



# В20 Фармацеутска хемија 2

- Предмет се вреднује са 5 ЕСПБ
- Недељно има 5 часова активне наставе (2 часа предавања, 1 час семинара и 2 часа вежби)

# Интегрисане академске студије фармације

- Фармацеутска хемија 2
- В20
- Обавезан
- Трећа година студија
- Зимски семестар
- Школска 2020/2021. година

## B20 Фармацевтска хемија 2

РБ	Име и презиме	Email адреса	звање
1.	Марина Ж. Мијајловић	marina.mijajlovic@medf.kg.ac.rs	Доцент - руководиалац предмета (породиљско одсуство)
2.	Милош В. Николић	milos.nikolic@medf.kg.ac.rs	Доцент
3.	Невена С. Јеремић	nbarudzic@hotmail.com	Доцент
4.	Ана С. Станковић	ana_stankovic@outlook.com	Фацилитатор
5.	Никола В. Недељковић	nikolaned95@gmail.com	Фацилитатор

[illegible]

# B20 Фармацеутска хемија 2

## **ОЦЕЊИВАЊЕ:**

- Студент савладава предмет по модулима. Оцена је еквивалентна броју освојених поена (видети табеле).
- Поени се стичу на два начина:

## **АКТИВНОСТ У ТОКУ НАСТАВЕ:**

- На овај начин студент може освојити до 30 поена и то тако што на последњем часу рада у малој групи извлачи 2 испитна питања из те недеље наставе, одговара на њих и у складу са показаним знањем добија 0-2 поена.

## **ЗАВРШНИ ТЕСТОВИ ПО МОДУЛУМА:**

- На овај начин студент може стећи до 70 поена а према приложеној табели.

## B20 Фармацевтска хемија 2

МОДУЛ		МАКСИМАЛНО ПОЕНА		
		активност у току наставе	завршни тест	Σ
1	Антивировитици. Антинеопластици.	10	24	<b>34</b>
2	Опиоидни аналгетици. Нестероидни антиинфламаторни лекови. Аналгоантипиретици. Антиреуматици различитих структура. Анксиолитици и хипнотици.	10	22	<b>32</b>
3	Антидепресиви. Агонисти и антагонисти серотонинских рецептора. Антиепилептици. Локални анестетици. Општи анестетици.	10	24	<b>34</b>
Σ		30	70	<b>100</b>

*Да би студент положио активност у току наставе за сваки модул је неопходно да оствари минимално 5,25/10 поена !*

## B20 Фармацеутска хемија 2

### Завршна оцена се формира на следећи начин:

- Да би студент положио предмет мора да стекне минимум 51 поен и да положи све модуле.
- Да би положио модул студент мора да:
  1. стекне више од 50% поена на том модулу
  2. стекне више од 50% поена предвиђених за активност у настави у сваком модулу (најмање 5,25 поена за сваки модул посебно)
  3. положи модулски тест, односно да има више од 50% тачних одговора.

## В20 Фармацеутска хемија 2

<b>број освојених поена</b>	<b>оцена</b>
0 - 50	<b>5</b>
51 - 60	<b>6</b>
61 - 70	<b>7</b>
71 - 80	<b>8</b>
81 - 90	<b>9</b>
91 - 100	<b>10</b>



модул	назив модула	назив уџбеника	аутори	издавач	библиотека
1	Антивировитици. Антинеопластици.	Фармацеутска хемија I део	проф. др Душанка Радуловић, проф. др Соте Владимиров	Grafopran, Београд, април 2005. године	Има
		Фармацеутска хемија II део	проф др Соте Владимиров, проф др Добрила Живанов- Стакић	Фармацеутски факултет, Београд, мај 2006. године	Има
		Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry	Beale JM, Block JH	Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011	Има
2	Опиоидни аналгетици. Нестероидни антиинфламаторни лекови. Аналгоантипиретици. Антиреуматици различитих структура. Анксиолитици и хипнотици.	Фармацеутска хемија I део	проф. др Душанка Радуловић, проф. др Соте Владимиров	Grafopran, Београд, април 2005. године	Има
		Фармацеутска хемија II део	проф др Соте Владимиров, проф др Добрила Живанов- Стакић	Фармацеутски факултет, Београд, мај 2006. године	Има
		Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry	Beale JM, Block JH	Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011	Има
3	Антидепресиви. Агонисти и антагонисти серотонинских рецептора. Антиепилептици. Локални анестетици. Општи анестетици.	Фармацеутска хемија I део	проф. др Душанка Радуловић, проф. др Соте Владимиров	Grafopran, Београд, април 2005. године	Има
		Фармацеутска хемија II део	проф др Соте Владимиров, проф др Добрила Живанов- Стакић	Фармацеутски факултет, Београд, мај 2006. године	Има
		Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry	Beale JM, Block JH	Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011	Има

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

*Интегрисане академске студије фармације*

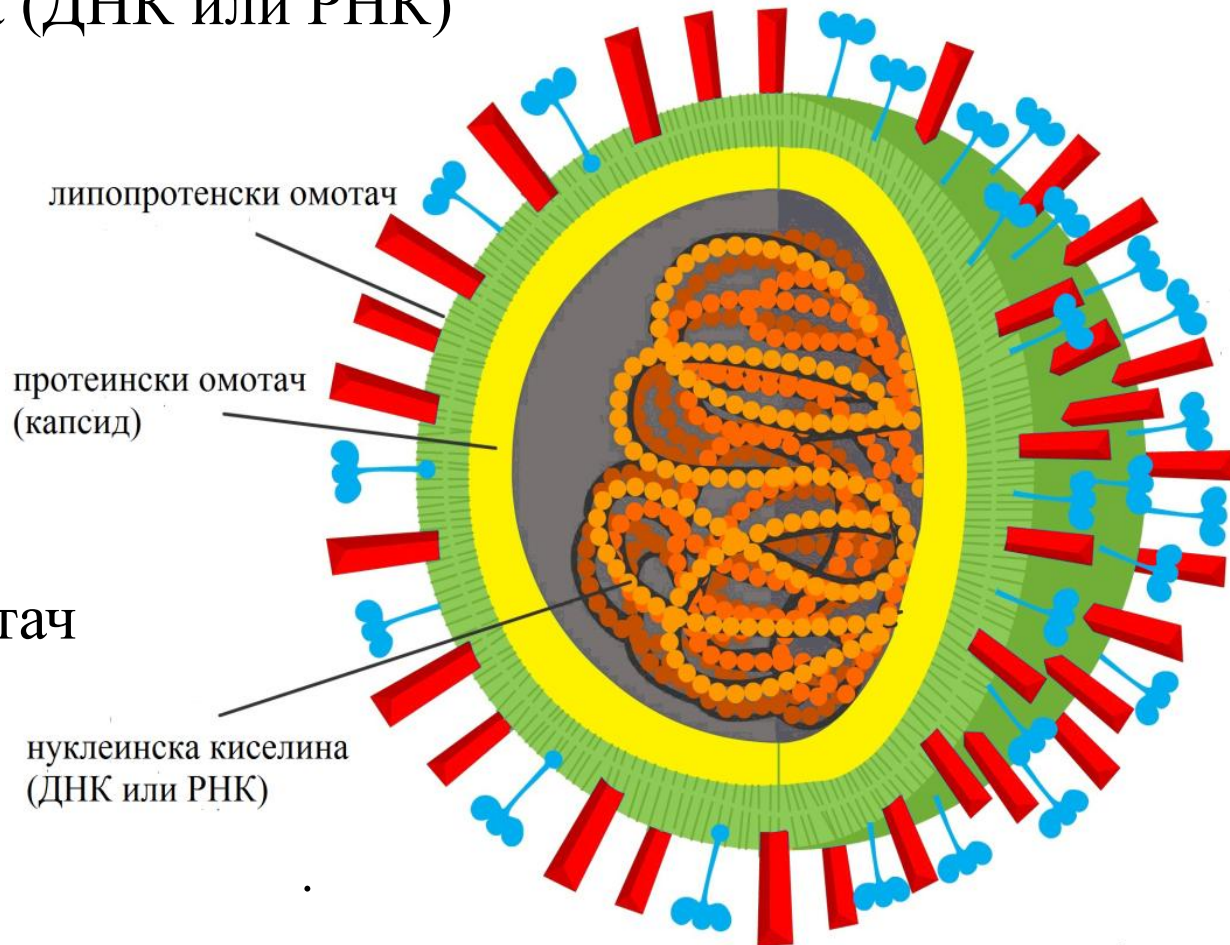
В20 Фармацеутска хемија 2

*1. Антивиротици – први део*

доц. др Милош В. Николић

# Грађа вируса

- Нуклеинска киселина (ДНК или РНК)
- Капсид
- Нуклеокапсид
- Капсомера
- Липопротеински омотач
- Вирион



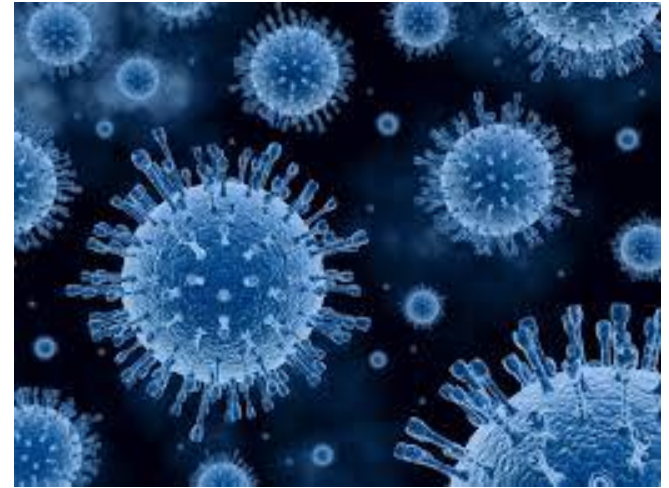
# Класификација вируса

- Садржај нуклеинске киселине
- Морфологија вируса
- Место репликације у ћелији
- Омотач
- Тип инфициране ћелије

# Класификација вируса

## РНК вируси:

- пикорна вируси (менингитис, полиомијелитис)
- рео вируси
- тога вируси (рубеола)
- корона вируси (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2)
- баниан вируси (хеморагијске грознице)
- арена вируси (менингитис)
- ретро вируси (*AIDS*)
- ортомиксо вируси (инфлуенца)
- парамиксо вируси (морбили, заушке)
- рабдо вируси (беснило)
- флаво вируси (жута грозница)

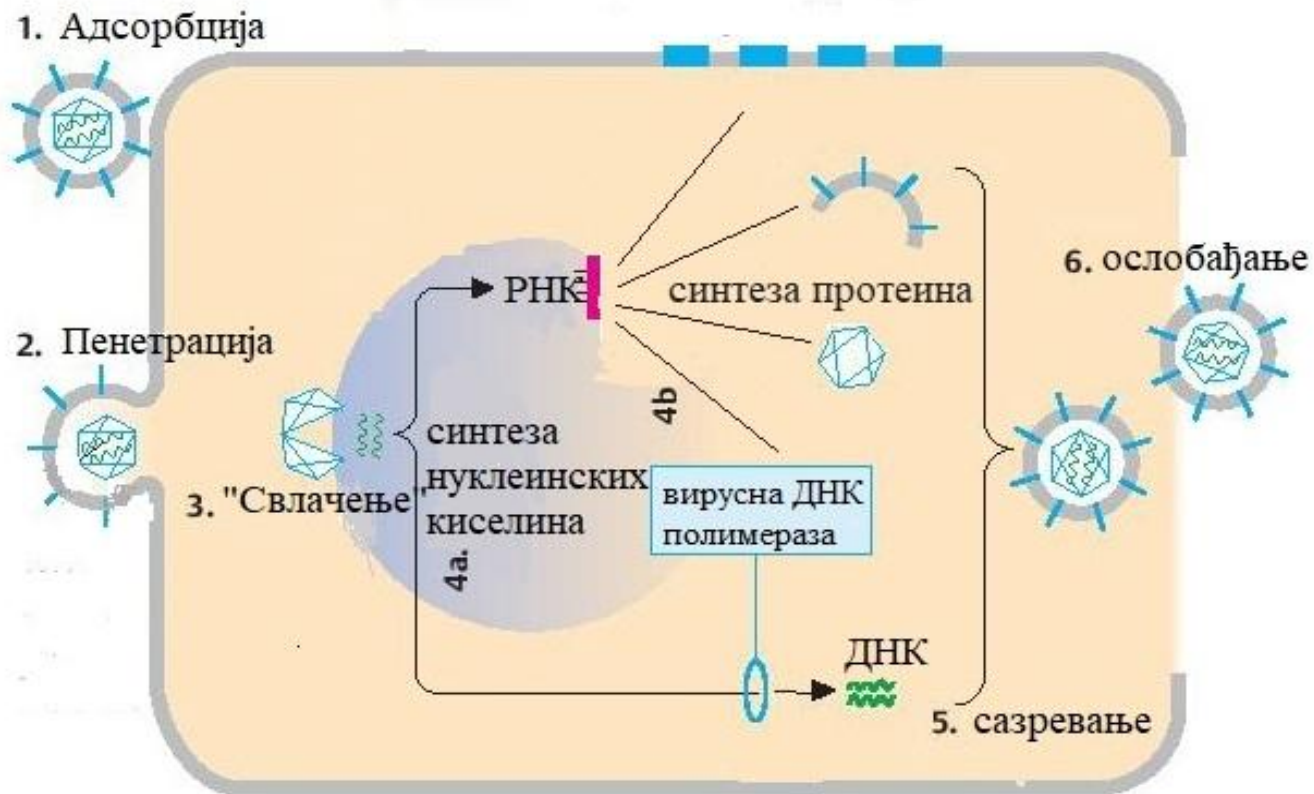


## ДНК вируси:

- покс вируси (велике богиње),
- херпес вируси (варичела, херпес зостер)
- адено вируси (фарингитис, конјуктивитис)
- папилома вируси (брадавице)

