



# ***Стереохимические основы создания лекарственных средств***

---

**А.А. Спасов, В.А. Косолапов**

**ВолГМУ**

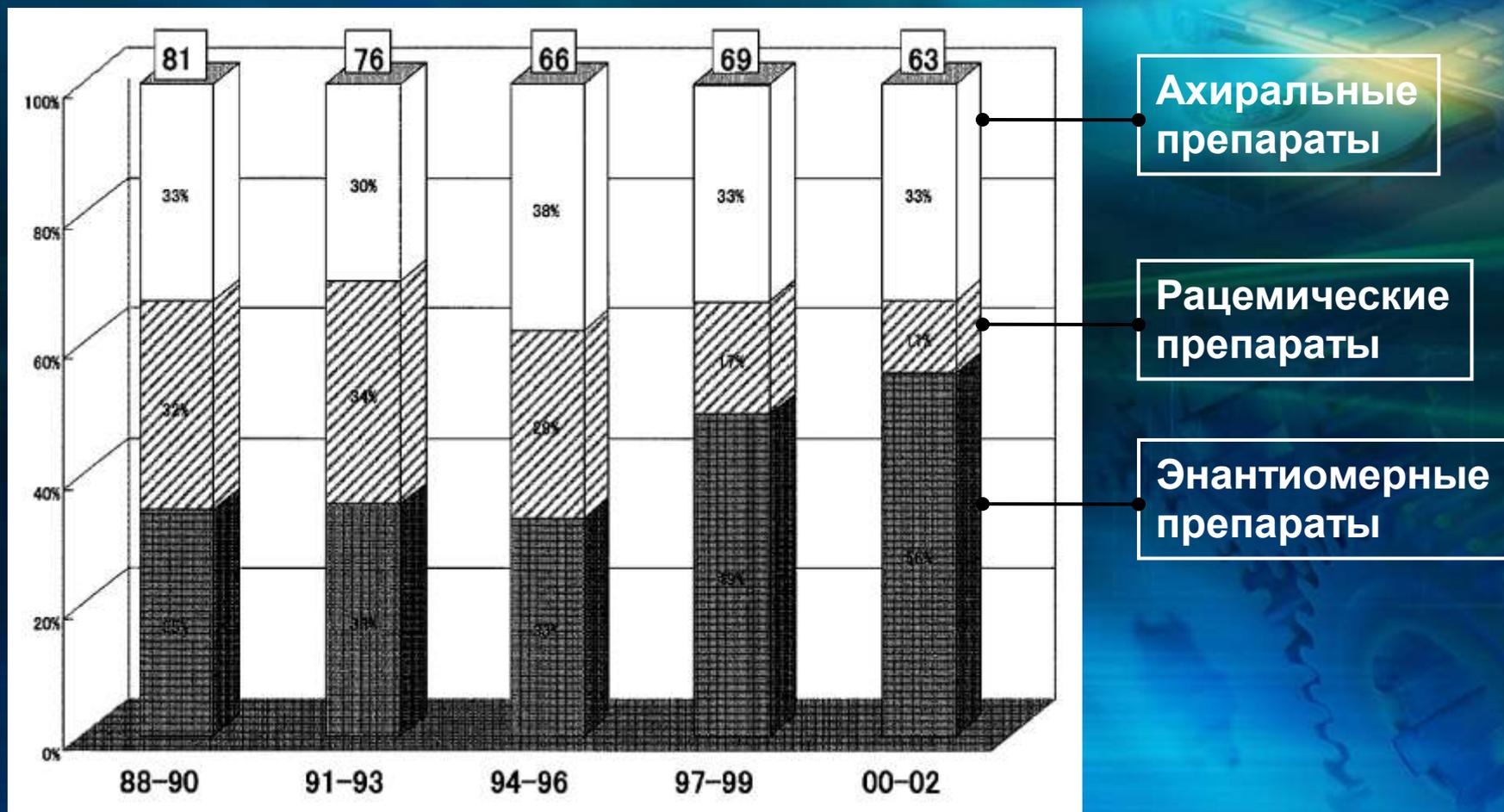
# Стереохимия

- Отрасль химии, исследующая пространственное строение молекул и его влияние на физические и химические свойства веществ

# Фундаментальные открытия в области стереохимии

- Открытие оптической активности (Ж. Био, 1815)
- Первое разделение стереоизомеров (Л. Пастер, 1848)
- Теория тетраэдрического строения атома углерода (Я. Вант-Гофф, Ж. Ле Бель, 1874)
- Первый асимметрический синтез (В. Марквальд, 1904)
- Исследование стереохимии реакций (Э. Хьюз, К. Ингольд, В. Прелог, 1930-1950-е годы)
- Ведение понятия хиральности; создание R-S-номенклатуры (Р. Кан, К. Ингольд, В. Прелог, 1966)
- Развитие конформационного анализа (О. Хассель, Д. Бартон, Нобелевская премия 1969)
- Разработка методов стереоселективного синтеза (В. Прелог, Дж. Корнфорт, Нобелевская премия 1975)
- Создание хиральных катализаторов (У. Ноулес, Б. Шарплесс, Р. Нойори, Нобелевская премия 2001)

# Динамика регистрации стереоселективных средств



Япония, 1988 – 2002 гг.

# Термины стереофармакологии

- **Хиральность** - свойство объекта (молекулы) быть несовместимым со своим отображением в идеально плоском зеркале
- **Стереоизомерия** (стереохимическая, пространственная изомерия) – возникает в результате различий в стереохимической конфигурации молекул; соответствующие изомеры называются **стереоизомерами**
- **Энантиомер** - зеркальный стереоизомер; элементом хиральности в этом случае является центр (как правило, асимметрический атом углерода)
  - **Эвтомер** – биоактивный энантиомер или энантиомер с повышенной фармакологической активностью
  - **Дистомер** – неактивный энантиомер
- **Рацемат** – эквимольная смесь двух энантиомеров
- **Энантиоселективность** – процесс, при котором один энантиомер экспрессируется исключительно или преимущественно через другой
- **Диастереоизомеры** – стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга
- **Хиральная инверсия** – явление, когда некоторые энантиомеры могут переходить из одной энантиомерной конфигурации в другую

# Методы разделения стереоизомеров

- Отбор кристаллов
- Самопроизвольная кристаллизация
- Использование оптически активных растворителей
- Разделение через диастереомеры
- Адсорбционное (хроматографическое) разделение
- Биохимическое расщепление
- Асимметрический синтез

# Возможные причины стереофармакологических различий биологически активных веществ



# Типы стереоизомерии

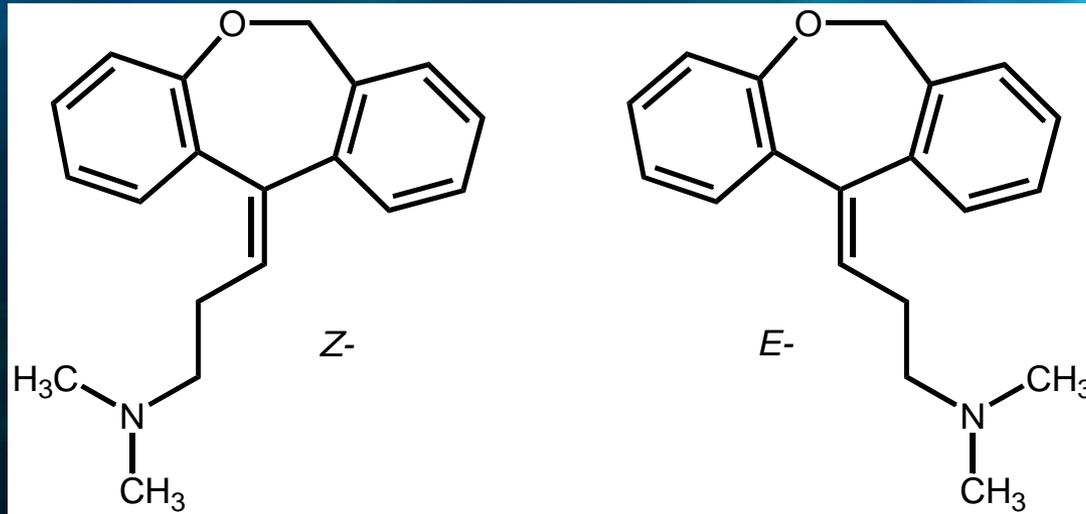
- Геометрическая (цис-транс)
- Конформационная
- Центральная (оптическая)
- Аксиальная
- Планарная
- Спиральная
- Топологическая

