

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Интегрисане академске студије фармације

В20 Фармацеутска хемија 2

3. Антинеопластици - први део

наставник:

доц. др Марина Мијајловић

Терапија инфективних болести

- Антиинфективни агенси
- Селективна токсичност
- Значајна улога имунолошког система

Терапија малигних болести

- Антинеопластици (цитостатици)
- Неселективна токсичност
- Безначајна улога имунолошког система

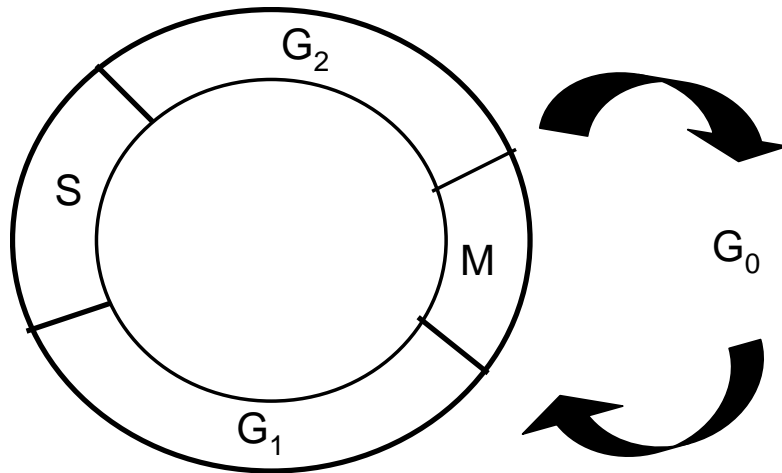
Основне карактеристике туморског ткива:

1. Хиперплазија
2. Анаплазија
3. Метастаза

Фактори ризика ???

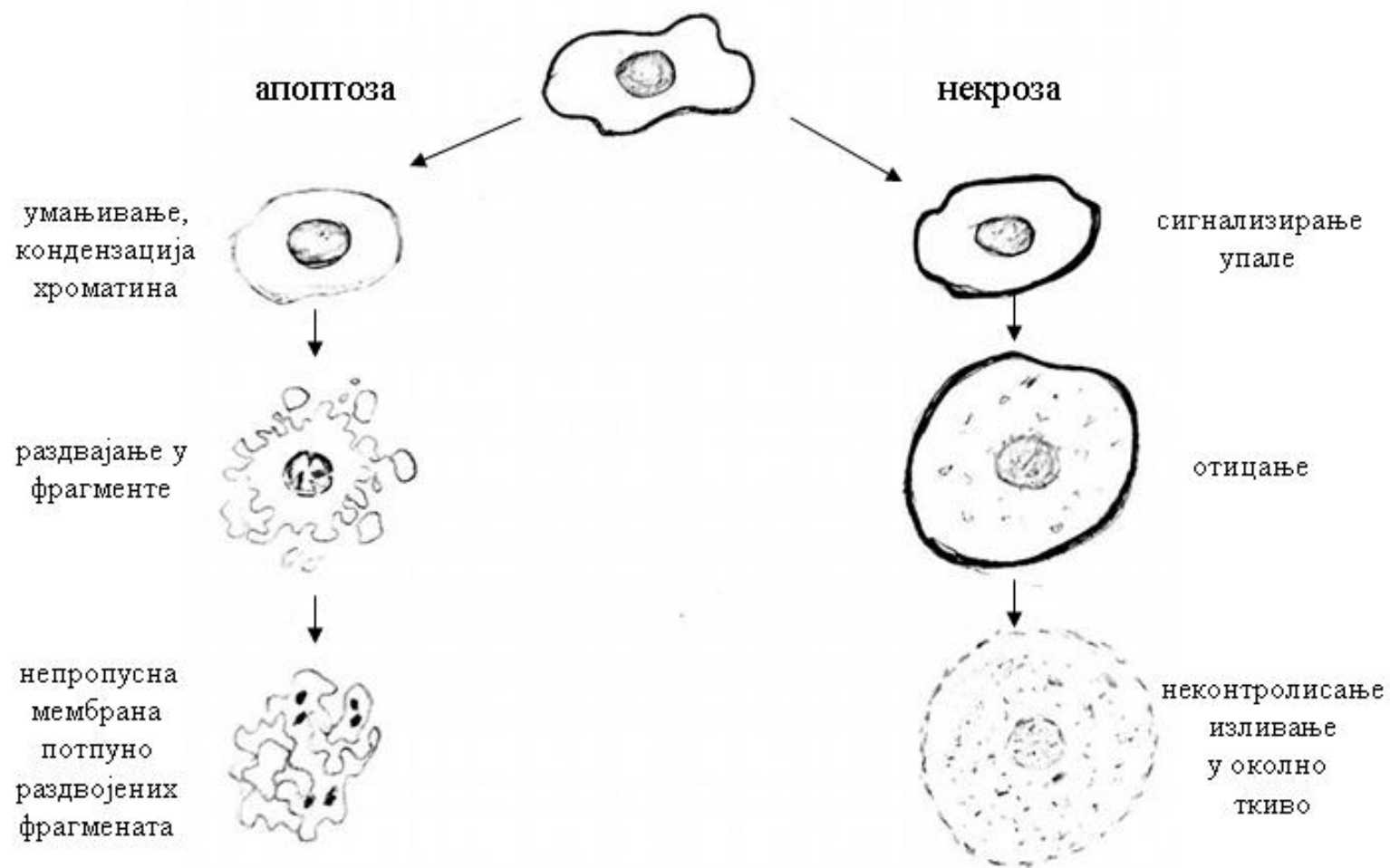
Деоба ћелије

- циклин-зависне киназе
- циклини
- инхибитори циклин-зависних киназа



- G₁ фаза: припрема ћелије за репликацију
- S фаза: репликација ДНК
- G₂ фаза: припрема ћелије за митозу
- М фаза: митоза
- G₀ фаза: мировање

1. Дефинитивно диференциране ћелије
2. Ћелије које се непрекидно деле
3. Матичне ћелије



Терапија малигних болести се заснива на следећим поступцима:

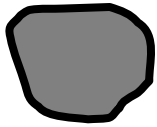
- Примена хируршких метода
- Примена јонизујућег зрачења (радиотерапија)
- **Примена хемотерапије**
- Примена савремених имунобиолошких производа

Леукозе су нарочито осетљиве према антинеопластима па хемотерапија представља терапију избора у лечењу ових болести, док се код терапије осталих неоплазми хемотерапија примењује као допуна хируршкој или радиотерапији.

Терапија малигних болести

- Уништити **све** малигне ћелије
- Једна преостала ћелија може проузроковати рецидив болести

100.000.000.000 ћелија



100 g

- 99% ефикасност терапије
преостаје око 1.000.000.000 ћелија
- 99,99% ефикасност терапије
преостаје око 10.000.000 ћелија



Ремисија болести далеко од излечења малигног тумора!!!

Подела цитостатика према фази ћелијског циклуса на коју делују

- Цитостатици који делују у свим фазама ћелијског циклуса су циклус неспецифични цитостатици, код ових лекова са порастом дозе расте и број убијених малигних ћелија.
- Цитостатици који делују само у једној фази ћелијског циклуса су циклус специфични цитостатици, код ових лекова са порастом дозе после извесног времена не јавља се пораст броја убијених малигних ћелија.

Комбинација цитостатика ДА или НЕ ???

различити механизми деловања + различита нежељена дејства

Доза ???

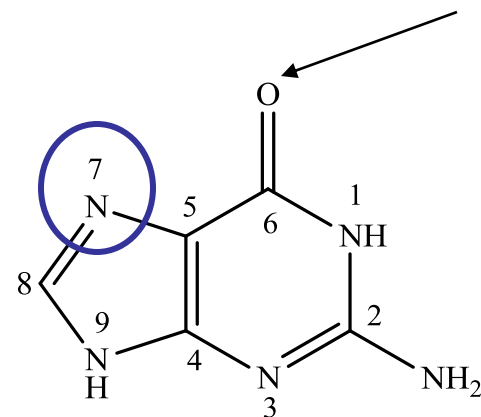
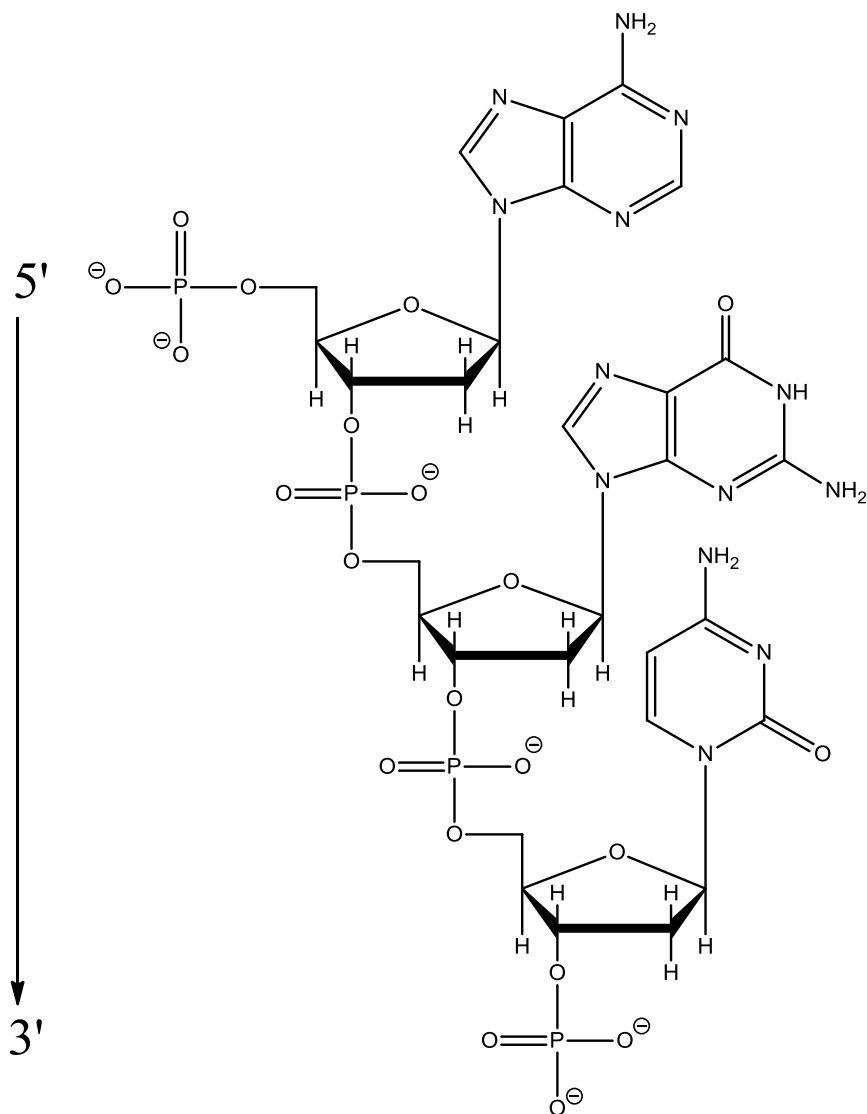
Подела цитостатика према механизму дејства и пореклу

1. Супстанце за алкиловање (алкилујући агенси)
2. Антиметаболити
3. Антибиотици
4. Биљни производи
5. Хормони
6. Остали цитостатици

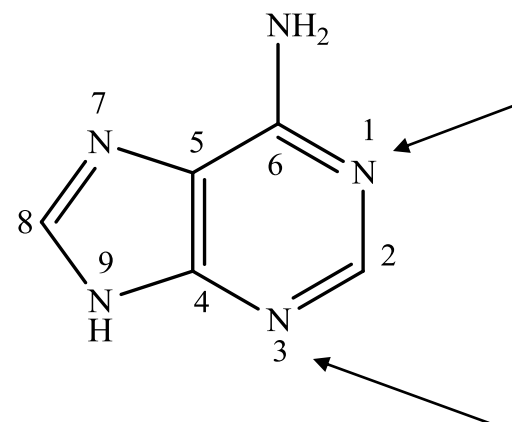
1. Супстанце за алкиловање

- Фармаколошко дејство се заснива на инхибицији деобе ћелије.
- Високо реактивна једињења, која садрже електрофилне групе.
- Формирају ковалентне везе са нуклеофилним групама у оквиру ДНК молекула.
- Иако су за ћелијски циклус неспецифични лекови, малигне ћелије су најосетљивије у касној G_1 и S фази ћелијског циклуса, тако да се спречава њихов улазак у G_2 фазу ћелијског циклуса.

