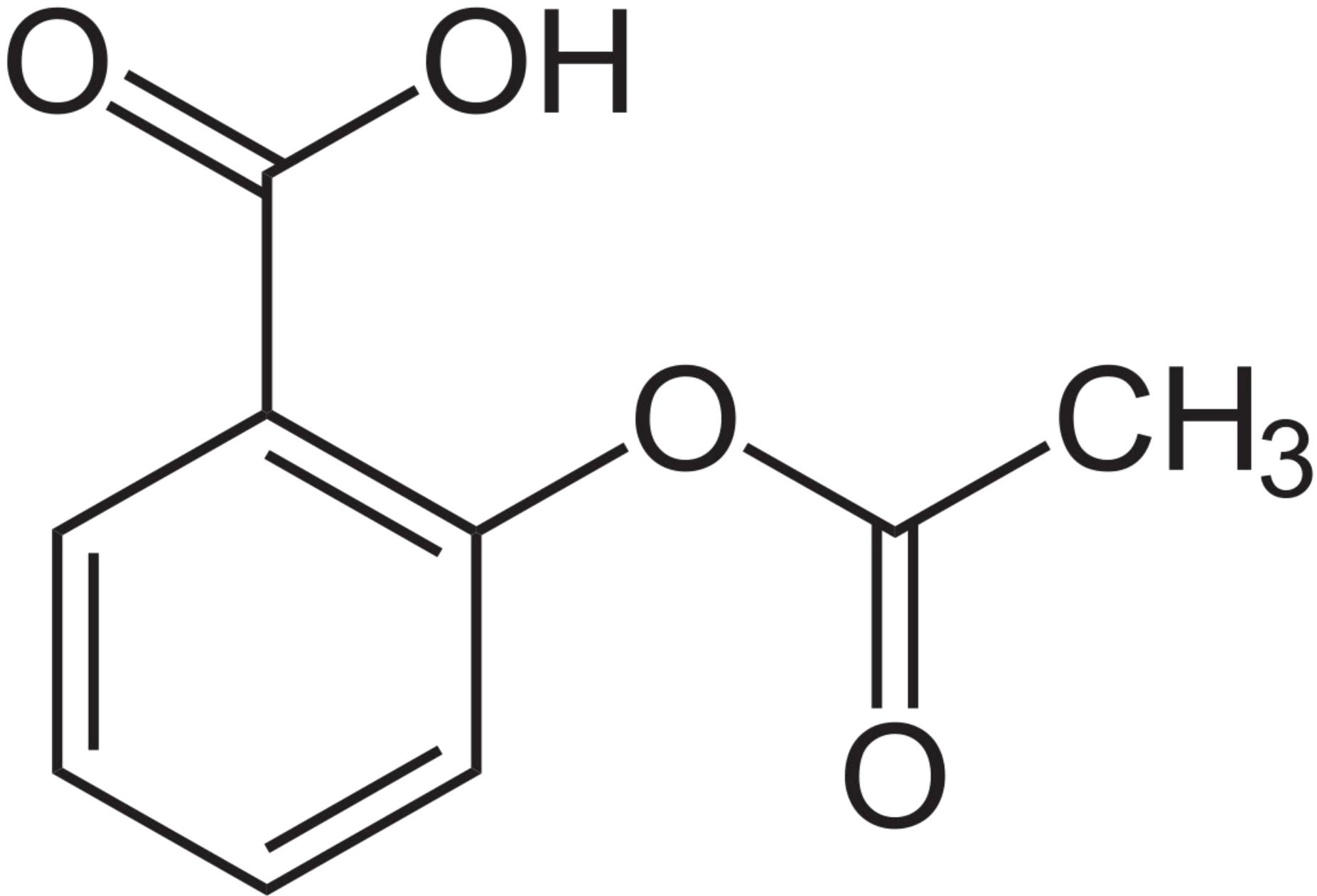


АСПИРИН® КАРДИО

300 мг



Для приема внутрь
1 таблетка покрытая кишечнорастворимой
оболочкой



ПАРАЦЕТАМОЛ

детский



СУСПЕНЗИЯ

для приема внутрь
[апельсиновая]

120 мг/5 мл

200 г

ПАРАЦЕТАМОЛ

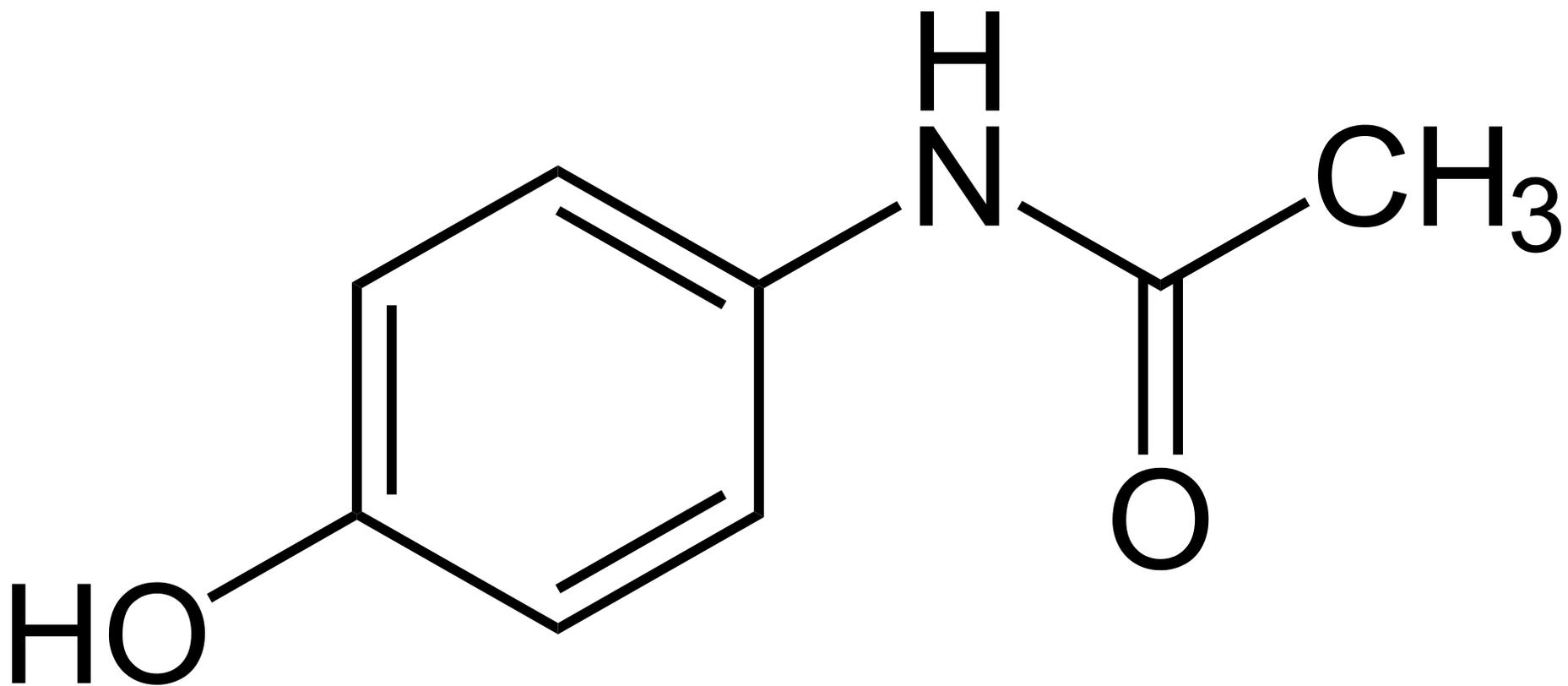
детский

СУСПЕНЗИЯ

для приема внутрь
[апельсиновая]

120 мг/5 мл





Стратегия поиска

Клиника

Идея!