# Основные задачи, решаемые при создании стереоселективных средств

- Повышение эффективности
- Снижение токсичности
- «Обновление» патента

# Стереои́зомерия лекарственных средств

## Геометрическая (цис-транс)



**Z-Доксепин - эптомер**

**E-Доксепин - дистомер**

## Конформационная



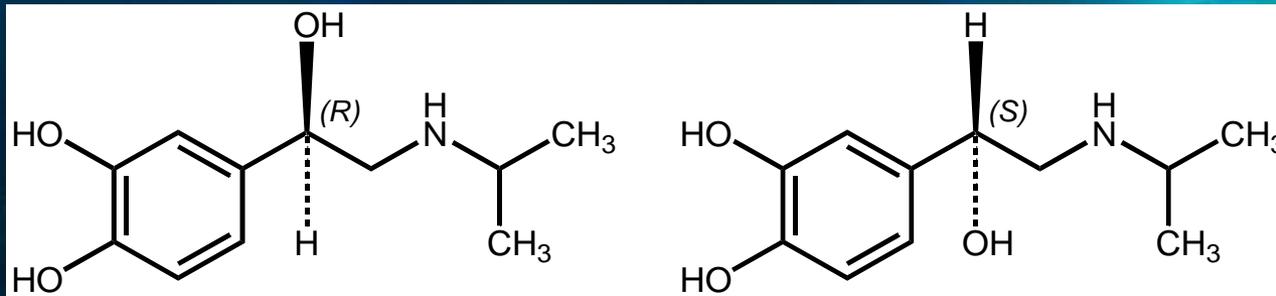
**Тип андростана  
(Стеро́лы)**

**Тип тестана  
(Желчные кислоты)**

**Стероиды**

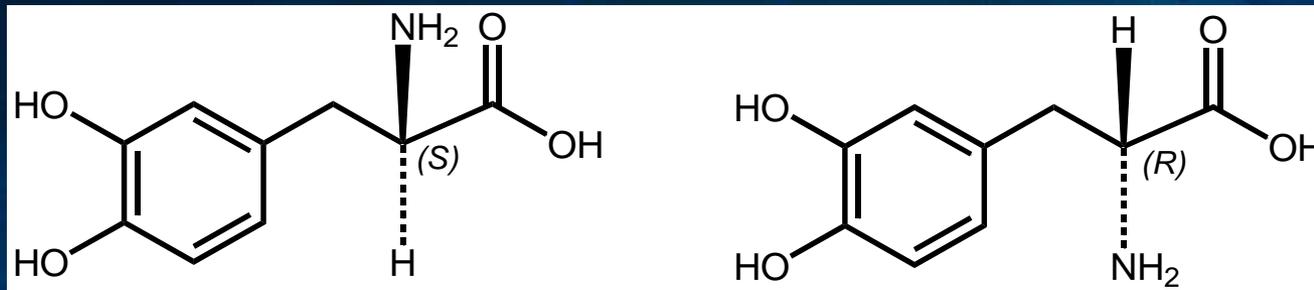
# Стереоизомерия лекарственных средств

## Оптическая Энантиомеры



**(R(D))-Изадрин Эвтомер**  
Активнее в 1600 раз

**(S(L))-Изадрин Дистомер**

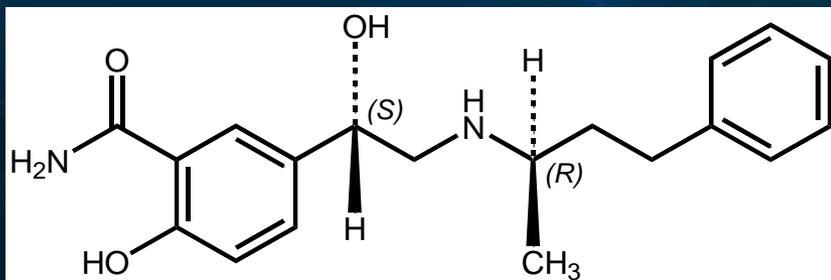


**S(L)-ДОФА (Леводопа) - активен**

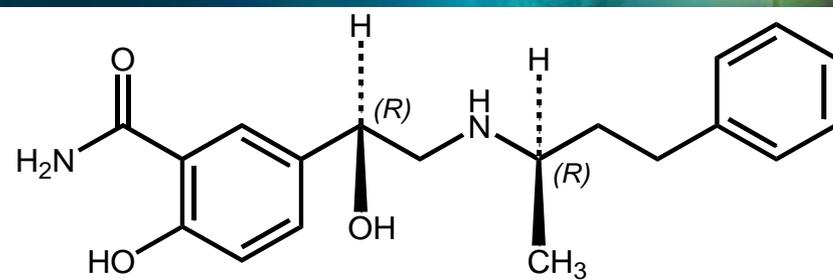
**R(D)-ДОФА - токсичен**

# Стереизомерия лекарственных средств

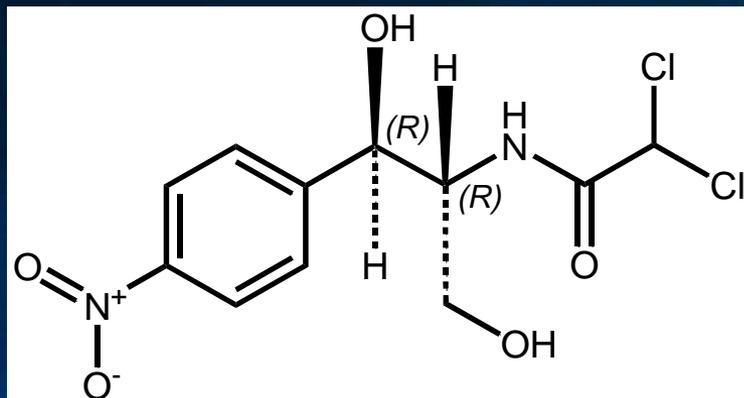
## Оптическая Диастереомеры



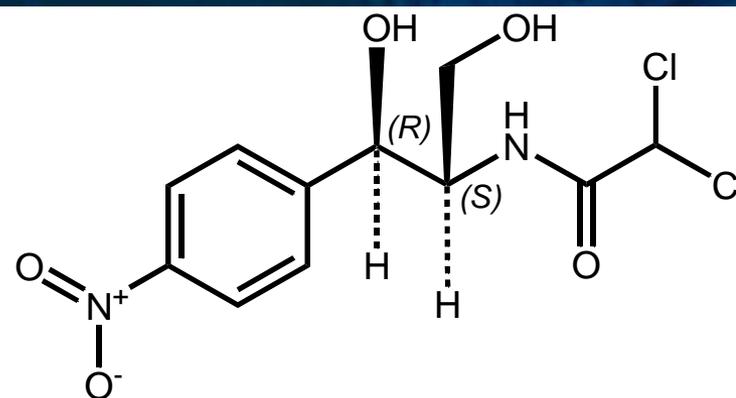
*S,R*-Лабеталол



*R,R*-Лабеталол (Дилевалол)