# Класификација вируса

- **ДНК вируси:** вирусна ДНК улази у једро ћелије домаћина и кодира синтезу иРНК
- **РНК вируси:** Вирусна РНК улази у ћелију и користи ћелијске структуре домаћина за продукцију ензима и протеина
- **РНК ретровируси:** Вирус садржи реверзну транскриптазу, ензим који прави ДНК копију вирусне РНК



# Терапија вирусних инфекција

**Код пацијената који нису имунокомпромитовани већина вирусних инфекција пролази без лечења!**

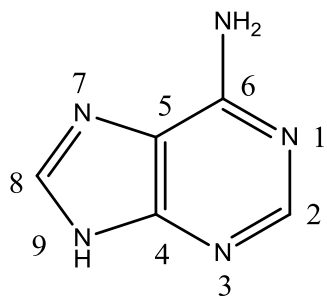
У превенцији и терапији вирусних инфекција користе се:

- **Вакцине и други имунобиолошки производи**
- **Хемотерапеутици – антивиротици**

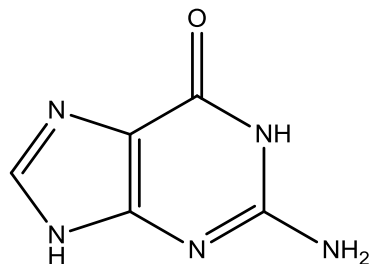
# Антивирутици

- **Антивирутици** (вирустатици) - **антиметаболити**
- **Нуклеинске киселине** - полинуклеотиди састављени од мономерних јединица нуклеотида.
- **Нуклеотид** шећер (рибоза, 2-дезоксирибоза), фосфорна киселина и пуринска база (А, G) или пиримидинска база (C, U и T).
- Шећерна компонента и база - **нуклеозид** (аденозин, гуанозин, тимидин, цитидин и уридин).

