

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
РГП "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ"

ФАРМАЦИЯ КАЗАХСТАНА



Собственноручную подпись удостоверяю
А. С. Сидоров
Ученый-секретарь
"Национального центра экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники"
" 19. 05 20 14 "

МЕДИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ СУБСТАНЦИИ «КДЗ»

Камчибекова Ч., Зурдинов А.З.

Инновационный центр фитотехнологий НАН КР, Кыргызская Государственная
Медицинская Академия, Бишкек, Кыргызская Республика

С целью расширения ассортимента эффективных и безопасных лекарственных средств, поиск, разработка противоопухолевых препаратов и изучение фармако-токсикологических характеристик для использования их в онкологической практике продолжает оставаться одним из актуальных направлений современной медицины [1].

Проблема злокачественных новообразований, несмотря на успехи, достигнутые в области изучения опухолевого процесса, разработки методов профилактики, диагностики и лечения, до настоящего времени является одной из важнейших. От онкологических заболеваний на земном шаре ежегодно умирает 6 млн. человек. Среди причин смертности раковые опухоли и опухолевые заболевания кроветворной, и лимфоидной тканей, по данным мировой статистики, занимают передовое место, и в высокоразвитых странах. Хотя имеются успехи в диагностике и лечении опухолей, количество онкологических больных довольно велико. Это обусловлено увеличением канцерогенных факторов, содержащихся в окружающей среде, недостаточным знанием фундаментальной природы опухолевого процесса, сущности причин превращения нормальной клетки в опухолевую, патогенеза, а также условий, способствующих их развитию и т.д. [3].

В медицинской практике все большее значение приобретает химиотерапия злокачественных новообразований, которая возникла 70 лет тому назад. Интерес к химиотерапии опухолей обусловлен перспективами использования ее как метода общего воздействия на опухолевый процесс. В онкологии широко применяются многочисленные препараты в комплексном лечении больных, представляющие разные классы химических соединений, обладающие определенными механизмами действия и противоопухолевой активностью (ПОА), а также побочными явлениями [7].

На современном этапе в лабораториях мира проводится большая работа по изысканию эффективных и малотоксичных соединений, приводящих к регрессии опухолей. Иногда применяемые методы лечения не приводят к полному и стойкому излечению больных. Ряд средств сняты с производства, как малоэффективные или токсичные. Поэтому разработка средств для борьбы с тяжким недугом продолжает интенсивно развиваться.

По данным ВОЗ, наряду с хирургическим и лучевыми методами химиотерапия признана одним из основных и стала самостоятельным, и перспективным направлением в онкологии.

Внедрение в практику новых противоопухолевых препаратов расширило возможности лечения многих форм опухолей, а также опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей, не так давно считавшихся неизлечимыми. Однако, применяемые лекарственные средства обладают рядом существенных недостатков (малая широта терапевтического действия, токсичность, лекарственная устойчивость и др.). В связи с этим исследования в области лечения новообразований направлены на получение улучшенных вариантов известных препаратов, а также на поиски веществ с иным механизмом действия. Увеличился объем исследований по синтезу меченых противоопухолевых препаратов, что дает возможность изучить их фармакокинетику и метаболизм [4].

Известно, что лишь немногие из синтезированных соединений медицинского назначения находят практическое применение. Большинство из полученных препаратов не находят клинического применения из-за высокой токсичности, слабой водной растворимости, не избирательности действия и ряда других недостатков. Поэтому важным представляется поиск путей «облагораживания» физиологически активных веществ (ФАВ) путем сочетания их с объектами природного происхождения, в частности с углеводами, без существенного изменения функций детерминантных групп.

Среди групп препаратов, используемых для лечения опухолей, более важными продолжают оставаться алкилирующие средства. При синтезе новых соединений в качестве «носителя» канцеролитических групп используются разные по строению и физико-химическим свойствам вещества. Таким путем окажется возможным получить препараты, отличающиеся от существующих большей избирательностью действия на опухолевую ткань. Это вызывает интерес к хлорэтиламинопроизводным различных аминокислот, гетероциклических соединений и других БАВ [3].

Группу перспективных противоопухолевых препаратов представляют производные нитрозомочевины. В России рекомендована к практическому применению НММ; ее гомолог — диметилнитрозометилмочевина (ДМНМ). В США нашли клиническое применение несколько нитрозомочевин — 1,3-бис-(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина — БХНМ (BGNU), 1-(2-хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина — ЦГНМ (CGNU) и антибиотик стрептозотоцин. Открытие антибиотика стрептозотоцина и установление спектра его биологической активности стимулировали увеличение работ по синтезу аналогов, т.к. выделенный микробиологическим путем препарат, обладающий ПОА, является глюкозидом нитрозометилмочевины (НММ) и 2-диоокси-2-глюкозы.