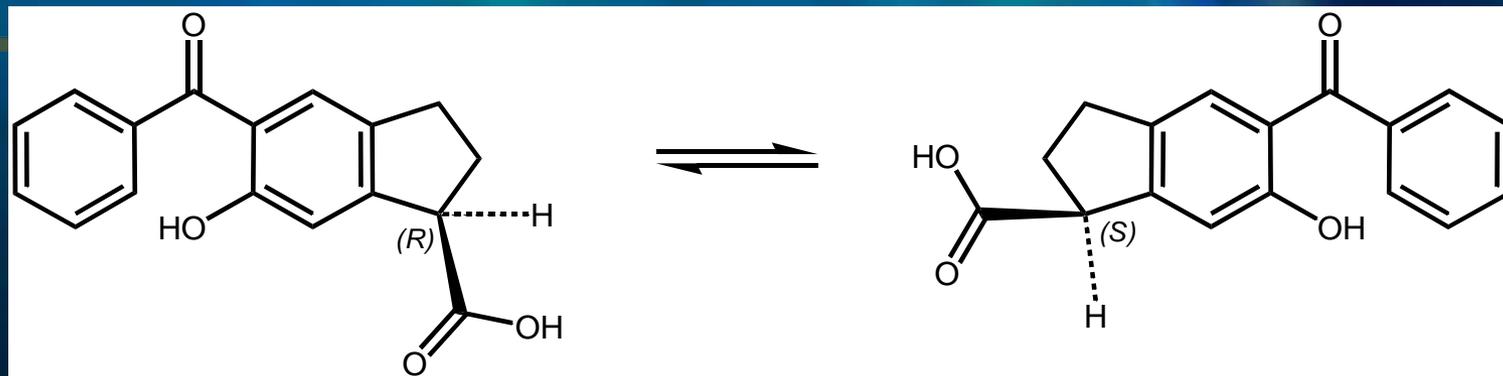


*R,R*-Левомецетин - активен

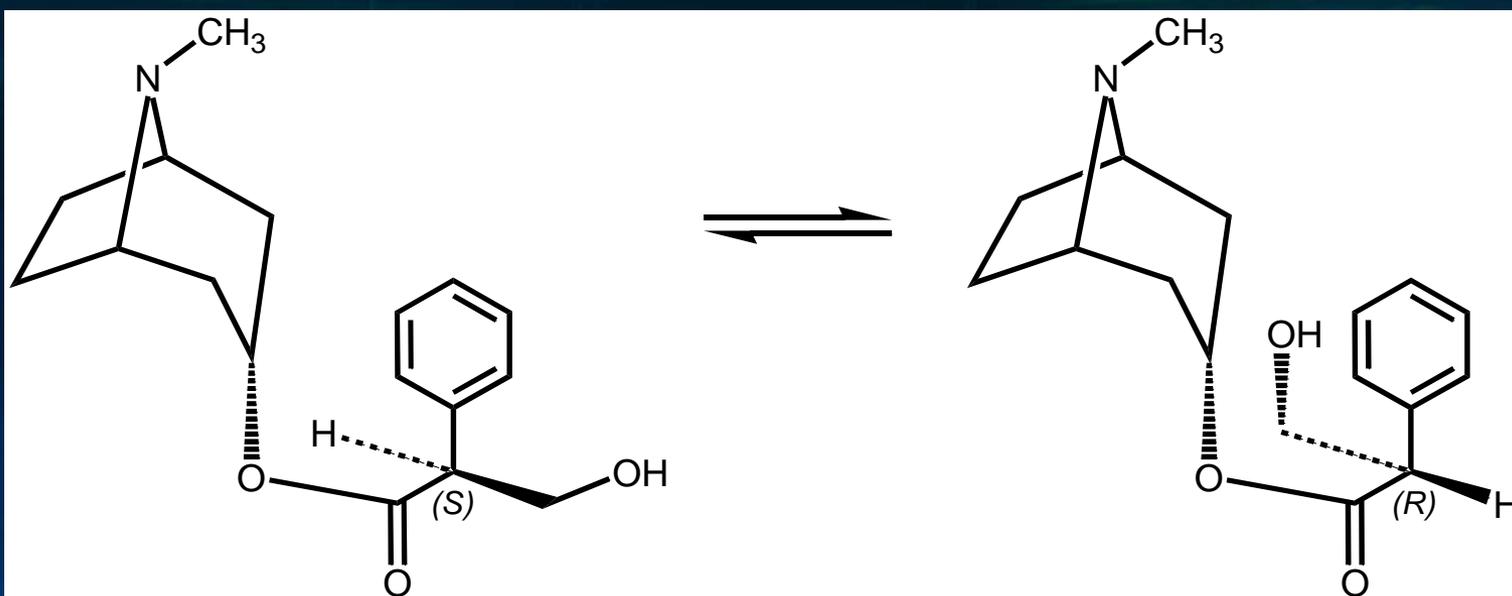


*R,S*-Левомецетин - неактивен

# Хиральная инверсия



**Оксинданак**

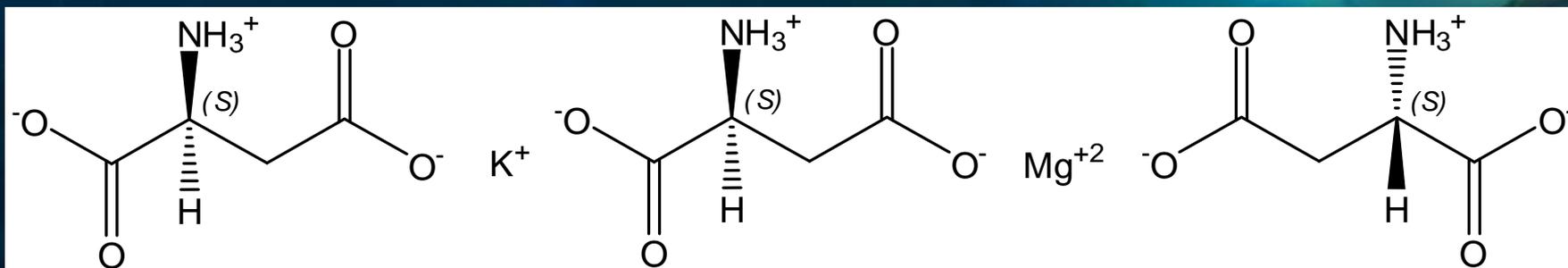


**L-(-)-Гиосциамин**

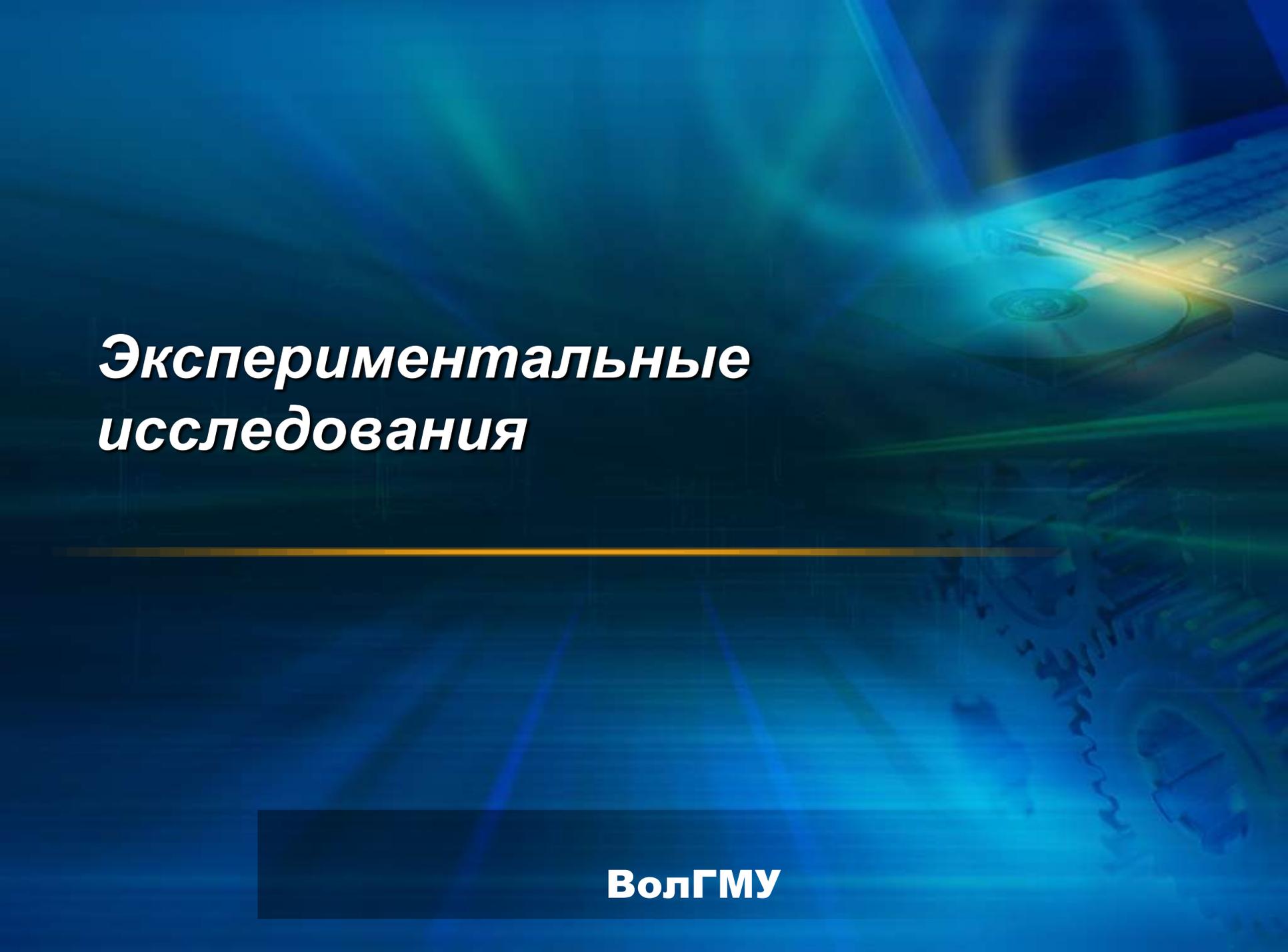
**Атропин**

**D-(+)-Гиосциамин**

# Аспаркам-L



калия, магния L-аспарагинат

