



**Дәрілік заттардың хиральділігінің
стереохимиясының негізгі түсініктері.
Хиральды препараттардың классификациясы.
Хиральды дәрілік заттарға қазіргі талаптар.
Олардың жасалу негіздері.**

Дәріскер: х.ғ.к., доцент

Дюсебаева Мөлдір Әкімжанқызы



"Хиральды заттың биологиялық белсенділігі" ұғымы белгілі бір химиялық заттың ағзамен өзара әрекеттесуін көрсетеді, бұл организмнің пайдалы немесе улы әсер түрінде жауап беруіне әкеледі, мысалы, жоғары температураның төмендеуі, ауырсынуды жеңілдету, жүрек айну және т. б. және іс жүзінде хиральды дәрілік заттар (ахирал сияқты) табиғи немесе синтетикалық шыққан биологиялық белсенді заттар деп аталады, қолдану адам ауруларының алдын алу және емдеу үшін заңнамалық деңгейде рұқсат етілген. CHLV (кәдімгі LV сияқты) 1) медициналық мақсатта; 2) алу көздері бойынша; 3) Химиялық құрылым бойынша жіктеледі.



Емдік әсері бойынша хиральды дәрілік заттар химиотерапиялық, нейрофармакологиялық және реттеуші топтарға бөлінеді.

Химиотерапияға паразиттік организмдерге әсер ететін инфекцияға қарсы ХЛВ жатады: антивирустық, микробқа қарсы (антибиотиктер, антисептиктер), туберкулезге қарсы, безгекке қарсы, фунгицидтік, ісікке қарсы, антигельминтикалық препараттар.

Нейрофармакологиялық топта орталық жүйке жүйесіне әсер ететін (есірткіге қарсы дәрі-дәрмектер, ұйықтататын таблеткалар және басқа психотроптық препараттар) және перифериялық жүйке жүйесіне әсер ететін (мысалы, жергілікті анестетиктер) НЛВ бар.

Реттеуші хиральды дәрілік заттар тобына витаминдер, гормондар, метаболиттер және антиметаболиттер (ферменттік, гормондық, иммундық және гендік жүйелердің белсенділігін реттейтін заттар) жатады.



Хиральды дәрілік заттарға қойылатын заманауи талаптар.

Дәрілік заттардың көпшілігі адам ағзасына енгізілуі керек болғандықтан, оларға көптеген қатаң талаптар қойылады. Потенциалды хиральды дәрілік заттар келесі критерийлерге сәйкес келуі керек.

1) хиральды дәрілік заттарды тек бір таза энантиомер немесе диастереомер ретінде пайдалану керек және жоғары қажетті емдік биоактивтілікті көрсетуі керек. Хиральды дәрілік заттарды жеке энантиомерлерге немесе диастереомерлерге бөлу керек, өйткені. рацематтарда әртүрлі түрлер мен био-әсер ету деңгейлері бар энантиомерлер болуы мүмкін, соның ішінде уытты әсерлер. Энантиомерлердің қоспасын екі энантиомердің де бір деңгейдегі биоактивтілік түрі болған жағдайда ғана қолдануға болады. Егер бір химиялық заттың екінші энантиомері пайдалы биоактивтіліктің басқа түріне ие болса, онда екі стереоизомердің өндірісі олардың әрқайсысының синтез экономикасын едәуір жақсарты алатынын есте ұстаған жөн, өйткені оларды бірдей өндірістік қондырғыларда алуға болады.



2) хиральды дәрілік заттар пациенттің денесіне мүмкіндігінше аз мөлшерде бөгде химиялық заттарды енгізу үшін микромолярлы және әсіресе наномолярлы концентрацияда пайдалы биоактивтілікке ие болуы керек.

3) Үшінші талап-хиральды дәрілік заттардың селективтілігі және оны мақсатты биомақсатқа жеткізудің жоғары атаулылығы.

