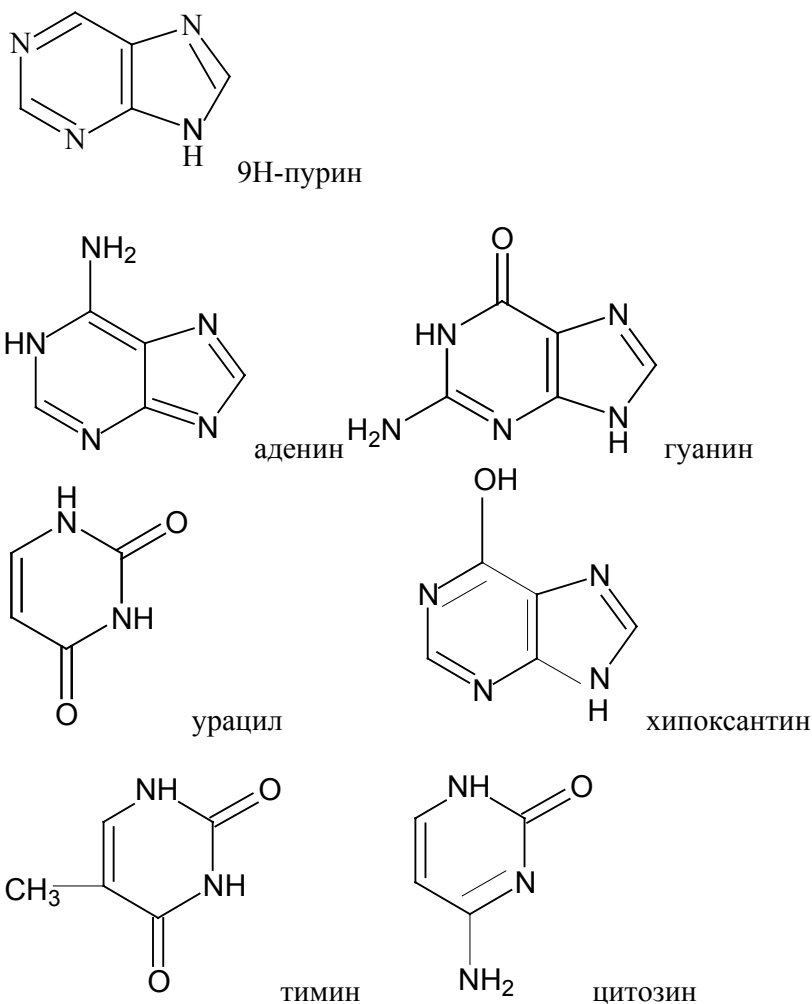


Противовирусни лекарствени продукти

Общи понятия

Нуклеиновите к-ни са водноразтворими биополимери и са изградени от нуклеотидни остатъци – полинуклеотиди. Нуклеотидите са изградени от хетероциклена основа, монозахар / D-рибоза или 2-дезоксирибоза/ и фосфорна к-на. Основата е заместен 9Н-пурин или пиримидин.

Основни структури, хетероцикленни основи:



При хидролизно отцепване на фосфорната киселина се получава нуклеозид. Изграждането на нуклеиновите к-ни се нарича поликондензация, а ензимите необходими за този процес – полимеразы, обратни транскриптази и протеази. Полимеразите и обратните транскриптази са различни и заедно с протеазите изграждат нуклеиновите к-ни на различни етапи.

Вируси – класификация, на база съдържание на нуклеинови к-ни:

1. РНК – вируси, предизвикват пневмония, гастроентерити, хепатити енцефалити и СПИН.
2. ДНК – вируси, предизвикват конюнктивити, херпеси, енцефалити, хепатити и респираторни инфекции.

Вирусната инфекция преминава през три обобщени етапа:

- адсорбция на вируса върху клетката и атака на специфични клетъчни рецептори;
- проникване в клетката;
- унищожаване на клетката.

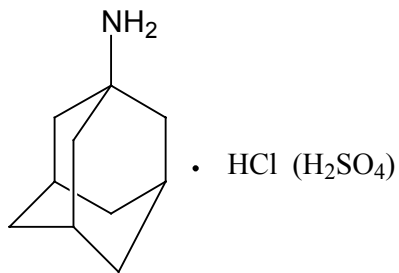
Класификация на противовирусните лекарствени продукти:

1. Потискащи фиксирането и проникването на вирусите през мембраните в клетките.

