**Лекция:** 5

**Наркотики**

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ИХ**

**АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ**

При попадании в организм большинство лекарственных средств претерпевают метаболические превращения (распад молекул на определенные части, гидроксилирование, восстановление и гидролиз, деметилирование, фосфатирование, ацетилирование и др.). Некоторые препараты выводятся в неизмененном виде с желчью, мочой и секретом. Образовавшиеся метаболиты могут быть активными, неактивными, неактивными и токсичными. Следует отметить, что основной фармакологический и терапевтический эффект препарата определяется активными метаболитами. В этом случае предполагаемый эффект связан не с обрабатываемым лекарством, а с продуктом его метаболизма. Полученное лекарство называют «лекарством». Суть наркостратегии состоит в том, что наркотик, Благодаря структурным группам в молекуле он преодолевает защитные барьеры организма и точно достигает пораженного участка или органа. Лекарство, достигшее биомишени, метаболизируется и превращается в настоящее лекарство. В большинстве случаев в медицинской практике широко используются активные метаболиты лекарственных средств. Это не случайно, ведь одним из методов, применяемых при создании новых лекарств, является комплексное изучение (химическое, фармакологическое и др.) продуктов активного превращения лекарств в организме.



Лекарствами называют вещества, обладающие фармакологическим действием после биотрансформации. Утверждается, что эти соединения не обладают активностью in vitro, они метаболизируются in vivo с образованием активных и фармакологически активных веществ.

Основные цели создания препаратов:

1. Изменение фармакокинетических свойств лекарственных средств (например, распределение в водно-масляной среде, увеличение всасывающей способности вещества и др.)
2. Обеспечение стабильности и преодоление проблем.
3. Устранение неприятного запаха и вкуса лекарств.
4. Повышение избирательности действия препаратов, пролонгирование эффекта.
5. Снижение токсичности и побочных эффектов.

Основное направление закупки препаратов:

Превращение некоторых функциональных групп в лекарствах в обратимые в результате химических реакций.

Например, фармакологически активный метаболит сулиндак сульфита, являющийся результатом его сниженной биотрансформации, оказывает на сулиндак сульфит противовоспалительное действие.



Наркотики, химический состав препарата­­биологическая среда как частично модифицированная форма желчи (сложный эфир, амид, соль, производные азота и др.)­­Они превращаются в лекарства в результате метаболических процессов. Лекарства - сухие­­неактивные вещества из-за их свойств­­тоже может быть, но в результате биотрансформации в организме может превращаться в активные вещества, может воздействовать­­в район - фара, которая предположительно достигнет "цели"­­проявляют макологический эффект.

Термин «наркотик» был впервые введен в употребление в 1958 году Адриеном Альбертом, известным химиком и австралийским ученым.­­был. До сих пор можно улучшить фармакологические эффекты отдельных препаратов, изменив их структуру.­­Было солнечно.

В 1886 г. немецкий биохимик М. В. Ненский синтезировал фенилсалицилат (салол), который сочетает в своей молекуле остатки салициловой кислоты и фенола. Это вещество расщеплялось в организме и постепенно превращалось в первичные компоненты и оказывало противовоспалительное, антисептическое действие («салоловый принцип»). Целью синтеза этого вещества было создание молекулы, которая выводит салициловую кислоту и фенол в щелочной среде кишечника, не раздражая слизистую желудка, так как не разрушается в кислой среде. Фенол оказывает противовоспалительное и жаропонижающее действие на патогенную микрофлору кишечника, а салициловая кислота – определенное противовоспалительное и жаропонижающее действие. Оба вещества дезинфицируют мочевыводящие пути, поскольку частично выводятся почками.