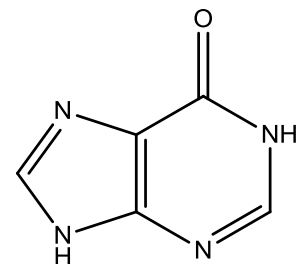




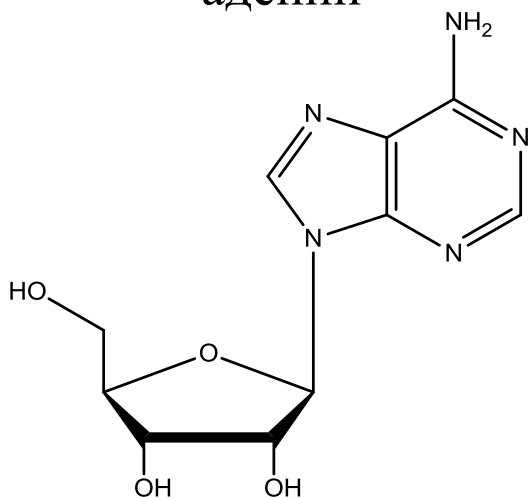
аденин



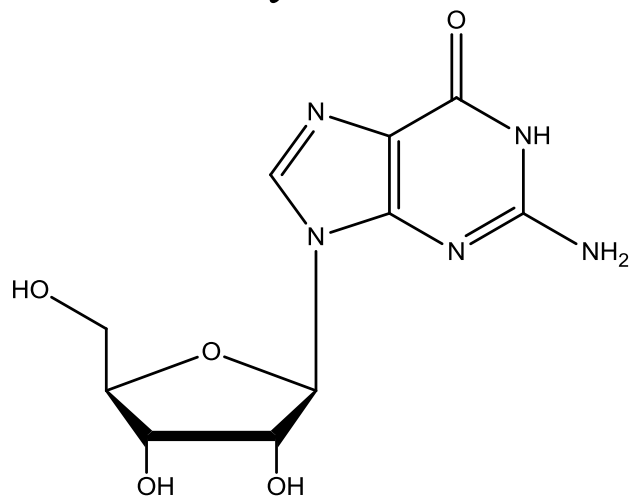
гуанин



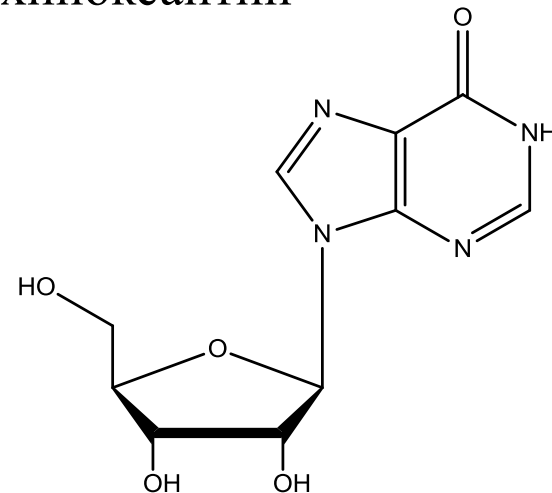
хипоксантин



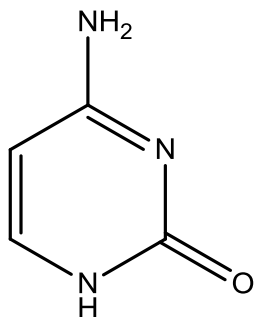
аденозин



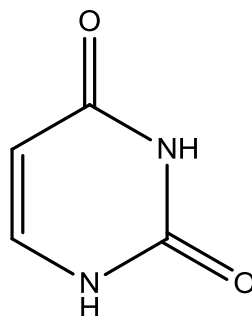
гуанозин



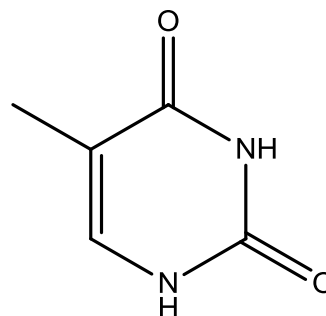
инозин



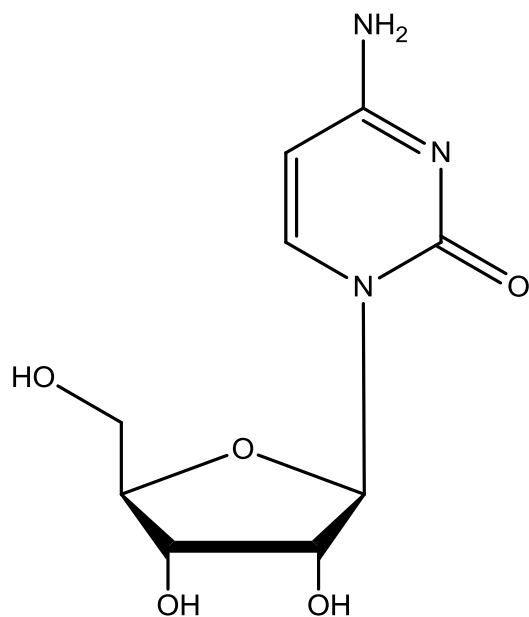
ЦИТОЗИН



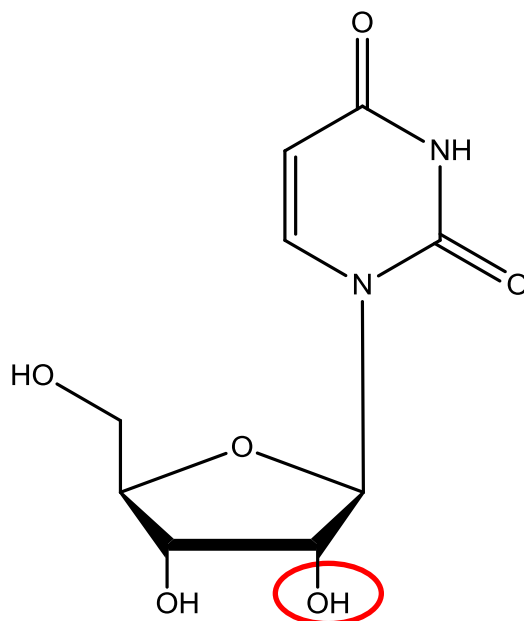
урацил



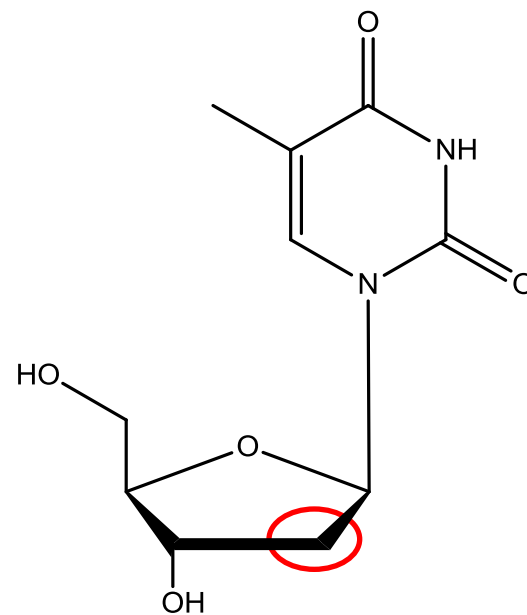
ТИМИН



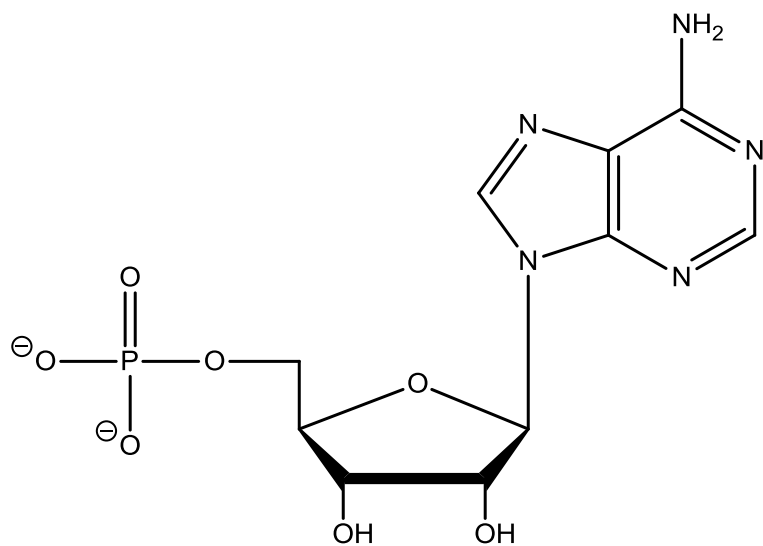
ЦИТИДИН



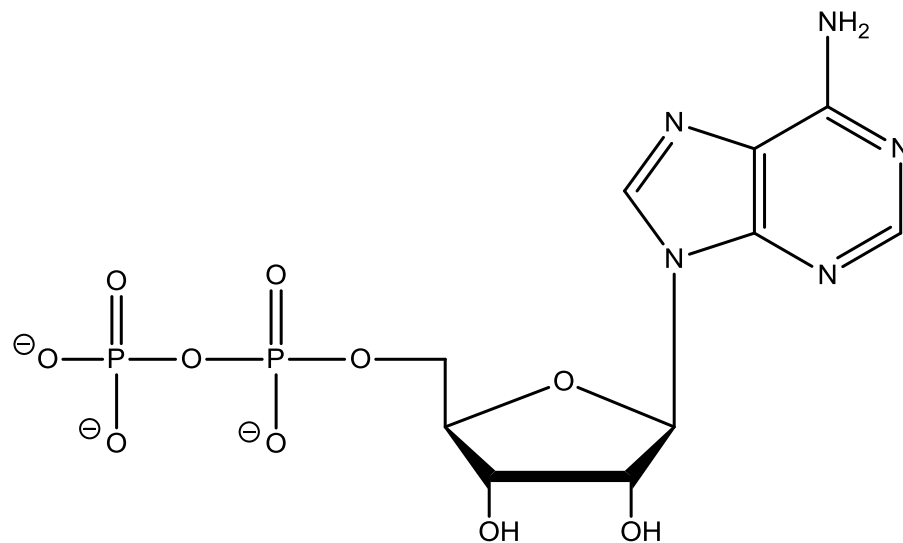
уридин



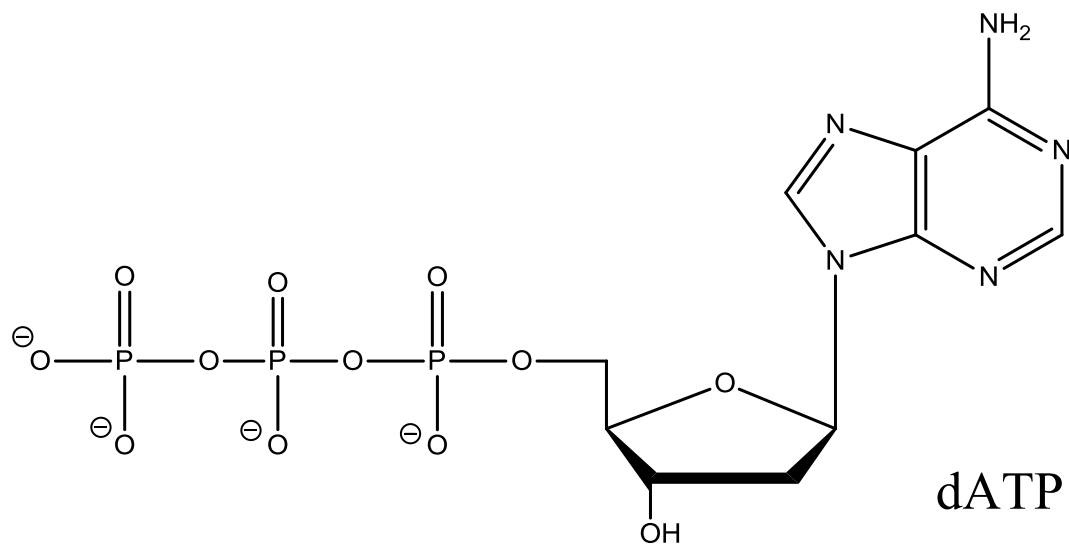
ТИМИДИН



AMP



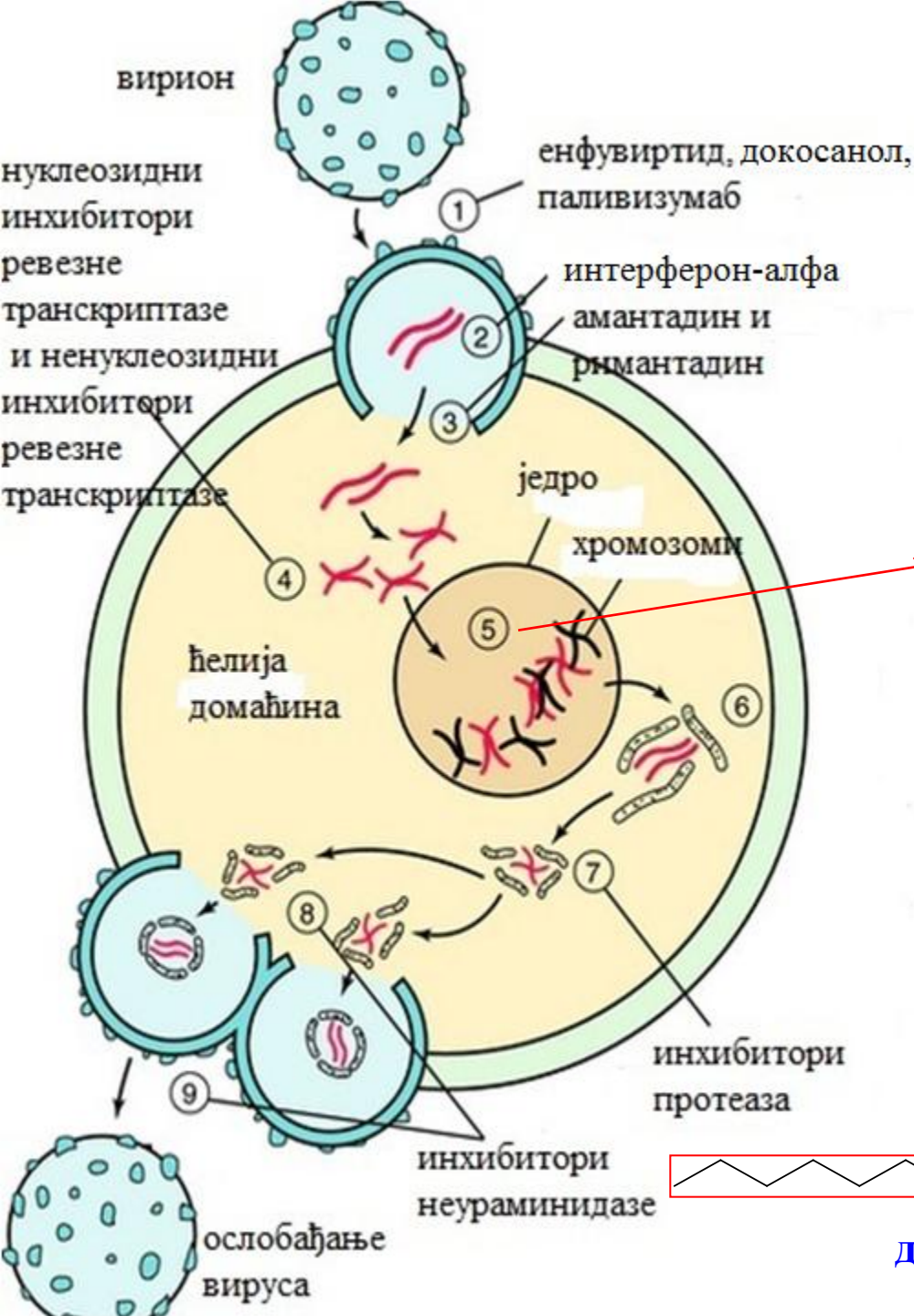
ADP



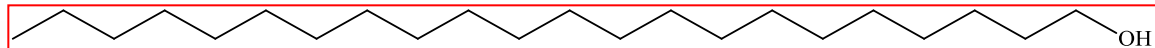
dATP

# Антивиротици

- Терапијска примена антивиротика неопходна код вирусних инфекција које доводе до развоја хроничних инфективних болести
- Токсичност и неселективност
- Мали број регистрованих антивирусних лекова
- Тешко одредити ефикасност антивирусне терапије!



- 1) Везивање вириона за рецептор ћелије домаћина
- 2) Пенетрација вируса у цитоплазму ћелије процесом ендоцитозе
- 3) Отварање омотача и ослобађање вирусног РНК у ћелију („свлачење вирусне РНК“)
- 4) Реверзна транскриптаза конвертује вирусну РНК у ДНК
- 5) Интеграза инкорпорира ДНК у ћелијске хромозоме (ралтегравир, елвитегравир)
- 6) Ћелија продукује нове вирусне РНК које служе као матрица за синтезу протеина
- 7) Протеазе врше хидролизу вирусних полипротеина
- 8) и 9) Формирају се нови вириони који се процесом егзоцитозе ослобађају из ћелије домаћина и инфицирају нове ћелије



докосанол,  $C_{22}H_{46}O$

# Подела антивирусних лекова

## 1. Инхибитори везивања и пенетрације вируса и ране вирусне репликације

- амантадин, римантадин, интерферон
- Инхибитори неураминидазе (занамивир, оселтамивир, ланинамивир)

## 2. Инхибитори репликације вирусних нуклеинских киселина

- Нуклеозидни аналози (идоксуридин, рибавирин, цитарабин)
- Ациклични нуклеозидни аналози (ацикловир, валацикловир, фамцикловир, ганцикловир, цидофовир)
- Ненуклеозидни аналози (фоскарнет)

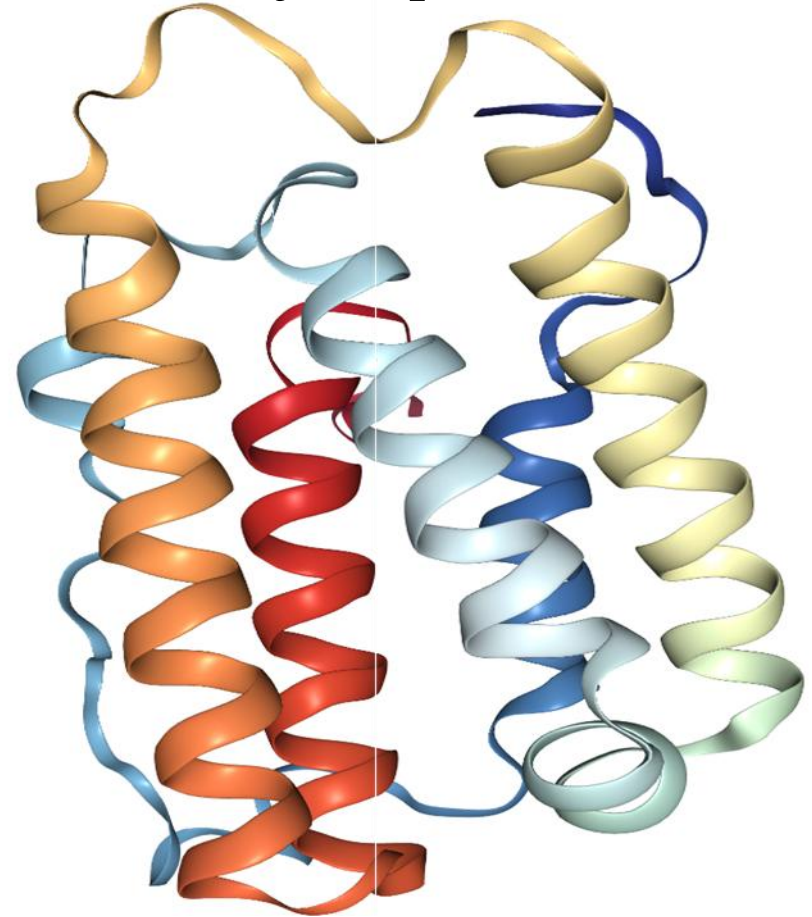
## 3. HIV-антивиротици

- Инхибитори реверзне транскриптазе
  - нуклеозидни аналози (зидовудин, диданозин, залцитабин, ставудин, ламивудин)
  - ненуклеозидни аналози (невирапин, делавирдин, атевирдин)
- Инхибитори интегразе (ралтегравир, елвитегравир)
- Инхибитори *HIV*-протеазе (саквинавир, индинавир, ритонавир)
- Инхибитори фузије *HIV*-а и *CD4* ћелија

# Интерферони

Интерферони настају као одговор на инфекције проузруковане вирусима, бактеријама, паразитима или ћелијама рака

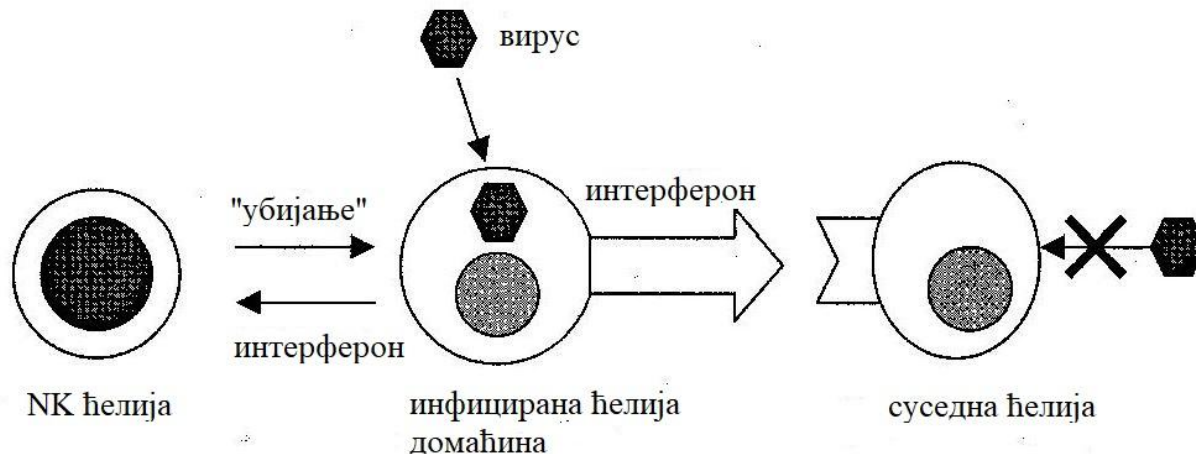
- Алфа-интерферони (**IFN- $\alpha$** )  
(леукоцитарни)
- Бета-интерферони (**IFN- $\beta$** )  
(фибробластни)
- Гама интерферони (**IFN- $\gamma$** )  
(имуни, Т-лимфоцитни  
интерферони)