МЗ

МЗ

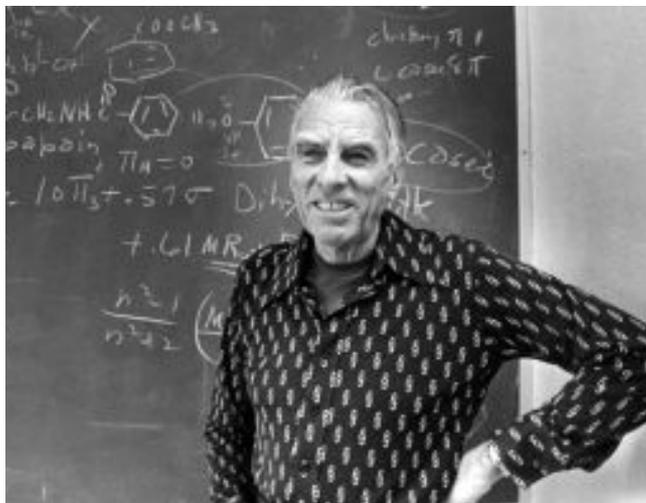
ДКИ

Синтез

QSAR



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
Зефирова

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

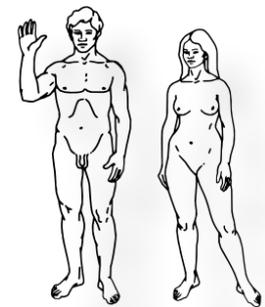
Необходимость определения всей последовательности реакций биотрансформации с выявлением промежуточных веществ и установлением их превращений



Общие положения

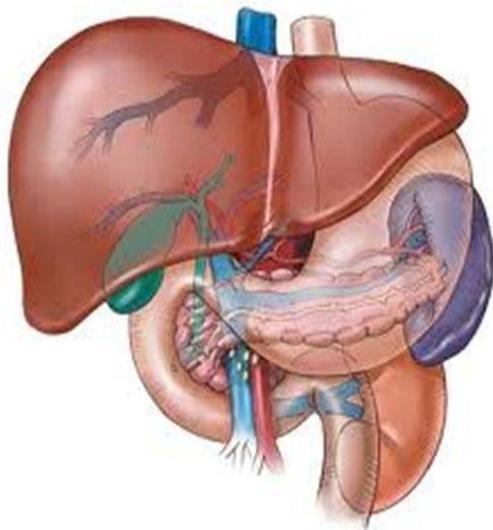
Получение информации о путях биотрансформации

Проблемы: 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



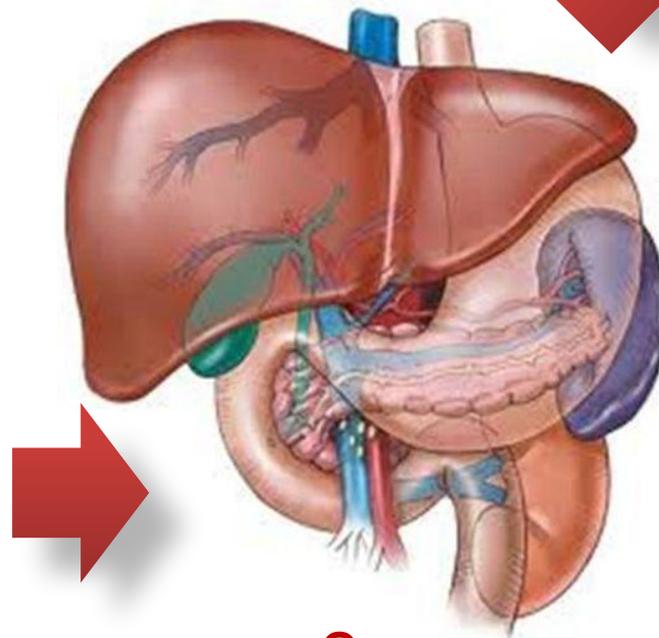
ЛВ



Перфузат



Отбор пробы



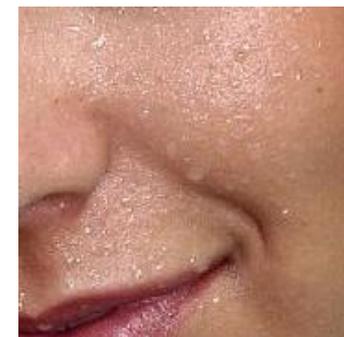
Орган

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

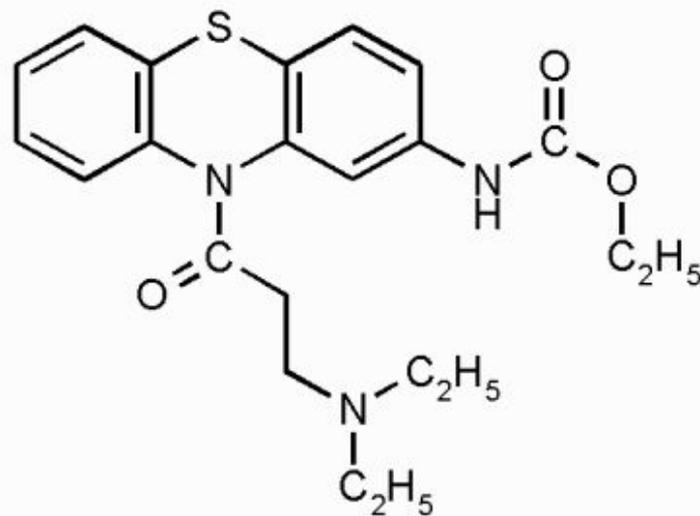
Методология установления структуры метаболитов