Первым таргетным препаратом был уротропин (гексаметилентетрамин, гексамин, метенамин), который в настоящее время считается наркотиком. Кто такой гексаметилентетрамин ((CH2)6N4)­­ был синтезирован А. М. Бутлеровым еще в 1860 г. Однако в качестве источника формальдегида в организме алюминий впервые был использован в 1899 году в качестве лекарства.­­Производимый маниакальной фирмой Schering, он до сих пор используется в качестве антисептика при инфекциях мочевыводящих путей. Целью этого препарата является постепенное расщепление кислой среды в мочевыводящих путях.­­нарцисс удаляет формальдегид и поэтому обладает сильным антисептическим действием. Первый про­­такие препараты, как ацетанилид, фенацетин, хлоралгидрат, мышьяково-органические соединения, предложенные Паулем Эрликсом (1909) для лечения сифилиса и др. можно показать.

В то же время было установлено, что новое лекарство или лекарство, применяемое в медицине, на самом деле было наркотиком, и организм­­­также стал основным действующим веществом. Таких примеров в истории медицины немало. Жаропонижающее действие салицилового глюкозида было открыто в 1899 г. на основании открытия его превращения в салициловую кислоту в организме.­­миш и широко используется. Недавно было обнаружено, что он оказывает антиагрегационное действие.­­миш и перерабатывается в малых дозах для этой цели.

Сульфаниламид (белый стрептозид) был синтезирован Гельмо в 1908 г., но его терапевтическое действие было определено в 1935 г. Так, венгерский ученый Домагк изучал губительное действие красного стрептоцида, синтезированного из сульфаниламида, в качестве красителя на стрептококки. При расщеплении пронтозила в организме образуются сульфаниламиды с антибактериальным действием и 1, 2, 4-триаминбензол без такового действия. Первым представителем сульфаниламидов в медицинской практике было азотсодержащее соединение пронтозил.­­а потом настоящий анти в его теле­­Выявление превращения в бактериальное вещество (сульфаниламид, стрептозид)­­является одним из открытий, имеющих историческое значение.



Исследования показали, что если нет прямой корреляции (зависимости) между средней концентрацией препарата в плазме крови и его терапевтической активностью, то можно предположить, что препарат является наркотиком. В правильности такого подхода можно убедиться при использовании нескольких препаратов ­­и это позволило создать новые активные структуры. Таким образом, структурное изменение противомалярийного бигумального организма, т. е. выработка дигидротриазина в результате циклизации становится активным после превращения в циклохин (1953). Даже in vitro бикумальная малярия неактивна в отношении культур плазмодиев, в то время как циклокванил обладает высокой активностью. Таким образом, циклокванил полностью заменил бигумаль, который теперь является лекарственным средством.   
В продолжение этих исследований (1956) было установлено, что производные 8-амино-6-метоксихинолина (примахин и др.) обладают антибактериальной активностью в организме после окисления и деметилирования до соединения типа 5,6-хинона.

**Таблица.** Некоторые лекарства и их производные

|  |  |
| --- | --- |
| **Вещество** | **Препарат** |
| азатиоприн | 6-меркаптопурин |
| Бальсалазид | Месалазин |
| Хлорамфеникол-сукцинат | Хлорамфеникол |
| Дипиверин | Эпинефрин |
| Эналаприл | Эналаприлат |
| Галоперидол-деканоат | галоперидол |
| Олсалазин | Месалазин |
| пивампициллин | Ампициллин |
| Проквенил (бигумаль) | циклокванил |
| Пропацетамол | Парацетамол |

Информация о некоторых препаратах и ​​их активных метаболитах приведена в таблице.