Хумани интерферон  $\alpha$ -2a

# Механизам дејства

- Антивирусно дејство интерферона може бити:
  - ✓ Директно (посредством ензима)
  - ✓ Индиректно (посредством имунског система)
- У рибозомима ћелија индукују продукцију ензима који инхибирају транслацију вирусне иРНК у вирусне протеине
- Активирају ћелијске рибонуклеазе које разграђују једноланчану РНК вируса



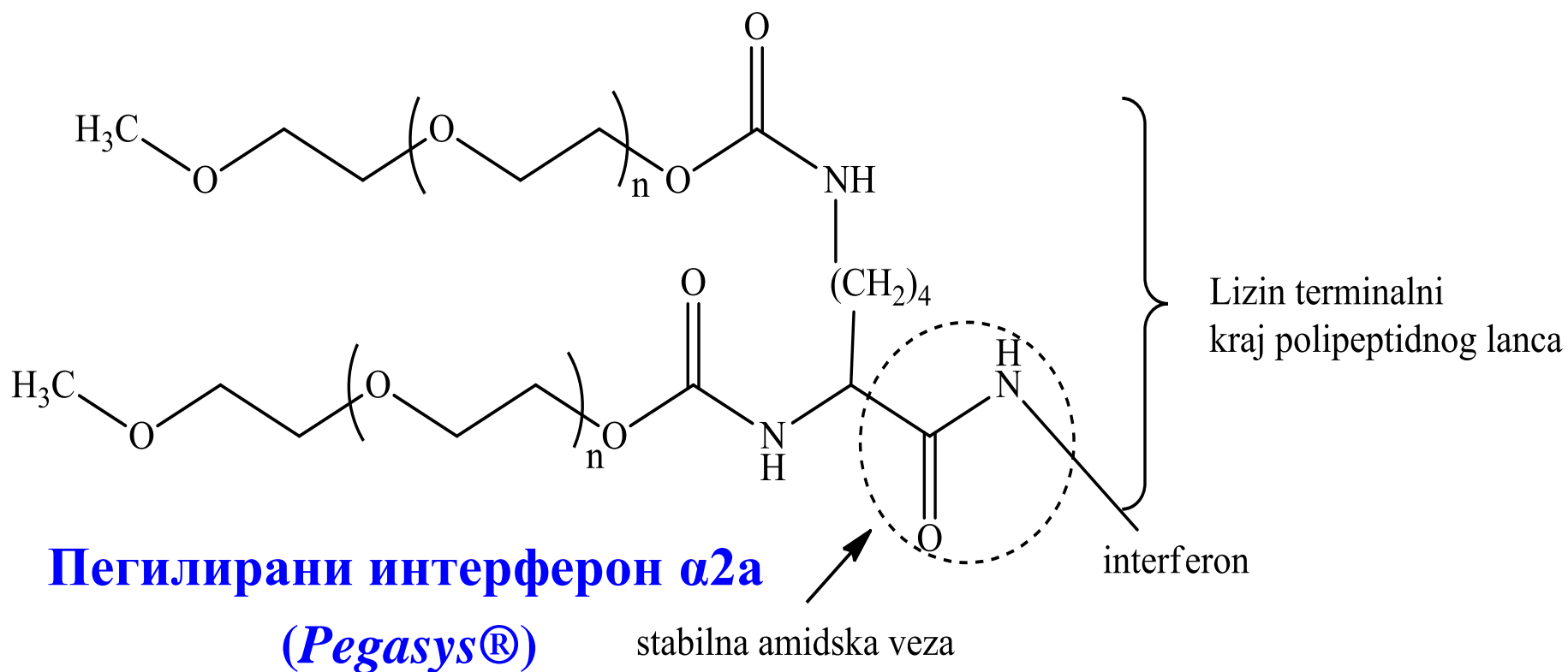


# IFN- $\alpha$

- Лечење хроничних хепатитиса Б и Ц, леукемије власастих ћелија, Капошијевог саркома, хроничне мијелоидне леукемије, малигног меланома, Хоџкиновог лимфома и кондилома.
- Препарати: рекомбинантни IFN- $\alpha$  2a, пегировани IFN- $\alpha$  2a, рекомбинантни IFN- $\alpha$  2b
- Интеферон  $\alpha$ -2a има неповољне фармакокинетичке особине: кратко  $T_{1/2}$ , смањену биорасположивост и изражену имуногеност.

# IFN- $\alpha$

Полиетиленгликол се користи за модификацију интерферона. Пегиловање се врши са полимерним *bis*(монометокси)полиетиленгликолом средње дужине низа.



# IFN- $\beta$ и $\gamma$

- Препарати IFN- $\beta$ : рекомбинантни IFN- $\beta$  1a, рекомбинантни IFN- $\beta$  1b, користе се у лечењу мултипле склерозе
- Препарати IFN- $\gamma$ : рекомбинантни IFN- $\gamma$ -1b
- Ублажавање инфекција код хроничне грануломске болести и успоравање прогресије малигне остеопорозе.
- Изражена нежељена дејства !!!

# Вирусне вакцине

## 1. Вакцине са убијеним вирусом

(кратак имунитет, ограничена заштита, слаб ћелијски одговор, хиперсензитивне реакције)

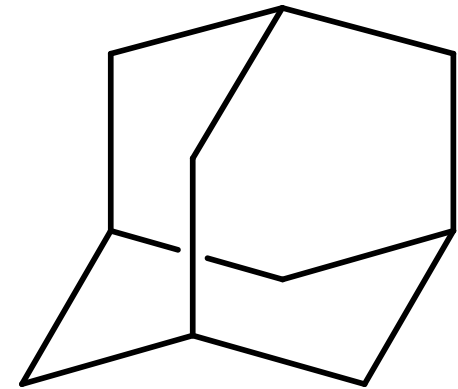
## 2. Атенуисане живе вакцине

(ризик враћања вируленције, споредни агенси, перзистирајућа инфекција вакцинисане особе, интерференција са другим вирусима)

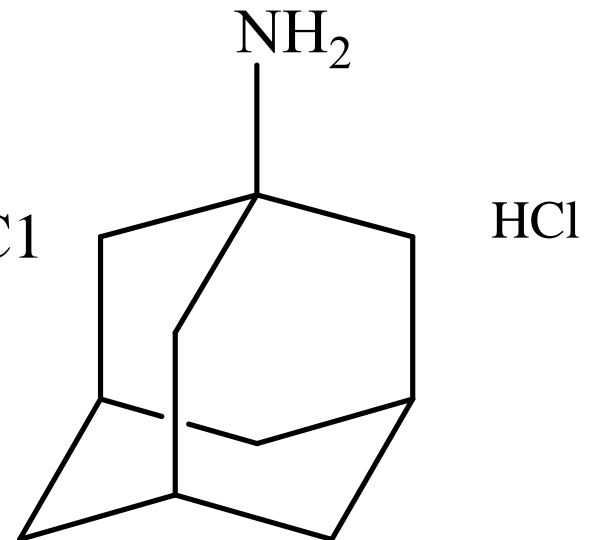
**Будућност:** синтетски пептиди, вакцине састављене од субјединица вириона, вакцине са огољеном ДНК, локално уношење вакцина

# Инхибитори везивања и пенетрације вируса у раној фази репликације

- *Превентивна антивирусна терапија*
- Амино деривати угљоводоника адамантана (адамантамини)
- Увођењем амино групе у положај C1 добијен је **амантадин-хидрохлорид**



**адамантан**

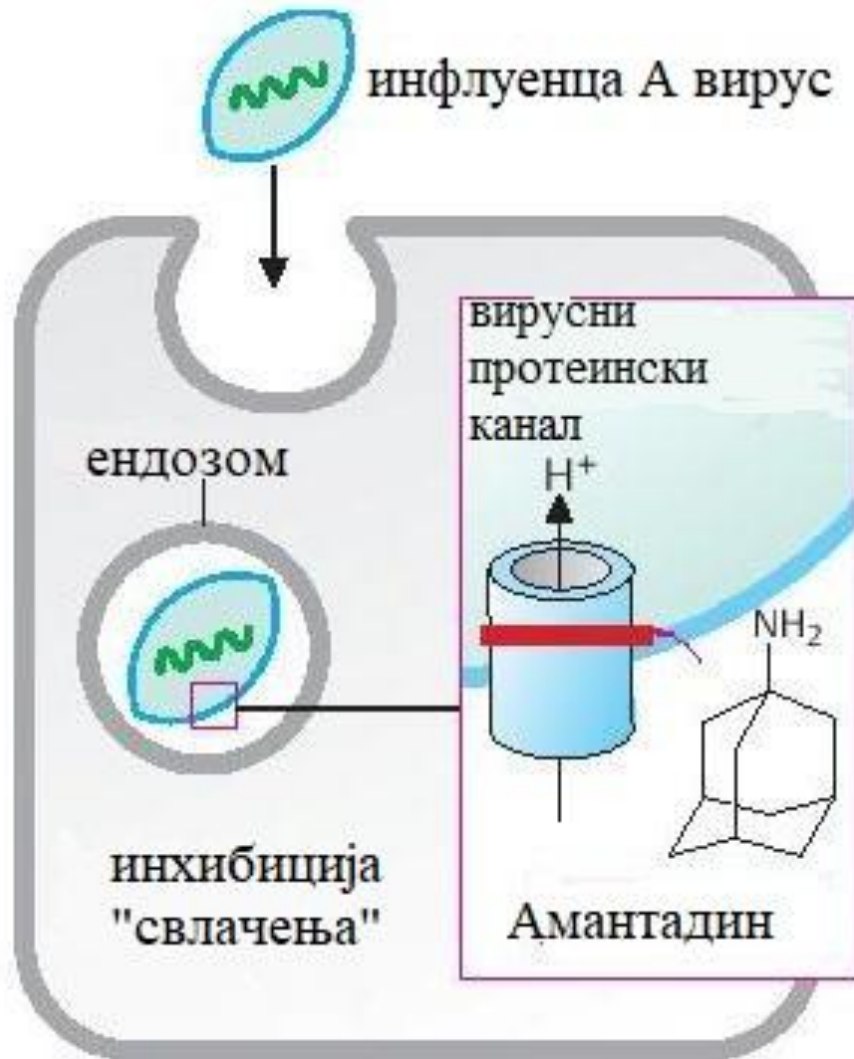


# Амантадин

- Користи се у превенцији и лечењу грипа изазваног вирусом инфлуенце типа А
- Показује позитивне ефекте и код Паркинсонове болести
- Делује и на туморске вирусе

**Лекови који делују на вирусе грипа се примењују само код оболелих који су под посебним ризиком**

# Амантадин



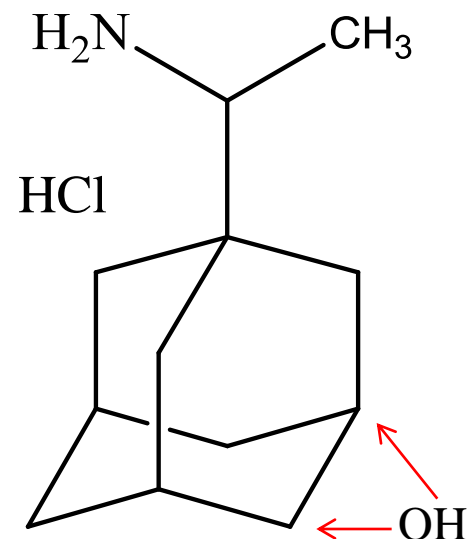
- Механизам дејства: инхибиција M2 јонског канала у мембрани вируса инфлуенце типа А
- M2 је канал за  $H^+$  јоне, блокирањем онемогућава се „свлачење” вирусне РНК.
- Примењује се орално
- N-ацетиламантадин

# Римантадин

- Хомолог амантадина
- После оралне примене се брзо биотрансформише до одговарајућег алкохола (75%), елиминише се реналним путем неизмењен (25%).
- 2 пута дуже  $T_{1/2}$  од амантадина.