Антимитотическое действие производных мочевины связано с тем, что они тормозят синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), угнетают активность фермента рибонуклеотида в дезоксирибонуклеотид, тем самым поражают клетки в S фазе клеточного цикла.

Поэтому изучение физико-химических свойств и фармако-токсикологических характеристик может помочь не только в установлении зависимости между химическим строением и биологическим действием, а также разработке методов синтеза более рациональных лекарственных форм в изыскании малотоксичных и эффективных препаратов.

Исследования кинетики и катализа реакций углеводов с участием гликозидных связей важно не только для теории строения и реакционной способности углеводов. Они представляют интерес для решения ряда актуальных задач биоорганической химии, поскольку гликозидная связь является одним из важнейших структурных элементов многих БАВ. Изучены реакции образования, гидролиз связей N-гликозидов, обменное взаимодействие с аминами различной природы и окислительное дегидрирование моносахаридов. Целью изучения указанных реакций гликозидного центра было установление механизмов кислотного, нуклеофильного катализа - мало изученной области химии моносахаридов и их производных. Эти исследования позволили установить некоторые характерные особенности данного вида катализа на примере объектов, которые отличаются высокой лабильностью и склонностью к разнообразным превращениям в условиях катализа кислотами и основаниями. Литературные сведения о свойствах N-гликозидов свидетельствуют, что они о возможности использования их в качестве исходных веществ для синтеза производных углеводов и полисахаридов для разработки эффективных методов получения ФАВ. Гликозиды обуславливают фармакологическое действие лекарственных форм на основе БАВ. Необходимо отметить, что синтетические возможности этого класса производных сахаров пока еще в должной мере не раскрыты [5].

В связи с этим сосредоточено внимание на синтетических аспектах гомогенного катализа и разработке методов направленного синтеза углеводсодержащих ФАВ. Они имеют важное значение в создании препаратов медицинского назначения, в частности, противоопухолевых препаратов, обладающих хорошей растворимостью в воде, малой токсичностью и избирательностью действия.

Учитывая трудности в препаративном синтезе производных нитрозомочевины со специфичными олиго- и полисахаридными фрагментами, на первом этапе исследований уделено внимание на изучение физико-химических свойств с более простыми моносахаридными остатками, который представлял интерес для решения практически важных задач облагораживания ФАВ. Данное направление предусматривало разработку рекомендаций по снижению токсичности, изменению водной и липидной растворимости препаратов, а также получению производных с избирательной проницаемостью

через клеточные мембраны, которые способны ингибировать работу ядерного фактора kВ [7].

Фармакологическими исследованиями было установлено, что гликозилирование приводит к резкому снижению токсичности препаратов (ЛД₅₀ снижается на два порядка). Одновременно увеличивается водная растворимость.

В клинической онкологии важное значение имеет не только высокая ПОА препаратов группы нитрозомочевины, но и их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что открывает реальные возможности для химиотерапии метастазов и первичных опухолей головного мозга. Большинство известных препаратов не проходят через гематоэнцефалический барьер, поэтому не предупреждают распространение метастазов в головной мозг, и они практически не эффективны при поражении центральной нервной системы (ЦНС) [2].

Что касается избирательности действия, известно, что проницаемость некоторых клеточных мембран животных по отношению к моносахаридам различна, а степень проницаемости коррелируется с нуклеофильной реакционной способностью моносахаридов (табл. 1).

Таблица 1.

Относительная всасываемость (v_1) и относительная реакционная способность (v_2) моносахаридов по C_1

Моносахарид	v_1	v_2
Глюкоза	1,0	0
Галактоза	1,1	0,64
Фруктоза	0,4	-
Манноза	0,2	0,73
Ксилоза	0,15	0,81

Из этого вытекает принципиальная возможность регулирования процессов прохождения углеводных препаратов через клеточные барьеры путем изменения природы углеводного носителя, а также их биологической активности. Обращает на себя внимание тот факт, что ряд терапевтических свойств существенно зависит от места присоединения физиологически активного фрагмента к углеводному кольцу. Особенно это ярко проявилось при изучении препаратов противоопухолевого действия.

Перспективным для практического применения является использование в качестве "стыковочных звеньев" более кислотно-устойчивые амидные связи.