Таблица. Вещества и их активные метаболиты

|  |  |
| --- | --- |
| **Вещества, их непатентованные**  **и некоторые торговые названия** | **Активные метаболиты** |
| **1** | **2** |
| Бензобарбитал (Бензонал) | Фенобарбитал (люминал) |
| Дипивефрин (Адреналин - дипивалат) | Эпинефрин (адреналин) |
| Изосорбид-динитрат (Нитросорбид) | Изосорбид - мононитрат |
| Эналаприл (Энап, Энаприл) | Эналаприлат |
| Азатиоприн (Имуран) | Меркаптопурин |
| Салазодин (Салазопиридазин) | сульфапиридазин |
| Кальций-бензамидосалицилат (Бепаск) | ПАСК (п-Аминсалициловая кислота) |
| Метенамин (уротропин, гексаметилентетрамин) | Формальдегид |
| Фенилсалицилат (Салол) | Фенол + Салициловая кислота |
| Фторафур (Текафур) | Фторурацил |
| Фосфестрол (Хонван) | Диэтилстильбэстрол |
| Примидон (Гексамидин) | Фенобарбитал |
| Диазепам (Сибазон, Седуксен) | оксазепам |
| Медазепам (Мезепам) | оксазепам |
| пикамилон | Аминалон + Никотиновая кислота |
| Леводопа (L-Дофа, L-Дофа) | Дофамин + Норадреналин |
| Кодеин | Морфин (Долтард) |
| Дофамин | Норадреналин (норадреналин) |
| Ацетилцистеин (Мукобене, Нукомист) | цистеин |
| Фенилбутазон (бутадион) | Сульфинпиразон (Антуран) |
| Кортизон | Гидрокортизон |
| Эстрадиол (Прохинова) | Эстрон + Эстриол |
| Тиамин (витамин В1) | Кокарбоксилаза (тиаминпирофосфат) |
| Монофосфотиамин (фосфотамин) | Кокарбоксилаза (тиаминпирофосфат) |
| 1 | 2 |
| Рибофлавин (витамин В2) | Рибофлавин-мононуклеотид + флавинат |
| Пиридоксин (витамин В6) | Пиридоксальфосфат |
| Цианокобаламин (витамин В12) | Кобамамид + Оксикобаламин |
| Фолиевая кислота (витамин Bc) | Тетрагидрофол (фолиевая) кислота |
| Никотиновая кислота (витамин РР) | никотинамид |
| Альфакальцидол (Альфа D2) | кальцитриол |
| Рибоксин (Инозие-Ф) | АТФ |
| Фталилсульфатиазол (фталазол) | Сульфатиазол (Норсульфазол) |
| Фталилсульфапиридазин (Фтазин) | сульфапиридазин |
| Квиноксид | диоксид |
| Соласульфон (Solusulfon) | Дапсон (диафенилсульфон) |
| Хлорохин (Хсингамин) | Гидроксихлорохин (Плаквенил) |

Однако, следует отметить, что в некоторых случаях корреляции между концентрацией препарата в плазме крови и активностью может не наблюдаться. Такие случаи встречаются у препаратов, имеющих механизм вмешательства в определенные внутриклеточные процессы, таких как омепразол и ацикловир и его аналоги.

В основе вновь созданного химического препарата, используемого в медицинской практике, лежит ведущая структура – ​​фармакофор. Фармакофоры представляют собой функциональные группы, занимающие определенное пространственное положение в молекуле лекарственного средства и обеспечивающие контакт с биологической мишенью. В результате исследований в области усовершенствования этих ведущих структур, фармакофоров, можно улучшить фармакотерапевтические свойства известных препаратов и тем самым повысить их эффективность.

Одним из существующих подходов (биоизостерические смещения, конформационные ограничения) к совершенствованию структур лидерства является создание пролекарств.

Улучшение фармакокинетических параметров, в том числе создание препаратов длительного действия депо, биодоступность при приеме внутрь­­использовать препараты для повышения мен или изменения способности вещества преодолевать гемато-энцефалический барьер, избирательно доставлять действующее вещество к поврежденным клеткам «целевой» области.

Как известно, новое биологически активное вещество­­ Процесс превращения веществ в наркотики в будущем сложен и требует много времени.­­клетчатка связана с факторами. Иногда сила «в пробирке»­­Тестирование активных веществ in vivo­­становится слабым или неактивным. Многие причины этого могут быть связаны с такими факторами, как затруднение всасывания, высокая скорость метаболизма и выведения из организма, затрудненное попадание в пораженный участок, высокая токсичность и т. д. Базовую фармакологическую активность можно поддерживать или повышать, или длительно, путем внесения определенных изменений в их структуру с целью уменьшения или устранения этих нежелательных аспектов.