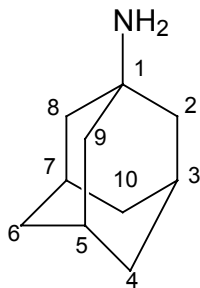
Представители:

Amantadine, представлява 1-аминоадамтан или 1-амино-трициклодекан.

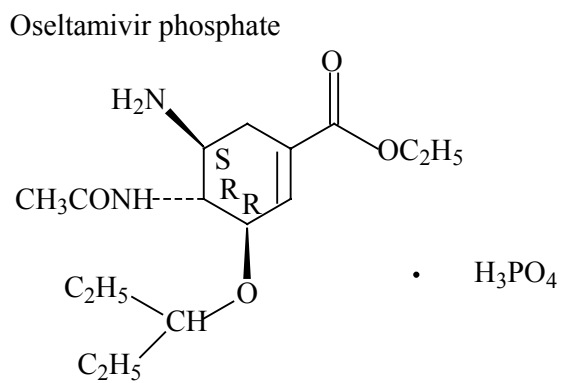
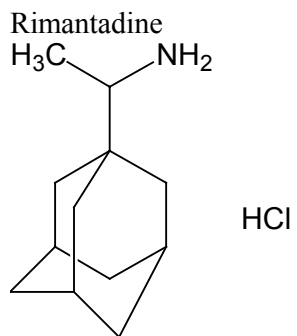
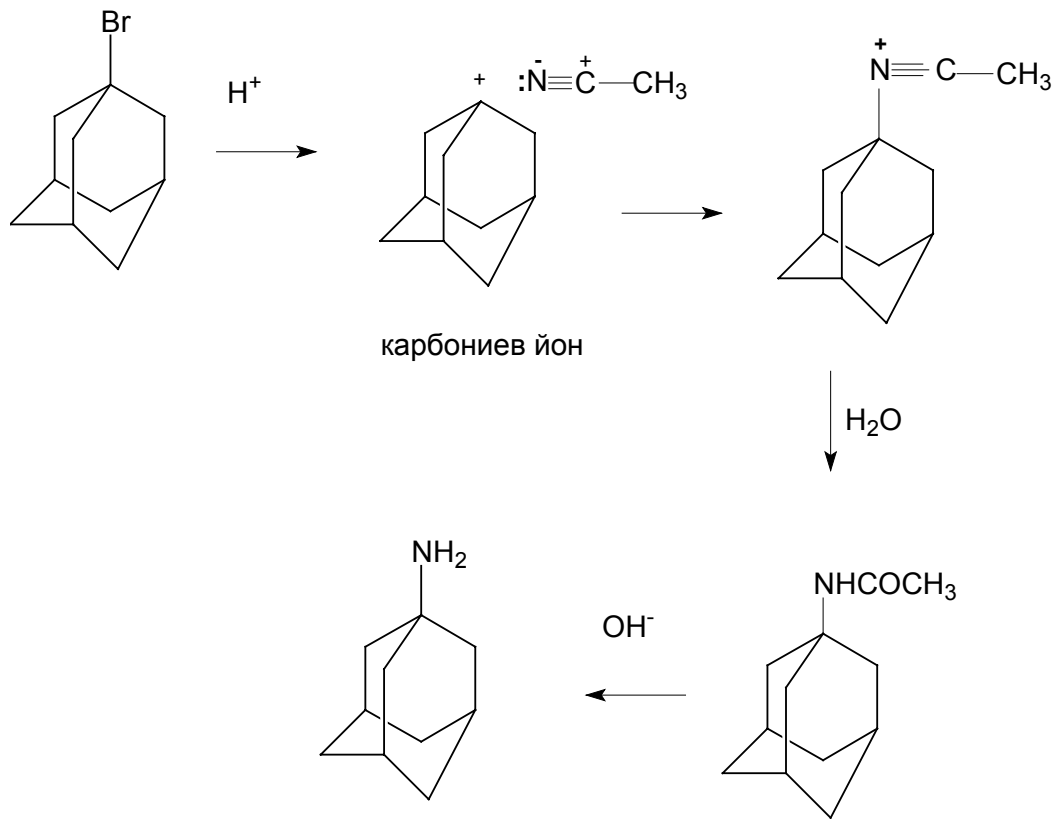
Amantadine



трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-амин



Получаване – метод на Ritter, използван основно за синтез на амиди или амини от алкохоли.