1. Супстанце за алкиловање



гуанин

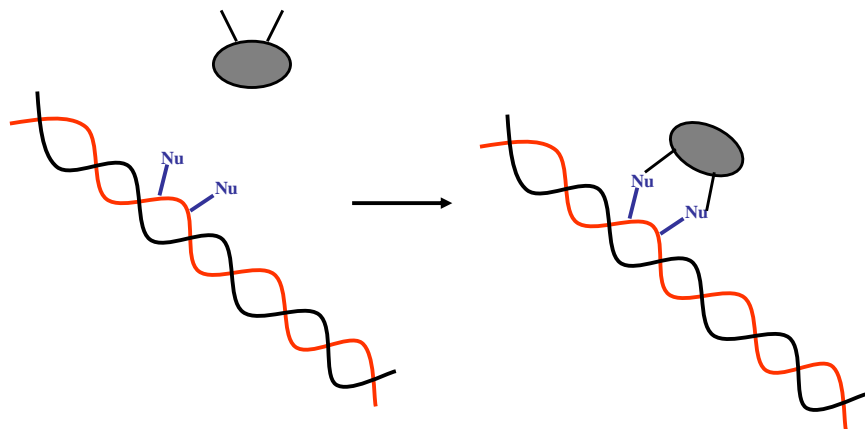


аденин

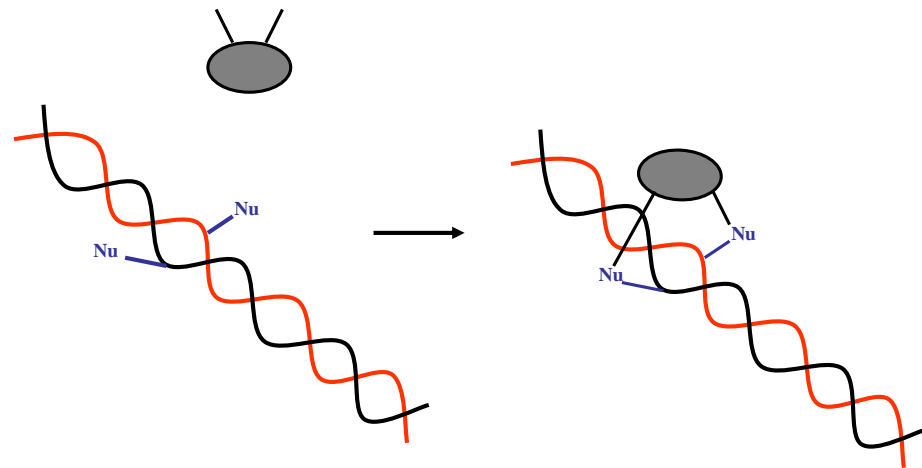
1. Супстанце за алкиловање

Интеракције се могу одвијати:

- на једном ланцу ДНК (интраланчана веза)

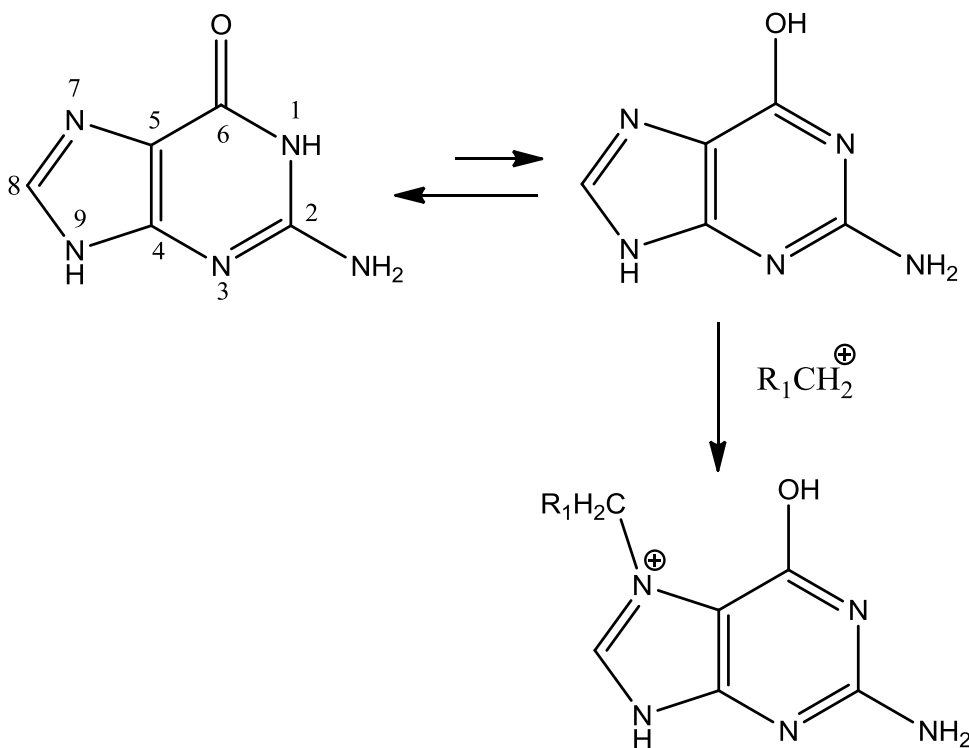


- на оба ланца ДНК (интерланчана веза)

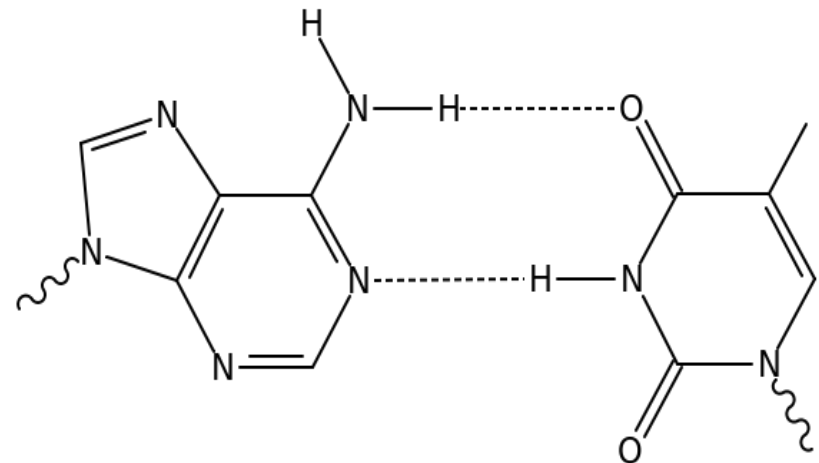
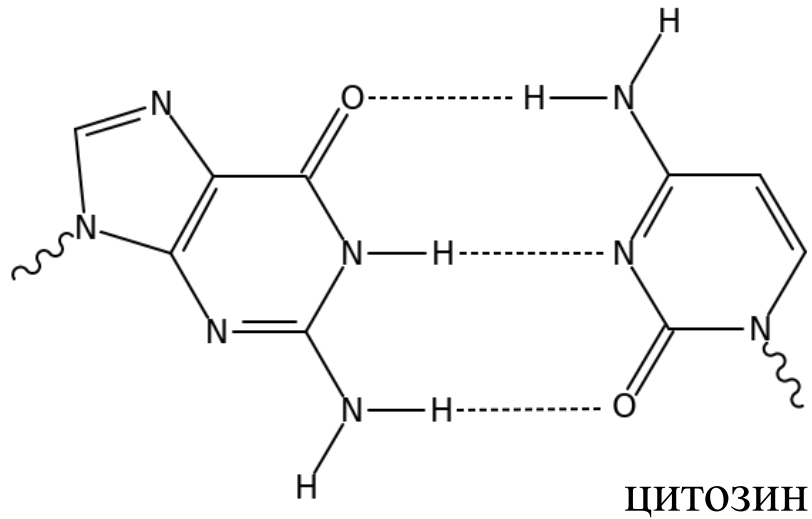