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

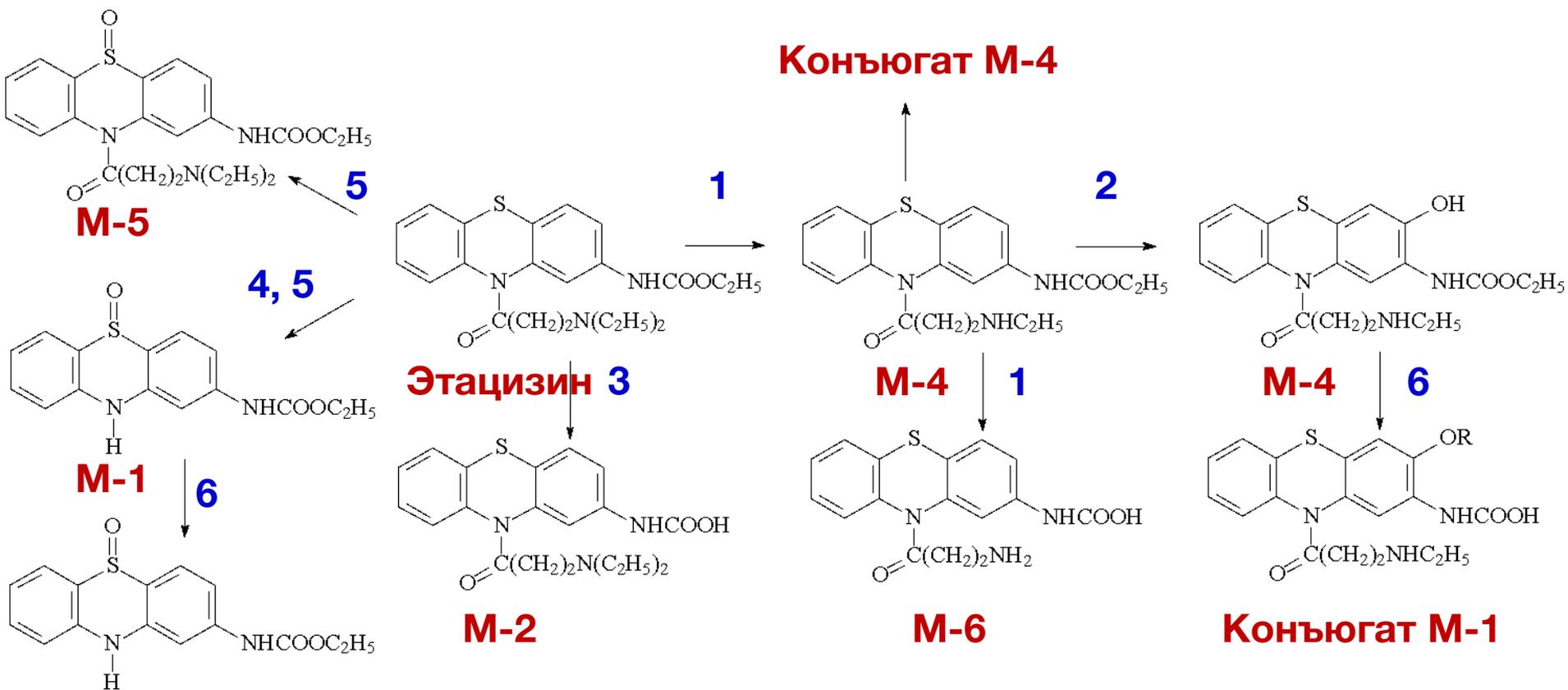
Установление структуры метаболитов этацизина



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



Конъюгат M-1

1 – окислительное *N*-деалкилирование;

2 – гидроксилирование ароматического кольца;

3 – гидролиз сложноэфирной связи уретанового фрагмента;

4 – гидролиз амидной связи гетероциклического атома азота;

5 – сульфоокисление;

6 – конъюгация (R – остаток глюконовой 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



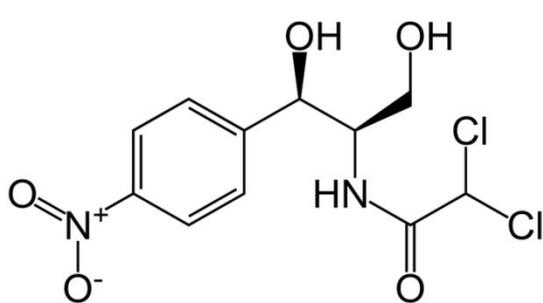
Возрастной фактор



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 первом году жизни



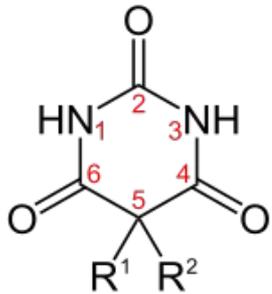
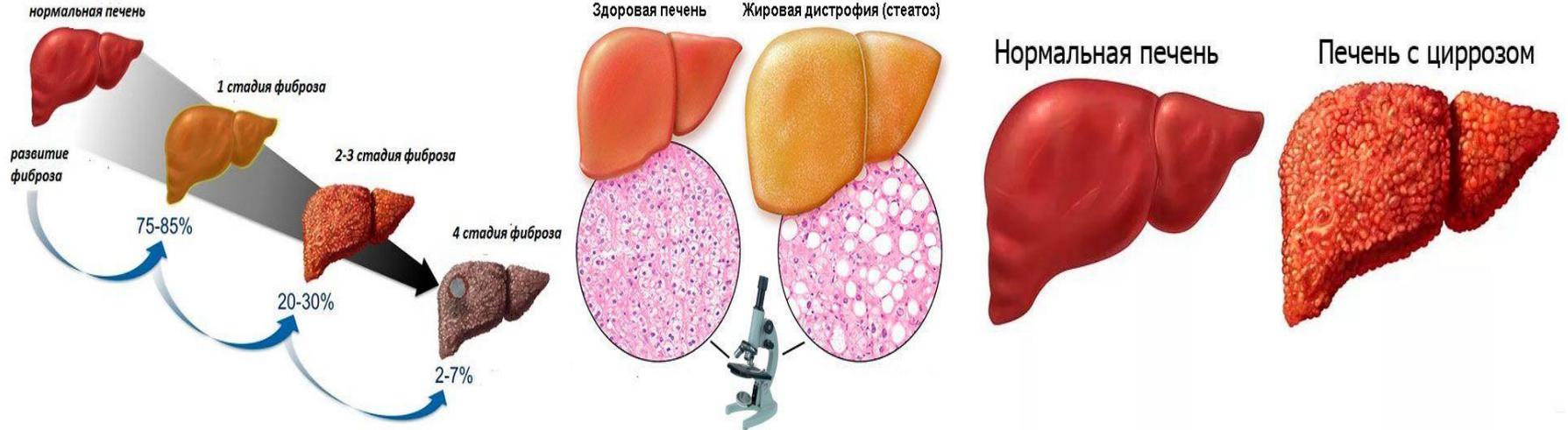
Левомецитин – антибиотик широкого спектра действия