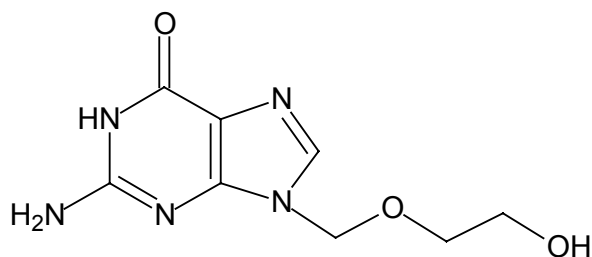
етиллов естер на (3R, 4R, 5S)4-(ацетамидо)-5-амино3-(1-етилпропокси)-1-циклохексен-1-карбоксилова киселина

Наличието на базичен N-атом, дава възможност за получаване на фосфатна сол, разтворима във вода.

2. Нуклеозидни антимерболити:

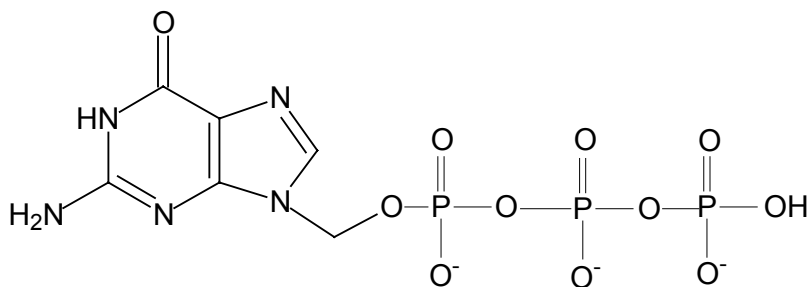
A. Потискащи вирусните полимеразии (нуклеозидни аналози). Те са предимно инхибитори на ДНК – полимеразите.

Acyclovir (Zovirax)



2-амино-1,9-дихидро-9-[(2-хидрокси)-етокси]-метил-6Н-пурин-6-он

Той е производно на гуанина и е ациклически нуклеозид. Структурата му е стабилна, разтворима във вода. След като лекарствената молекула навлезе в инфектираните клетки на макроорганизма, вирусната тимидин-киназа го фосфорилира до трифосфат и той вече блокира вирусната ДНК – полимеразата.

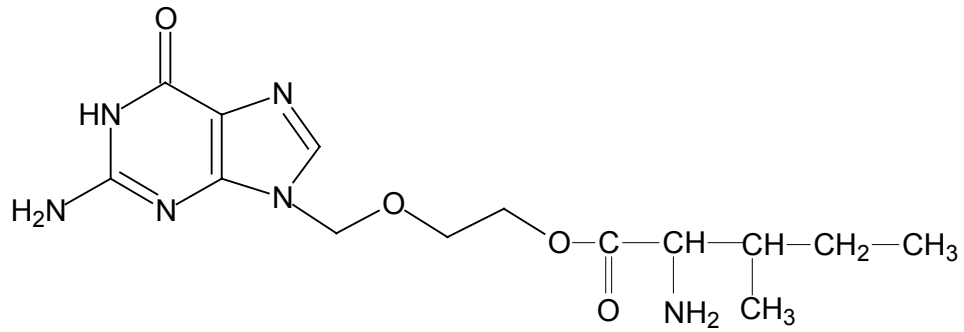


Прилага се при херпесни инфекции и при комплексната терапия на СПИН.

Аналози на Acyclovir:

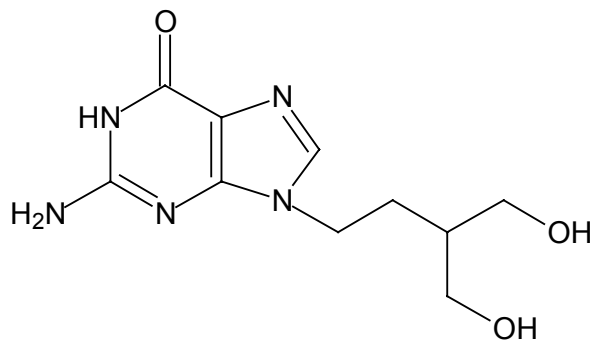
Valaciclovir (Valtrex)

Хлороводородна сол на L-Valyl естер на Acyclovir.