1. Супстанце за алкиловање

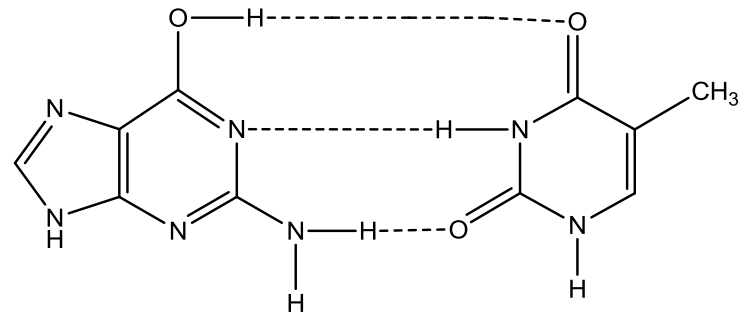
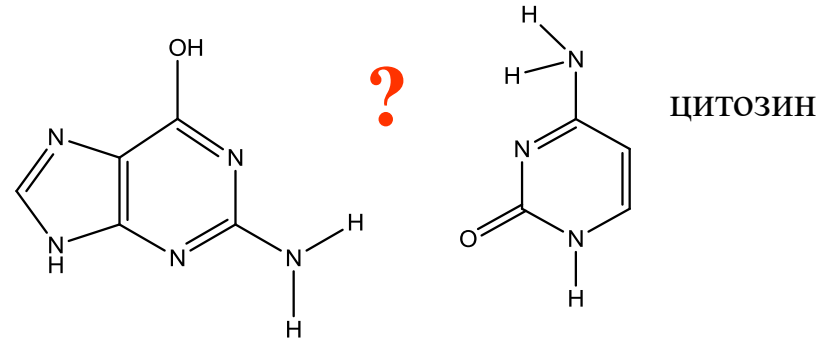
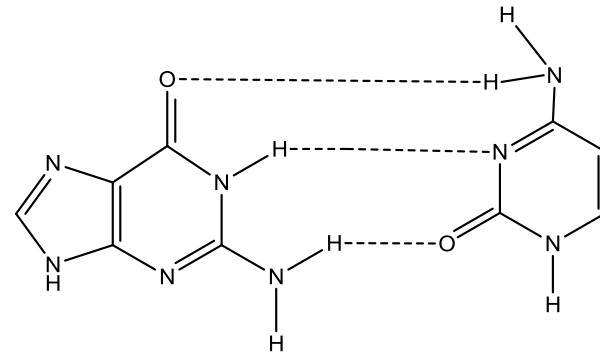
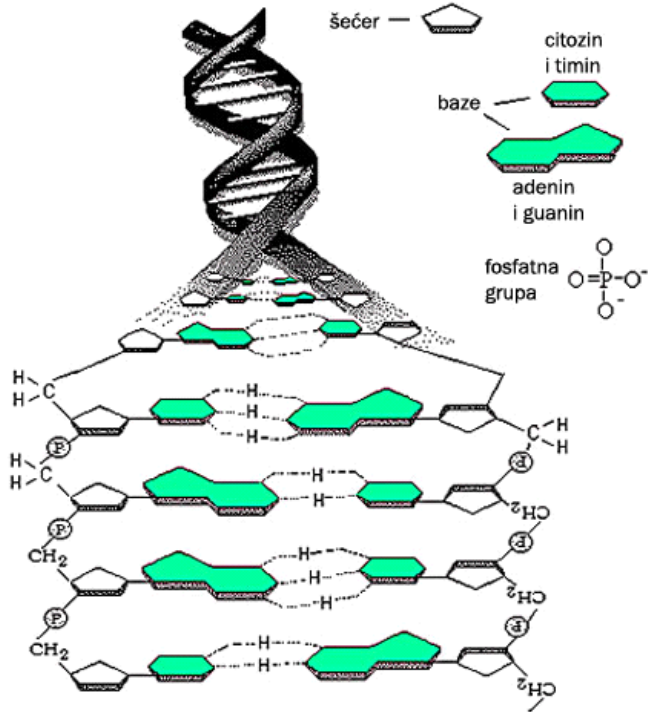
- Гуанин се у ДНК молекулу налази у кето облику и водоничним везама се везује за цитозин.
- Алкиловањем азота у положају N7 настаје кватернерни азот који је знатно киселији због чега се фаворизује енолни таутомер.



1. Супстанце за алкиловање



1. Супстанце за алкиловање

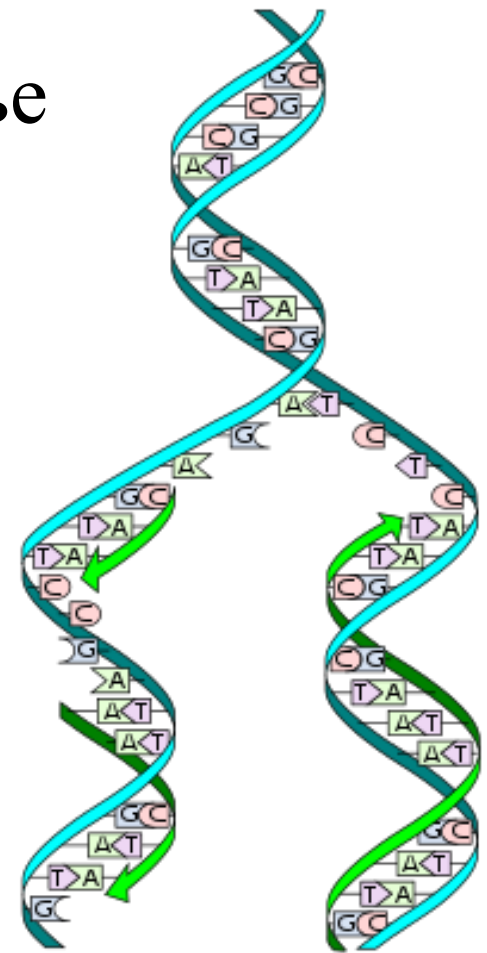


ТИМИН

1. Супстанце за алкиловање

Репарација ДНК молекула

- Ендонуклеазе
- Егзонуклеазе



- Алкилујуће супстанце оштећују и здрава ткива која се спорије деле, али су много токсичније за ткива која брзо пролиферишу.
- Спорорастући тумори нису осетљиви на алкилујуће агенсе.

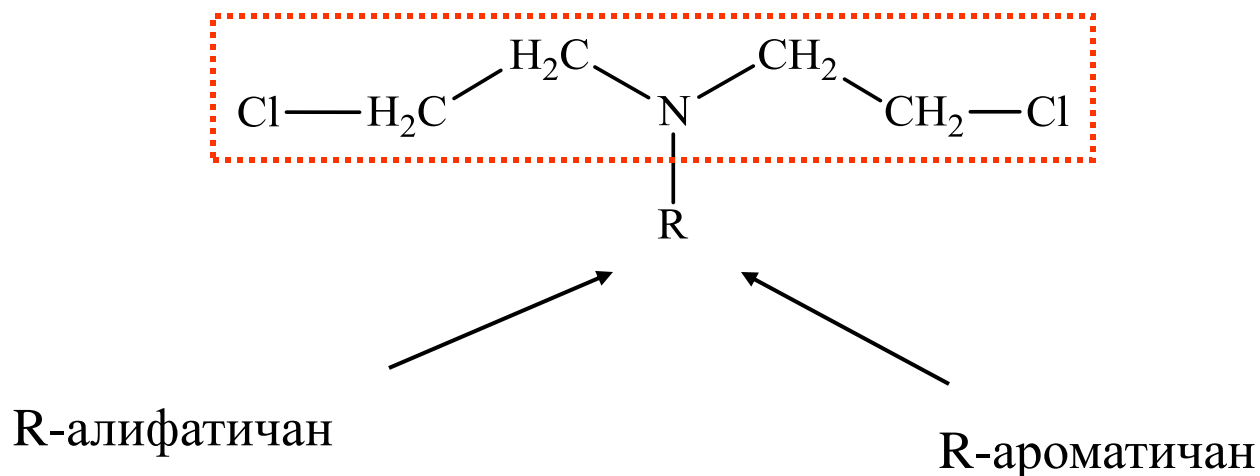
1. Супстанце за алкиловање

- **Нитроген мустарди** (мехлоретамин, хлорамбуцил, мелфалан, естрамустин, циклофосфамид, ифосфамид)
- **Азириди** (тиотепа)
- **Алкилсулфонати** (бусульфан)
- **Нитрозоуреа** (кармустин, ломустин, стрептозоцин)
- **Деривати хидразина** (прокарбазин, дакарбазин)
- **Комплексна једињења платине** (цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина)

1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

- Основни структурни услов за нитроген мустарде јесте присуство *bis*- β -хлоретиламино групе.

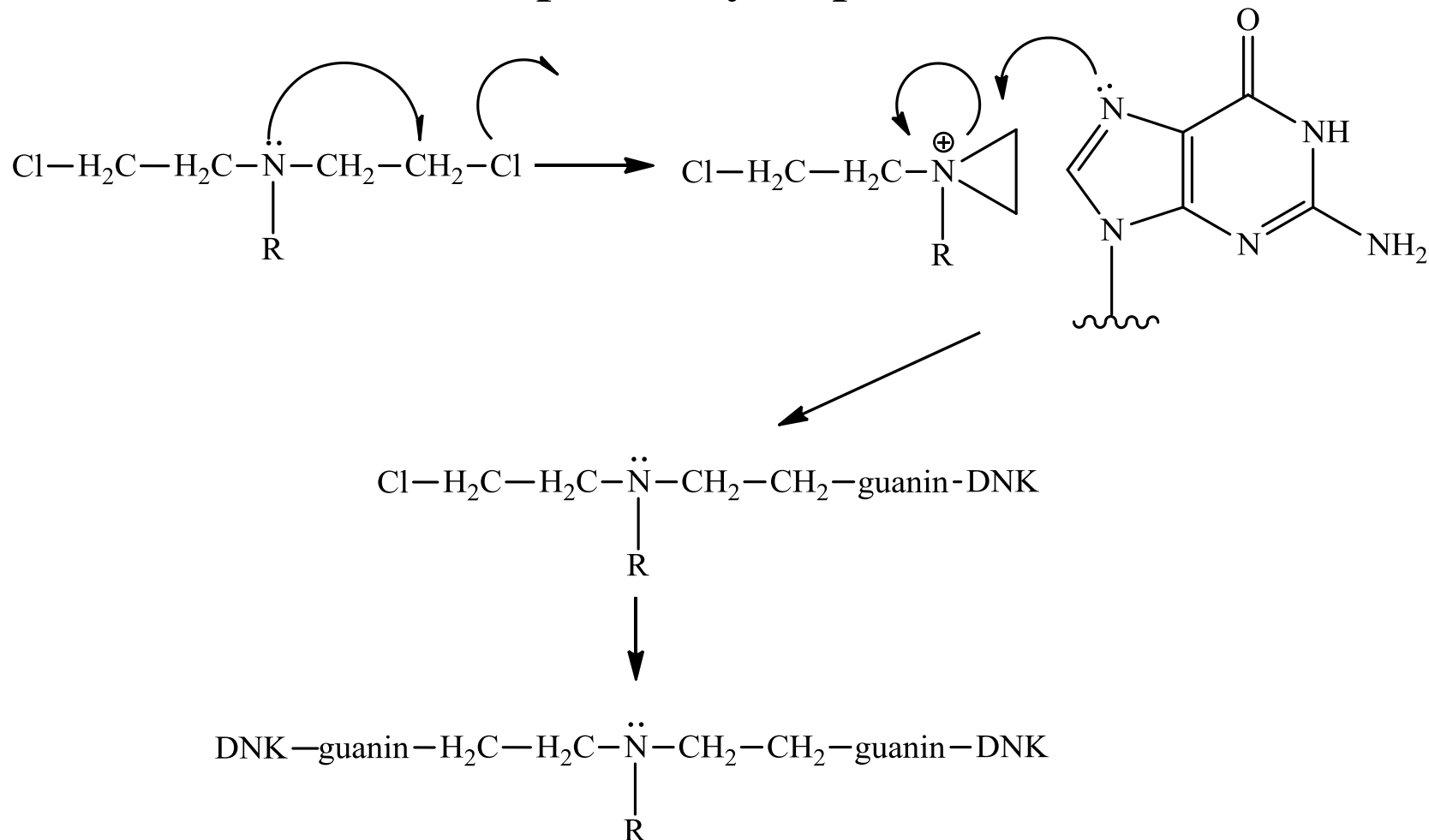


Реакција је брза, неспецифичност за ћелије и ткиво, озбиљни нежељени ефекти, велика токсичност.

Контролисана реактивност, повећана селективност на ткива, *per os* примена.