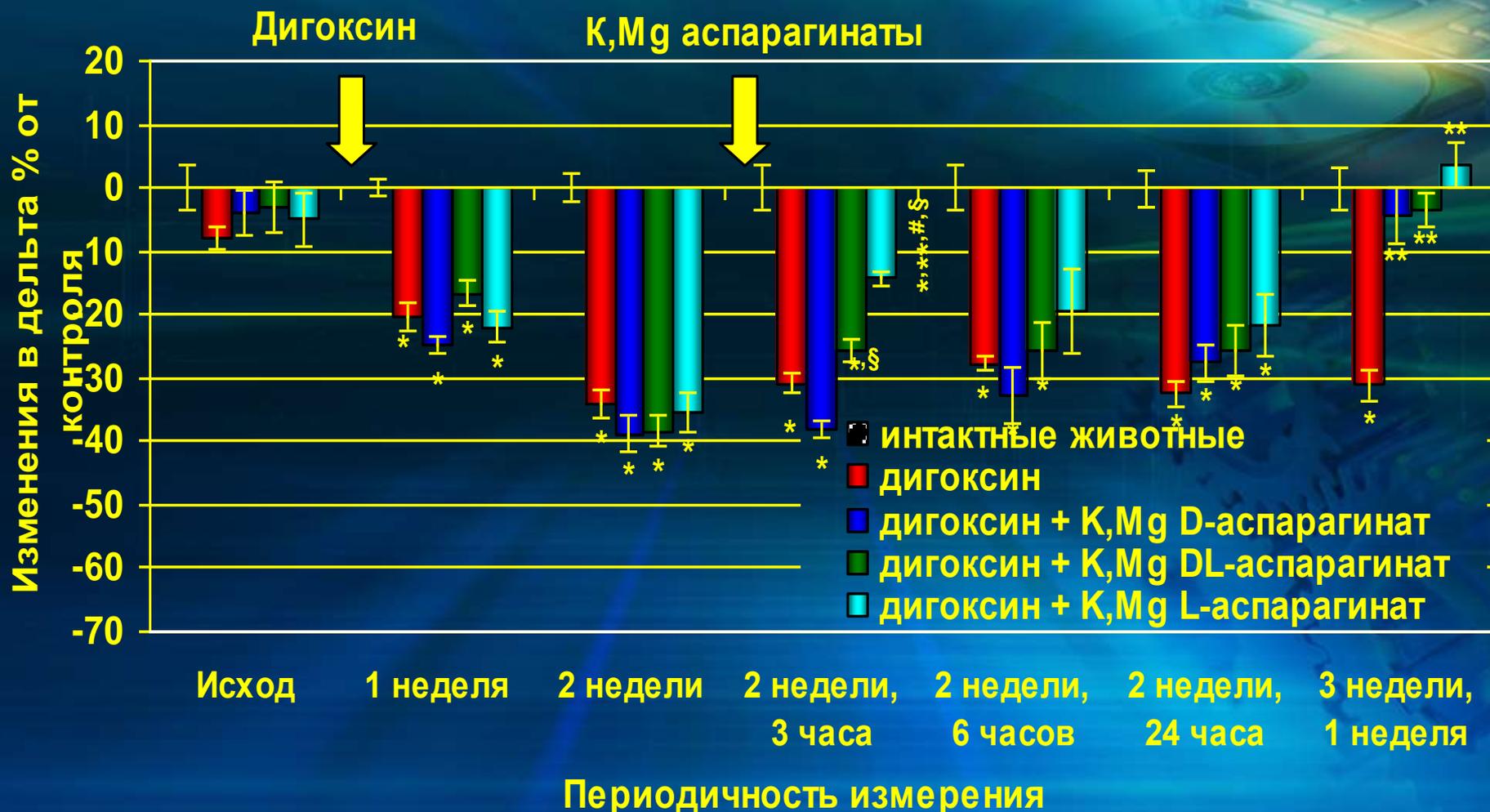


# *Экспериментальные исследования*

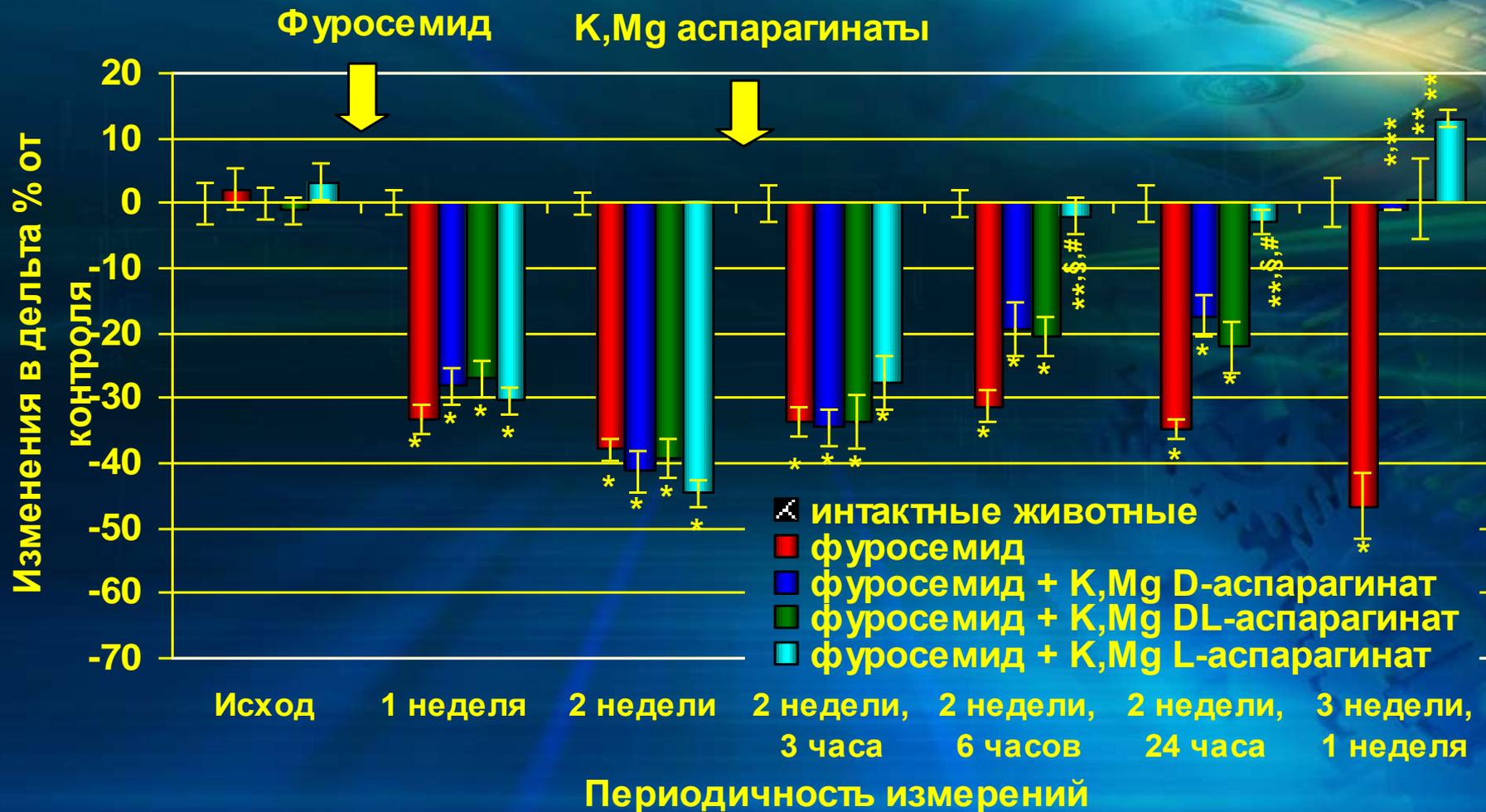
---

**ВолГМУ**

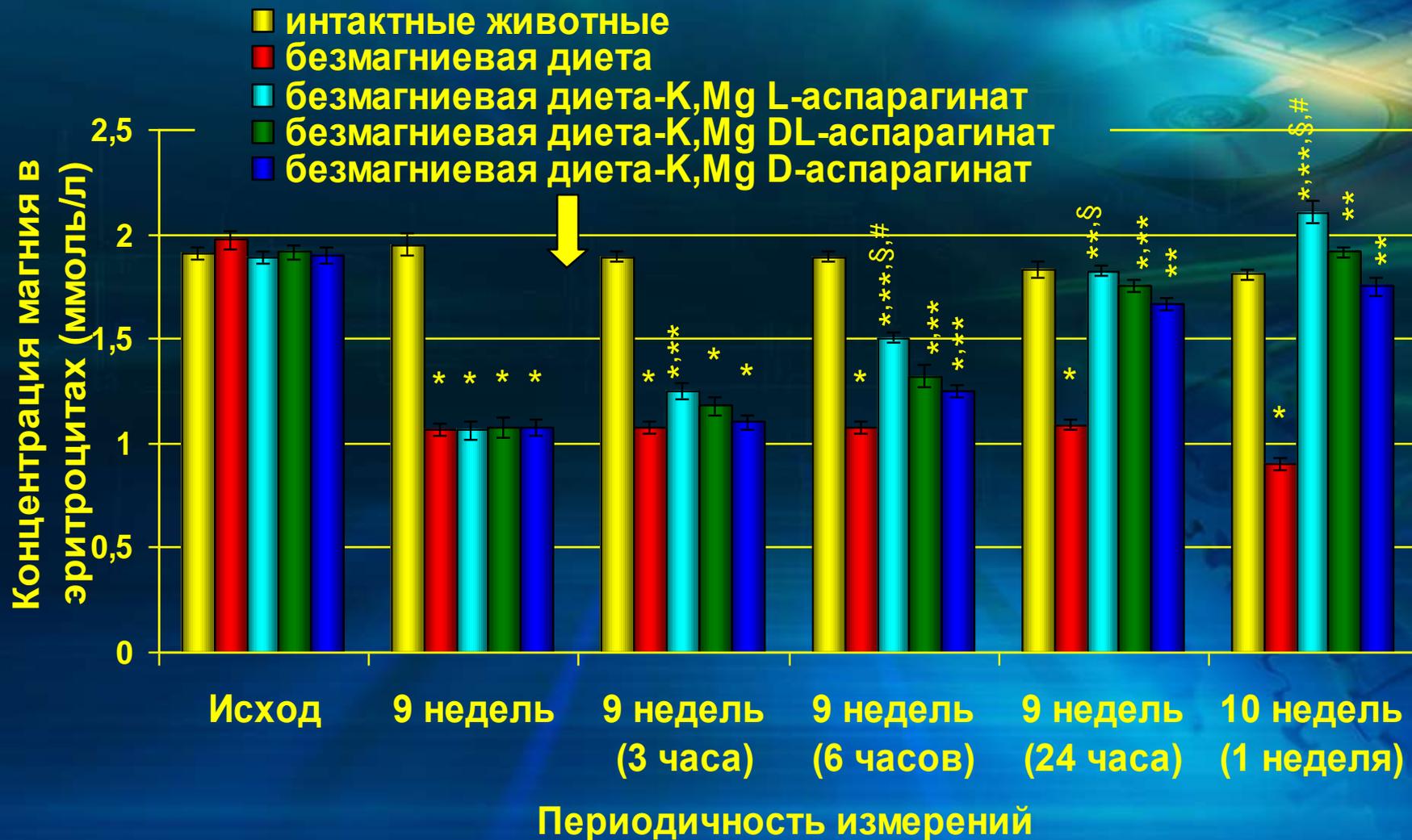
# Влияние калий магниевых солей L-, D- и DL-стереоизомеров аспарагиновой кислоты (100 мг/кг) на изменение содержания магния в эритроцитах при двухнедельной интоксикации дигоксином



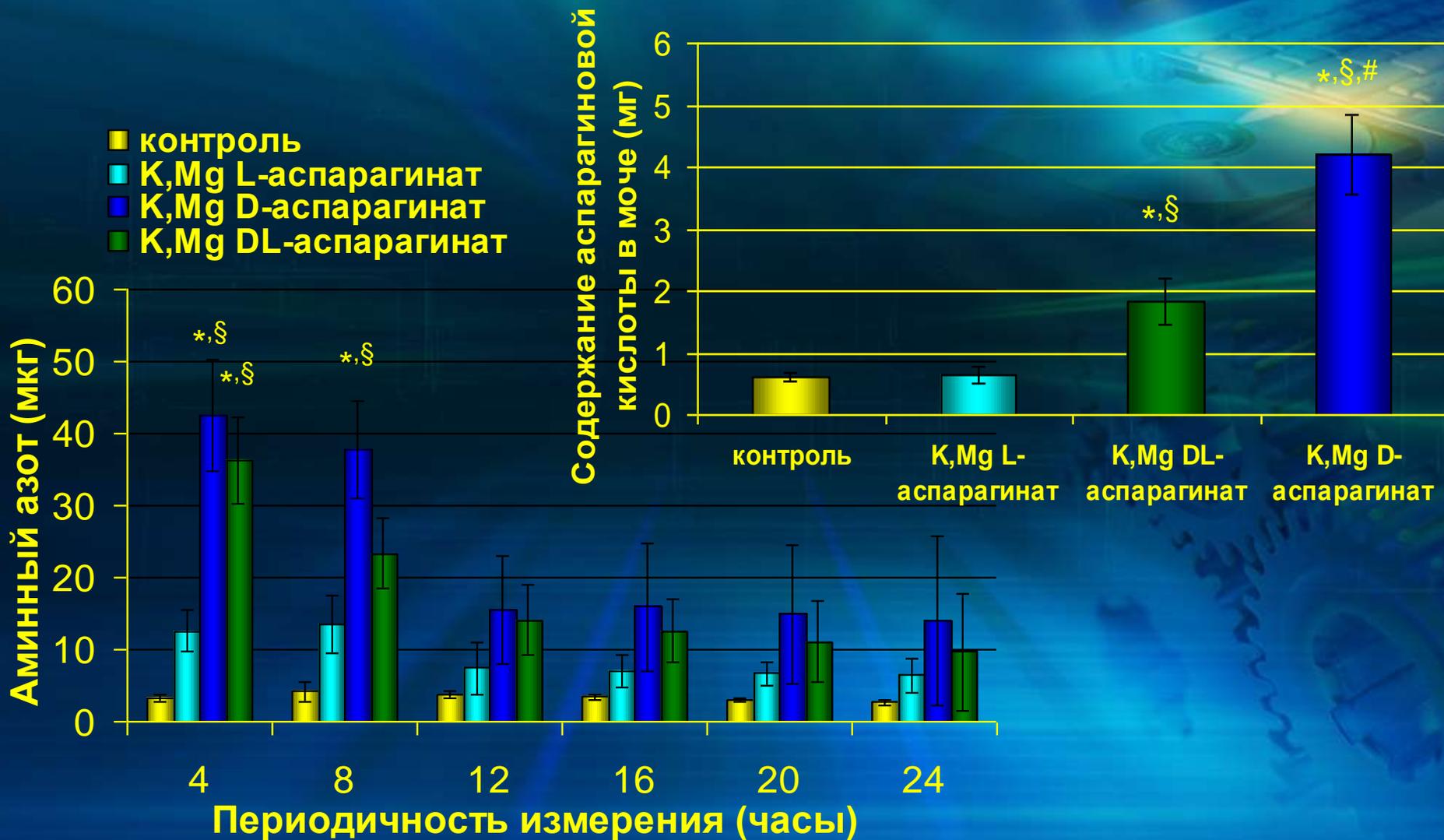
# Влияние калий магниевых солей L-, D- и DL-стереоизомеров аспарагиновой кислоты (100 мг/кг) на изменение содержания магния в эритроцитах при двухнедельной интоксикации фуросемидом



# Влияние калий магниевых солей L-, D- и DL-стереоизомеров аспарагиновой кислоты (100 мг/кг) на изменение содержания магния в эритроцитах при алиментарной гипомagneзиемии



