

доц. д-р инж. Атанас Бижев

СИНТЕТИЧНИ И ПОЛУСИНТЕТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

*Учебник за студентите
от образователна степен БАКАЛАВЪР на ХТМУ*

София, 2003 г.

**СИНТЕТИЧНИ И ПОЛУСИНТЕТИЧНИ
ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА**

учебник
първо издание

доц. д-р инж. Атанас Бижев, автор
ст. н.с. II ст. д-р инж. Антон Щерев, рецензент

издател: ХТМУ – СОФИЯ
предпечатна подготовка - УКЦ при ХТМУ

ISBN 954-89-54-32-X

СЪДЪРЖАНИЕ

ПРЕДГОВОР	7
ДЕФИНИЦИЯ И ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА	9
КЛСИЧЕСКИ И СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ РАЗРАБОТВАНЕТО НА НОВИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА	13
СРЕДСТВА ЗА НАРКОЗА В ХУМАННАТА И ВЕТЕРИНАРНАТА МЕДИЦИНА	22
СРЕДСТВА ЗА НАРКОЗА НА РИБИ	26
СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА	29
ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧНИ СРЕДСТВА	34
ТРАНКВИЛИЗАТОРИ	39
БЕНЗОДИАЗЕПИНИ	41
АНТИДЕПРЕСАНТИ НА ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА	44
ПСИХОМОТОРНИ СТИМУМТОРИ	48
НООТРОПНИ СРЕДСТВА	51
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ. АЛКАЛОИДИ ОТ ОПИУМА И ТЕХНИ ОПРОСТЕНИ СИНТЕТИЧНИ АНАЛОЗИ	56
НЕНАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ	63
НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА. ИНХИБИТОРИ НА ЦИКЛООКСИГЕНАЗАТА	66
МЕСТНОАНЕСТЕЗИРАЩИ СРЕДСТВА (ЛОКАЛАНЕСТЕТИЦИ)	74
ПРОТИВОАЛЕРГИЧНИ (АНТИХИСТАМИНОВИ) СРЕДСТВА	81
ВЕГЕТОТРОПНИ СРЕДСТВА	
(СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУВАЩИ ПРЕДИМНО НА ПЕРИФЕРНИТЕ НЕВРОМЕДИАТОРНИ ПРОЦЕСИ)	89
АДРЕНОМИМЕТИЧНИ СРЕДСТВА	91
АНТИАДРЕНЕРГИЧНИ СРЕДСТВА	97
ХОЛИНЕРГИЧНИ (ХОЛИНОМИМЕТИЧНИ) СРЕДСТВА	104
АНТИХОЛИНЕРГИЧНИ СРЕДСТВА	112
ГАНГЛИОБЛОКИРАЩИ СРЕДСТВА	117
СРЕДСТВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА	124
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА	129
АНТИАНГИНАЛНИ ПРЕПАРАТИ	131
ДИУРЕТИЧНИ СРЕДСТВА	133
ПРОТИВОМИКРОБНИ И ПРОТИВОПАРАЗИТНИ СРЕДСТВА	137
СУЛФОАМИДНИ ПРЕПАРАТИ	142
ПРОТИВОТУБЕРКУЛОЗНИ СРЕДСТВА	150
СИНТЕТИЧНИ АНТИБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА ОТ ГРУПАТА НА ХИНОЛОНИТЕ	155
ПОЛУСИНТЕТИЧНИ АНТИБИОТИЦИ С ПРОТИВОТУБЕРКУЛОЗНА АКТИВНОСТ	
ОТ ГРУПАТА НА РИФАМИЦИНИТЕ. СИНТЕЗ НА ТУБОЦИН	161
ПОЛУСИНТЕТИЧНИ БЕТА-ЛАКТАМНИ АНТИБИОТИЦИ	164
СЪВРЕМЕННИ АМИНОГ ЛИКОЗИДНИ АНТИБИОТИЦИ	
С ПОВИШЕНА УСТОЙЧИВОСТ СПРЯМО ЕНЗИМНО ДЕЗАКТИВИРАНЕ	181
СИНТЕТИЧНИ АНТИХЕЛМИНТНИ СРЕДСТВА	184
КОРТИКОСТЕРОИДИ С ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛЕН ЕФЕКТ	188
ПОЛУСИНТЕТИЧНИ ПОЛОВИ ХОРМОНИ И АНАБОЛНИ СРЕДСТВА	192
ПРИДАВАНЕ НА ВОДОРАЗТВОРИМОСТ ЧРЕЗ СИНТЕТИЧНО МОДИФИЦИРАНЕ	
НА АКТУАЛНИ ФИТОХИМИЧНИ СРЕДСТВА	197
ЗЛОУПОТРЕБА С ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА	201
ОСНОВНА ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА	206