1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди



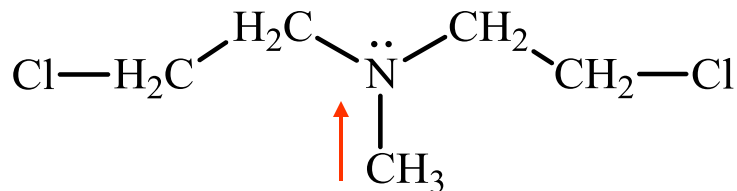
Механизам везивања нитроген мустарда за ДНК молекул

1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

Мехлоретамин

Први коришћен алкилујући агенс у лечењу *Hodgkin*-ове болести, даје се интравенски (нестабилан је у киселој средини). Изазива јаку иритацију на месту примене (екстравазацију) што се спречава применом раствора натријум-тиосулфата.

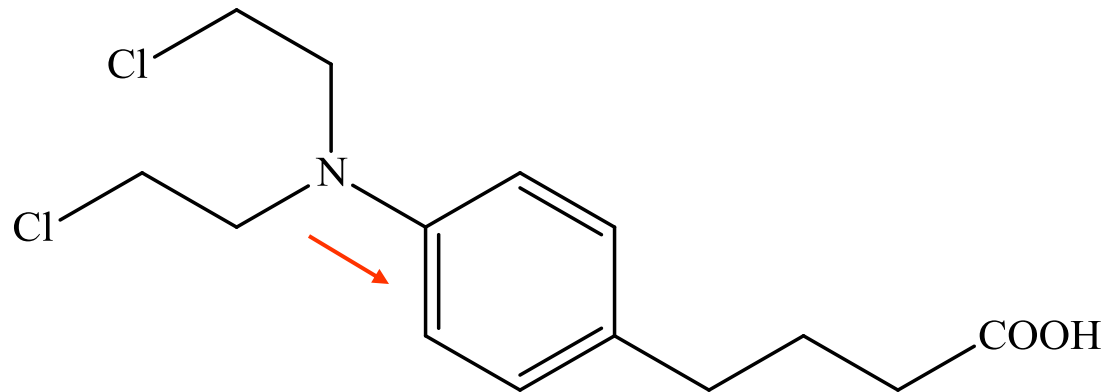


1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

Хлорамбуцил

Примењује се *per os*, делује споро, али је најмање токсичан од свих нитроген мустарда. Клинички се користи код хроничне лимфоцитне леукемије.

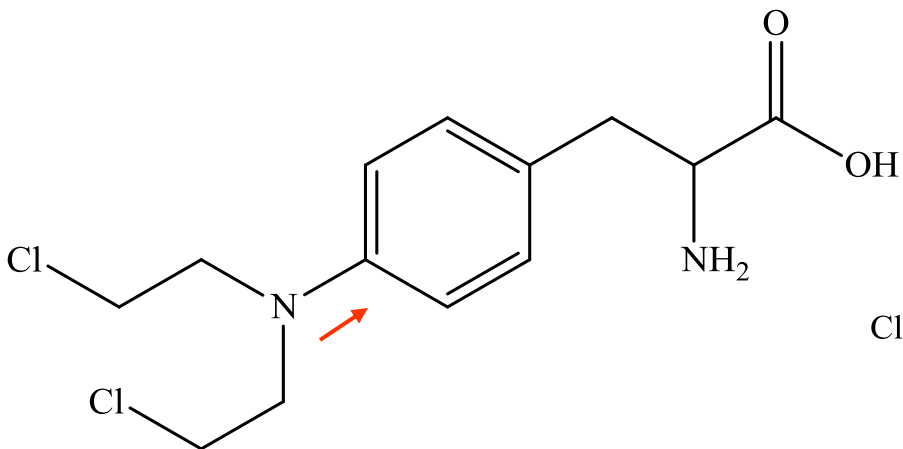


1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

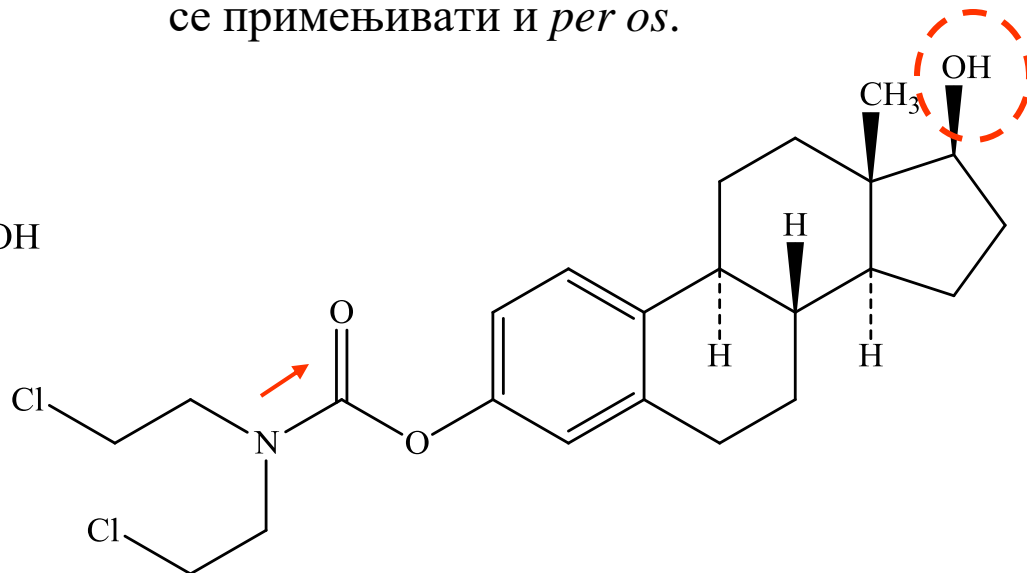
Мелфалан

Стабилан је у воденим растворима, примењује се *per os*. Користи се у палијативној терапији карцинома оваријума, дојке или мултиплог мијелома.



Естрамустин

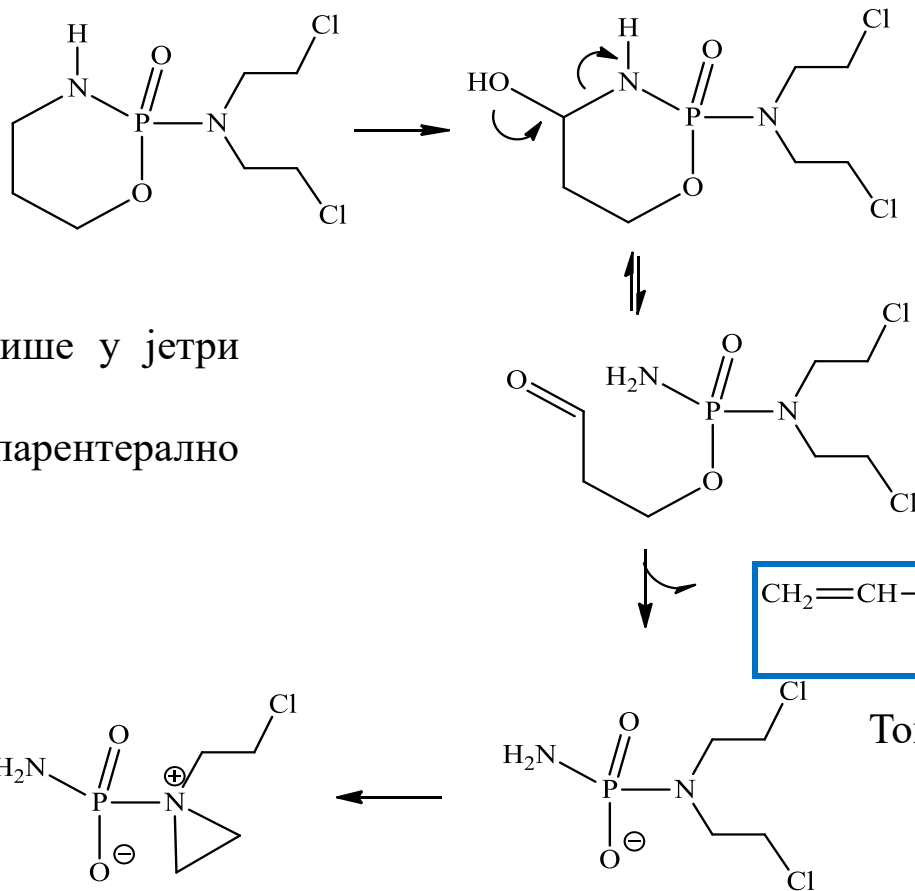
Овај антинеопластик представља *prodrug* супстанцу (фосфатни естар, парентерално), која се активира реакцијама биотрансформације. Може се примењивати и *per os*.



1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

Циклофосфамид (биотрансформација)



- Неактивен је док се не метаболише у јетри деловањем Р-450 оксидаза
- Примењује се орално и парентерално (интравенски).