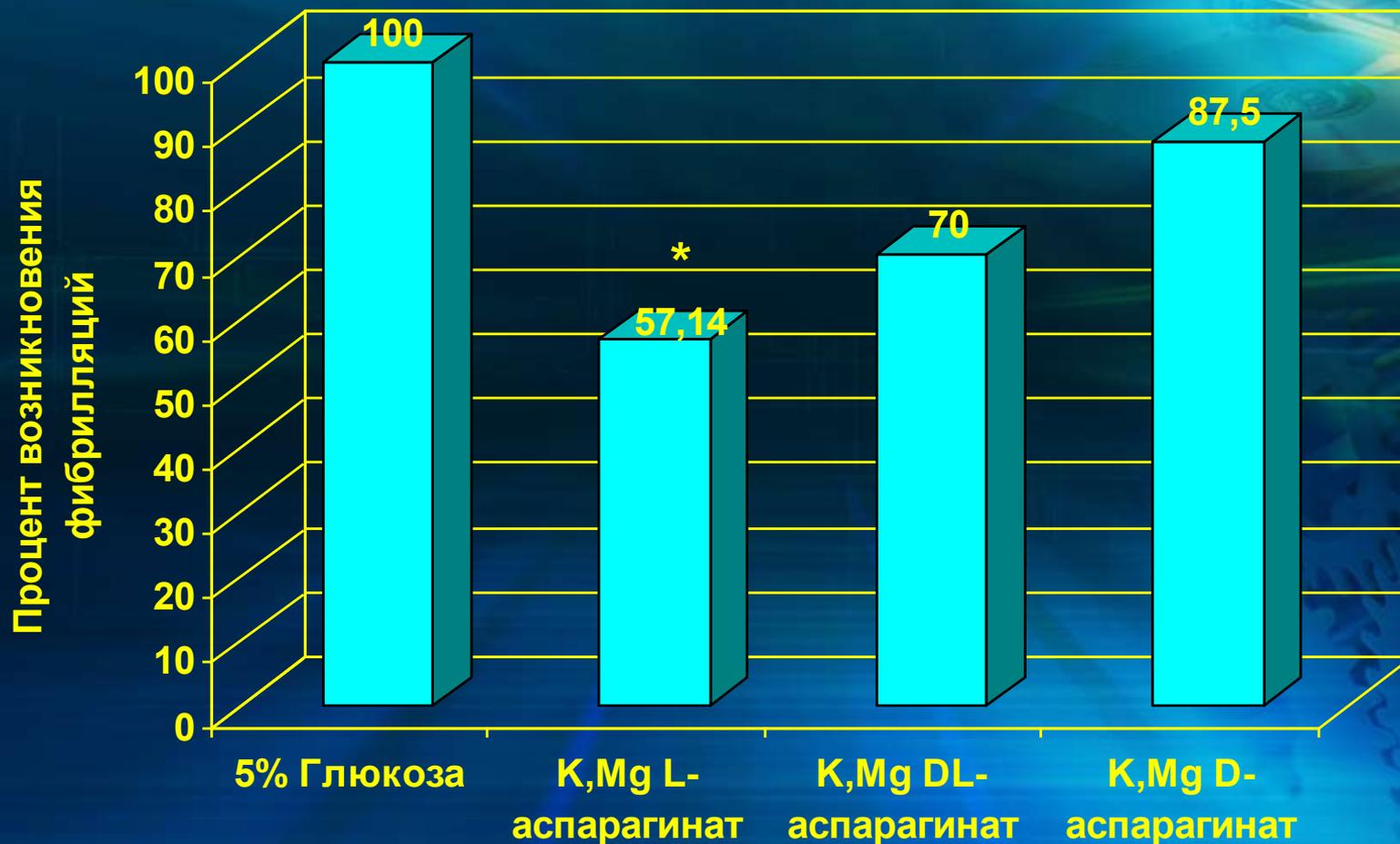
# Влияние калий магниевых солей L-, D- и DL-стереоизомеров аспарагиновой кислоты (100 мг/кг) на скорость экскреции аминного азота и содержание аспарагиновой кислоты в моче



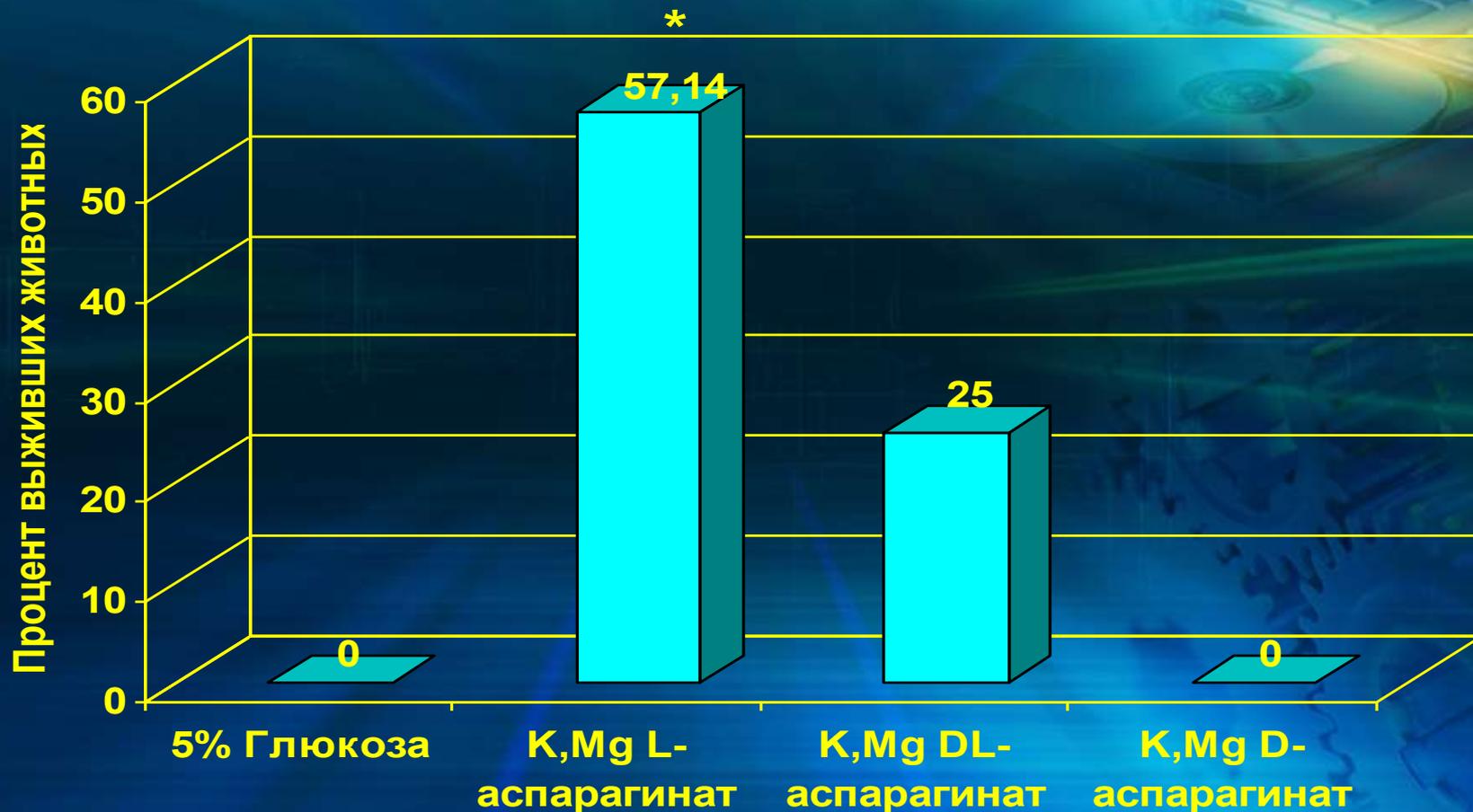
# Влияние калий магниевых солей L-, DL- и D- стереоизомеров аспарагиновой кислоты (50 мг/кг) на модели строфантиновой аритмии у морских свинок (M±m)

Изучаемый препарат	n	Начало нарушения ритма (мин.)	Продолжительность аритмии у животных (мин.)	Продолжительность жизни от начала аритмии до смерти (мин.)
Контроль (глюкоза 5%)	14	2,23±0,1	15,11±1,99	15,11±1,99
К, Mg L-аспарагинат	11	3,5±0,52	20,28±4,92	46,5±6,69 <sup>*,**</sup>
К, Mg DL-аспарагинат (Asparkam®)	11	2,99±0,33	17,77±2,58	36,14±6,31 <sup>*</sup>
К, Mg D-аспарагинат	7	2,23±0,75	15,06±5,06	20,63±6,08

# Частота возникновения фибрилляций у крыс на модели хлоридкальциевой аритмии при профилактическом введении стереоизомеров К,Мг аспарагината (50 мг/кг)



# Выживаемость животных на модели хлоридкальциевой аритмии при профилактическом введении стереоизомеров К,Мg аспарагината (50 мг/кг)