Поэтому внесите некоторые изменения во взаимосвязи «структура*­­*активность» в результате биотрансформации в области, которая будет затронута­­ Неактивные или слабоактивные соединения, обладающие желаемым фармакологическим действием, называются лекарственными средствами.

Активация лекарств в организме­­ и уточнение системы научно-практическое ­­очень важно.

Многие современные лекарства, используемые в настоящее время, являются пролекарствами. Активным ингредиентом является салазосульфапиридин, который используется для лечения язвенного кольпита.­­ сульфаниламидный и салициловый компонент клеток­­. Имипрамин превращается в активный метаболит дезипрамин, который используется в качестве свободного антидепрессанта. Эналаприл, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, превращается в эналаприлат, что обеспечивает фармакологический эффект. Лозартан, блокатор ангиотензина II, является активным метаболитом, который связывается с АТ1-рецепторами.

В настоящее время «ограниченные» препараты и «мю» для характеристики некоторых препаратов­­ также используются термины «лайим». Активные препараты, метаболиты которых также участвуют в общем фармакологическом действии, считаются «ограниченными» препаратами. Вещества, которые доставляются в нужную область и оказывают фармакологическое действие, а затем инактивируются действием ферментов, предотвращая тем самым накопление в организме высокотоксичных метаболитов, считаются «мягкими» лекарствами.

Вещества различаются по двум признакам: химическая структура и путь активации.

В зависимости от структурных особенностей можно выделить препараты и биокурсоры, которые транспортируются специфическими презентерами (линкерами).

Линкеры обычно содержат подвижные группы, которые расщепляются (например, путем гидролиза) с высвобождением активного вещества. Такие препараты включают двухкомпонентные (носитель и только лекарство) и трехкомпонентные системы. В последнем носитель и лекарственное вещество (ЛВ) соединяются с помощью промежуточной части.

Функциональные двигательные группы в фармакофоре лекарственного средства (-OH, -NH2,>С = О,,, –SH) широко используются.



Некоторые несущие (защитные) линкерные группы включают следующее:

;;;;;



(1) (2) (3) (4) (5)

;;;;;



(6) (7) (8) (9) (10)

;;;;;



(11) (12) (13) (14) (15)

;;;;



(16) (17) (18) (19) (20)

Поскольку молекулы биопрекурсоров не имеют легко гидролизуемых связей в организме, их активация происходит за счет образования нового активного соединения, т.е. метаболита исходного вещества.

Примеры биопрекурсоров включают превращение имипрамина в десметилимипипрамин и L-дофа в дофамин:



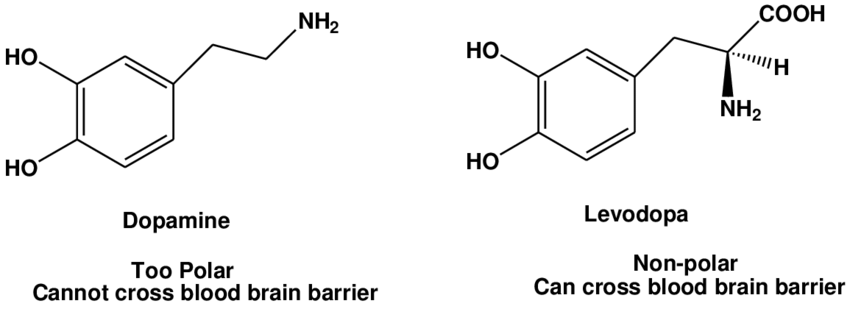


*R = –CH3 (имипрамин, имизин) R = –COOH (L-дофа)*

*R = –H (дезипрамин) R = H (дофамин)*

Имипрамин – представитель циклических антидепрессантов в таблетках и растворах для инъекций.­­ Метаболизируется в печени, подвергается деметилированию и основным действующим веществом является десметилимимипрамин. В результате изучения этого механизма действия дезипрамина гидрохлорид был введен в медицинскую практику как препарат с самостоятельным антидепрессивным действием.