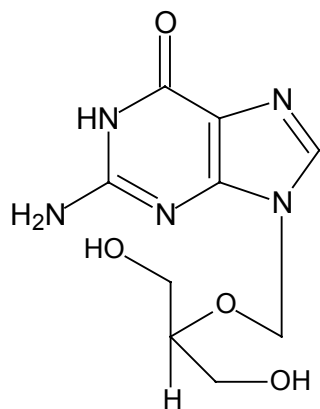
Бърза резорбция и в черния дроб се метаболизира до Acyclovir.

Penciclovir



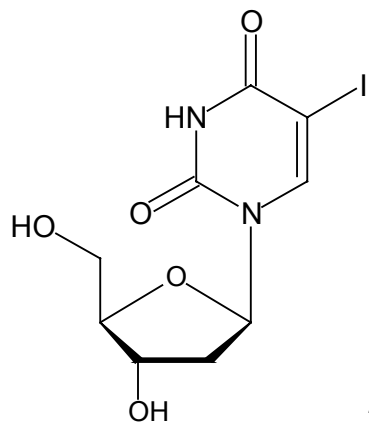
2-амино-1,9-дихидро-9-[4-хидрокси-3-(хидроксиметил)бутил]-6Н-пурин-6-он

Ganciclovir



2-амино-1,9-дихидро-9-[[2-хидрокси-1-(хидроксиметил)етокси]метил]-6Н-пурин-6-он

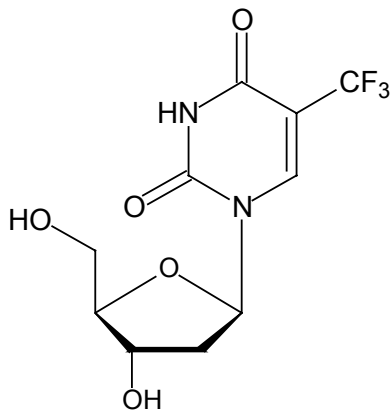
Iodoxuridine, нуклеозид, произведен на урацила.



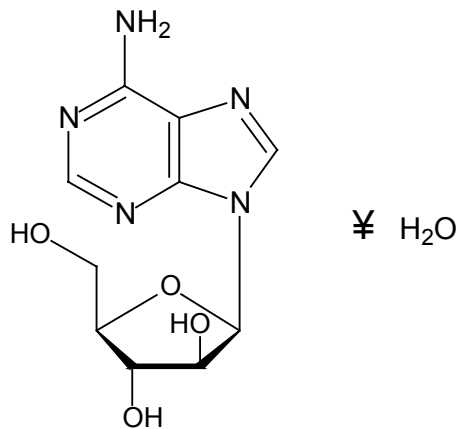
2'-деокси-5-йодоуридин

Започва да се прилага през 1965 г. при херпесни инфекции, разтворим във вода.

Trifluridine, нуклеозид, произведен на урацила.



Vidarabine, нуклеозид, произведен на аденина.



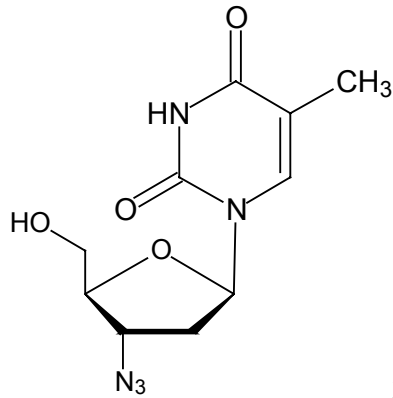
9-бета-D-арабинофуранозил-аденин (аденин-арабинозид)

Първо е синтезиран, като потенциален противотуморен агент.

Б. Инхибитори на обратната транскриптаза.

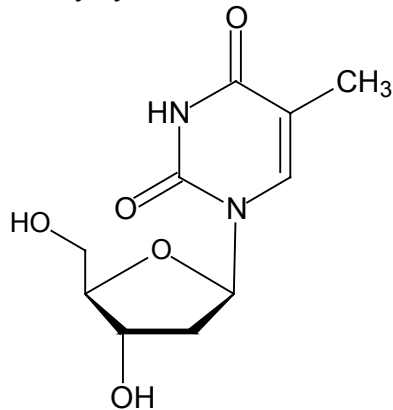
1. Нуклеозиди

Azidothymidine (AZT, Zidovudine, Retrovir), нуклеозид, произведен на тимина. Основно приложение при носители на HIV – човешки имунодефицитен вирус (human immunodeficiency virus), причинител на СПИН. Тези лекарствени продукти, които си използват изключително при комплексната терапия на СПИН се включват в групата на антиретровирусите (антиСПИН-ови) лекарства.