НА СВЕТЛАТА ПАМЕТ НА МОЯ УЧИТЕЛ
АКАД. ЛЮБОМИР ЖЕЛЯЗКОВ,
ПАТРИАРХА НА БЪЛГАРСКАТА ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНА НАУКА

ПРЕДГОВОР

Учебникът представлява учебно пособие предназначено преди всичко за студентите от образователна степен БАКАЛАВЪР към Химикотехнологичния и Металургичен Университет, изучаващи едноименната дисциплина *Синтетични и полусинтетични лекарствени средства* в контекста на подготовката им като специалисти в областта на приложния органичен синтез. Курсът дава основни познания относно различните групи лекарствени средства получавани с използването на синтетични методи прилагани както самостоятелно, така и като етапи от някои по-обширни стратегии, включващи пример-но и биосинтетични или фитохимични подходи. Чисто фитохимичните средства, обаче, принадлежат към друга научна област и остават вън от обсега на курса. В класически и в най-съвременен аспект са разглеждани и принципите на веригата от паралелни и взаимнодопълващи се дейност, покриващи разработването на новото лекарство и внедряването му в медицинската практика.

Материалът е систематизиран по фармакологичен признак, като в рамките на всяка група средства, проявяващи специфична биологична активност, представените структури са групирани според тяхната химическа принадлежност.

Сериозен методологичен и познавателен проблем представлява обобщаването за нуждите на курса на огромният фактически материал, обхващащ групата на лекарствените средства. Фармацевтичната промишленост е една от най-динамичните и бурно развиващи се области в глобален мащаб. През последните години бяха възприети авангардни и високопродуктивни стратегии за разработването на нови лекарствени средства. Ежегодно по няколко десетки препарата успяват да покрият високите съвременни изисквания и да излязат на световния пазар. Същевременно редица класически лекарства не са загубили своята актуалност и продължават да бъдат обект на интензивно производство и приложение. От друга страна последният издаден учебник на Л. Желязков "Химия на органичните лекарствени средства" датира от 1971 г. и е отдавна изчерпан. На този фон настоящата книга следваше да осигури приемственост между споменатия отличен и популярен през

годините университетски учебник за специалистите в областта на органичния синтез и появили се междувременно няколко стотици нови препарата.

В рамките на целесъобразността е потърсена възможност за проследяване на развитието и усъвършенстването на средствата в отделните групи, като са разгледани както класически, така и най-съвременни представители. В редица случаи са дадени и допълнителни генерични или търговски наименования на препаратите, с които те са по-популярни, включително и на латиница.

Представени са основните принципи на биологично действие и значението на показаните средства за медицинската практика. Изложени са принципите, прилагани при проектирането и разработването на нови лекарства както в поддържащия своята актуалност класически модел, така и с използването на бурно налагащите се през последните години високо производителни авангардни подходи.

Предвид приемащата опасни размери наркомания са разгледани най-популярните от злоупотребяваните медикаменти и някои от социалните измерения на проблема.

Материалът е структуриран върху предварителните познания от курса по *Биологично активни вещества*, както и върху вече принципно усвоен методология и обективно технологично изпълнение на органичния синтез. Затова предвид относително по-големия му фактологичен обем и нивото на образователната степен, за чиито обучаеми е предназначен, учебникът запознава предимно с по-типични методи за получаване на отделни представителни препарати без да се впуска в детайли или да изчерпва различните алтернативи за синтез на разглежданите средства.

Учебникът може да се използва като полезно учебно пособие и от студентите от Технологичния Колеж при ХТМУ, изучаващи дисциплината *Фармацевтични препарати за хуманната и ветеринарната медицина*.

ДЕФИНИЦИЯ И ИСТОРИЧЕСКО РАЗВИТИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА

Съгласно дефиницията на IUPAC от 1998 г. под *лекарствено средство* следва да се разбира “всяка субстанция, предназначена за третиране, лечение или предпазване от болести при хора или животни. Лекарството също може да се използва за поставяне на медицинска диагноза, както и за възстановяване, коригиране или модифициране на физиологични функции (примерно контрацептивни таблетки)”.