Известно, что дофамин является биогенным амином, и при болезни Паркинсона (паркинсонизме) мозг испытывает его дефицит. Поскольку он не проникает через гематоэнцефалический барьер, невозможно устранить этот дефицит с помощью инъекций дофамина. Вот почему леводопа используется для этой цели.



Через естественную биологическую систему, присутствующую в организме, эта аминокислота, как лекарство попадает в ткани головного мозга и в результате декарбоксилирования образует дофамин.



Леводопа Допамин

Леводопа перерабатывается в виде таблеток, а также препаратов (Наком, Мадопар и др.) в сочетании с компонентами, ингибирующими периферическую (внемозговую) L-дофа-декарбоксилазу - карбидопой и бенсеразидом. Эти компоненты препятствуют ферментативной биоактивации леводопы в крови и периферических тканях до достижения «мишени», т. е. превращения дофамина. Таким образом, увеличивается количество L-дофа, превращающейся в дофамин в ткани головного мозга. Отличительной особенностью этих ингибиторов является наличие в их молекулах ди- или триоксифенильных групп, а также остатков гидразина. В литературе имеются сведения о свойствах производных гидразина образовывать хелатные соединения с ионами металлов (Zn2+, Cu2+), являющимися активаторами ферментов.

«Структура-активность» ингибиторов АПФ тесно связана с их физическими и химическими свойствами. Вероятно, что в отличие от гидрофильных препаратов липофильные средства снижают активность местной (тканевой) ренин-аниотензиновой системы, поскольку они легче всасываются в ткани. Каптоприл и спираприл, имеющие в молекулах сульфгидрильную группу, также отличаются от некоторых известных препаратов своими свойствами, такими как антиоксидантная активность.

По фармакокинетике ингибиторы АПФ делятся на 2 группы:

1. Основные действующие вещества - каптоприл и лизиноприл.

2. Неактивные вещества (другие вещества). Эта группа веществ гидролизуется до активных метаболитов в ЖКТ и/или желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) превращаются в прилаты. К таким веществам относятся лекарственные препараты, например, эналаприл и его активный метаболит эналаприл; периндоприл→периндоприлат; лизиноприл→лизиноприлат и др.

|  |  |
| --- | --- |
| Эналаприл→ | Эналаприлат |

В дополнение к химической структуре для различных препаратов, являющихся ингибиторами АПФ, существуют особенности, имеющие реальное клиническое значение.

Следует отметить продолжительность действия, пути выведения из организма, влияние препарата на его высвобождение или превращение в активный метаболит в организме.

Например, каптоприл действует как действующее вещество и выводится почками. Однако этот препарат следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. Препарат принимают два раза в день из-за кратковременного действия. Наличие сульфгидрильной группы в молекуле каптоприла оказывает дополнительное кардиопротекторное и окислительное действие.

Препараты из группы карбоксиалкилдипептидаз (спираприл и др.) действуют через активные метаболиты. В результате они имеют длительный эффект и используются только один раз в неделю (кроме сложных ситуаций). Количество действующих веществ в этих препаратах также отличается от каптоприла. Препараты выводятся из организма почками.

Фозиноприл, имеющий в своей молекуле фосфинильную группу, оказывает действие на активный метаболит, его назначают один раз в сутки, двумя способами выводится почками и МБТ.

В последнее время создание лекарственных средств и, следовательно, фармакокинетика препарата­­тиковые показатели, биодоступность, ме­­удалось стабилизировать метаболические превращения. Длительное воздействие ДМ (особенно деканоатов), водорастворимость (гидрофильность) или, наоборот, повышенная липофильность в зоне поражения. Доставка к цели является одним из таких показателей.