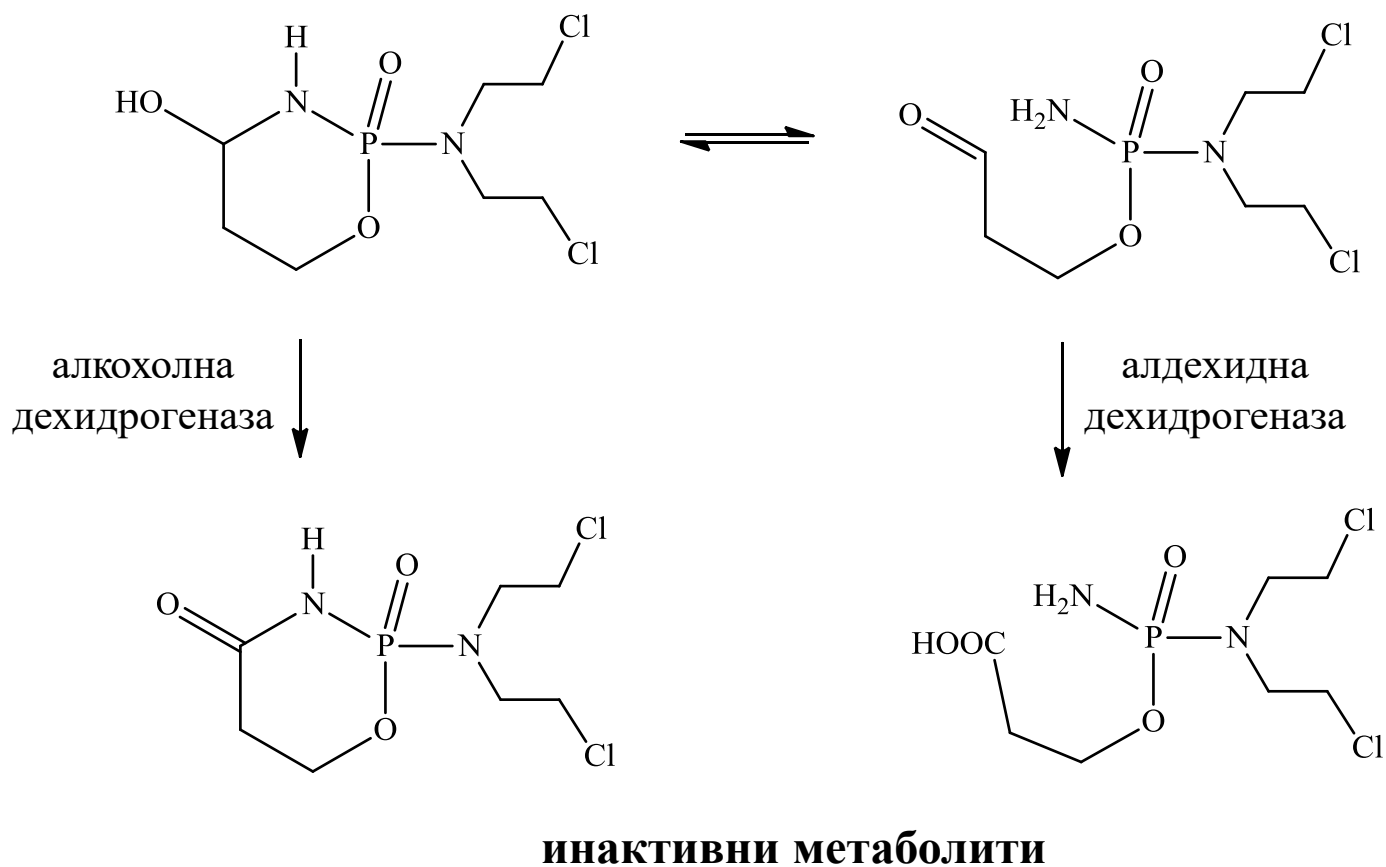
азиридијум јон
фосфорамид мустарда

фосфорамид мустард

1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

Циклофосфамид

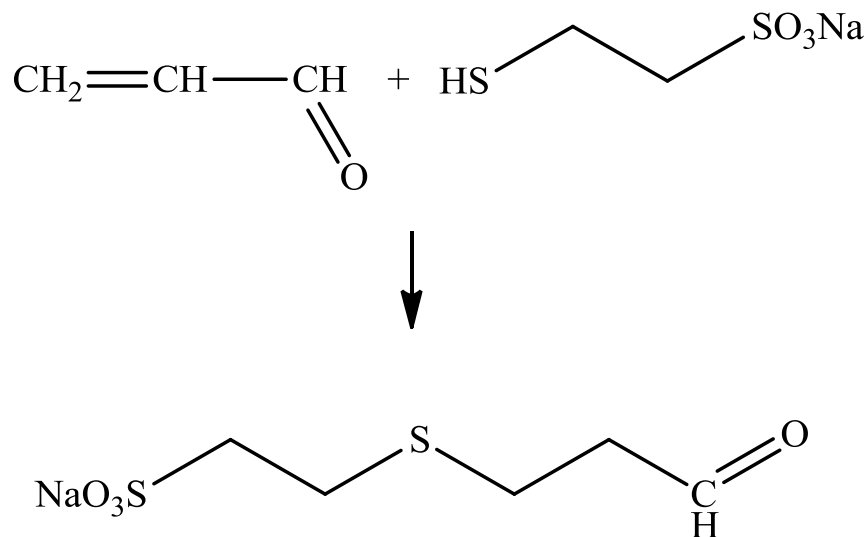


1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

Циклофосфамид има широк спектар деловања, излучује се ренално па надражује слузницу мокраћне бешике и изазива хеморагични циститис (акролеин је токсични метаболит биотрансформације циклофосфамида).

месна = натријум-2-меркаптоетансулфонат

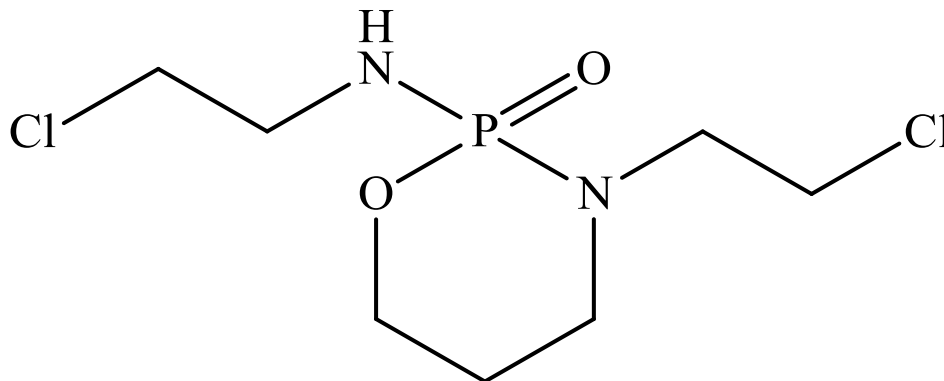


1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

Ифосфамид

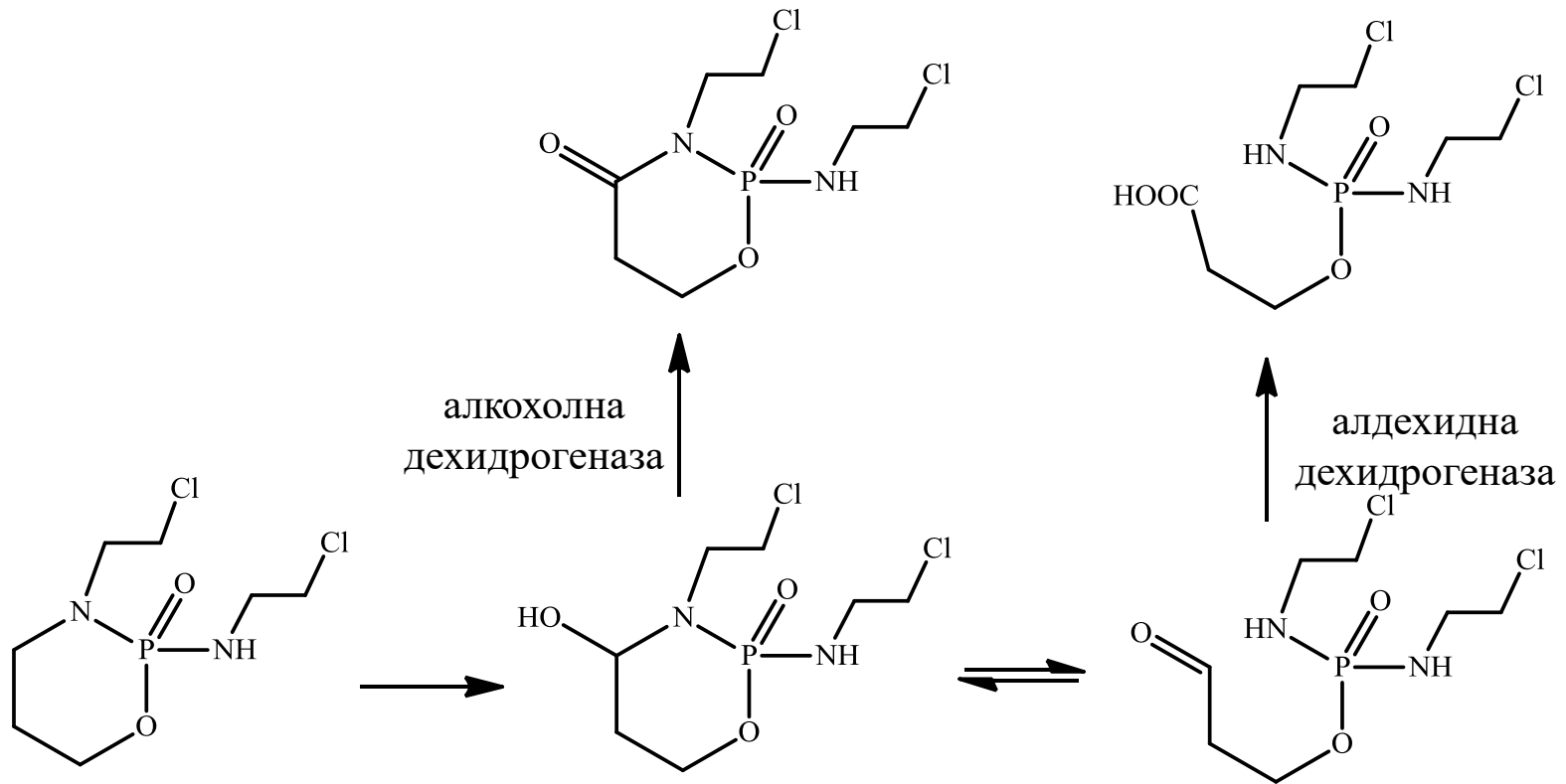
Представља положајни изомер циклофосфамида. Механизам биотрансформације ифосфамида је идентичан биотрансформацији циклофосфамида. У терапији неоплазми је ефикаснији као алкилујуће средство а мање је токсичан од циклофосфамида. Даје се заједно са месном као уропротективним средством. Примењује се парентерално (интравенски).



1. Супстанце за алкиловање

Нитроген мустарди

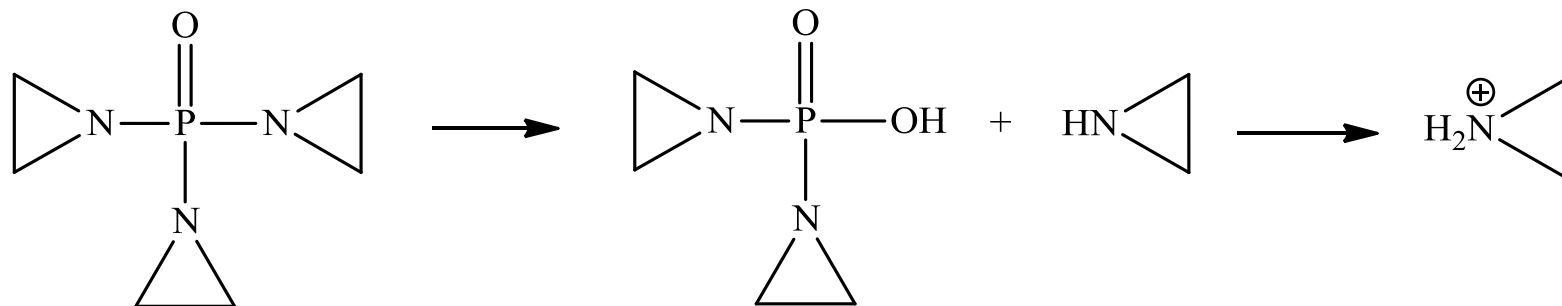
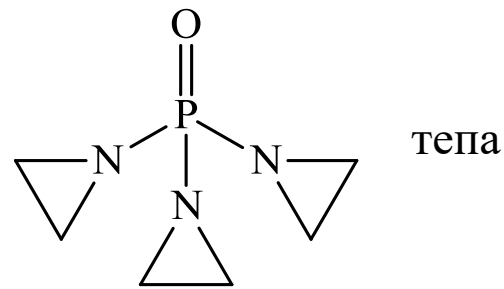
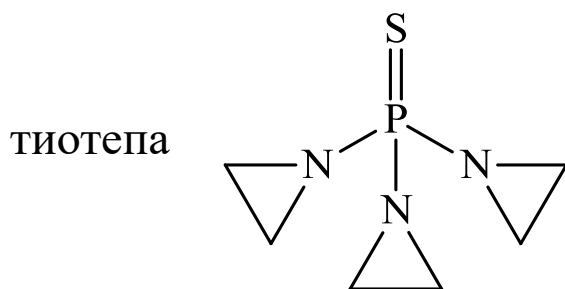
Ифосфамид



