Гильдеева Г.Н., Чистяков В.В.

ТРЕБОВАНИЯ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ОПТИЧЕСКОЙ ИЗОМЕРИЕЙ

Актуальность темы. Механизм действия большинства биологически активных веществ заключается в их соединении со специфическими рецепторами. Эти рецепторы обладают определенной пространственной структурой, поэтому избирательное действие соединений,

отличающихся биологической активностью, действующих посредством рецепторных механизмов, зависит от пространственного строения (оптической и геометрической изомерии). У большинства лекарственных препаратов существует взаимосвязь между пространственной структурой и фармакологической активностью, т.е. стереоспецифичность действия. Вместе с тем, при химическом синтезе биологически активных соединений с центром оптической асимметрии образуется рацемическая смесь (соотношение энантиомеров 1:1). Однако, неразличимые по своим обычным физическим и химическим свойствам энантиомеры могут резко отличаться друг от друга по физиологическому действию. В мировой практике применения стереоспецифичных лекарств накоплен большой опыт, в том числе и негативный (применение рацемической смеси препарата талидомида). Все эти особенности определили актуальность создания методологии изучения стереоселективных лекарств еще на доклиническом уровне.

Цель исследования. Создание схемы изучения энантиоселективных фармацевтических субстанций в рамках требований к обеспечению качества лекарственных веществ, обладающих оптической изомерией.

Результаты. Выявлены четыре аспекта фармакокинетических различий оптических изомеров. 1. Стереоспецифическое проникновение в организм, зависящее от свойств биологических мембран и наличия специальных систем, осуществляющих перенос метаболитов через мембраны. 2. Стереоспецифическое связывание тканями. 3. Стереоспецифический метаболизм. 4. Фармакокинетическая интерференция (избирательное торможение или активация метаболизма одного из энантиомеров). Составлена схема изучения стереоспецифичных лекарственных веществ, включающая еще на стадии доклинических исследований сравнительный анализ индивидуальных энантиомеров по фармакологической активности, токсичности, фармакокинетике и фармакодинамике.

Выводы. Знание влияния стереохимических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и наименьшей токсичностью. На стадии разработки лекарственных средств необходим сравнительный анализ терапевтической активности, токсичности, метаболизма, фармакодинамики, фармакокинетики индивидуальных стереоизомеров. Эти требования необходимо закрепить в руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.