4) Потенциалды хиральды дәрілік зат пациенттің ағзасында сіңу және таралу көрсеткіштері, хиральды дәрілік заттың метаболизмі, оның ағзадан шығарылуы және оның уыттылығы бойынша жақсы фармакокинетикалық сипаттамаларға ие болуы керек. Бұл аспект жоғары биожетімділіктің қажеттілігі және хиральды дәрілік заттың емдік әсерінің ұзақтығы туралы айтады.

5) хиральды дәрілік зат жедел және субхроникалық уыттылықты, сондай-ақ жағымсыз жанама әсерлерді көрсетпеуі керек.



6) хиральды дәрілік зат жақсы фармакодинамикалық сипаттамаларға ие болуы керек, яғни биомды байланыстырудың қажетті беріктігі.

7) Хиральды дәрілік заттардың синтездері қарапайымдылық пен жоғары тиімділікке ие болуы керек.

8) хиральды дәрілік зат жаңа қосылыстар болуы керек, бұл патенттілікке қатысты маңызды.

9) хиральды дәрілік зат жоғары таза және сақтау кезінде жоғары тұрақтылыққа ие болуы керек.

10) Хиральды дәрілік затты өндірудің өзіндік құны тым жоғары болмауы керек.

11) хиральды дәрілік зат фармацевтикалық нарықта қол жетімді болуы керек және оны сату кезінде оның кірістілігі айтарлықтай жоғары болуы керек.



Хиральды дәрілік зат құрылымының оның биоактивтілігімен байланысы

Хиральды дәрілік заттың рецептормен комплементарлы өзара әрекеттесуі.

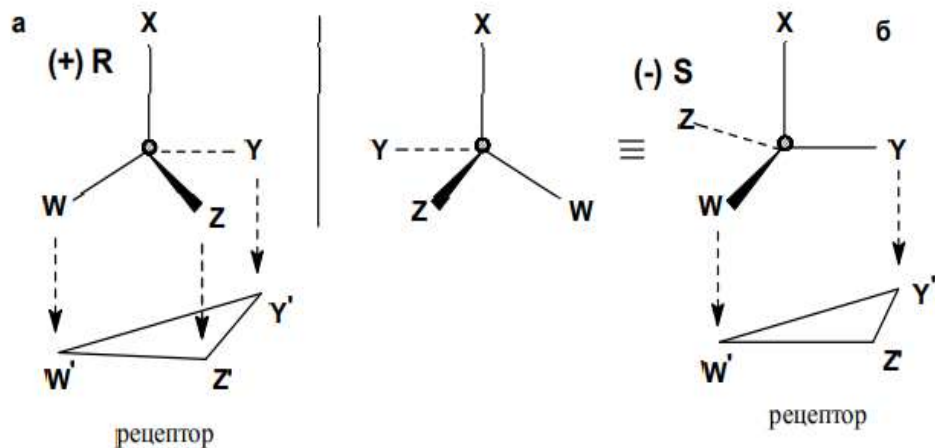


Рис. 1. Взаимодействие энантиомеров с биорецептором: а – нормальное комплементарное (трехконтактное); б – аномальное (двухконтактное).



Хиральды дәрілік заттың фармакокинетикалық қасиеттерінің оның құрылымына тәуелділігі.

Құрылым-белсенділікке тәуелділікті талдау кезінде n-алкил тізбектерінің болуы, олардың ұзаруы, сондай-ақ галогендердің енгізілуі дәрілік заттардың липофильділігін (майлы тіндерде ерігіштігі) арттыратыны анықталды. дәрілік депо ретінде қызмет етеді) және олардың биомембраналар арқылы өтуі. Алкил тізбегінің тармақталуы (изомеризация) әдетте биоэффektтің төмендеуінен көрінеді, өйткені молекуланың көлемі артады және оның биорецепторының белсенді аймағымен оңтайлы әрекеттесуіне стерикалық кедергілер. Бірақ сонымен бірге оның метаболизмге төзімділігі артуы мүмкін.