## римантадин-хидрохлорид

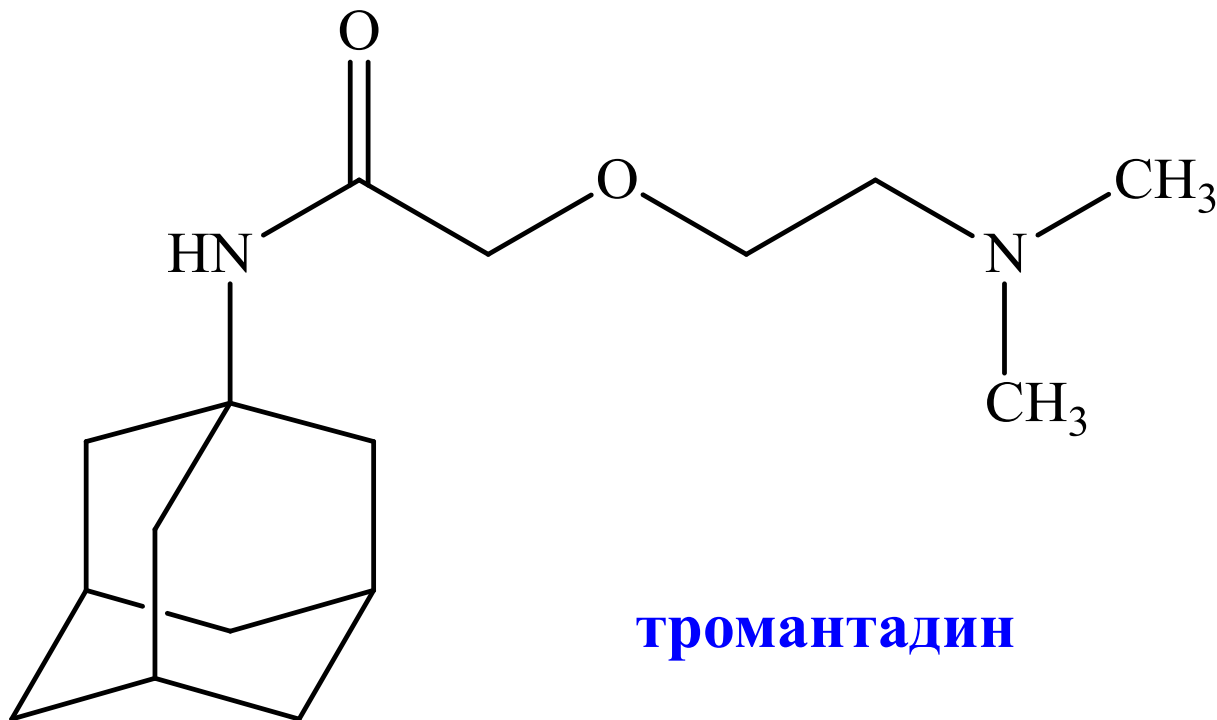
- Код 70 - 90 % пацијената амантадин и римантадин могу да спрече настанак инфекције вирусом инфлуенце А
- Нема доказа да спречавају појаву компликација.





# Тромантадин

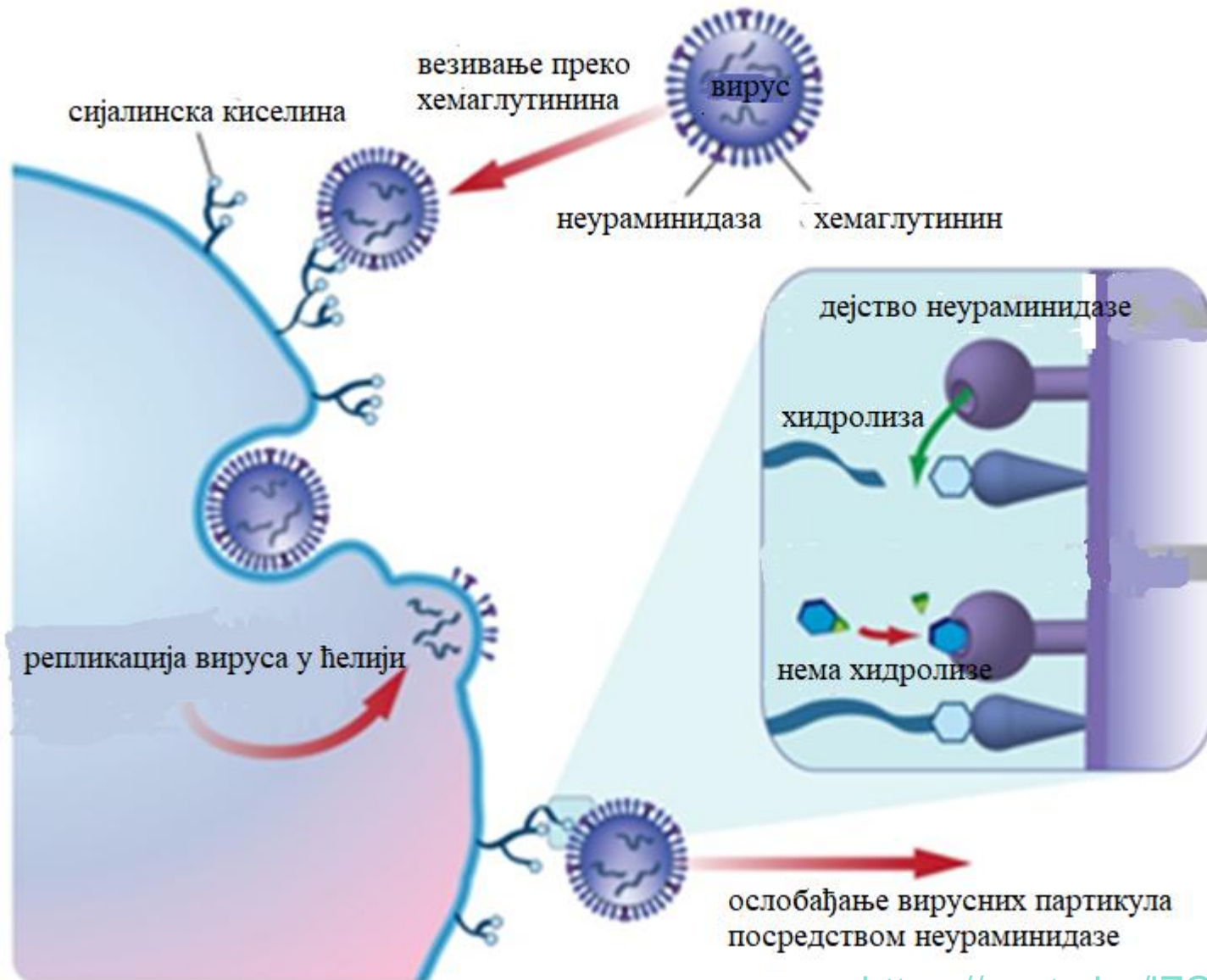
- Амидни дериват амантадина (*Viru - Merz*®)
- Примењује се дермално у виду гела за олакшавање првих симптома рецидивне *HSV* инфекције



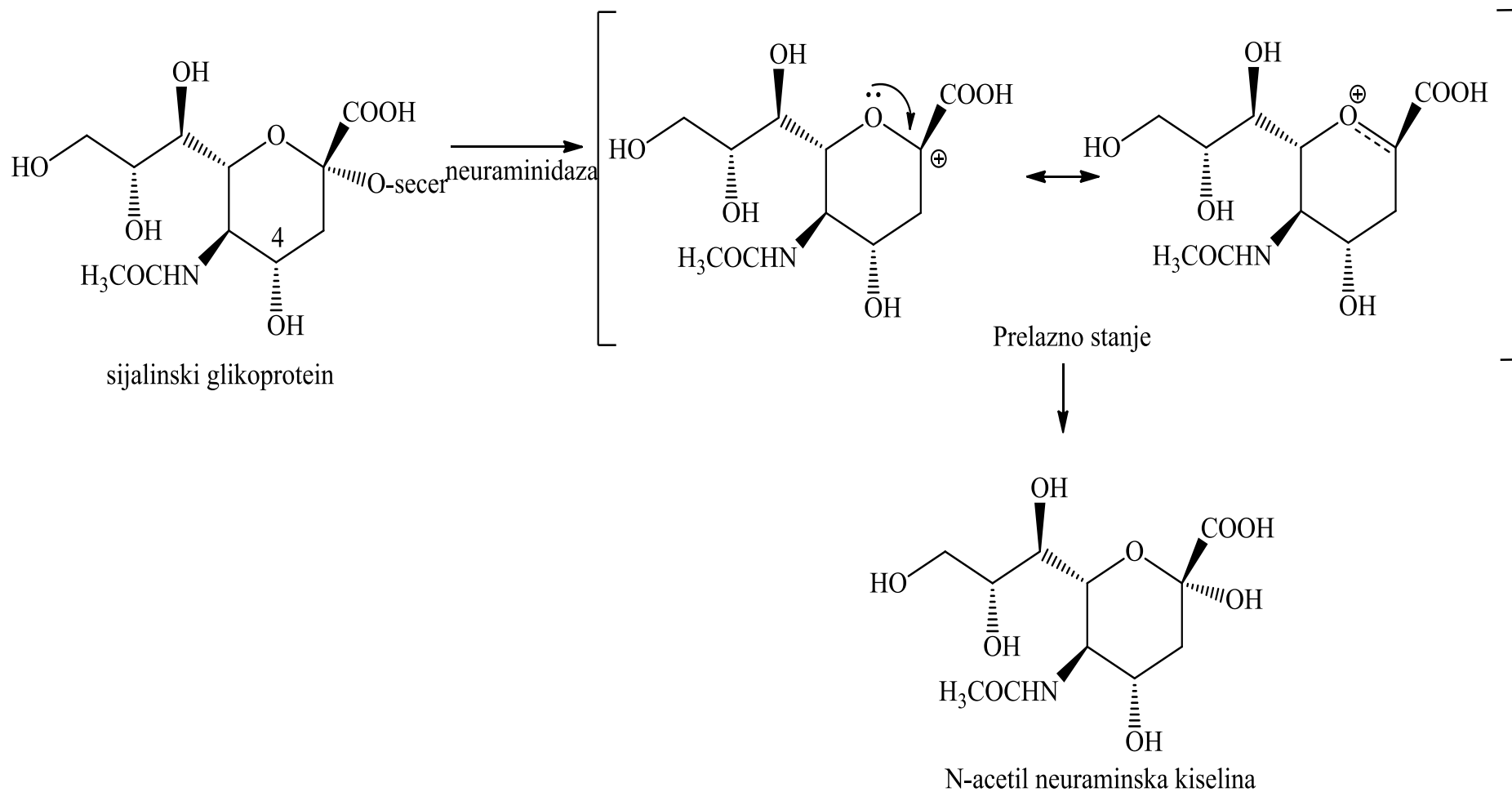
# Инхибитори неураминидазе

- **Хемаглутинин и неураминидаза**
- Активност неураминидаза је неопходна за ослобађање нових вирусних партикула
- Инхибитор дејства неураминидазе, **занамивир** је активан против инфлуенца А и инфлуенца Б вируса.