Ценность формирования амидной связи и перспективы их использования в прикладных аспектах химии углеводов состоит в широкой распространенности мочевинового фрагмента среди природных веществ - производных

пиримидинового ряда, нуклеозиды, рибофлавин, теобромин, кофеин и т.д., и развитие направления синтеза азотистых гетероциклов, включая аналогов нуклеозидов на базе углеводных производных нитрозомочевины.

После были развернуты интенсивные исследования по синтезу и изучению биологической активности производных нитрозомочевин в США, Японии и ФРГ. Однако основное внимание в этих исследованиях было направлено на изучение более сложных соединений - производных, содержащих в структуре хлорэтильные группы, являющиеся активными фрагментами наиболее широко изученных и распространенных алкилирующих противоопухолевых препаратов [6].

Из синтезированных и изученных в США несколько сотен хлорэтильных нитрозомочевин по схеме клиническое изучение прошли три препарата - I,3-бис (2-хлорэтил)-I-нитрозомочевина (BCNU), кармустин, I-(2-хлорэтил)-3-(4-метил)-циклогексил-I-нитрозомочевина (CGNU), лемустин, а также вышеупомянутый антибиотик стрептозотоцин (гликозид НММ). А в России клиническую апробацию прошли и применяются в практике НММ и углеводное производное НММ I-метил-3- α -L-арабинозил-I-нитрозомочевина.

Применяемые в практике антибластические препараты синтезированы многостадийным способом, с применением дефицитных соединений и относятся к труднодоступным, дорогостоящим препаратам.

В синтезе производных мочевины использовались два основных метода: прямая конденсация, разработанная Шоорлем и модифицированная Дудкиным; аминирование гликозилизоцианатов и гликозилизотиоцианатов. Полученную гликозилмочевину нитрозируют и получают производные гликозилнитрозомочевины [4].

Развитие работ по указанным направлениям существенно зависит от разработки технически приемлемых и экономически выгодных способов введения карбамидного фрагмента в моно- и олигосахариды. Разработан удобный и эффективный метод N-гликозилирования на основании изучения кинетики и механизма реакции прямого N-гликозилирования в условиях нуклеофильного катализа.

После разработки простых способов получения гликозилкарбамидов синтезированы углеводные производные НАМ с целью выявления более активного противоопухолевого препарата. В результате поиска условий получения N-нитрозопроизводных моносахаридов с незащищенными гидроксильными группами, обеспечивающих простоту, эффективность процесса и возможность освоения этого процесса в опытно-промышленных условиях, отработана общая методика получения N-алкил-N'-(β -D-гликопиранозил)-нитрозомочевины. В качестве моносахаридов использованы D-глюкоза, D-галактоза, D-ксилоза и т.д., алкилмочевин – метил-, этил-, бутилмочевина и др.

Разработан достаточно простой и мобильный метод синтеза большой группы класса НАМ, способный обеспечить гибкое управление структурой синтезируемых соединений.

На этой основе представляется перспективным исследование на ПОА

модифицированных при помощи гликозиламидной связью известных лекарственных средств, в частности, нитрозокарбамидов, чтобы создать препараты более высокой антиканцерогенной активностью.

Таким образом, в данной статье обоснован поиск разработки новой противоопухолевой субстанции для лекарственной формы «КДЗ».

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобзарь Л. В. Ассортимент и ассортиментная политика аптечного учреждения // Новая аптека. - 2004. - №3. - С. 53-63.
2. Мирошниченко И. И., Тюляев И. И., Зуев А. П. Биодоступность лекарственных средств. М.: Грамотей, 2003. - С. 82-83.
3. Bertram G. Katzung. Basic @ Clinical Pharmacology. USA, the Mc Graw. Hill Companies, 2004. - P. 898-930.
4. Chatterjea M. N., Rana Shinde. Textbook of Medical Biochemistry. JAYPEE, Brathers Medical Publishers (P) LTD. New Deli, India, 2005. - 6th ed. - P. 23-43, 261-265.
5. Kazuki Watanable, Yoshihiro Mimaki, Hiroshi Sakagami, Yutaka Sashida. Cycloartan Glycosides from the Rhizomes of *Cimicifuga racemosa* and their Cytotoxic Activities // Chem. Pharm. Bull.- 2002.50 (1) - P. 121-125.
6. Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. Lippincotts illustrated Reviews: Pharmacology. Williams @ Wilkins, Lippincotts, Philadelphia, 2000.- 2nd ed. - P. 373-400.
7. Takada V., Bhardwaj A., Potdar P., Aggarway B. Nonstiroidal antiinflammatory agents differ in their ability to suppress NF-kB activation of expression of cycloxygenase-2 and cyclin D1, and abrogation of tumor cell proliferation // Oncogene. - 2004. - Vol. 23. - P. 9247-9258.