Усилията за лечения на болестите чрез въвеждане на полезни за тялото вещества са стари колкото човечеството. Различни свидетелства в полза на това са намирани още от каменната епоха, в близкия изток - от 5000 г п.н.е., а най-стария медицински текст датира от края на 3000 г. п.н.е. в тогавашната Шумерия. През 1873г. при разкопки (от археолога проф. Георг Еберс) в Египет в останките от бившата древна столица Луксор в краката на мумия е намерен папирос от 1500 г. п.н.е. съдържащ 900 лекарствени рецепти.

Развитието на фармацевтичната наука през вековете и отделянето ѝ от магьосничеството и мистиката е свързано с редица имена, като:

Хипократ фон Кос (от гръцкия остров Кос, роден 460 г. пр. н.е.) - гръцки лекар с изключителни заслуги, включително и за етичните аспекти на медицината, (популярен с “Хипократовата клетва” на лекарите).

Галенос фон Пергамон, род. 129 г. сл. н. е. в Пергамон, Мала Азия - римски лекар и писател от гръцки произход. Обхваща в стройна система патологията и диагностично-клиничното изкуство на Хипократ с анатомията и физиологията на Аристотел и на александрийските лекари. Неговите медицински принципи са господствували до средновековието. Останало е понятието “галеника” за обозначаване на технологията на лекарствените форми и оптимални дозировки.

Хилдегард фон Бинген, род. 1098 в манастира Рупертсберг край Бинген, Германия - написва природо-естествени книги, използвани като най-важни източници в ранното средновековие в Европа.

Парацелсус, род. 1493 в Айнзиделн, Германия - лекар, природо-изследовател и философ. В публикациите си се бори за коренна реформа в медицината. Изследва причините за заболяванията, въвежда химическото разбиране на процесите в организма. Известна е неговата прочута фраза: "Всички вещества са отрови и само дозата ги прави нетоксични или лекарства". Пример: солта в малки количества е жизнено важна за организма; взета продължително време в по-големи количества предизвиква хронична токсичност, изразяваща се в повишаване на кръвното налягане, докато доза от около 100 г е вече смъртоносна (остра токсичност).

Приготвянето на систематични лекарства в аптеките датира от 18 век. Първите тласъци на развитие на фармацевтичната промишленост са свързани с откриването на алкалоидите и превръщането на неорганично вещество (амониев цианат) в органично от Вьолер (първата синтеза на карбамид, 1828 г) - получават се многобройни чисти и висококачествени лекарствени субстанции. През 19 в. в Германия вече се развива и фармацевтичната наука.

Първите чисти химически медикаменти са за понижаване на температурата и успокояване на болката. По-късно става възможно използването на ваксини срещу холера, дифтерит, грип, коклюш, тетанус, бяс, тиф и др. Осъщественият синтез на витамини и хормони обуславя възможност за борба с рахита и диабета.

С помощта на бързо усвояваните авангардни техники и подходи, развитието на лекарствените средства през последните години се издигна на качествено ново ниво в отговор на предизвикателствата на глобалните усилия за подобряването на качеството и продължителността на живота

По-важните постижения в развитието на лекарствата:

- 1785 – Фитхеринг открива сърдечното действие на дигиталиса
- 1800 – Женер създава ваксина против едра шарка (първата ваксина!)
- 1805 – Зертюрнер получава морфин
- 1817 – въвеждане на алкалоидите в терапията
- 1842 – осъществена първата операция с етер (Лонг)
- 1876 - 1883 – Роберт Кох открива туберкулозния бацил и възбудителя на азиатската холера
- 1885 – Луи Пастьор въвежда ваксина против бяса
- 1890 – Емил Беринг открива токсините на дифтерит и тетанус