# Инхибитори неураминидазе

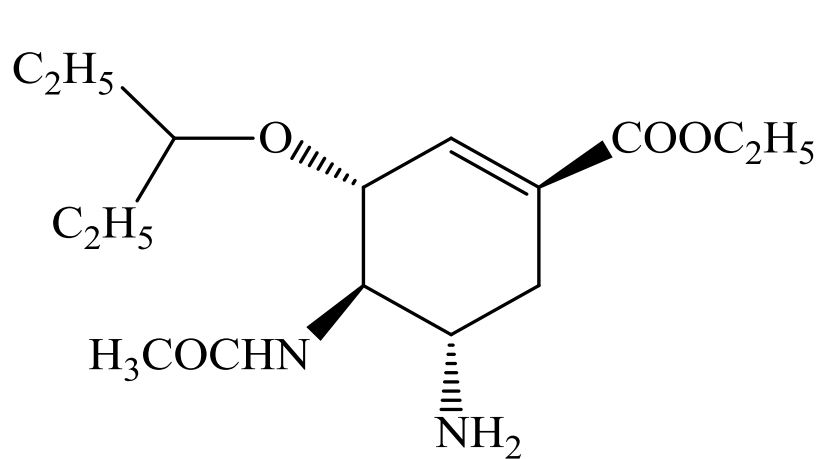


# Хидролитички процес цепања гликозидне везе у присуству неураминидазе:

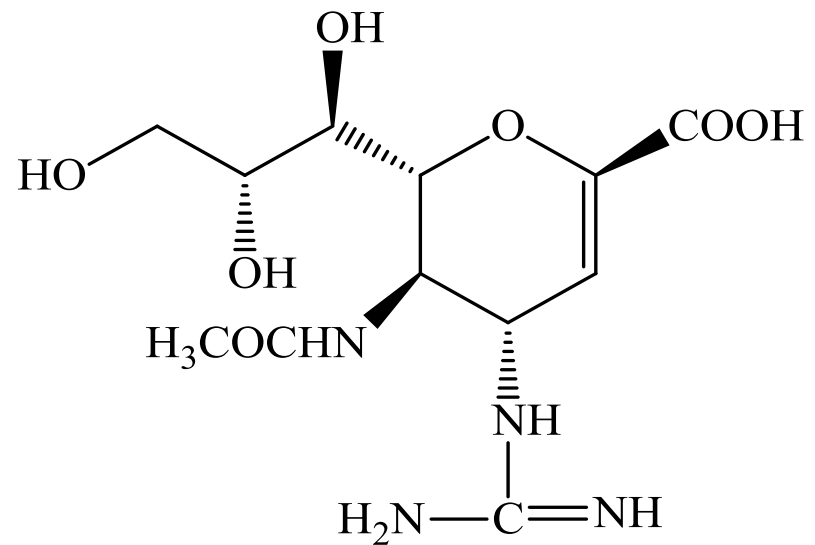


# Инхибитори неураминидазе

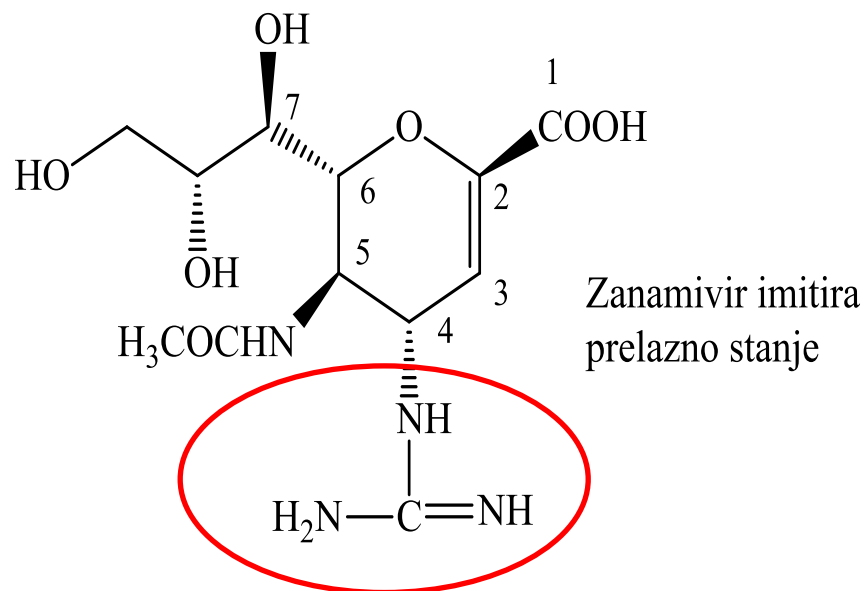
- Инхибитори неураминидазе - лажни супстрат за овај ензим.
- **Занамивир** и **оселтамивир**.



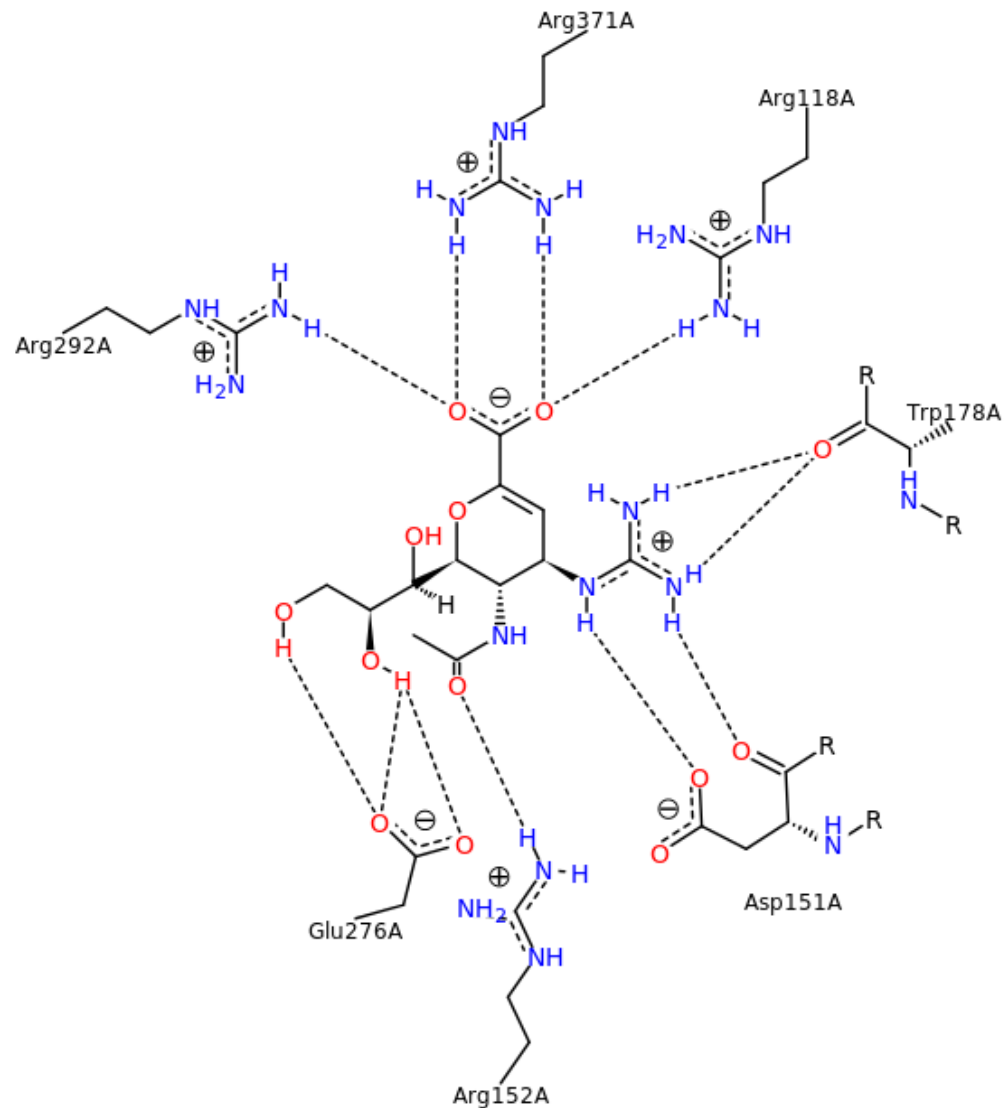
Oseltamivir



Zanamivir



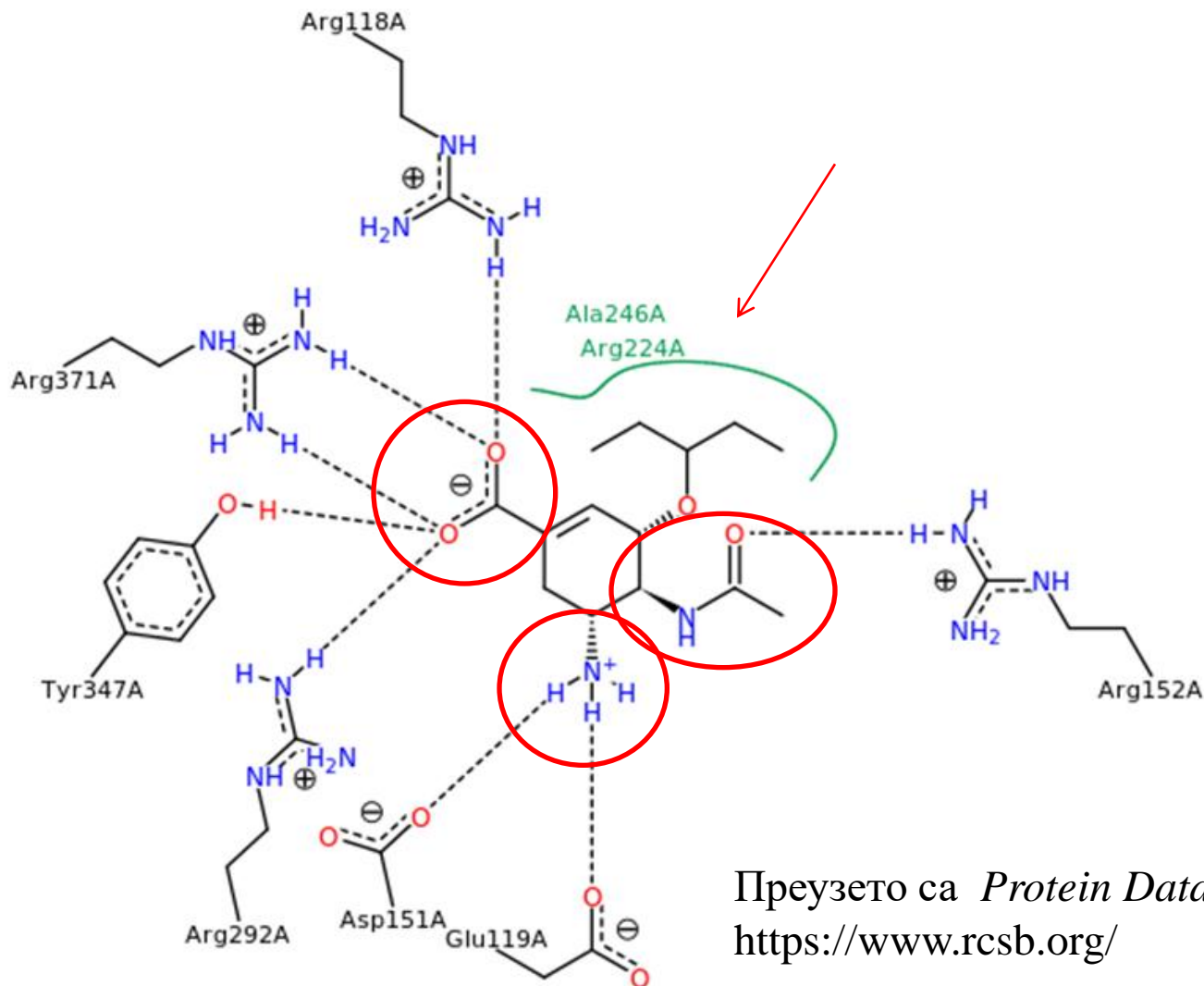
# Занамивир



Преузето са *Protein Data Bank* - <https://www.rcsb.org/>

# Оселтамивир

За инхибиторну активност су неопходне функционалне групе како би се оствариле одговарајуће хемијске везе у активном центру ензима.

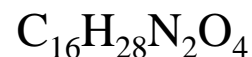
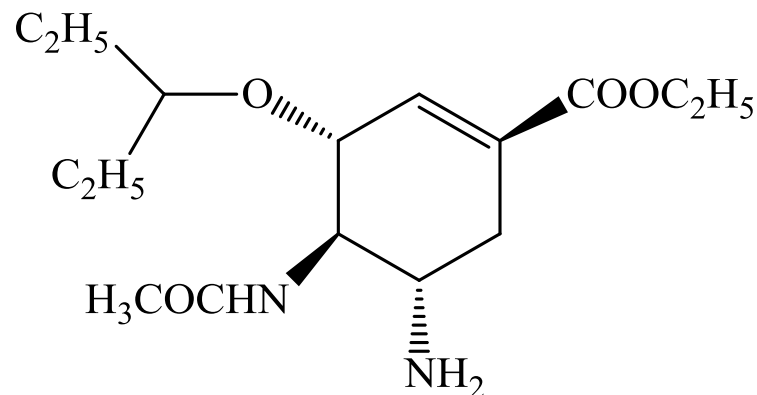


Преузето са *Protein Data Bank* -  
<https://www.rcsb.org/>



# Потенцијал растварања функционалних група – Lemke-ова метода

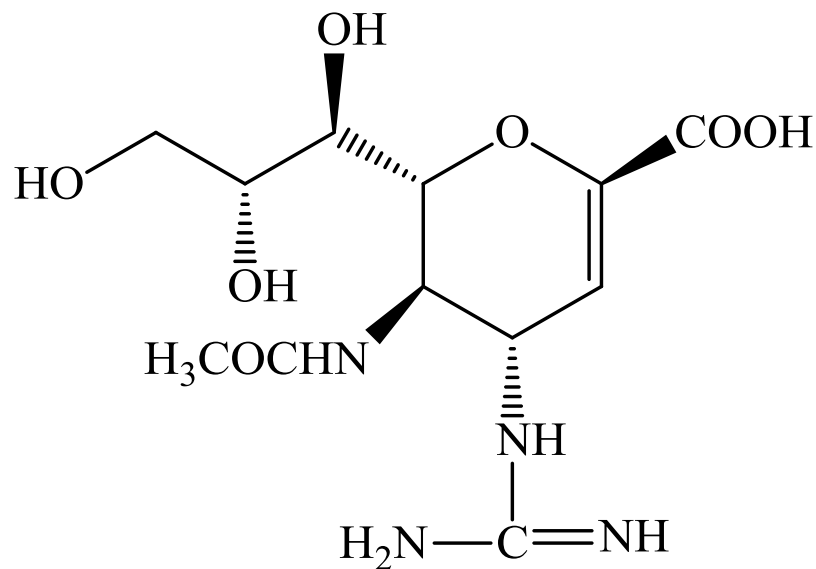
Ф. група	Потенцијал растварања	
	МФ	ПФ
амин	6-7 С атома	3 С атома
етар	4-5 С атома	2 С атома
естар	6 С атома	3 С атома
амид	6 С атома	2-3 С атома
алкохол	5-6 С атома	3 С атома
к. киселина	5-6 С атома	3 С атома