Для повышения растворимости в воде лекарственное вещество­­­­к ионизационной способности молекулы­­­включены группы, например, -PO32-, -SO3H, -CO-CH2-CH2-COO-, (CH3)N-CH2-COO-.

На основе этого принципа разработаны водорастворимые препараты многих высокоактивных веществ (кортикостероидов, эстрогенов, антибиотиков и др.).

Повышение липофильности клеток желудочно-кишечного тракта за счет пассивной диффузии ДМ.­­позволяет ему проникнуть в отруби. Для повышения липофильности используют принцип превращения основного действующего вещества в сложные эфиры с помощью линкерных групп. При этом выбранное для этерификации вещество - линкер - после достижения цели распадается в организме.

Во многих случаях триметилацетат (пи.) в качестве линкера, ­­эфиры, полученные с помощью валина), например, эфиры ампициллина - пивампициллин, бакампициллин, талампициллин являются его препаратами. Потому что эти эфиры обладают более высокой липофильностью. Поэтому при приеме внутрь они всасываются из кишечника примерно в два раза лучше ампициллина и являются основным антибиотиком за счет действия эстераз в крови и превращается в ампициллин.





*Пивампициллин Бакампициллин Талампициллин*

В целом при выборе линкеров следует учитывать тот факт, что они также превращаются в токсичные продукты при расщеплении в организме. В результате может увеличиться токсичность продукта. Таким образом, формальдегид может быть образован из связанных метиленовыми связями двойных эфирных линкеров. Триметилуксусная кислота, образующаяся при гидролизе эфиров пивалиновой кислоты, также может повышать токсичность. Хотя ацетальдегид более безопасен в качестве метаболита, его включение в структуру может привести к образованию дополнительного асимметрического атома углерода - хирального центра, и оптических антиподов - энантиомеров, по-разному метаболизирующихся в организме. Поэтому эта особенность учитывается при выборе линкеров.

**Таблица.** Функциональные группы, участвующие в поддержке некоторых лекарств

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Функциональная группа** | **Лекарственная форма** | **Линкер (вещество-носитель)** | **Вещество → лекарственное вещество** |
|  |  | Эфир | Беназеприл→Беназеприлат  Эналаприл→Эналаприлат  Рамиприл→Рамиприлат  трандолаприл→трандолприлат |
|  |  | α-асилок­сиалкиловый эфир | Цефуроксим-ацетил→цефуроксим |
|  |  | Сложный эфир угольной кислоты | Кандесартан-силексетил→Кандесартан |
|  |  | Эфир | Метронидазол-бензоат→Метронидазол  Хлорфеникол-сукцинат→Хлорамфеникол  Галоперидол-деканоат→галоперидол |
|  |  | α-асилоксиалкиловый эфир | Перфеназин-деканоат→перфеназин |
|  |  | карбамат | бамбутерол→Тербуталин |
|  |  | Алкиламин-ацетиловый эфир | Пропацетамол→Парацетамол |
|  |  | карбамат | Парекоксиб→Вальдекоксиб |

Лекарства используются для контроля доставки лекарств к органам-мишеням, участкам и тканям. Во многих случаях важно, чтобы лекарство избирательно превращалось в активное лекарство в поврежденных клетках, не повреждая здоровые клетки в «целевом» органе.

Сфера создания лекарств стремительно развивается. В результате созданы препараты пролонгированного действия – депо-препараты, обладающие антивирусным, цитостатическим, антиметаболическим, иммуно­­депрессивным действием, а также антибиотики, сульфаниламиды,­­ офтальмологические препараты, адреномиметики, нейролептики и др.

Однако следует учитывать, что это продукт­­ человеческого сознания. Лекарства не смогли бы преодолеть все многочисленные биологические барьеры на пути к их «цели», но актуальны для целенаправленных научных исследований на молекулярном уровне на пути к созданию высокоэффективного лекарственного средства, что ­­является самым приоритетным направлением.