Тест на чувствительность бактерий к разным антибиотикам



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

Нарушение функции печени и почек



Барбитураты

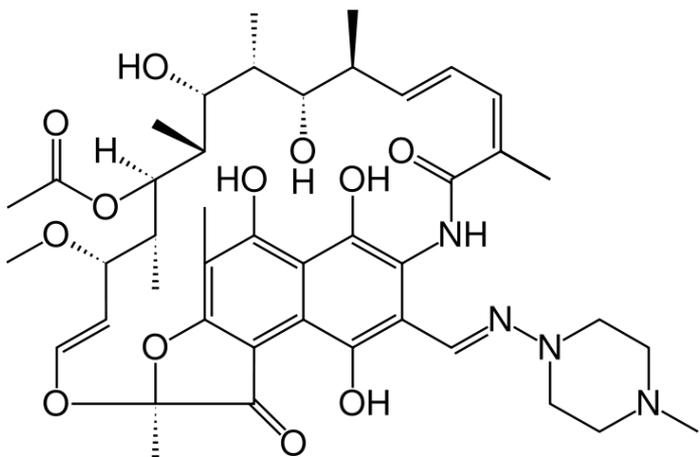
Скорость биотрансформации барбитуратов значительно снижается при циррозе печени и гепатите вследствие ухудшения печеночной перфузии и активности печеночных ферментов

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

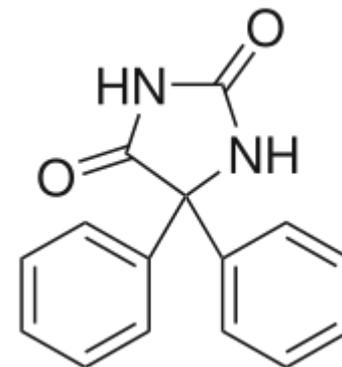
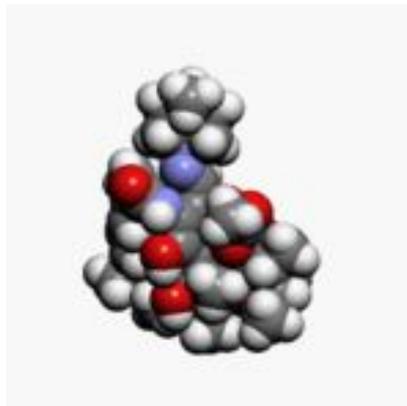
Взаимодействие ЛВ друг с другом

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

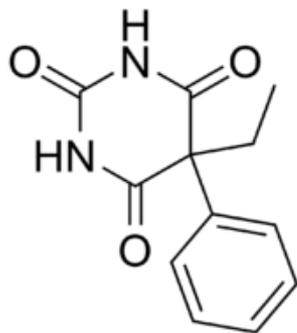


Рифампицин – антибиотик,
противотуберкулезное средство

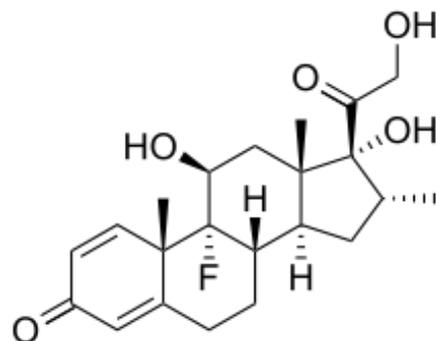


Фенитоин –
противоэпилептическое
средство

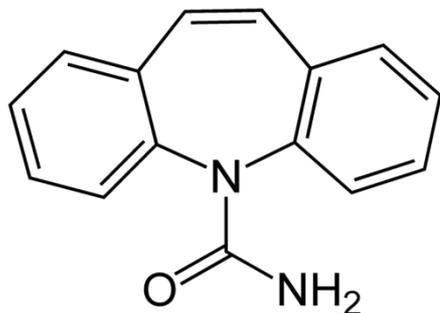
Взаимодействие ЛВ друг с другом



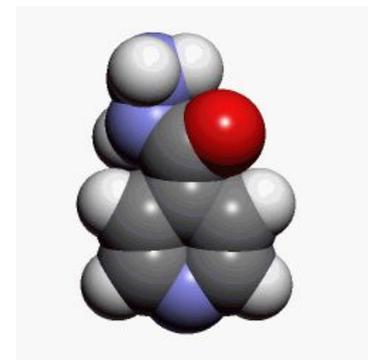
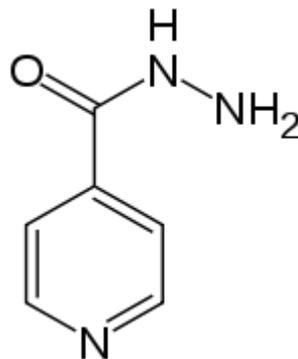
Фенобарбитал –
противоэпилептическое
средство