Потенцијал растварања: 10-11 С атома < 16 - једињење је нерастворно у води, у циљу повећања растворљивости врши се формулација соли - фосфата

# Занамивир

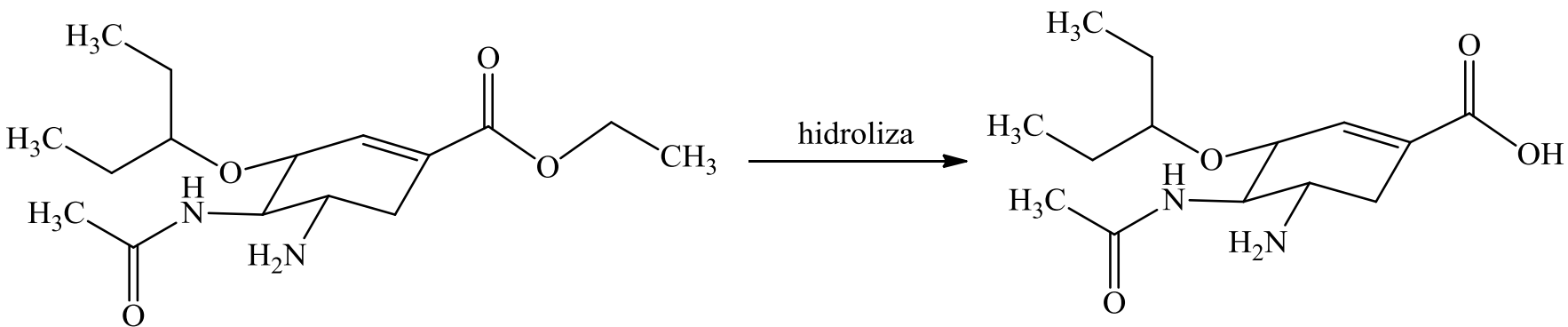
- Структурни аналог сијалинске киселине.
- Путем инхалације у лечењу и профилакси инфекције инфлуенцом А и Б само код пацијената који су старији од 7 година.



# Оселтамивир

- За инхибиторну активност значајно је присуство  **$\alpha,\beta$ -незасићене карбоксилне групе, амино групе и ацетамидо** групе.
- Оселтамивир фосфат
- У биотрансформацији оселтамивира заступљене су хидролиза и оксидација.
- Хидролизом настаје активни метаболит док се  $\omega$ -оксидацијом добија неактивни метаболит.

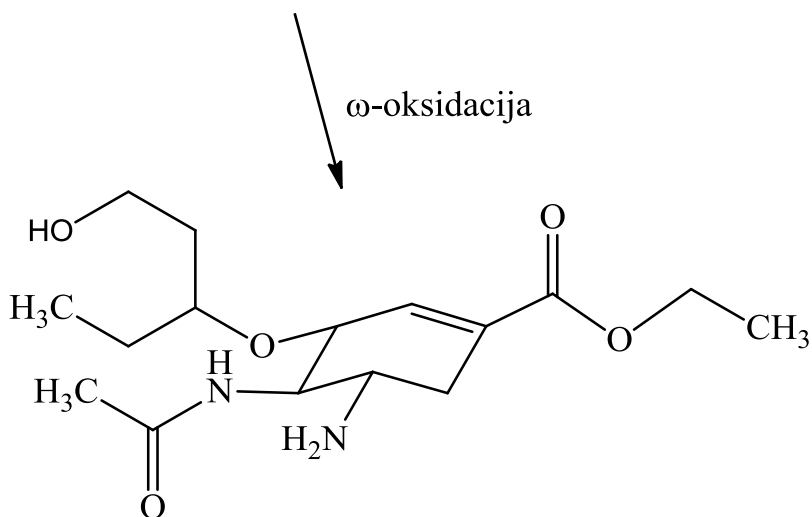
# Биотрансформација оселтамивира



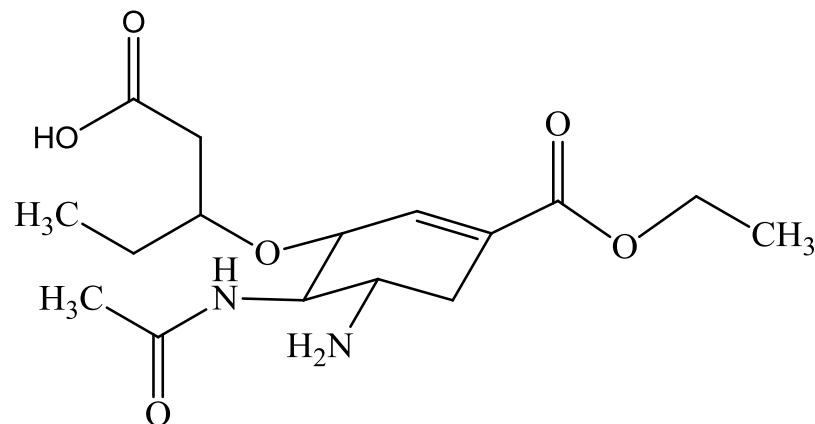
Oseltamivir

Aktivan metabolit

оселтамивир карбоксилат (киселина)



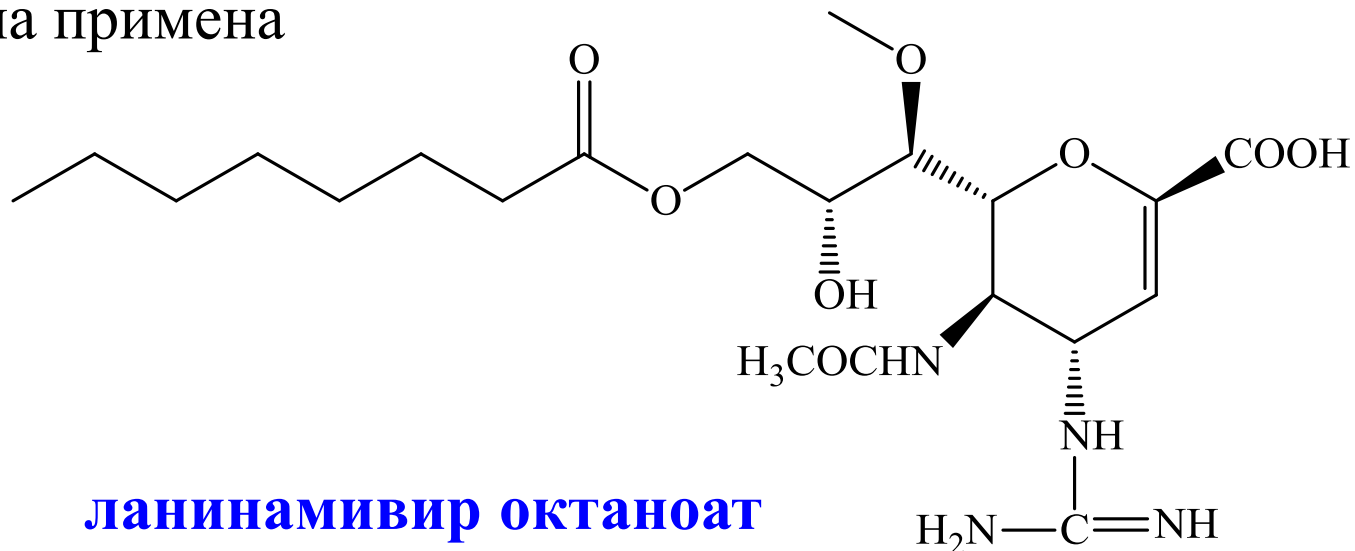
ω - хидрокси оселтамвир



ω – карбоксилна киселина оселтамвира

# Ланинамивир

- сличан занамивиру
- *prodrug*: ланинамивир октаноат
- Трећа фаза клиничких испитивања
- Инхалациона примена



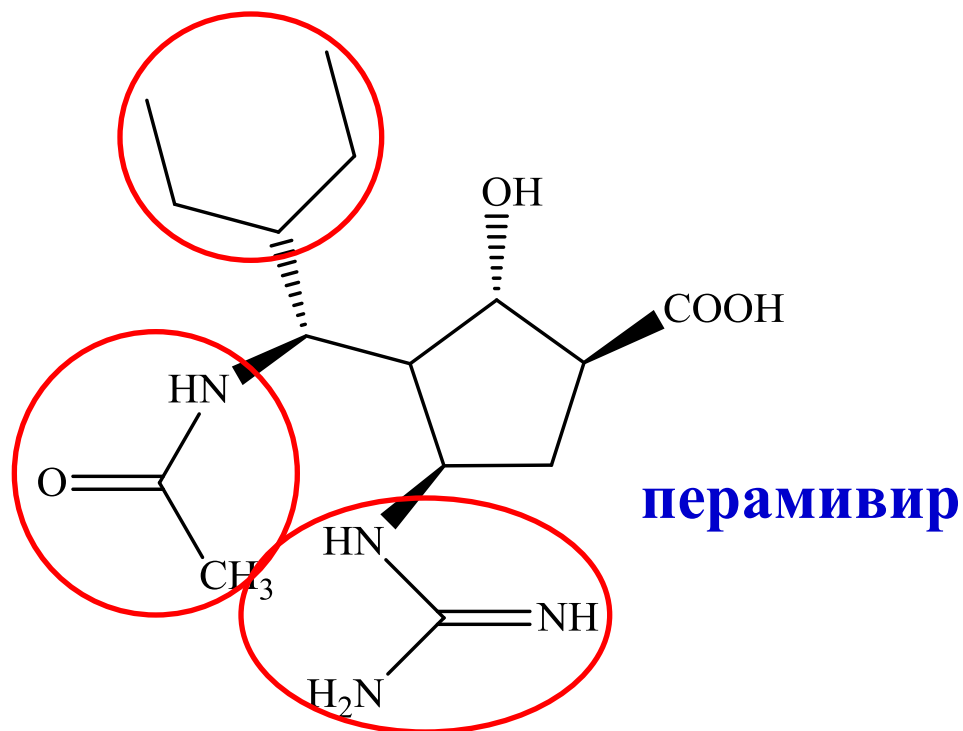
# Перамивир

FDA: 2014. година

Примењује се интравенски у лечењу инфлуенце А и Б

Не примењује се у превенцији

Користио се у лечењу свињског (H1N1) грипа.



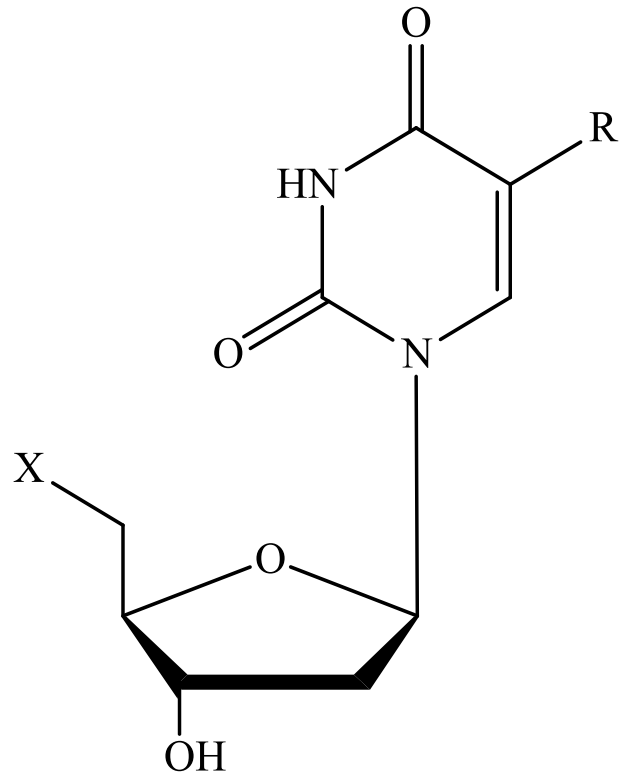
# Инхибитори вирусне репликације

## Нуклеозидни инхибитори ДНК-полимеразе

### Деривати пиримидина:

Антивиротици нуклеозидне структуре су **антиметаболити**.

- Добијени су структурним модификацијама природних нуклеозида у положају С5 или примарне алкохолне групе дезоксирибозе.
- Аналоги урацила са модификацијама С5 и С5' представљени су у следећој табели.