1. Супстанце за алкиловање

Азириди

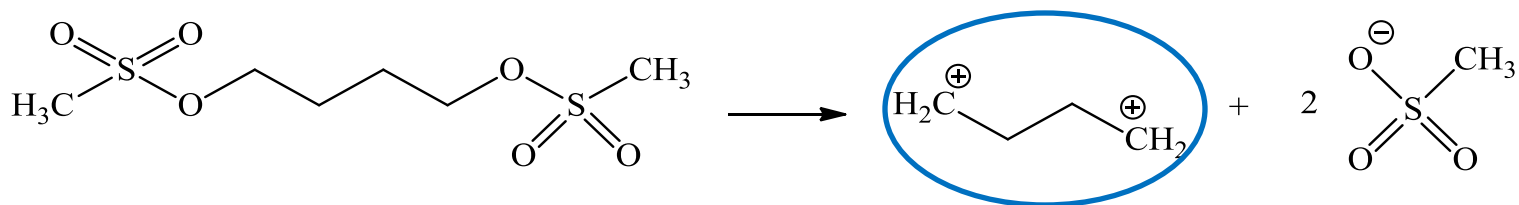
- У биосредини тиотепа се оксидативном десулфурацијом конвертује у тепу.
- Тиотепа се директно уноси у мокраћну бешику код лечења мултифокалног карцинома бешике.



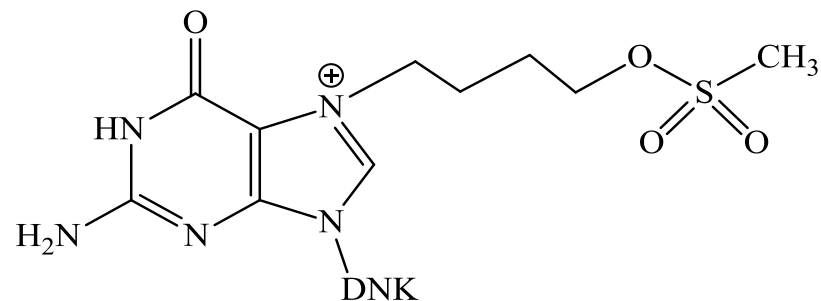
1. Супстанце за алкиловање

Алкилсулфонати

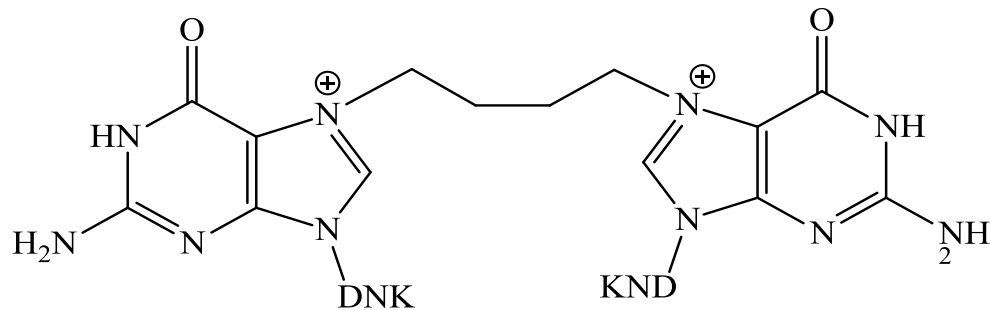
Бусулфан



гуанин



+

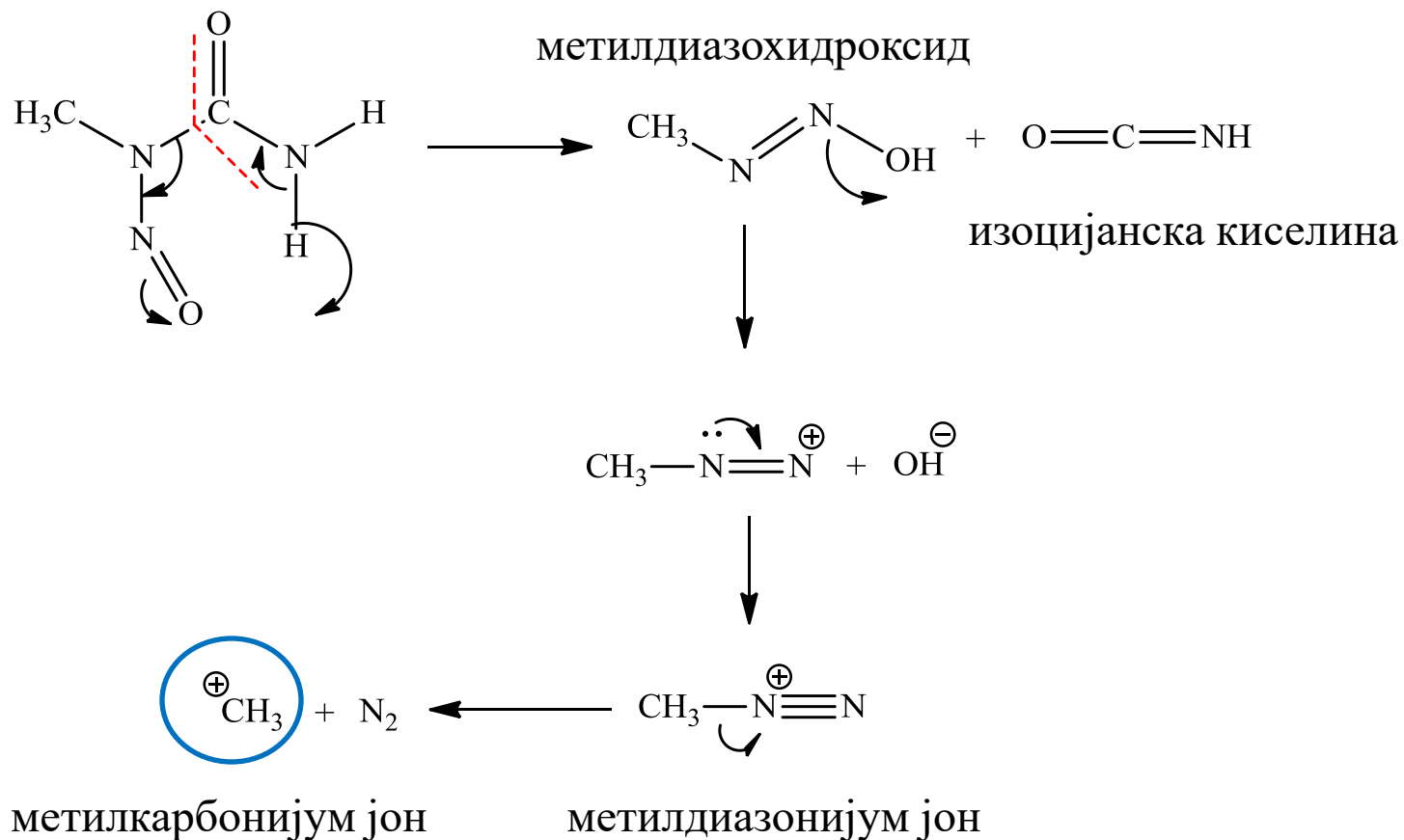


Примењује се интравенски или орално. Користи се за лечење хроничне мијелоидне леукемије.

1. Супстанце за алкиловање

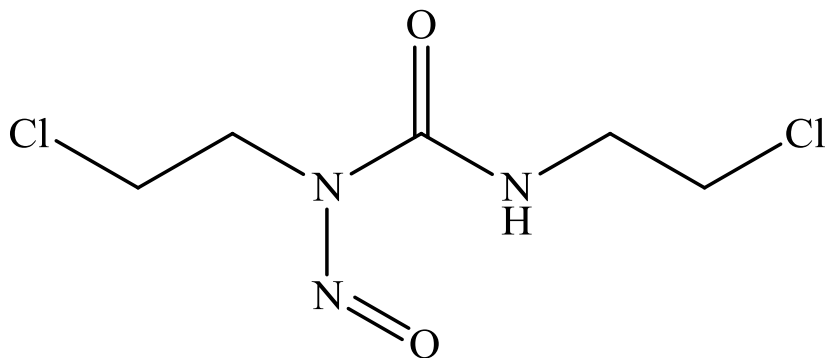
Нитрозоурее

Деградација метилнитрозоурее

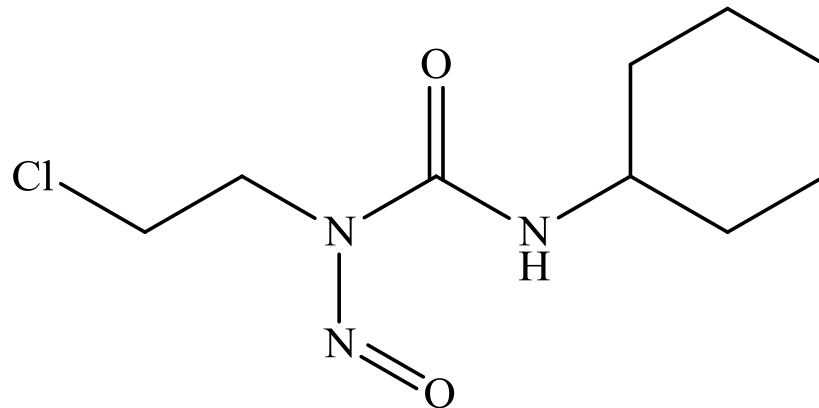


1. Супстанце за алкиловање

Нитрозоуреe



Кармустин
(интравенски)



Ломустин
(*per os*)

Кармустин и ломустин због липофилности и могућности проласка кроз крвно-моздану баријеру могу се користити код тумора мозга или других неоплазми које су метастазирале на мозгу.