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

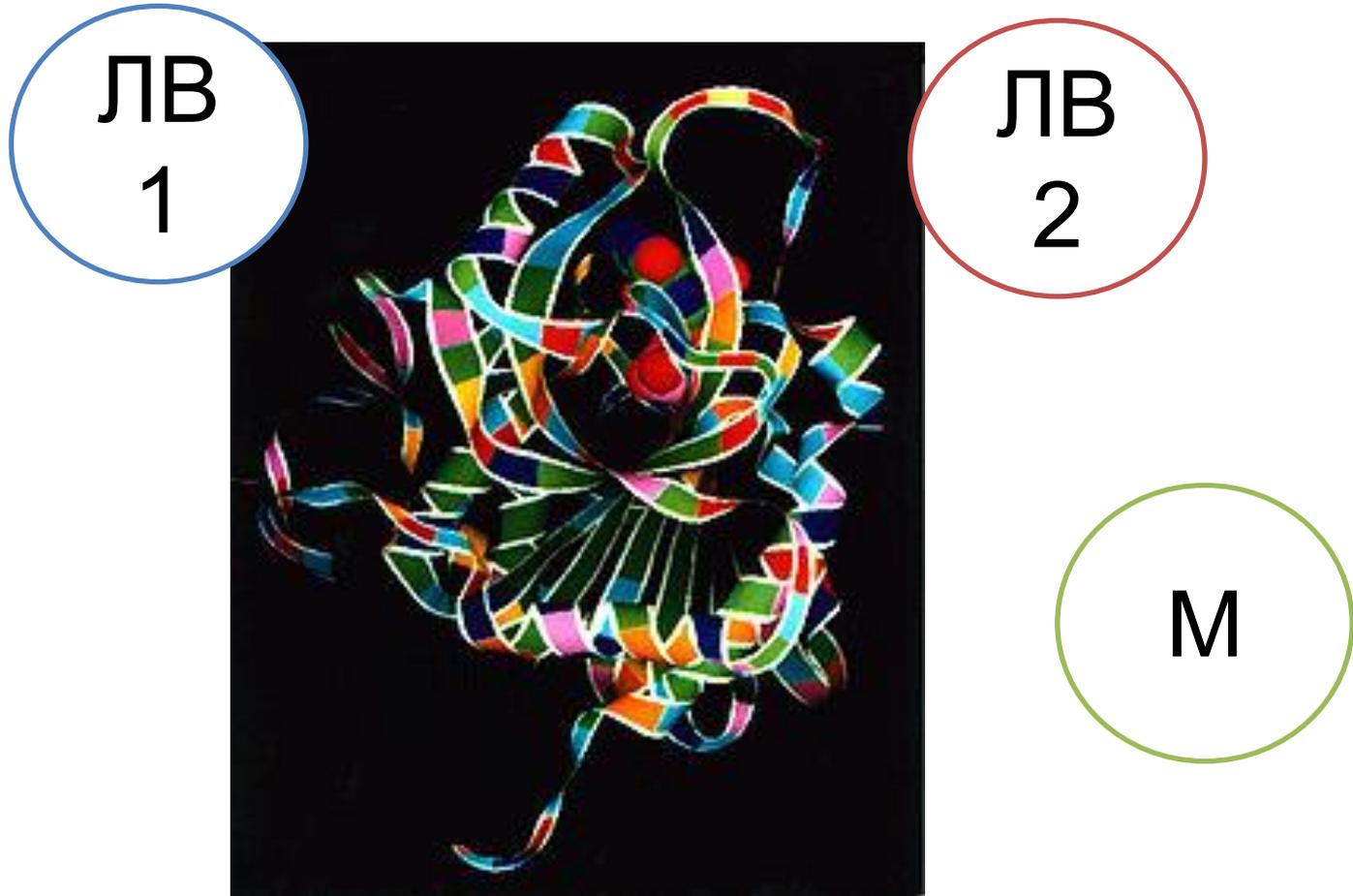


Карбамазепин –
противоэпилептическое
средство



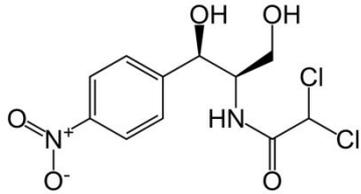
Изониазид –
противотуберкулезное
средство

Взаимодействие ЛВ с ферментами

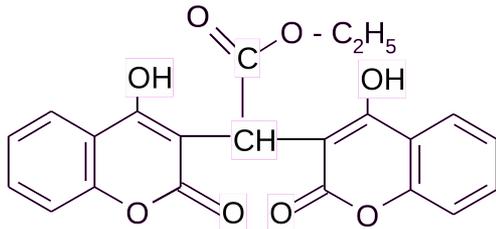


Модель фермента нуклеозидфосфорилазы

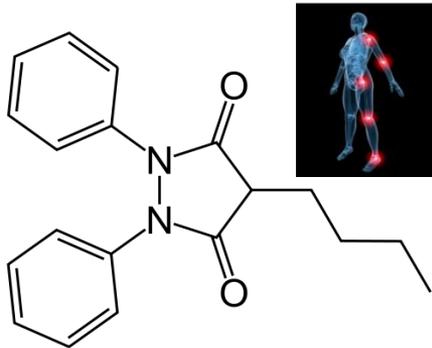
Ингибирование метаболизма



левомицетин



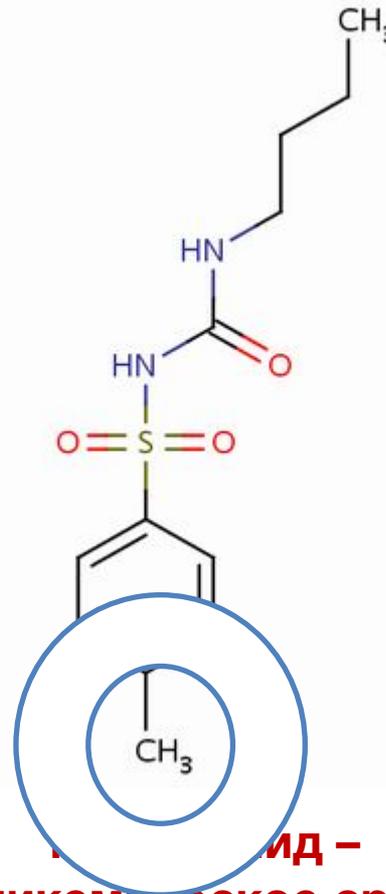
неодикумарин



фенилбутазон



Ингибируют гидроксиглирование CH_3 группы

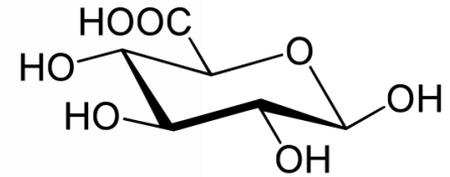


глюкокортикоид - гипогликемическое средство

$t_{1/2} = 4 - 8 \text{ ч}$

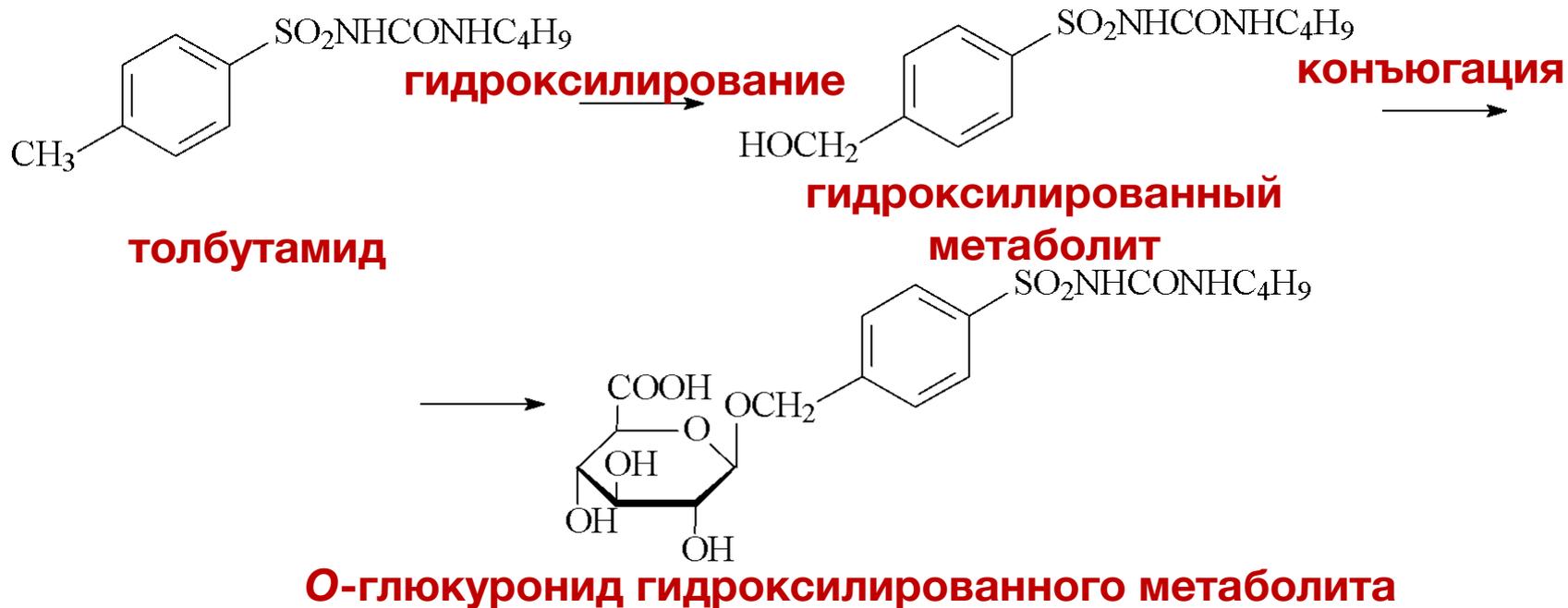


$t_{1/2} = 24 - 70 \text{ ч}$



глюкуронирование

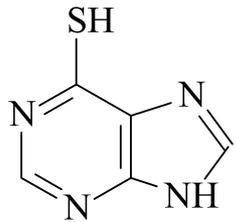
Ингибирование метаболизма



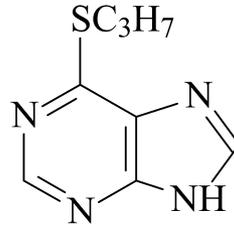
Дополнительные факторы, воздействующие на метаболизм