- 1899 – Хофман и Дресер (БАЙЕР) въвеждат Аспирин в терапията
- 1904 – Щолц осъществява първата синтеза на хормон (адреналин)
- 1910 – Пол Ерлих (ХЪОХСТ) въвежда Салварсан против сифилис
- 1916 – БАЙЕР въвежда Германин против сънната болест
- 1921 – Бантиг, Бест и Колип получават инсулин
- 1924-1930 – БАЙЕР въвежда Плазмохин и Атебрин като първи синтетични противомаларични средства
- 1928 – Флеминг открива Пеницилин
- 1929-1934 – Бутенант осъществява първи синтез на женски и мъжки хормони
- 1935 – Домак въвежда сулфонамидите (Пронтозил)
- 1941 – Чеин и Флори въвеждат пеницилин в терапията
- 1944 – Ваксман, Буги и Шатс откриват стрептомицин
- 1946-1952 – Домак (БАЙЕР) въвежда Тиаоацетон и Изониазид като първи туберкулостатици
- 1951 – Клайнзорге разработва първите орални антидиабетици
- 1952 – Дени и Деникер предлагат хлорпромазин като психоседативно средство
- 1955 – палучен Реверин като първи полусинтетичен антибиотик
- 1956 – Пинкус въвежда хормонални контрацептиви
- 1956 – предложен е Циклофосфамид като противораково средство
- 1961 – широкоспектърен антибиотик
- 1961 – въведен Цефалоспорини като широкоспектърен антибиотик
- 1961 – злощастната афера с Талидомид (Контерган), предизвикал уродства в Германия и Канада
- 1962 – въведен Верапамил като първи Са-антагонист
- 1963 – Блак и Ричард предлагат β -рецепторблокери като нов принцип за лечение на хипертония и ангина-пекторис
- 1966 – въведен Алопуринол за лечение на подагра
- 1966 – въведен Нифедипин с изразено действие върху коронарните и периферни съдове
- 1973 – въведен Клотримазол като широко спектърен антибиотик (особено антимикотичен)
- 1976 – въведен Цииметидин - H_2 -рецептор блокери за лечение на язви

- 1981 – въведен Каптоприл-Скуиб (САЩ) – антихипертензивен препарат
- 1983 – човешки инсулин чрез генна технология (ЕЛИ ЛИЛИ, САЩ)
- 1983 – Циклоспорин като имуно-стимулант
- 1983 – β -Интерферон за Херпес цостер
- 1985 – α -Интерферон за Херпес-инфекции на очите
- 1985 – осъществена първата тотална синтеза на монобактамен антибиотик (Ацтреонам)
- 1985 – създаден първият човешки растежен хормон чрез генно инженерство
- 1987 – предложен Ретровир за борба със СПИН
- 1987 – въведен Прозак (ЛИЛИ) - антидепресант
- 1998 – въведен Виагра като сексуален стимулант
- 1999 – създадена ваксина против малария
- 1999 – Целебрекс и Виокс като нестероидни противовъзпалителни средства
- 2000 – Въведени 35 нови терапевтици, между които Алмотриптан (против мигрена), Бетотастин и Раматробан (антиалергични), Золендронат (при хиперкалцемия), Ципразидон (невролептичен), Бексаротен и Екземестан (противоракови), Дексметометидин (седативен), Дофетилидин (антиаритмичен), Досмалфат (противоязвен), Еквален натрий (противоязвен), Левобупивакаин (локален анестетик), Левосимендан (сърдечен)
- 2001 – Въведени 25 нови терапевтици, между които Алемтузумаб (противораков), Биматопрол (при глаукома), Босентан (антихипертензивен), Деслоратадин и Левоцетиризин (антихистаминови), Едарамон (невропротектор), Елетриптан (против мигрена), Пероспирон (невролептичен), Валганцикложвир (антивирусен).

КЛАСИЧЕСКИ И СЪВРЕМЕННИ ПОДХОДИ ПРИ РАЗРАБОТВАНЕТО НА НОВИ ЛЕКАРСТВЕНИ СРЕДСТВА

Проектирането и разработването на нови лекарствени средства е трябвало да измине дълъг път на еволюционно развитие докато експлодира в съвременните авангардни подходи. Първите стъпки на изследователите били движени от интуиция, усърдие и до голяма степен късмет. Те са били вдъхновявани от народната медицина, от изпитването на активни извлекци от различни природни продукти, от някои случайни наблюдения и пр. Примерно, Паул Ерлих констатира, че някои багрила оцветяват селективно определени тъкани и тръгва да търси неуморно своя “вълшебен куршум”, като синтезира (заедно с японеца Хата) стотици багрила с надеждата да го намери именно между тях, способен селективно да убива патогенните микроби. Все пак той е имал щастието да го открие в лицето на Салварсан, първия ефикасен препарат против сифилис.