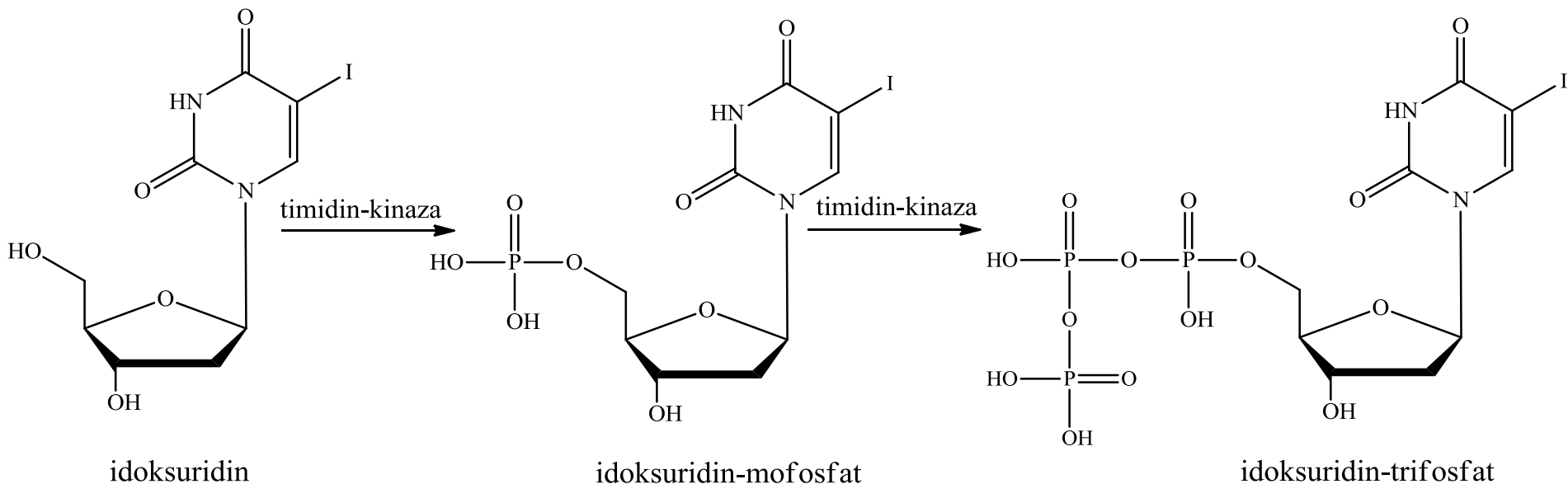


Назив	R	X
<b>идоксуридин</b>	I	OH
<b>5'-аминоидоксуридин</b>	I	NH <sub>2</sub>
<b>броксуридин</b>	Br	OH
<b>флуородеоксиуридин</b>	F	OH
<b>трифлуоротимидин</b>	CF <sub>3</sub>	OH



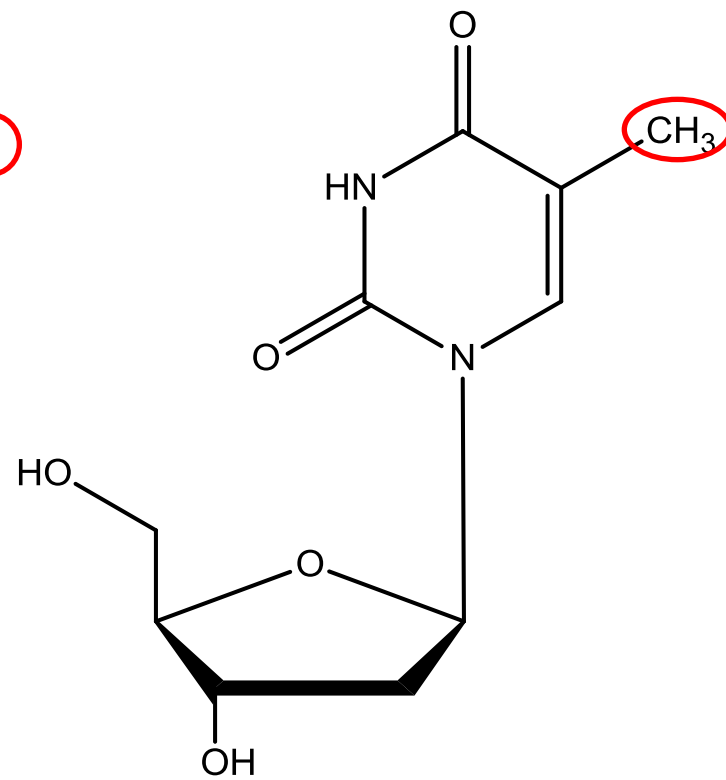
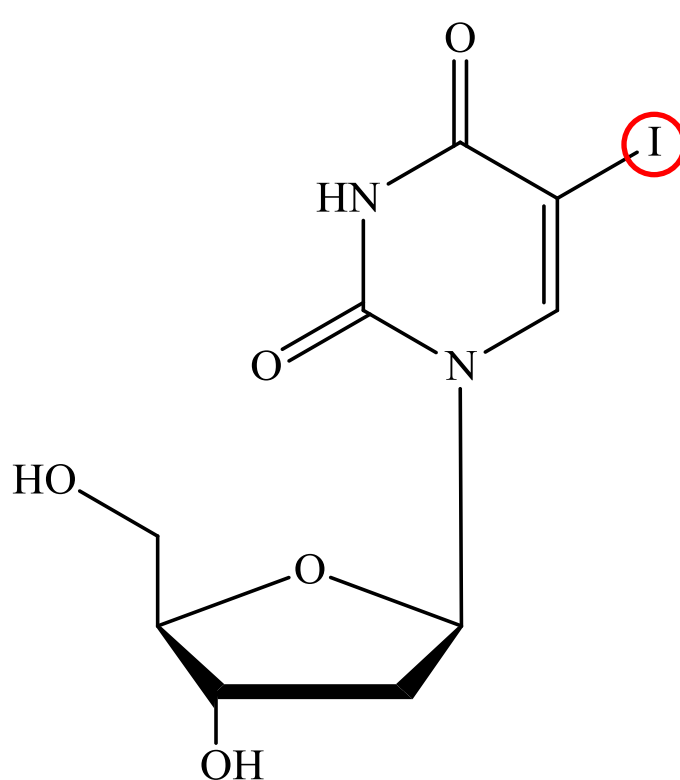
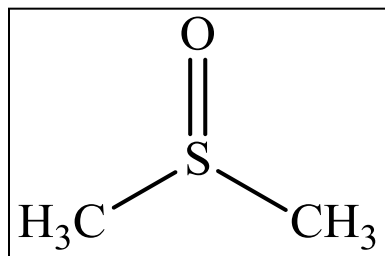
# Идоксуридин

- Нуклеозид, дериват јодованог пиримидина и структурни аналог тимидина.
- Уведен у терапију инфекција изаваних *HSV* вирусима (кератокоњуктивитиса).



# Механизам дејства

- *Van der Waalsov* пречник јода (2,15 Å) и метил групе (2,00 Å)
- Капи за очи (0,1%), и офталмолошке масти (0,5%).
- DMSO



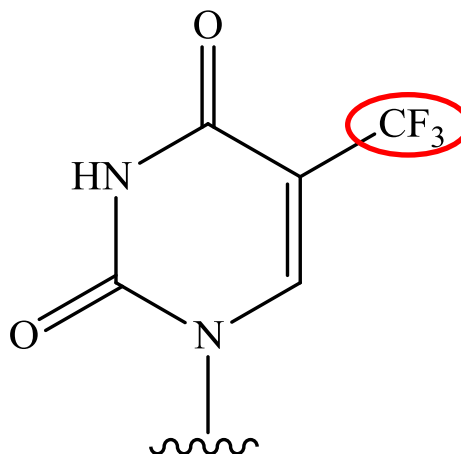
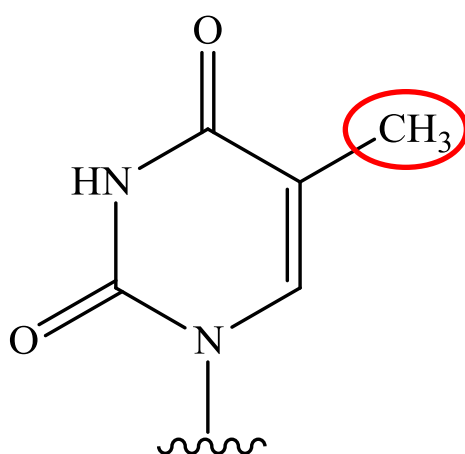
# Ропидоксуридин

- *prodrug* идоксуридина
- израженије антитуморско дејство
- анапластични астроцитом
- уместо тимидина се уграђује у ДНК



5-јодо-2-пиримидинон-2'-деоксирибоза

- **Флуородеоксиуридин (флоксуридин)**
- **Броксуридин** користи се у лечењу склерозног паненцефалитиса.
- Амино аналог идоксуридина (**5'-аминоидоксуридин**) има већу антивирусну активност а мању токсичност.
- **Трифлуридин** (трифлуротимидин) уведен у терапију као инхибитор *HSV* вируса због боље растворљивости.

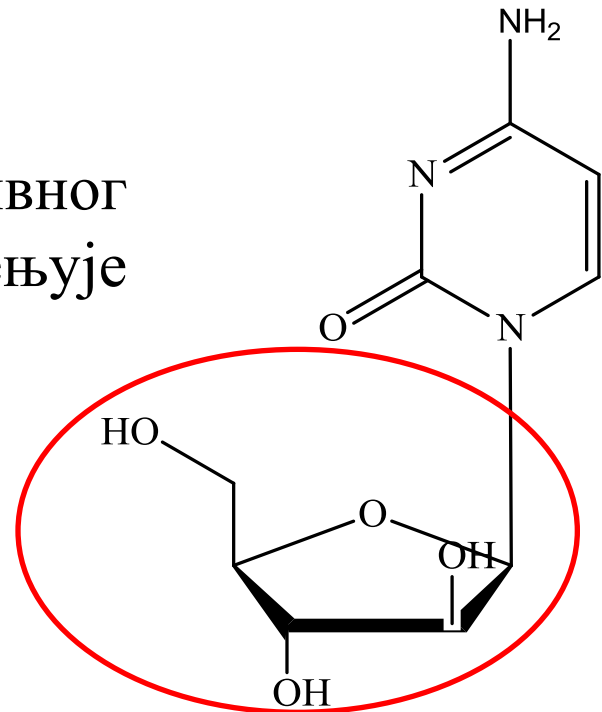


# Нуклеозидни инхибитори ДНК-полимеразе

## Деривати пиримидина:

### Цитарабин

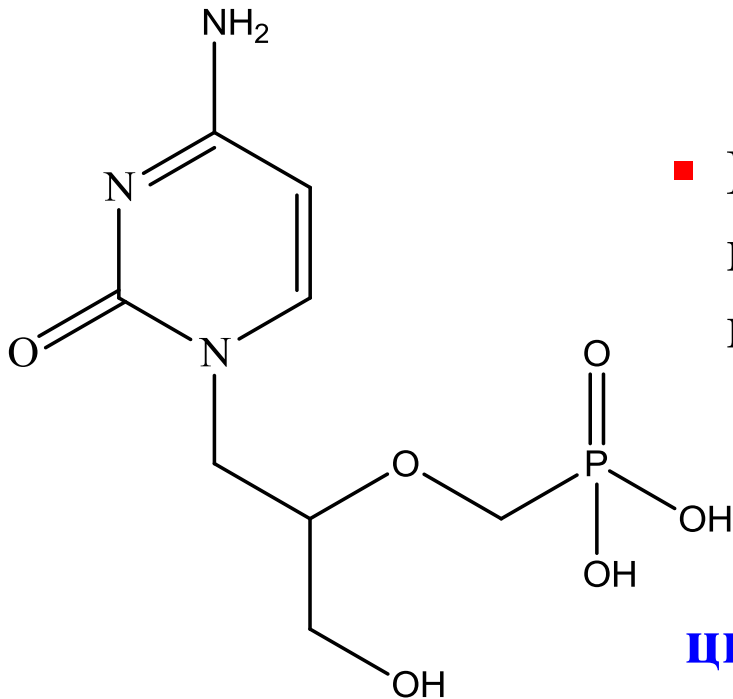
- Нуклеозид, дериват цитозина, цитостатик
- Терапија инфекција изазваних херпес зостером, херпес кератитисом
- Брзо подлеже деаминацији до неактивног метаболита, најчешће се примењује локално а у тешким стањима и *i.v.*



цитарабин

# Цидофовир

- Ациклични нуклеотидни аналог.
- *Prodrug* супстанца се фосфорилише ћелијском киназом до дифосфатног естра који делује као антиметаболит деоксицитозин трифосфата.



- Примењује се у терапији ретинитиса изаваних *CMV* вирусом код пацијената оболелих од *AIDS*-а.

цидофовир

# Предавања

- Google drive
- v20farmaceutskahemija2@gmail.com
- Шифра: v20HemijA2