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

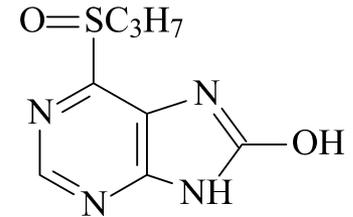
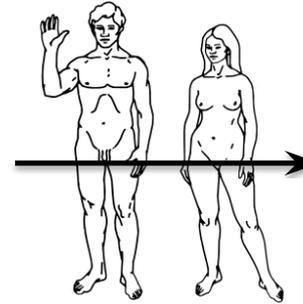
Метаболические процессы у разных видов



6-меркаптопурин

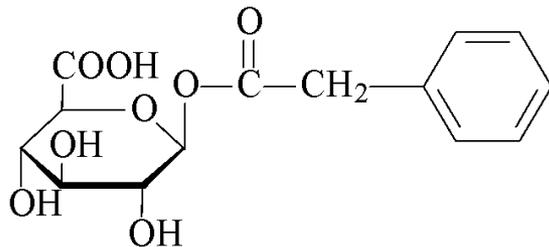


6-пропилтиопурин

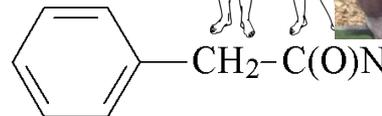
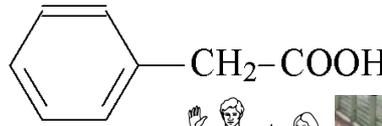


8-гидрокси-6-пропилсульфинилпурин

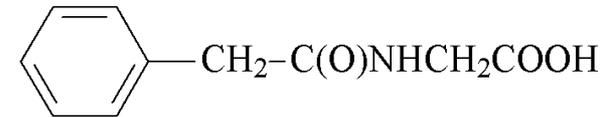
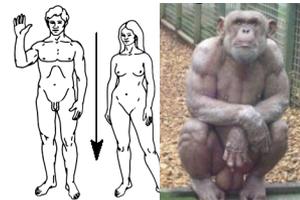
фенилуксусная кислота



**конъюгат с
глюкуроновой
кислотой**

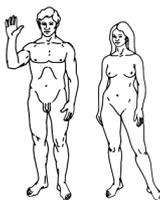
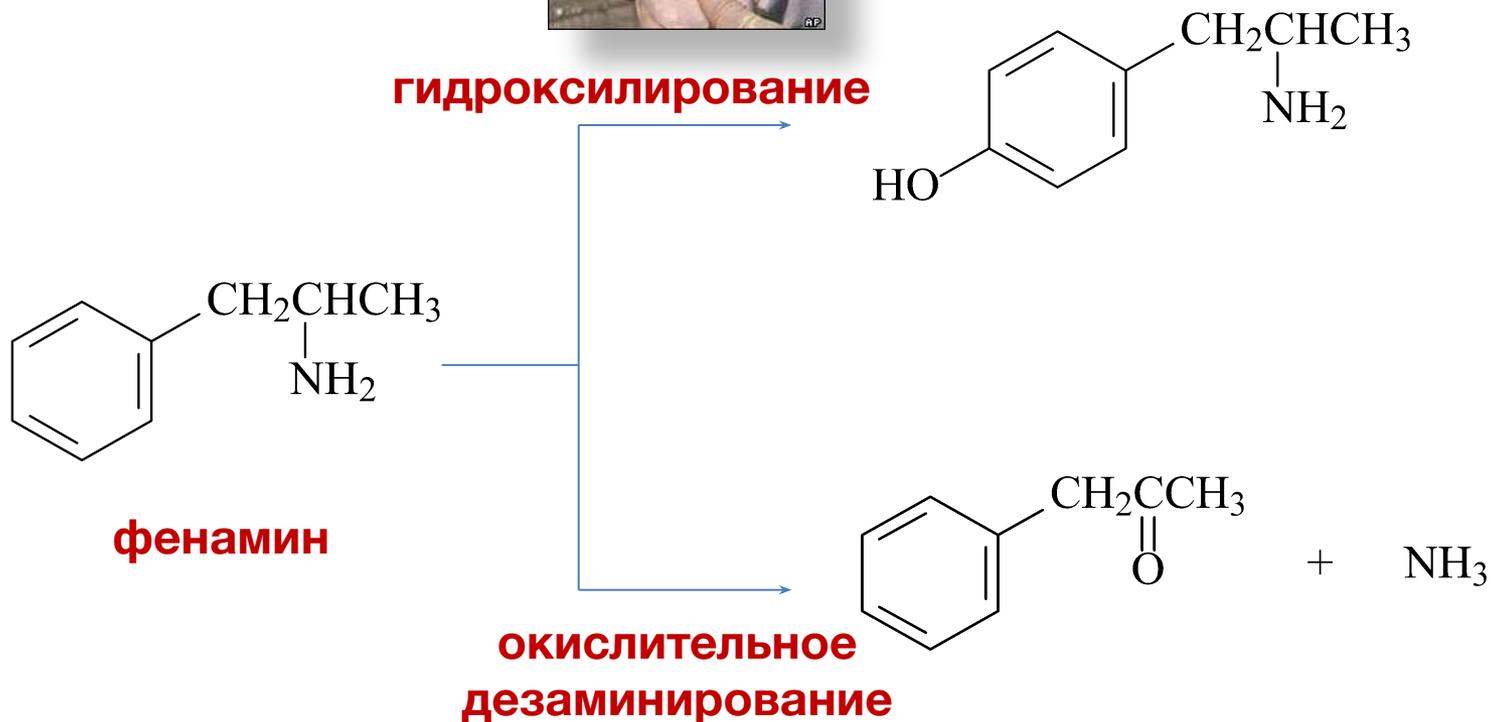