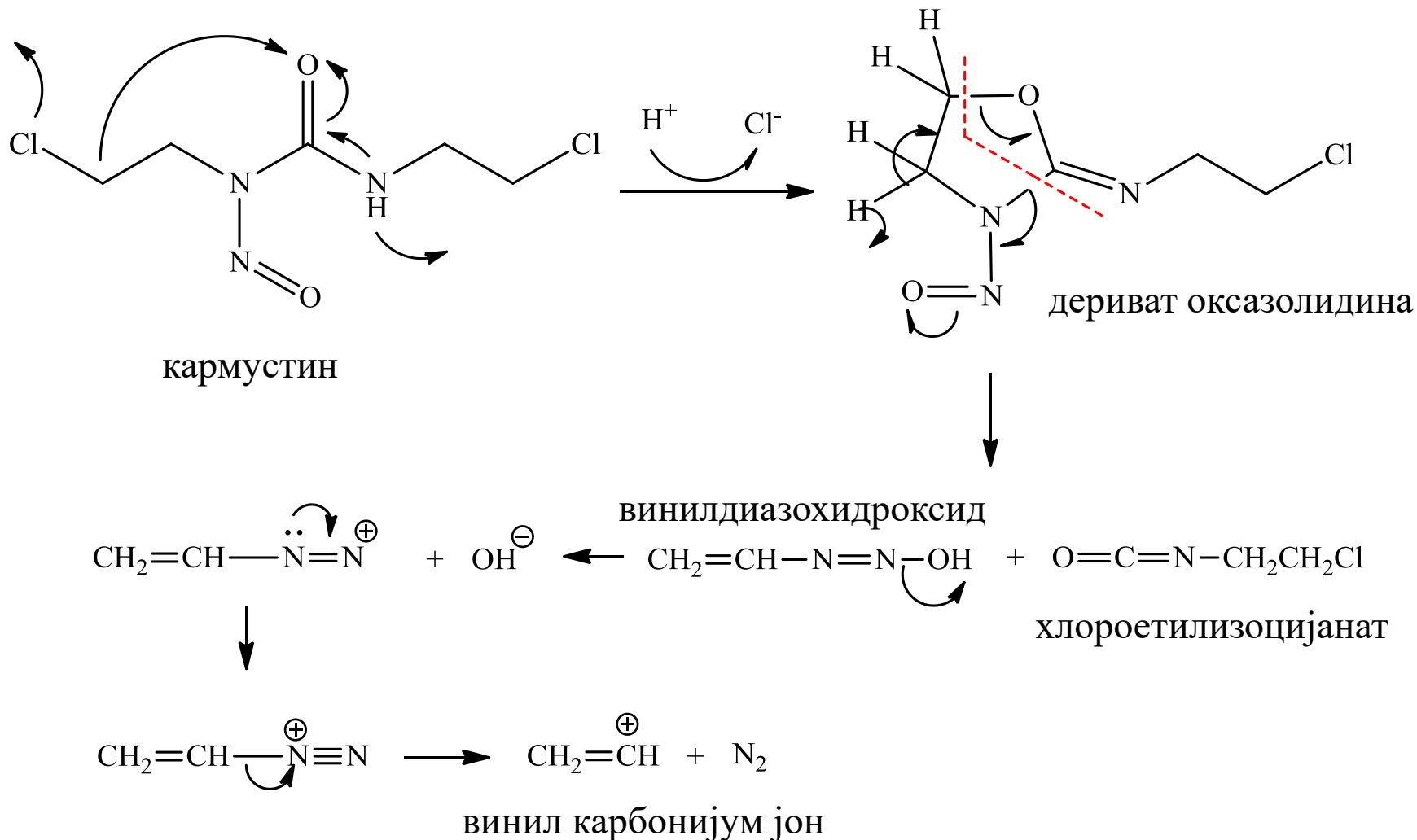
Кармустин подлеже спонтаној разградњи до одговарајућег карбонијум јона који алкилује ДНК. Примењује се само интравенски.

Ломустин је структурно сличан кармустину. Примењује се *per os*.

1. Супстанце за алкиловање

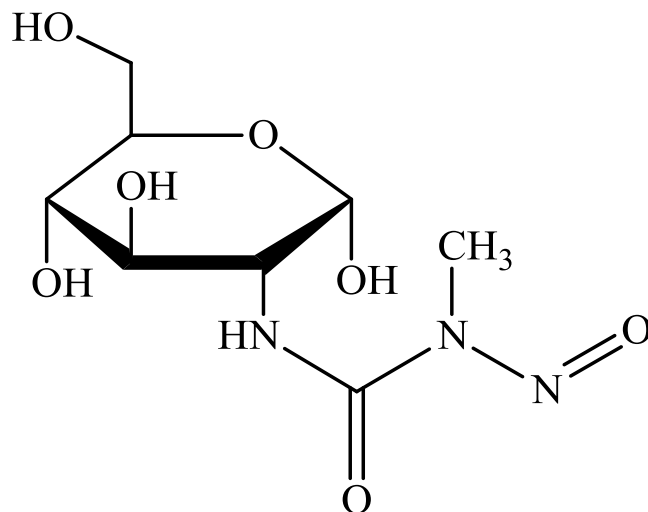
Нитрозоурее

Метаболичка активација кармустина



1. Супстанце за алкиловање

Нитрозоурее



Стрептозоцин

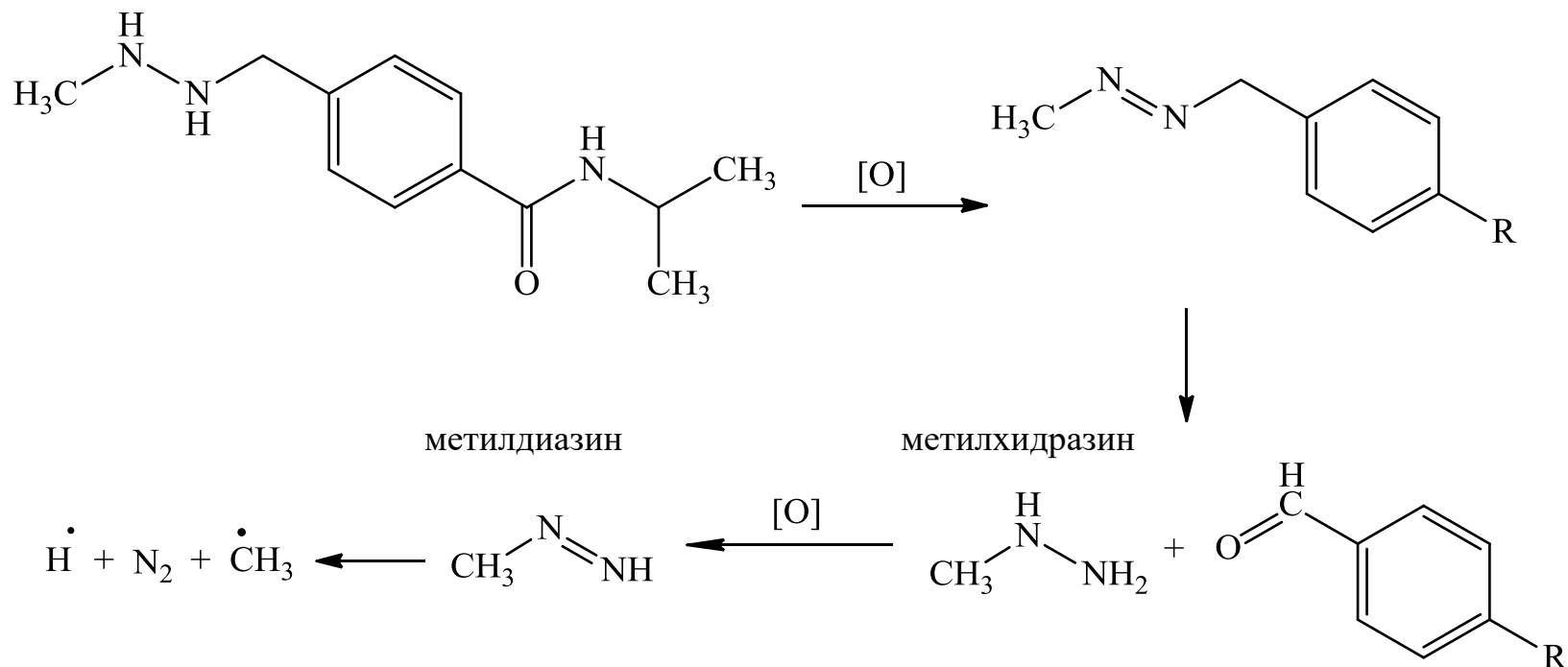
Стрептозоцин је средство за алкиловање које се спонтано деградира до метилкарбонијум јона који алкилује ДНК и инхибира биосинтезу нове ДНК. У ћелијама острваца панкреаса доводи до недостатка никотинамид-аденин динуклеотида, зато се користи за лечење тумора бета-ћелија панкреаса. Примењује се само интравенски. Не продире у ЦНС.

1. Супстанце за алкиловање

Деривати хидразина

Прокарбазин

Механизам метаболичке активације

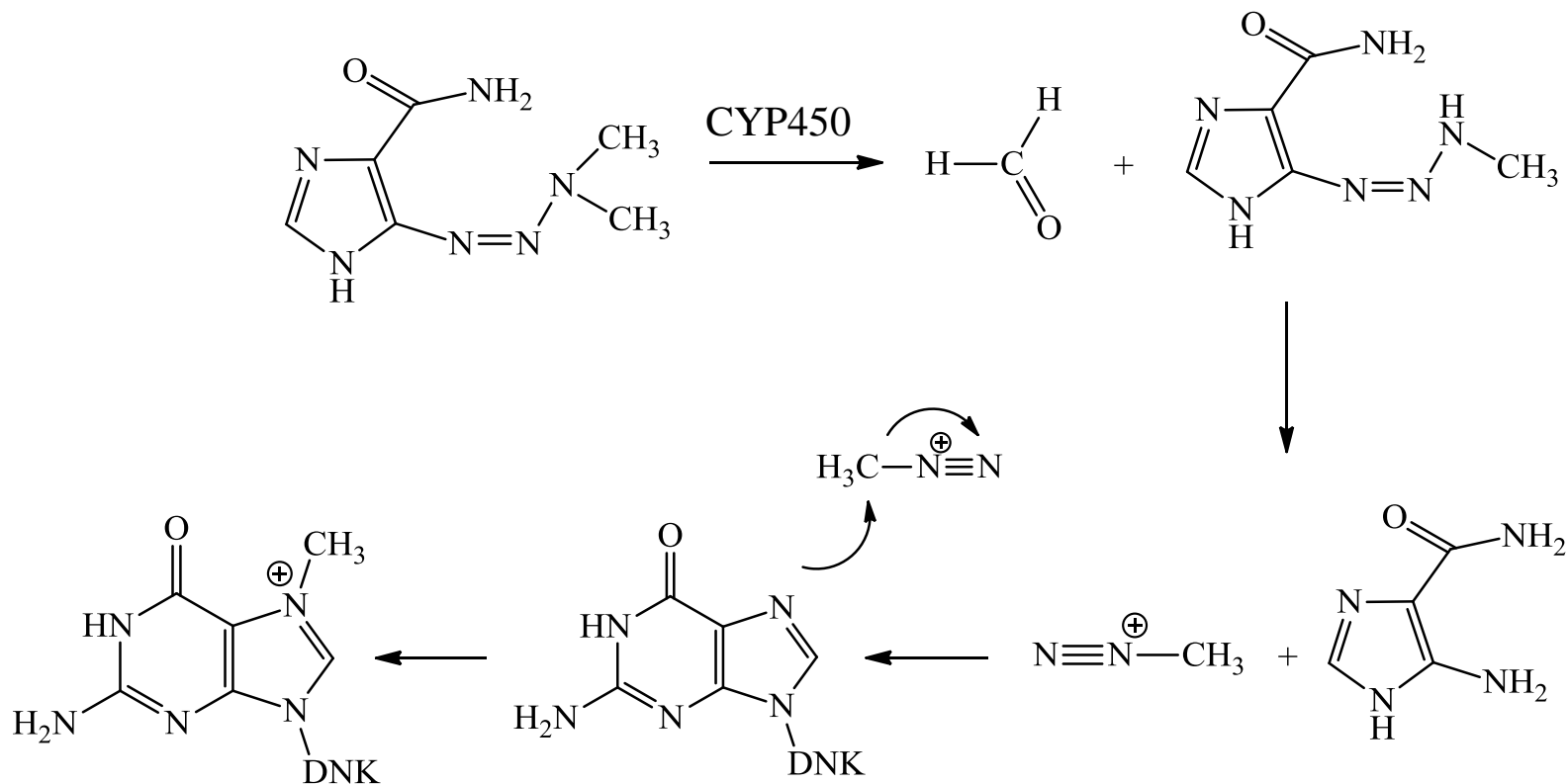


Брзо и комплетно се ресорбује после *per os* примене. **Инхибира МАО ензим.**
Користи се у лечењу *Hodgkin*-ове болести.