Ұқсас әсерлер ашық алкил тізбегінен қаныққан циклдерге ауысқанда да байқалады. Алайда, кейде бұл Ван-дер-Ваальс және гидрофобты күштер арқылы биорецептормен байланысын күшейту арқылы ХЛВ-ның фармакодинамикалық өнімділігін жақсартады. Гомологиялық қатарда алкил тізбегінің ұзындығының С1-ден С9-ға дейін ұлғаюы көбінесе биоактивтілік деңгейінің жоғарылауына әкеледі (бірақ тізбектің одан әрі өсуімен ол әдетте күрт төмендейді). Мысалы, промедол эфирлері жағдайында анальгетиктердің ең үлкен әсері бастапқы 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидол-4 пропион ангидридіннің эфирленуінде байқалады, бұл молекуланың липофильділігі (нейронның жасуша мембранасы арқылы ену қабілеті) мен гидрофильділігі арасындағы ең жақсы тепе-теңдікке қол жеткізуімен байланысты (бұл анальгетик су ортасындағы тасымалдауды жақсарту үшін гидрохлорид түрінде қолданылады).



Хиральды дәрілік заттардың құрылымына фенолдық топтарды, карбоксил топтарын немесе сульфогруппаларды және азоттың негізгі немесе аммоний атомын (төрттік тұз) енгізу дәрілік заттың органикалық молекуласының суда ерігіштігін жақсартады, оның негізділігін немесе қышқылдығын өзгертеді, әдетте оның био-әрекетін күшейтеді. Биоактивті алкоголь немесе карбоксил топтарын олардың күрделі немесе қарапайым эфирлеріне айналдыру дәрілік зат молекуласының полярлығын өзгертеді, оның фармакологиялық белсенділігінің профилін жақсартады және метаболикалық декарбоксилденуді баяулатады. Бастапқы амин топтары ықтимал дәрілік қосылысқа уыттылық бере алады. Сондықтан олар көбінесе аз уытты амидтік топтарға ауыстырылады.



Қазіргі уақытта бірқатар фармакофорлық топтар анықталды, оларды потенциалды дәрілік зат молекуласына енгізу оған қажетті биоактивтілікті "егеді". Мысалы, фенолды топтастырудың болуы заттың антисептикалық қасиеттерін қамтамасыз етуі мүмкін. Карбамид функциясын енгізу ұйықтататын таблеткалардың пайда болуына ықпал етеді. Диарил (аминоалкил)метан тобы антигистаминдік әсерге жауап береді.



Липинскийдің негізгі ережелері.

Дәрілік құрылымдардың фармакокинетикасы мен Фармакодинамикасы бойынша зерттеулер негізінде ауызша дәрі-дәрмектерді құруға пайдалы эмпирикалық нұсқаулар жасалды. Дәрілік зат ұқсастығының (drug-likeness) әдебиеттегі белгілі критерийлерінің бірі - "Липинский ережесі" (бұл ұқсастық принципі 1997-2001 жылдар аралығында жасалған). Ол көбінесе таблетка түрінде қабылданатын ауызша дәрі-дәрмектерге әсер етеді. ЛВ клиникасында жұмыс істейтін көптеген фармакокинетикалық зерттеулер, егер ұсынылған дәрілік заттар кем дегенде үш тармақ бойынша "бес Ережеге" сәйкес келсе, көп жағдайда потенциалды хиральды дәрілік заттарды ауызша енгізу тиімді болатынын көрсетті (90% ықтималдықпен).



Біз осы тармақтарды тізімдейміз:

- 1) дәрілік заттардың молекулалық салмағы 500-ден аспайды(бірақ басқа мәліметтер бойынша бұл шектеу маңызды емес);
- 2) дәрілік заттардың құрамында Н-байланыс акцепторлары ретінде 10-нан аспайтын азот және/немесе оттегі атомдары бар;
- 3) дәрілік заттың құрамында Н-байланыс донорлары ретінде ОН және/немесе NH бес тобынан аспайтын;
- 4) дәрілік зат суда жеткілікті ериді (1 – октанол мен су арасындағы таралу коэффициентінің р логарифмінің шамасы- 5 - тен аспайды);
- 5) дәрілік заттың конформациялық қозғалғыштығы тым көп емес (оннан аспайтын ротаторлар-еркін айналумен қарапайым байланыстар).