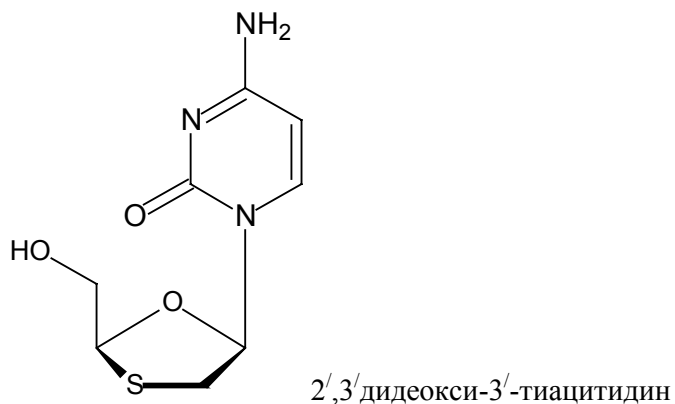
3'-азидо-3'-деокситимидин

Ефектът се основава на прекъсване веригата на обратната транскриптаза на HIV. Неговият главен метаболит е 5'-глюкуронид. Azidothymidine може да се разглежда, като структурен аналог на природния пиримидинов нуклеозид Deoxythymidine и обикновено се комбинира с Lamivudine.



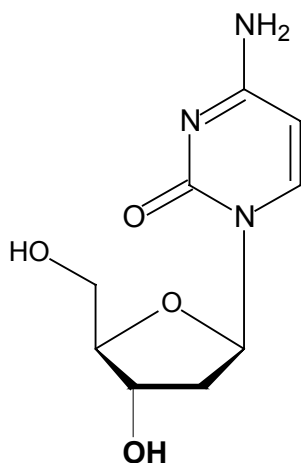
Deoxythymidine

Lamivudine, нуклеозид, произведен на цитозина.

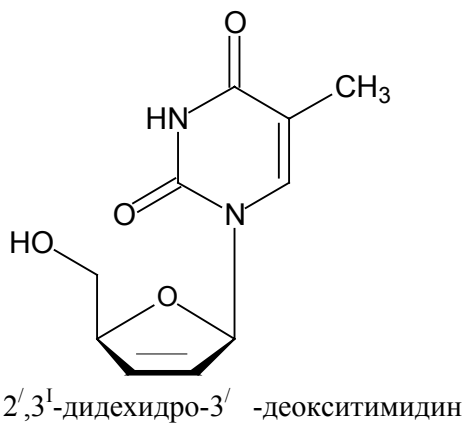


Той също прекъсва веригата на обратната транскриптаза и намира приложение при лечение на HIV инфектирани деца и възрастни. Синтетичен нуклеозиден аналог е на Deoxycytidine. Lamivudine се метаболизира вътреклетъчно до ламивудин-5'-трифосфат, който вече е активен.

Deoxycytidine



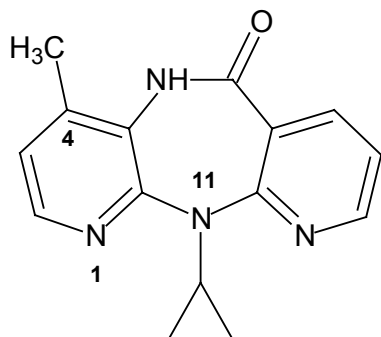
Stavudine



2. Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.
Обикновено се прилагат при развитие на HIV-инфекция.

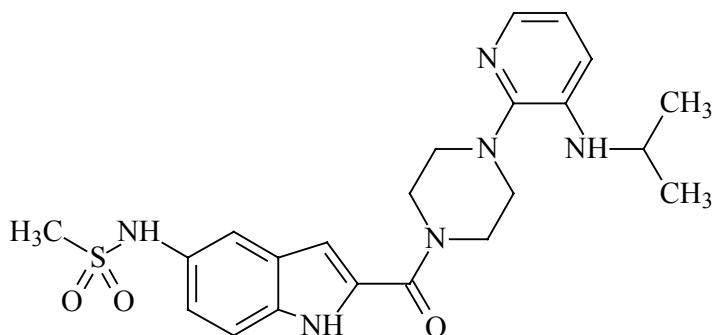
Nevirapine, специфичен инхибитор на HIV-обратната транскриптаза.