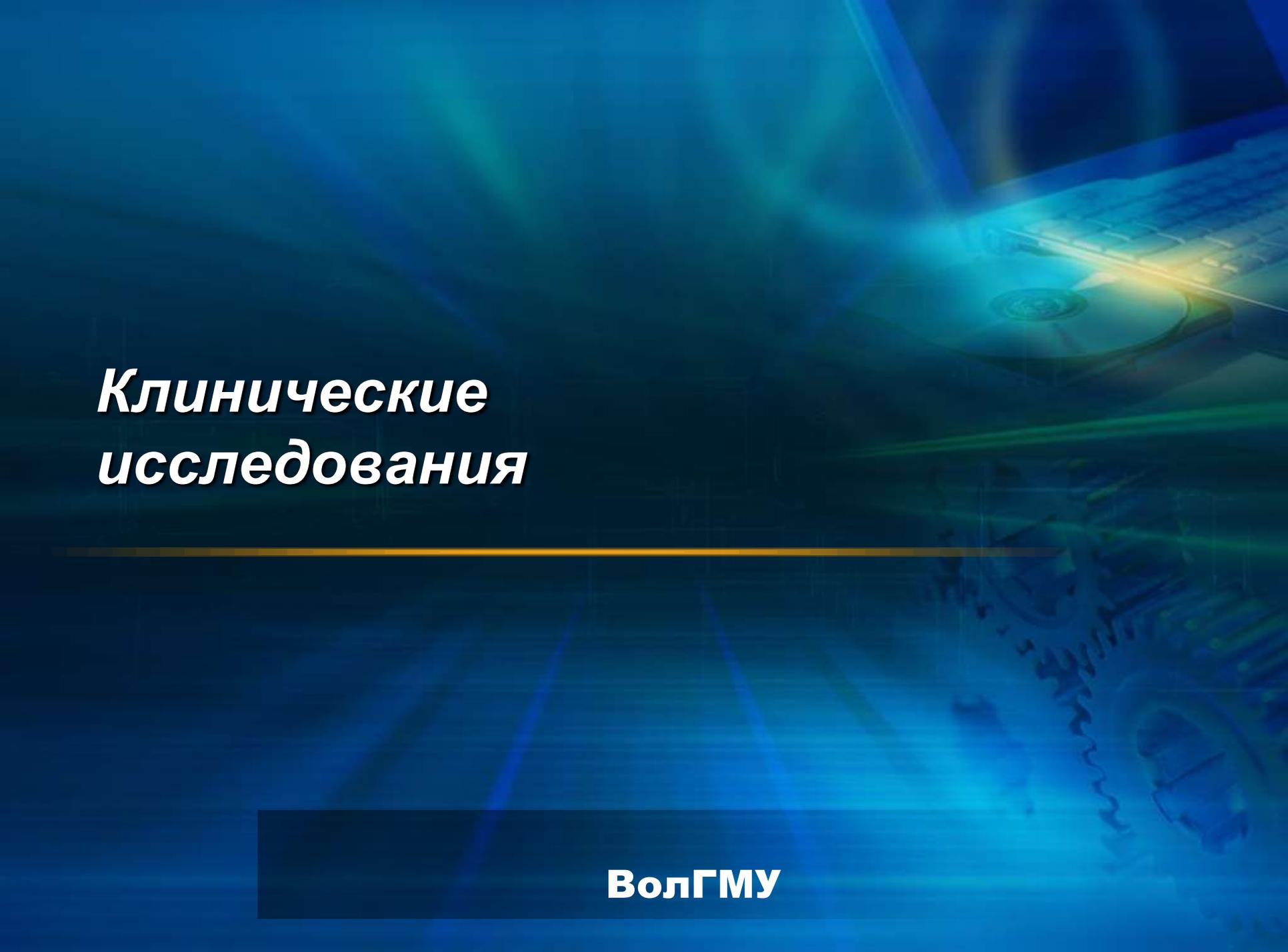
Параметры острой токсичности ( $LD_{50}$ ), эффективная антиаритмическая доза ( $ED_{50}$ ) и антиаритмический индекс калий магниевых солей L-, DL- и D- стереоизомеров аспарагиновой кислоты на модели аконитиновой аритмии

Изучаемый препарат	$LD_{50}$ (мг/кг)	$ED_{50}$ (мг/кг)	Антиаритмический индекс ( $LD_{50}/ED_{50}$ )
К, Mg L-аспарагинат	437,076 (396,18 ÷ 483,084)	85,53 (69,61 ÷ 105,08)	5,11
К, Mg DL-аспарагинат (Asparkam®)	398,74 (374,88 ÷ 423,44)	94,16 (70,96 ÷ 124,96)	4,23
К, Mg D-аспарагинат	351,876 (302,46 ÷ 408,96)	291,94 (188,63 ÷ 451,84)	1,21

# Аспаркам-L раствор для инъекций и инфузий



- Аспаркам-L раствор для инъекций в ампулах 5мл или во флаконах 10 мл в упаковке № 5 и № 10
- Состав: 1 мл раствора для инъекций содержит калия L-аспарагината 45 мг, магния L-аспарагината - 40 мг, сорбита - 50 мг.
- Рег. номер: 05/02/1143 от 22.02.2005
- Производитель: ОАО «Биосинтез» (г.Пенза) <http://www.biosintez.com/>  
ЗАО Биоамид (Россия) <http://bioamid.ru/products/pharmaceutical/14/>