Постепенно проектирането на нови лекарства се усъвършенствува и се преплита все повече с текущите върхови постижения на медицина, биология, физиология, фармакология, органичен синтез, математика, използването на физични методи за инструментален анализ на органични съединения и пр. Хвърля се светлина върху редица механизми на биологичното действие, дешифрират се и се възпроизвеждат активни природни продукти, възниква и се развива като самостоятелна наука QSAR. Доминиращ подход в лекарствения дизайн става генерирането на множество нови структури на база структурна аналогия с вече известни средства и подлагането им на масиран токсикологичен и фармакологичен скрининг и следващо фокусиране върху оказалите се най-активни продукти. Осъзнава се необходимостта от целенасочено търсене и в трите аспекта на биологичното действие:

- структурите на подбрани съединения се модулират с цел постигане на *по-ефективно взаимодействие с крайните мишени*, отговорни за възникването на биологичния ефект (*фармакодинамична стратегия*)
- използват се целесъобразни модификации на молекулите за подобряване на *фармакокинетичното им поведение* при

транспорта и резорбцията в организма, усъвършенствува се метаболизма, детоксикацията и елиминирането;

- оптимизират се различни *форми на приложение* на проектираното ново средство.

Всеки от тези три подхода е интегриран в една или друга степен както в *класическия*, така и в *съвременния* лекарствен дизайн.

В общи щрихи *класическия* (наричан още “конвенционален”) дизайн може да бъде обобщен така:

Голям набор потенциални носители на някаква желана биологична активност се селектира след целева “инвентаризация” на известните природни или синтетични активни продукти. Групата се обогатява чрез синтезирането и включването на нови структурни аналози и всички заедно се подлагат на фармакологично тестване (“скрининг”) под формата на чисти индивидуални съединения с надеждата да се открият нови водещи молекули със силно изразен ефект. Те се подлагат на оптимизация чрез рандомизирано вариране на структурите до многобройни нови производни, които също се подлагат на скрининг. Въпреки, че този процес в една или друга степен може да се подпомага от QSAR-методологията, до голяма степен той остава произволен.

Разработването на едно ново лекарствено средство от първите му синтетични стъпки до предаването му в ръцете на лекари, аптекари и пациенти като готов регистриран медикамент продължава около 12 години. През този период се извършват повече от 800 различни дейности, които могат да се обобщят в две фази: *пред-клинична и клинична*.

Основните етапи на реализация на тази базова класическата методология могат да бъдат систематизирани както следва:

Пред-клиничната фаза:

1. Формулиране на изследователските цели и концепции

Особено съществена като изходно начало е селекцията на базовия набор от структури: извършва се на база литературни и патентни проучвания, засягащи свойствата и поведението в организма на известни природни продукти (от растителен, животински и микробиален произход, както и телесни хормони и невротрансмитори); известни лекарствени средства, техни несъвършенства (с цел избягване) или техни интересни странични ефекти (с цел фокусиране върху тях), механизъм на действие; използват се и различни QSAR съображения. Следва да се отбележи относително оскъдната доскоро информация за взаимодействията с биологичните мишени, примерно рецептори, ензими

и др. протеини. На тази основа се планират синтетичните стратегии и адекватни аналитични техники за техния контрол.

2. Синтез на активни субстанции

Двете дейности продължават общо около 1-2 години и са фокусирани средно върху 12 000 – 15000 субстанции.

Пред-клинични изпитания:

3. Фармакологичен/биохимичен скрининг

Биологичният ефект се изпитва както върху подходящи *ин витро*-модели върху “не-болезнена материя” и клетъчни култури, така и *ин vivo* върху опитни животни.

При положителни резултати се пристъпва към *заявка на патент*. Времето, в което фирмата може да организира и осъществи своята печеливша дейност свързана с разработването и комерсиализирането на новото лекарство по принцип изтича заедно с изтича-нето на срока на действие на патента. След този момент лекарството може да бъде възпроизвеждано от други фирми на вече конкурентна цена.

Въз основа на получените от скрининга резултати се прави подбор на най-перспективните 20 - 30 структури, с които продължават следващите изследвания, а останалите отпадат.

4. Пред-клиника I

Етапът включва:

- определяне на остра токсичност
- задълбочена фармакология методи за анализ на активните субстанции
- стабилност при съхранение

Като резултат от тези изпитания броят на водещите структури се ограничава до около 18.

5. Пред-клиника II

При този цикъл от изпитания се изследват фармако-динамичните, фармакокинетичните и токсикологичните характеристики на субстанциите.

Фармакодинамика изучава влиянието на веществото върху организма, като фокусира върху специфичните взаимодействия с биологичната мишена, отговорни за наблюдавания ефект.