Nevirapine

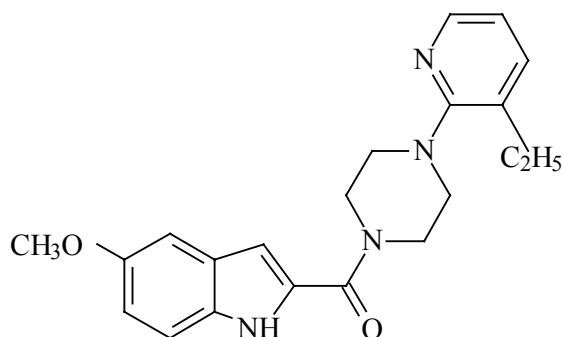


5,11-дихидро-4-метил-11-циклопропил-6Н-дипиридо[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]дiazепин-6-он

Delaviridine



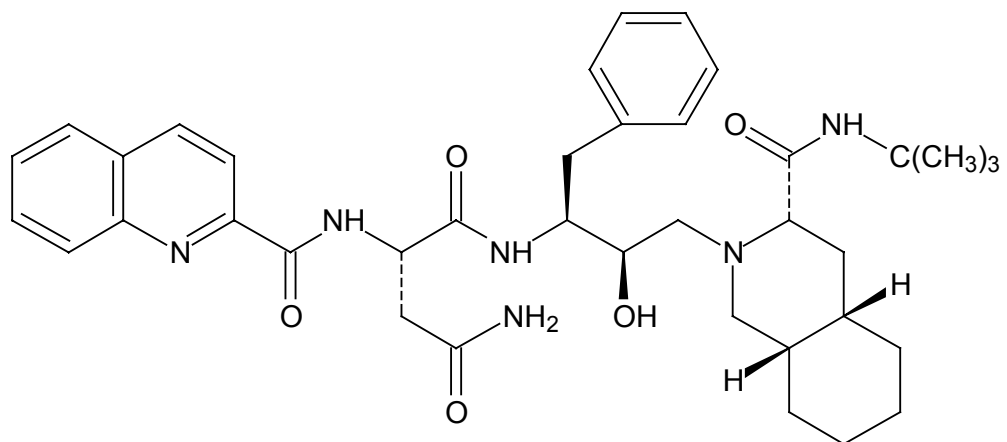
Ateviradine



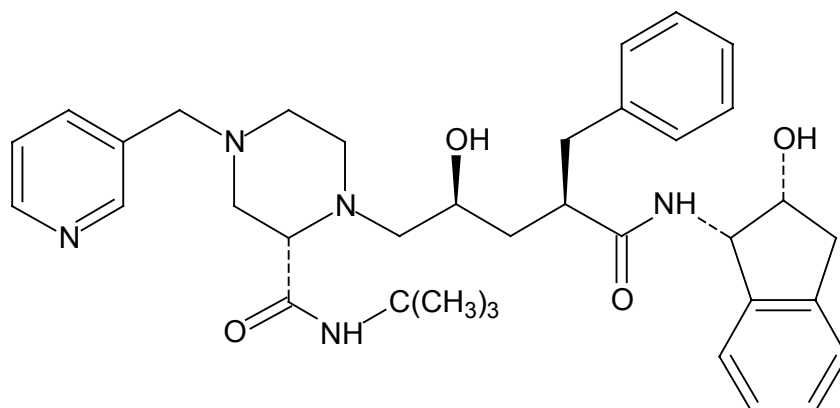
3. Инхибитори на HIV –протеазата:

Основно приложение при развита HIV – инфекция.