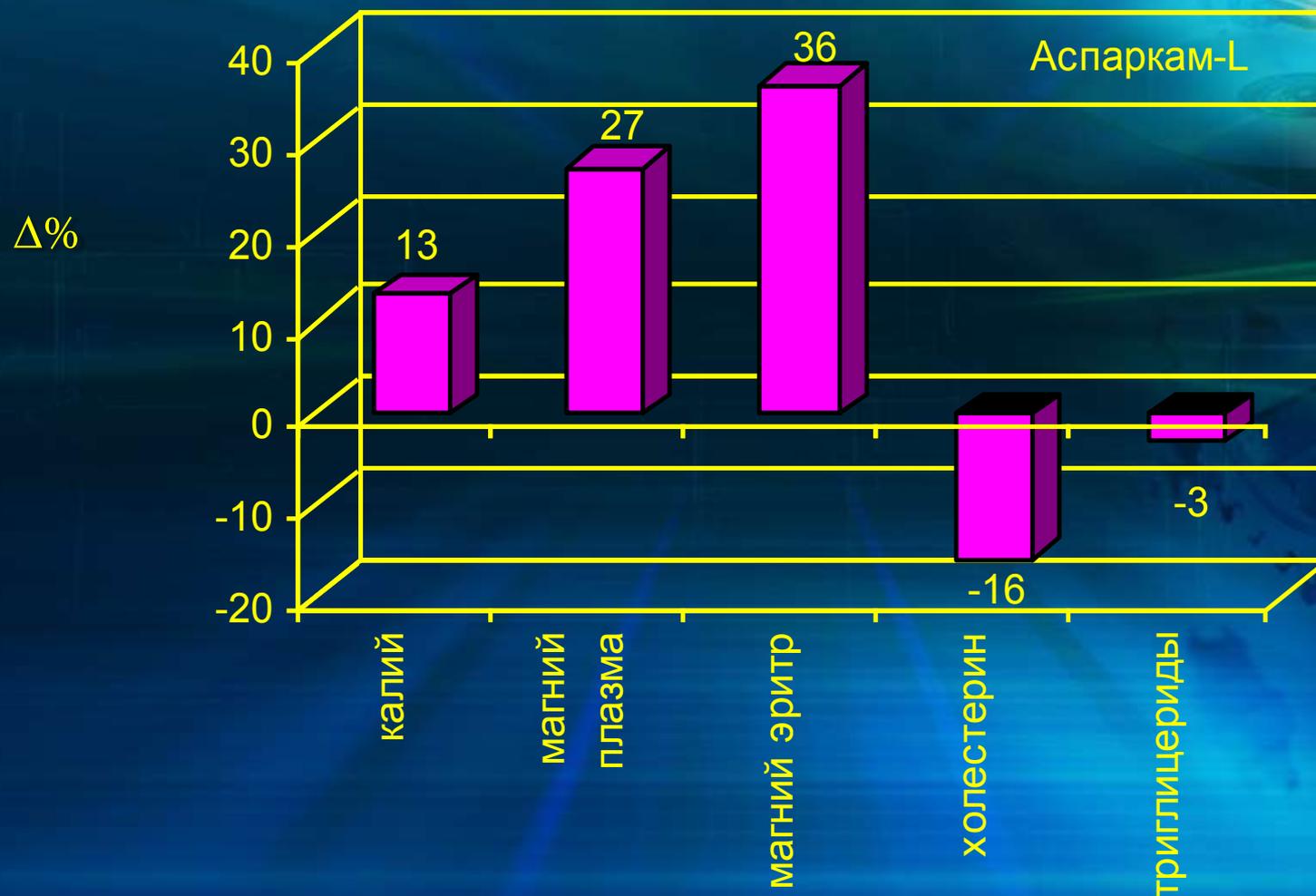


# *Клинические исследования*

---

**ВолГМУ**

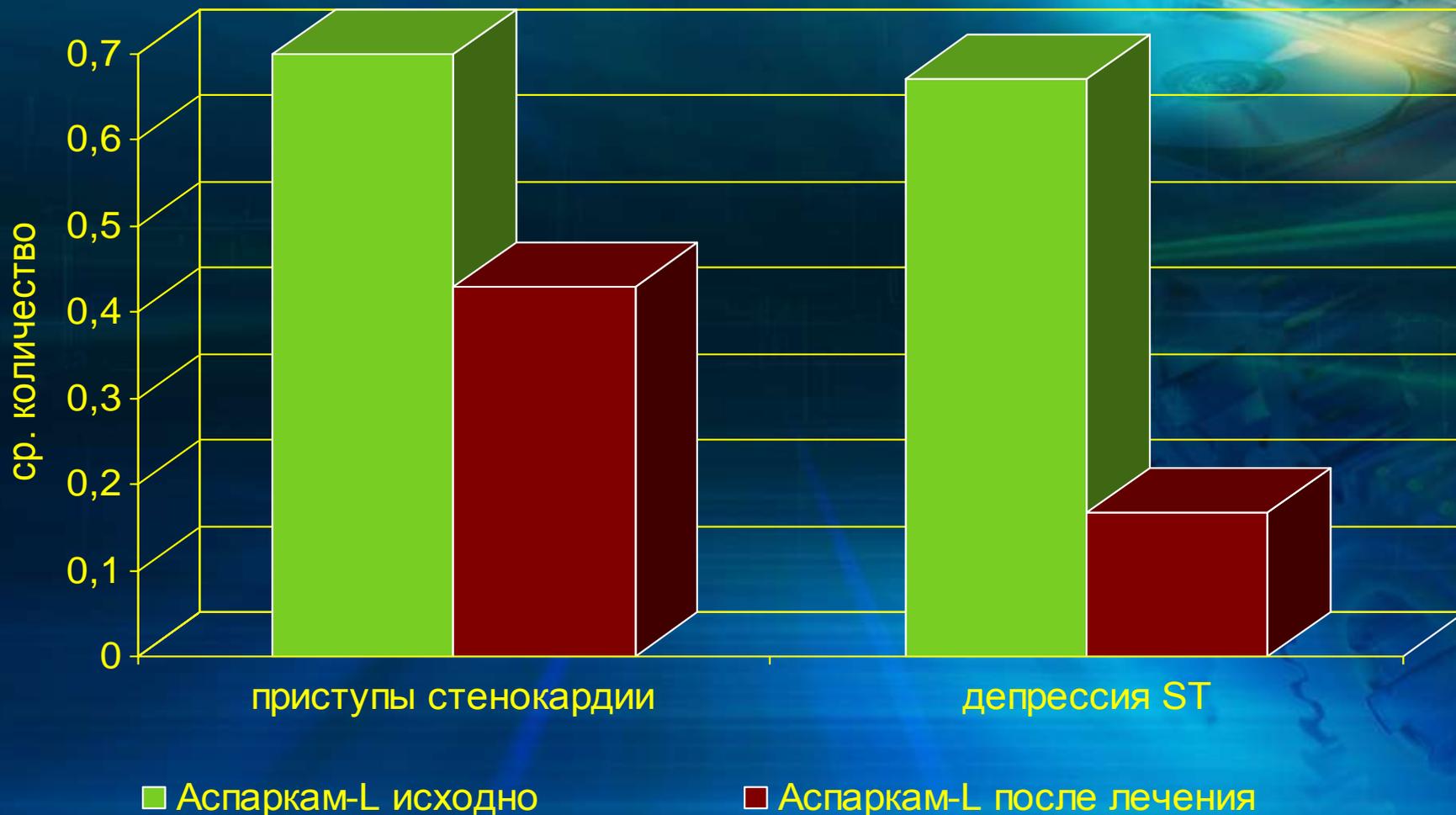
# Динамика биохимических показателей у больных инфарктом миокарда после 10 дней лечения



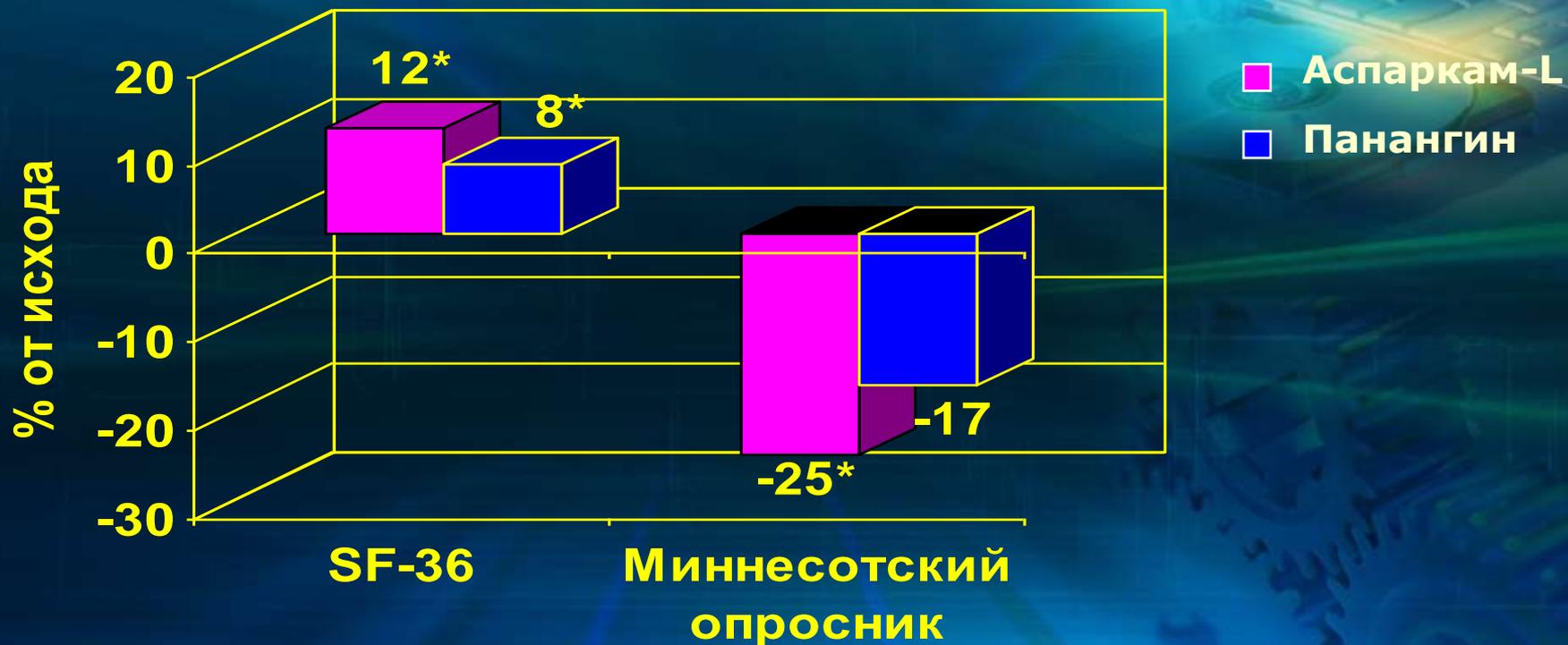
# Динамика нарушений ритма у больных инфарктом миокарда после 10 дней лечения



# Динамика показателей ишемии у больных инфарктом миокарда после 10 дней терапии



# Динамика качества жизни у больных инфарктом миокарда после 10 дней терапии



\* - изменения относительно исходного значения статистически достоверны ( $p < 0,05$ )



## Авторы работы:

Петров В.И.

Спасов А.А.

Иежица И.Н.

Воронин С.П.

Синолицкий М.К.

Соловьева Н.В.

Харитоновна М.В.

Кравченко М.С.

Бугаева Л.И.

Васильев П.М.

Бакумов П.А.

Косолапов В.А.