конъюгат с глутамином



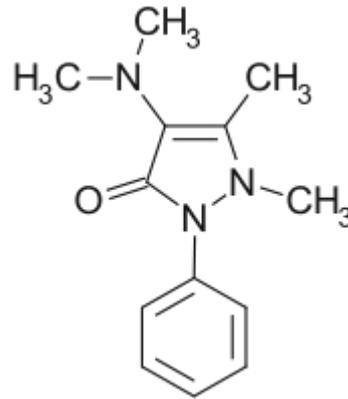
конъюгат с глицином

Метаболические процессы у разных видов

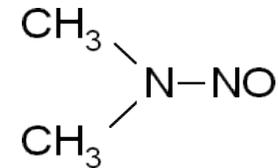
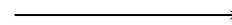


Токсичные метаболиты

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



амидопирин

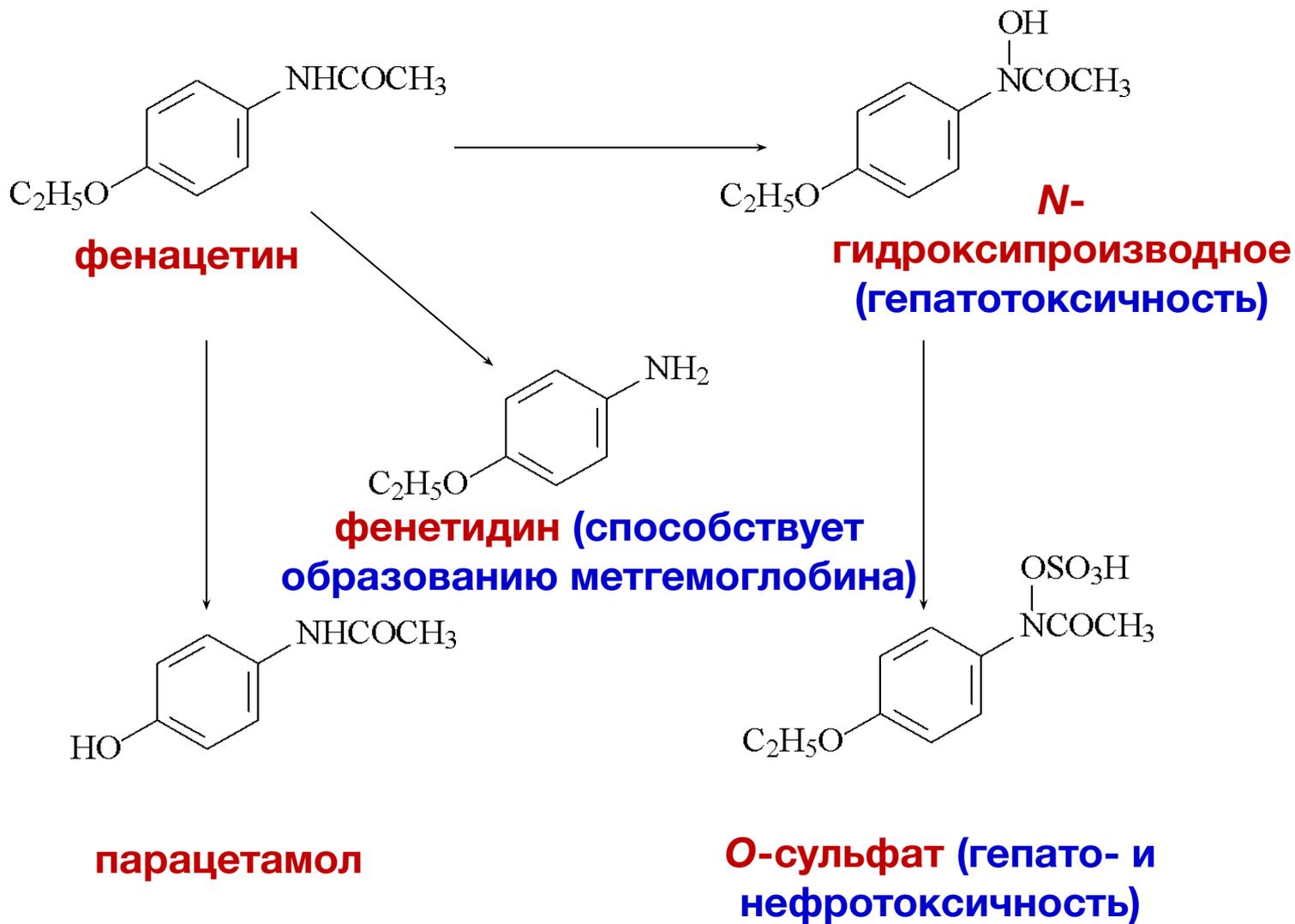


диметилнитрозоамин –
канцерогенное
действие

Некоторые примеры ЛВ с токсическим действием

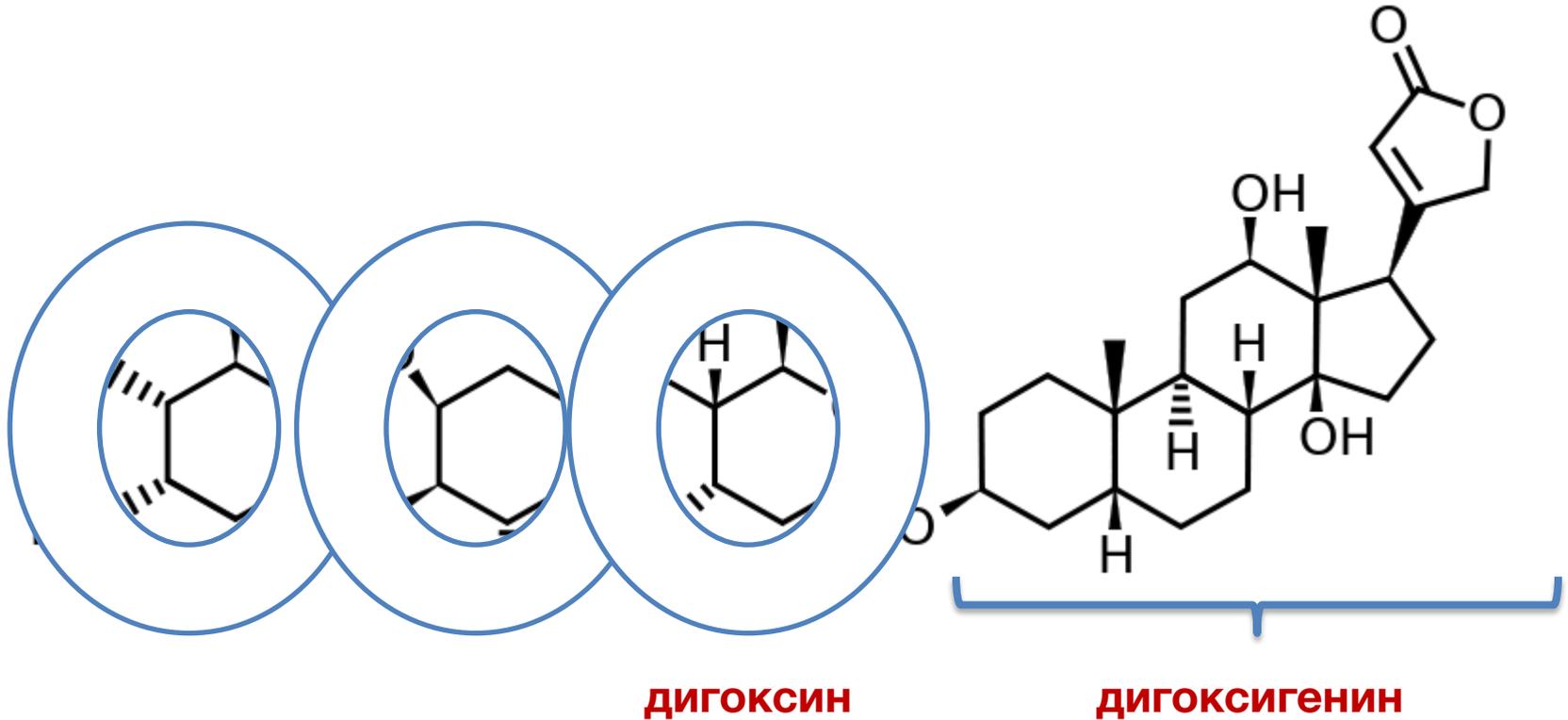
1. Производные ацетанилидов (фенацетин, парацетамол)
2. Производные гетероциклов (изониазид, фуросемид, цепорин, талидомил, фенитоин)
3. Производные нитроаренов (левомицетин, метронидазол)
4. Галогенпроизводные (фторотан, метоксифлуран) и др.