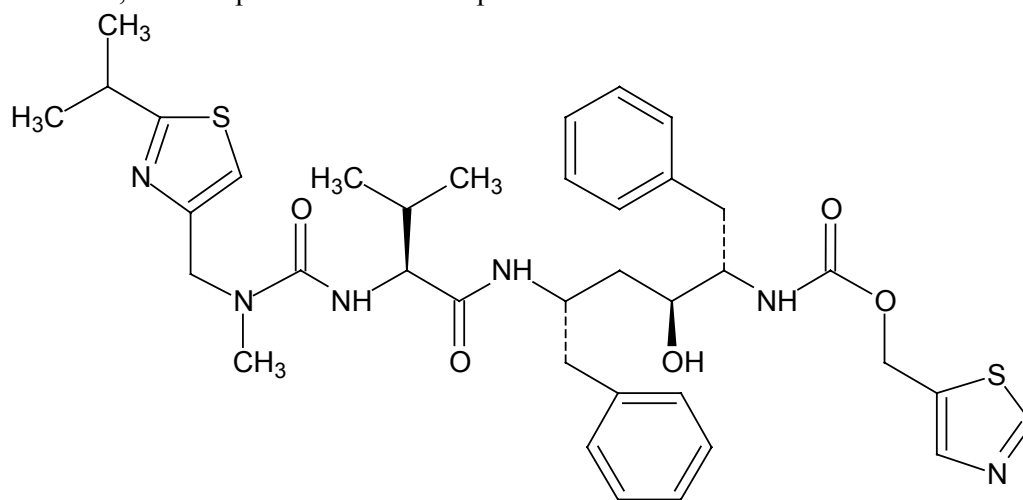
Saquinavir (Invirase), селективен HIV-протеазен инхибитор. Намира приложение, като метансулфонат.



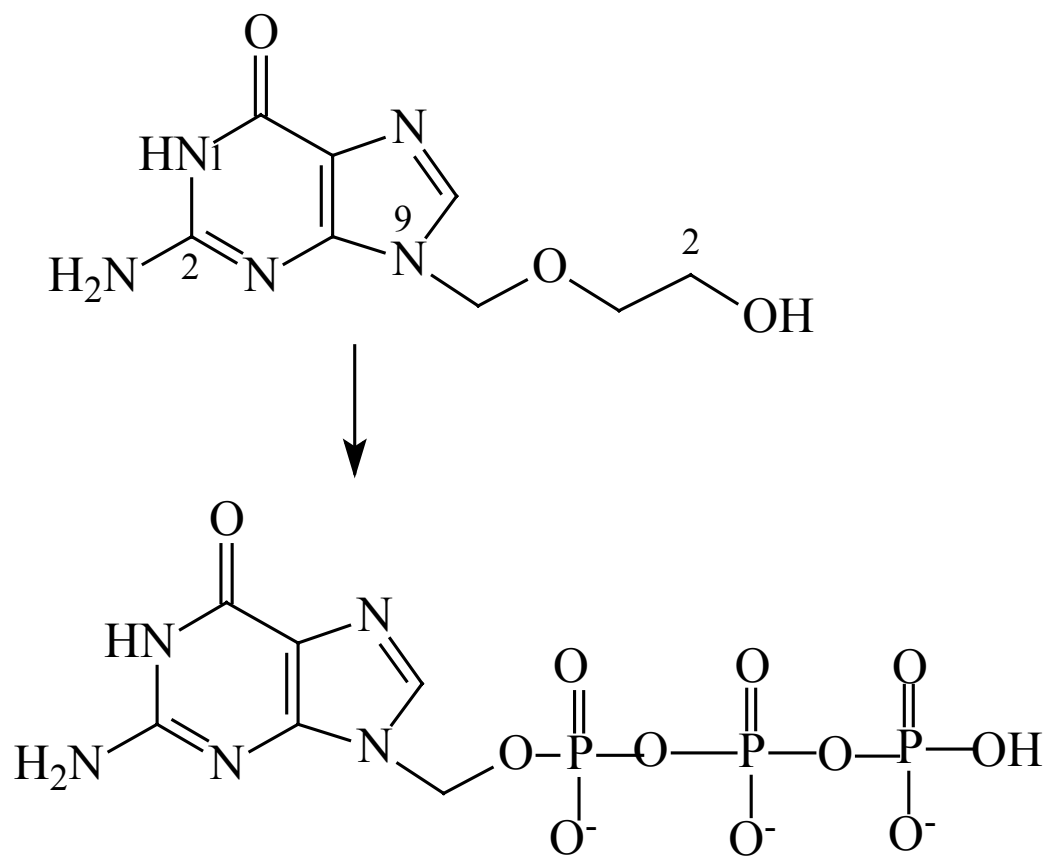
Indinavir, спада групата амиди на хидроксиаминопентановата киселина и е HIV -1 протеазен инхибитор.