Фармакокинетиката изследва влиянието на организма върху въведеното в него вещество в следните направления, получили популярност като “ADME”: Абсорбция (резорбция след приемане), Дистрибуция (разпределение в организма), Метаболизъм (био-

разграждане, био-трансформация в организма) и Екскреция (елиминирание, отделяне на активното вещество и/или неговите метаболити от организма).

Токсикологията освидетелствува сигурността и безвредността на създаваното лекарство.

В крайна сметка етапът *Пред-клинични изпитания* II приключва за около 3-4 години, а броят на изследваните по-нататък вещества се редуцира до 12.

6. Клинична фаза на изпитанията

Клиничните изпитания се извършват върху хора и обикновено обхващат 3 фази: Клиника I, II и III.

6.1. **Клиника I** се извършва върху здрави доброволци, като преди всичко се изследва поносимостта на тестваните субстанции. Особено отговорен момент е изборът на дозата, която при добра поносимост постепенно се увеличава.

След приключването на този етап броят на вещества с които изследванията продължават се свежда до 10.

6.2. При **Клиника II** се изследва за първи път терапевтичният ефект върху пациенти, като е необходимо тяхното съгласие. Кръгът на пациентите е ограничен до 200 - 400, а продължителността на изследването - до 4 - 6 седмици.

След приключването на този етап броят на вещества с които изследванията продължават се свежда до 5.

6.3. **Клиника III** представлява голямо мащабно изследване провеждано в повече на брой центрове за окончателно установяване на терапевтичния профил. Необходимо е изследванията за хронична токсичност върху опитни животни да са приключили успешно. Броят на пациентите и продължителността на изпитанията се повишават.

Клиничните изпитания продължават общо около 5-6 години. Клиника I се извършва върху около 10 субстанции, от които в Клиника II продължават 5, Клиника II изследва 2 субстанции и като краен резултат от този етап се излъчва един препарат.

7. Регистрация, внедряване и производство; продължително наблюдение

Въз основа на всички направени изпитания Производителят решава дали да заяви искане за регистрация на новия препарат. Предпоставки за това са документите отразяващи благоприятно резултатите от пълните изпитания.

Процесът на регистрация и внедряване продължава около 1-2 години и се отнася за една единствена субстанция. Процедурата е подчинена на местното законодателство на всяка държава, съгласно което се извършват и редица допълнителни медико-биологични изпитания.

Като подготовка на внедряването се извършва **маркетинг**.

Паралелно се подготвя обширен информационен материал за следващата “Фаза IV”.

8. Фаза IV

Извършва се след приключването на клиничните изпитания и регистрацията. Включва изпитания на бъдещия препарат в специални закодирани опаковки, изпращани на лекари. Доуточняват се формите, променят се евентуално дозировките, кръгът на индикациите и пр.

От съвременна гледна точка *конвенционалният подход* се преценява вече като скъп, твърде продължителен и неефективен. Той не е бил в състояние да удовлетвори редица нараснали терапевтични нужди от безопасни и ефикасни медикаменти, примерно за лечението на рака, болестта на Алцхаймър, сърдечните заболявания, спин, туберкулоза, диабет и пр. Необходимостта от решение на тези и редица други проблеми на качествено ново ниво отправи дръзки предизви-кателства към създаването на принципно нови концепции, стратегии и технологии, изградени върху върховите постижения на преплетените с дизайна на биологично-активните вещества научни области. Това мобилизира усилията на елитните изследователи и скоро станахме свидетели на *верига от научни революции*, предлагащи впечатляващи качествено нови решения в различни ключови етапи на дизайна:

1. Възникна и бързо се разви подпомогнатата и от роботиката *Комбинаторната химия*, ориентирана към синтеза на многобройни и разнообразни структури. С помощта на този подход едновременно и планирано се синтезират множество съединения (групиран като “комбинаторни библиотеки”), като за целта се използват нови специфични техники за паралелна химическа трансформация. Те могат да бъдат реализирани както върху твърда фаза, така и в разтвори. Съгласно преследваните цели, една библиотека може да се състои от няколко до хиляди или дори милиони съединения, фокусирани към по-тясно или по-широко химическо многообразие. С усвояването на комбинаторните техники драстично се повиши броя на изходните структури, подлагани