Метаболизм фенацетина



Кардиотоксические эффекты

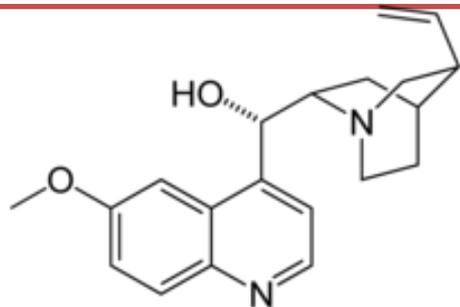
Обусловлены повышением уровня в крови препарата и дегликозилированных метаболитов



Активные метаболиты

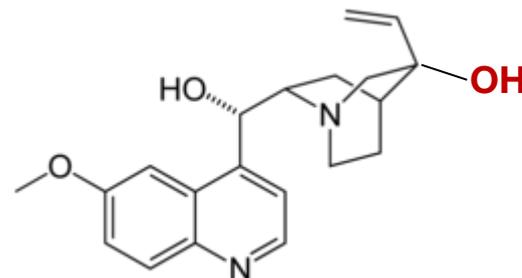
Многие ЛВ образуют фармакологически активные метаболиты, которые вносят вклад в реализацию терапевтического эффекта

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

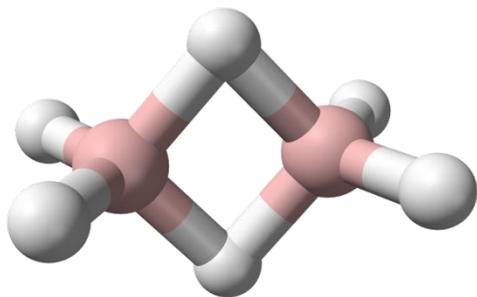
Отдел медицинской
химии и
токсикологии

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

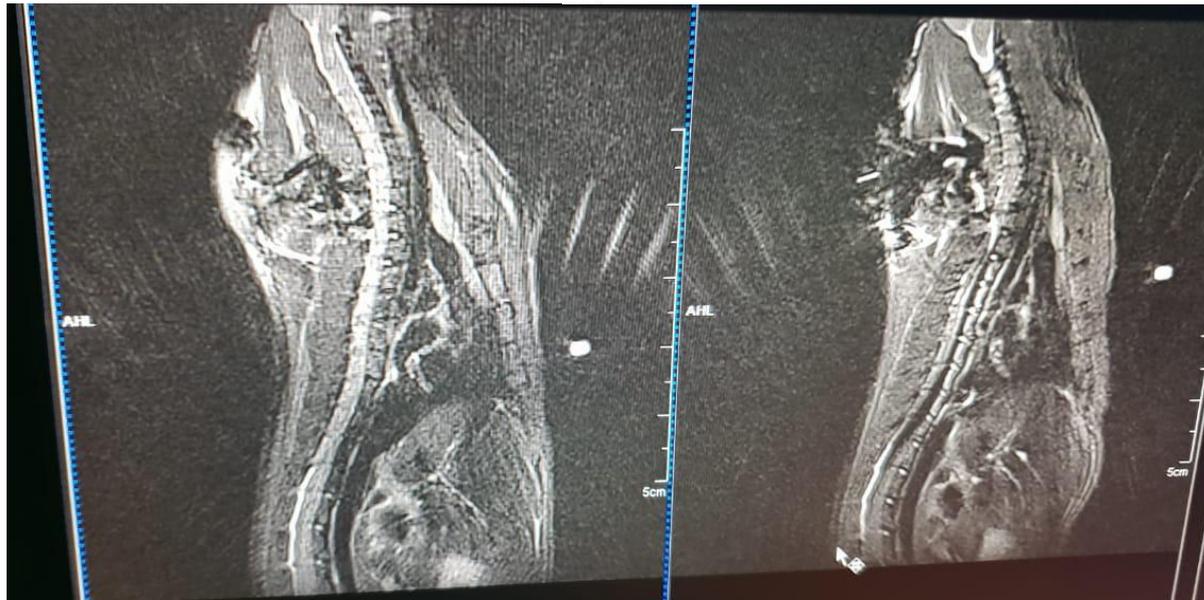


Не простые хирургические операции

Постановка катетера в интратекральное пространство



Максим Абакумов,
доцент кафедры медицинских
нанобиотехнологий, РНИМУ



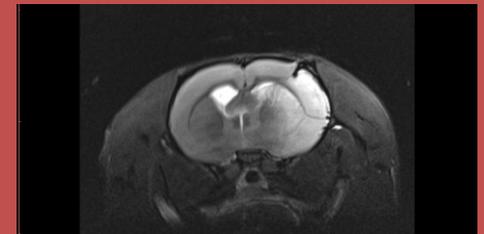
Не простые хирургические операции



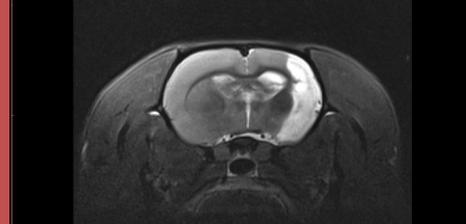
Моделирование ишемического инсульта у крыс (Связь размера очага с клиническими проявлениями)

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 довольного
познания химии
совершенным быть не
может ...
... От одной химии
уповать можно на
исправление
недостатков врачебной
науки ...*

A handwritten signature or initials, possibly reading 'С.М.', written in a cursive style.

**Спасибо
за
внимание!**



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