1. Супстанце за алкиловање

Дакарбазин

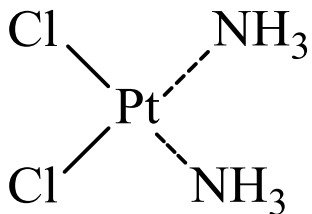
Механизам метаболичке активације



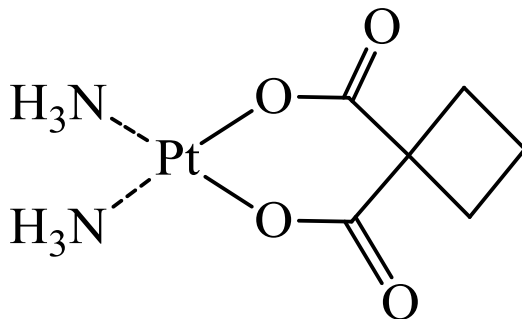
Користи се у лечењу *Hodgkin*-ове болести, примењује се парентерално (интравенски).

1. Супстанце за алкиловање

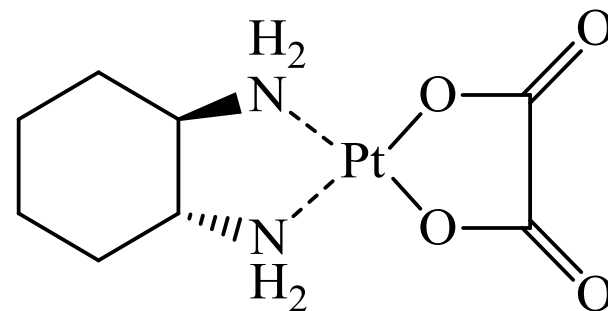
Комплексна једињења платине



Цисплатина



Карбоплатина

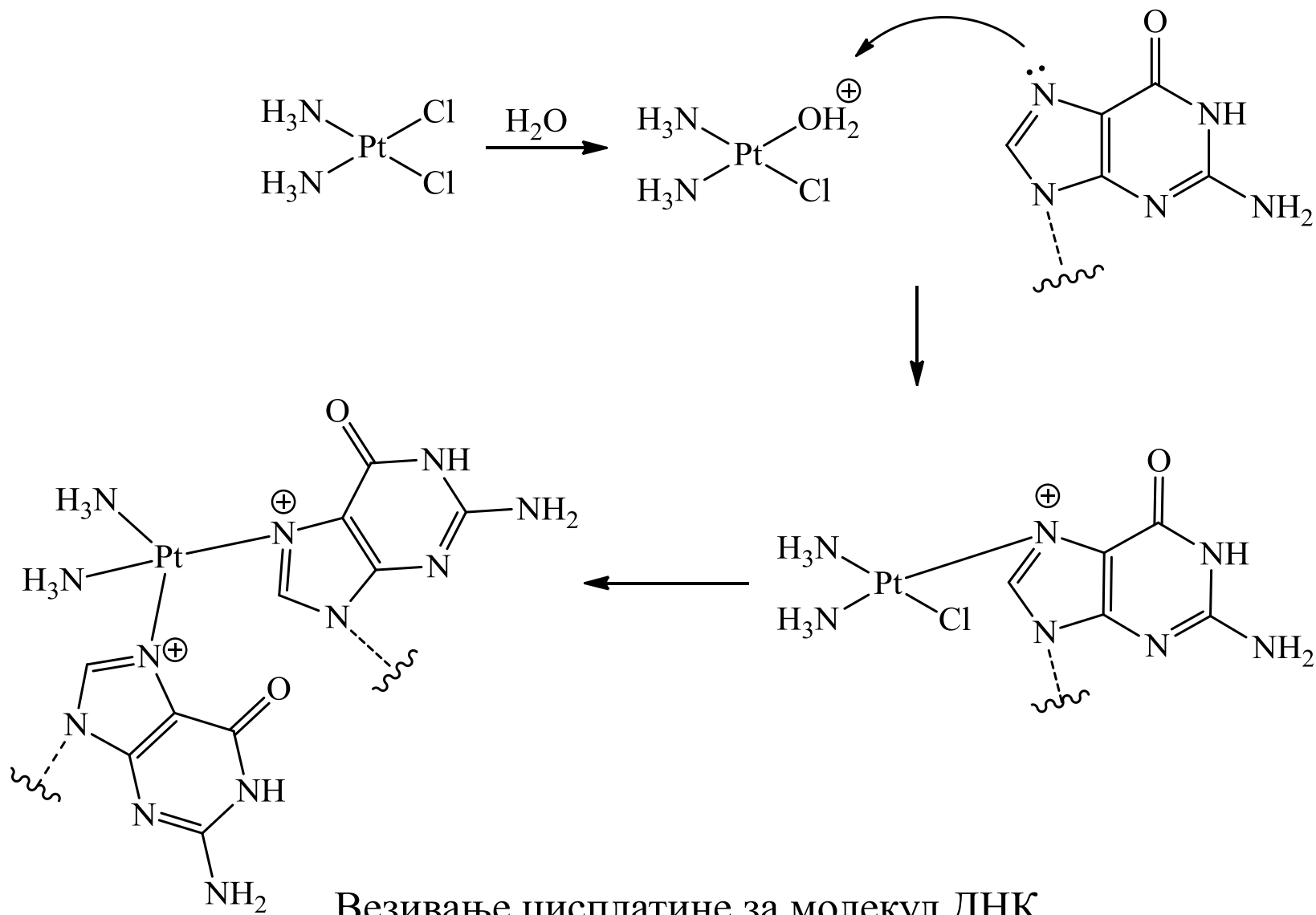


Оксалиплатина

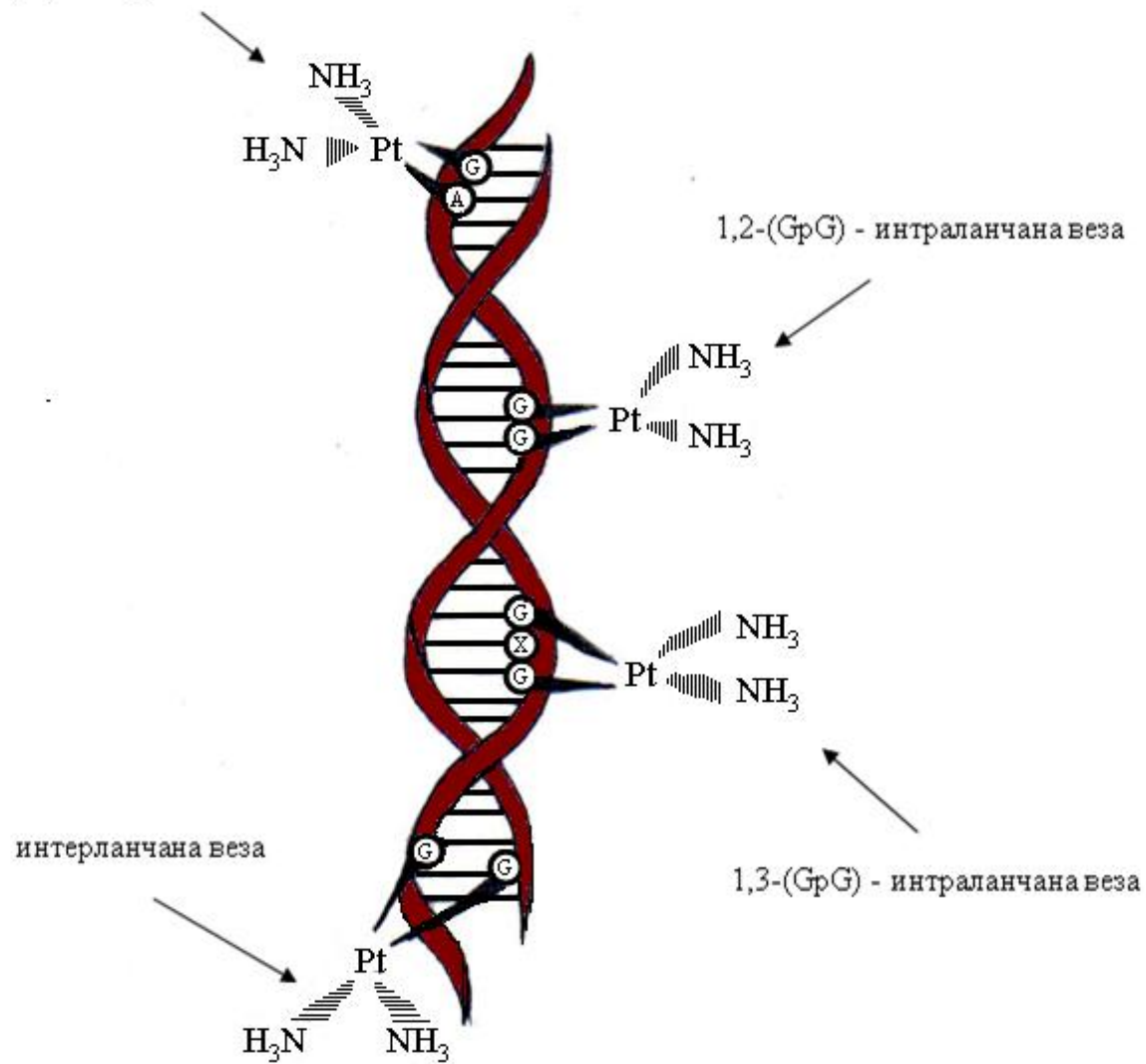
Примењују се интравенски!

Цисплатина према механизму дејства делује слично средствима за алкиловање. Доводи до апоптозе ћелија неоплазми у свим фазама ћелијског циклуса и инхибира синтезу ДНК. Користи се у лечењу неоплазми али је нефротоксична. **Карбоплатина** показује мање нежељених дејстава од цисплатине док **оксалиплатина** припада групи новијих комплекса платине који имају терапијску примену.

Комплексна једињења платине



1,2-d (ApG) - интраланчана веза



Везивање цисплатине за молекул ДНК