на скрининг за излъчване на потенциалните активни субстанции

2. Развитието на *най-нови приложения на флуоресцентните, мас-спектроскопските, ЯМР и др. техники* създадоха предпоставка за революция в биологичния скрининг. Намереното ново решение се основава вече не на класическите скъпи и бавни фармакологични модели, а на използването в микро-машаб на чисто физични методи за прогнозиране ефективността на свързване на тестваното съединение с протеина-мишена. Така се роди и утвърди *Високопроизводителния скрининг* (HTS), позволяващ едновременно тестване на 96 до 384 съединения и особено *УлтраВисокопроизводителния скрининг* (uHTS), с който стана възможно намаляването на обема на пробите до порядъка на нанолитри, броят на едновременно тестваните съединения нарасна до 1536, като за 24 часа могат да се изпитат до 100000! Тези постижения от своя страна отправиха нови предизвикателства към развитието и усъвършенстването на комбинаторната химия като генератор на огромни масиви от разнообразни структури.
3. *Геномиката* дешифрира човешкия геном и генома на редица други ключови организми и предложи редица нови протеини като ефективни мишени за биологични взаимодействия
4. *Протеомиката* стимулира лекарствения дизайн, базиран върху новите мишени, като проникна дълбоко в ролята на протеините и гените за биологичните и болестните процеси.
5. *Биоинформатиката* е нова наука, алегорично представяна като “сватба” между геномиката и компютърните информационни технологии. Тя възниква като естествена необходимост от сортирането и интерпретирането на океана от генерираните от геномиката данни в посока на изясняване на протеиновата структура, ролята му и корелацията му с гените. Значението на биоинформатиката за съвременния лекарствен дизайн бързо се оцени и вече е до голяма степен се счита за определящо цялостния мениджмънт на този процес.
6. Бурно развиващата се компютърна ера пряко се включи в дизайна на биологично активни продукти. Освен с биоинформатиката, *компютърните подходи* се преплетоха и с всяка друга от изброените научни области и ги въоръжиха с постиженията на молекулното моделиране, изкуствения

интелект, усъвършенствването на QSAR, експресната математическа обработка, манипулирането на огромни бази данни и пр.

7. Възникна и се разви *виртуалният скрининг* на огромни масиви от реални и хипотетични молекулни структури. Неговите решения дефинират определен кръг от съединения с очаквана висока предварително зададена биологична активност, които да бъдат използвани като надеждна стартова база за следващите изследвания.

На тази качествено нова платформа всички елитни фармацевтични фирми преустроиха своите инфраструктури, приоритети и стратегии и се ориентираха към нов тип лекарствен дизайн. В основата му стои осъвременената концепция за взаимодействие между лекарство и мишена (обикновено протеин): да се потърси възможност за предварително идентифициране на протеина, отговорен за дадена актуална терапевтична необходимост и в съответствие със свойствата на мишената да се проектира структурата на *идеалната* лигандна молекула. Реалното изпълнение на подхода включва пълна мобилизация на върховите постижения на всички сродни научни и технически области и интегрирането им в дизайна на възможно най-добрата лекарствена молекула за всяка конкретна необходимост.

Същевременно този подход се интегрира своевременно и с принципите за оптимално фармакокинетично поведение на лекарствената молекула. В излъчваните в резултат на трудоемка и скъпа комплексна дейност водещи структури (“лидери”) са инвестирани огромни ресурси от време и средства и тяхното отпадане в заключителната фаза на разработване поради неблагоприятна фармакокинетика ще бъде свързано с големи загуби.

Следва да се отбележат два принципно различни подхода в съвременния лекарствен дизайн, използвани особено при оптимизирането на лидерите:

1. Дизайн, базиран върху познанията относно строежа и свойствата на рецептора (протеина); приложим е, когато съществува такава информация, преди всичко от рентгено-структурна кристалография на кристални протеини.

Стратегията в проектирането на нови лекарства, която използва информация за биологичната мишена върху която действа активната (“лигандната”) молекула, е известна като ***Рационален лекарствен дизайн*** (англ.: ***Rational Drug Design, RDD***). Често той използва компютърно моделиране на лиганда и неговите рецептори с цел

дешифриране на свойствата на свързването с протеина. Компютърните методи могат да се използват в две направления:

I) оптимизиране на фармакологичния профил на известни био-агенти и планиране на синтезите в посока на по-прогресивни продукти

II) въз основа на натрупана изобилна информация за възможни протеинови мишени и тяхната биохимична роля в клетката могат да бъдат разработени съвършено нови терапевтични концепции.

Други техники използвани в случая са известните QSAR и CoMFA (англ.: Comparative Molecule Field Analysis). **RDD** се преплита и почти припокрива със **структурно-базирания дизайн** (Structure-based drug design).

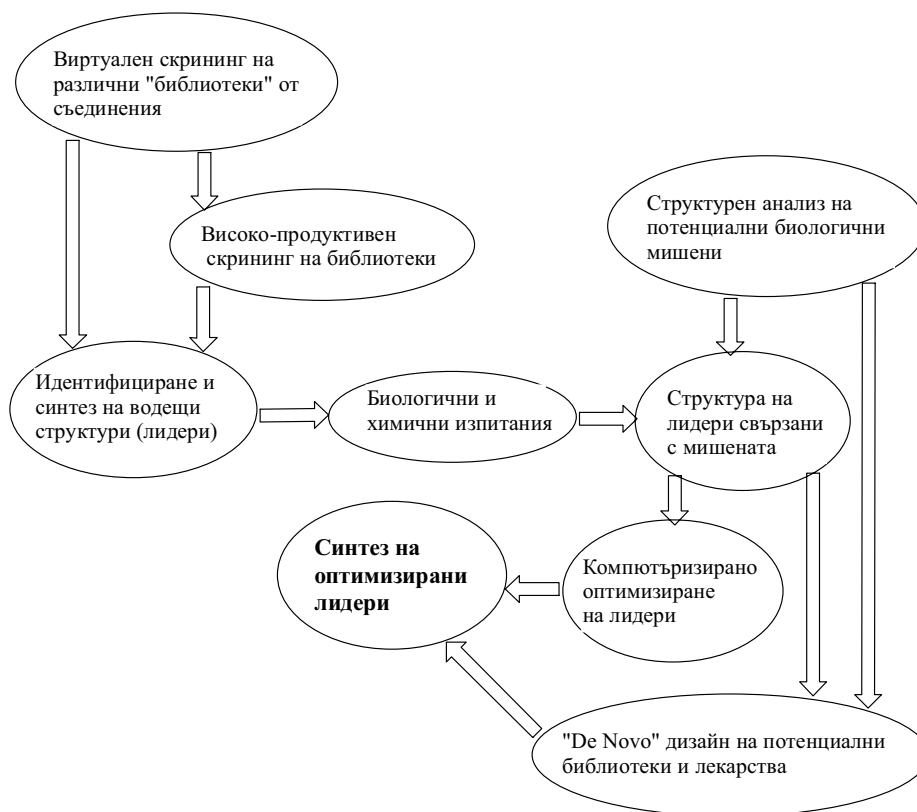
2. Дизайн, базиран върху усъвършенстването на лиганди, способни да се свързват с даден рецептор (когато липсва точна информация за структурата на протеина-мишена). При планирането на стартовата група от съединения се търси структурна аналогия с известни лекарствени средства, като се разчита на постигането на *биоизостеризъм* (сходен биологичен ефект между структурни аналози). Сполучливото идентифициране на отговорния за действието фармакофор е благоприятна предпоставка за успешното проектиране на новото усъвършенствувано лекарство от същата група.

В тази връзка **De Novo дизайн** представлява постепенно конструиране на молекулата на лиганда из основи по такъв начин, че да съответствува на пространството и центровете на протеина, с които взаимодейства. (когато този модел на взаимодействие е известен).

Останалите концепции, принципи и процедури (примерно при Клиника I, II и III, Фаза IV, регистрация и пр.) са до голяма степен общи за класиката и съвременното.

Вече излязоха на пазара и първите творения на новия тип лекарствен дизайн, а редица препарати се намират в заключителна клинична фаза на изпитания.

Целият подход, обединяващ различните елементи на съвременния дизайн на БАВ и взаимната им връзка може да следва различни модели, вариант от които е илюстриран по-долу:



От момента на идентифициране с помощта на различни принципи на “хитове” и “лидери”, пътищата на съвременните и класическиите подходи на лекарствен дизайн се доближават и събират докато в крайна сметка се излъчи новото лекарство. Очакванията от вече действащите нови подходи е съкращаване на пълния цикъл от лабораторията до фармацевтичния пазар от 10-15 години на 6-9, като крупните фирми се надяват да реализират по 2-3 нови лекарствени средства годишно.

Вижда се, че съвременният лекарствен дизайн не отрече класическия, а го интегрира, издигна го на по-високо научно ниво и го интензифицира. По този начин се осигури приемственост на всички класически постижения, рационални принципи и подходи, които продължават да са актуални и намират своята съвременна реализация. Именно с тяхната помощ са разработени и преобладаващата част от използваните днес най-разнообразни и ефикасни лекарствени средства, разглеждани в настоящия курс.