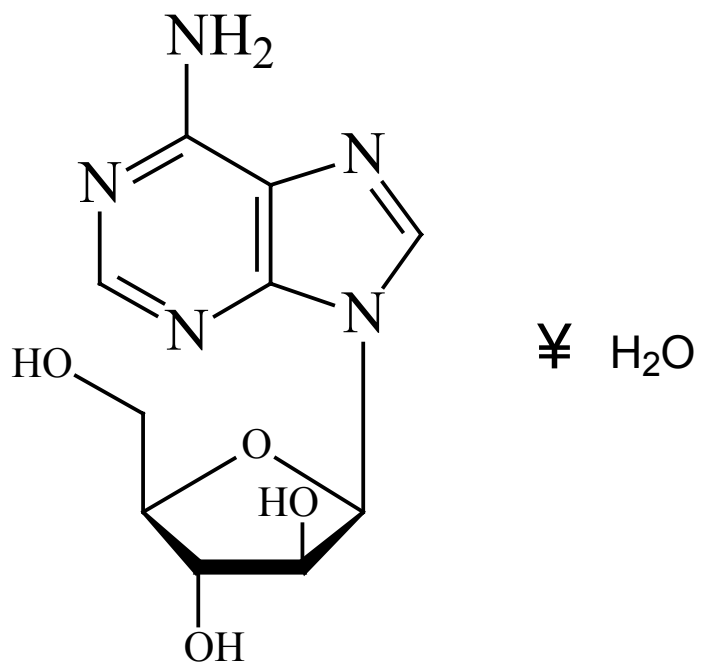
Ritonavir, HIV-1 протеазен инхибитор.



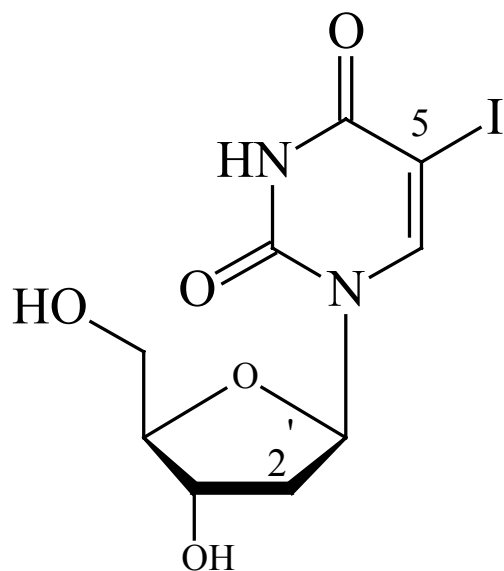
Acyclovir



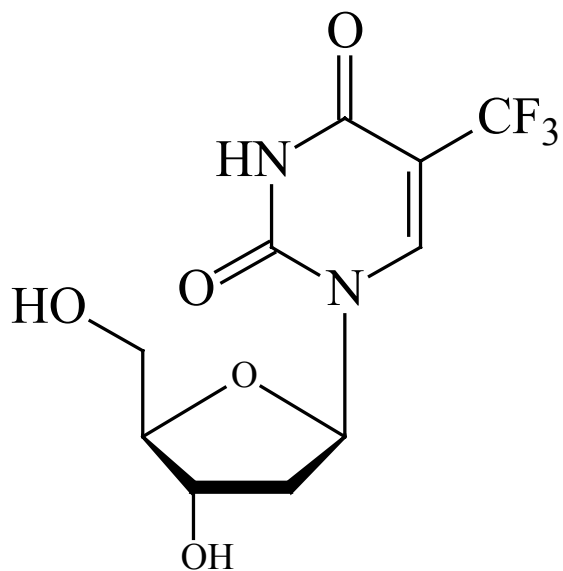
Vidarabine



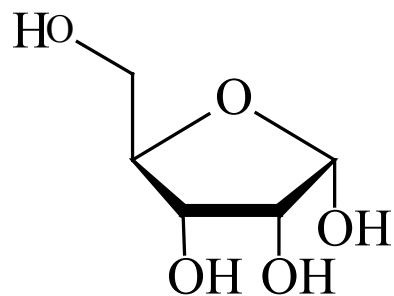
Iodoxuridine



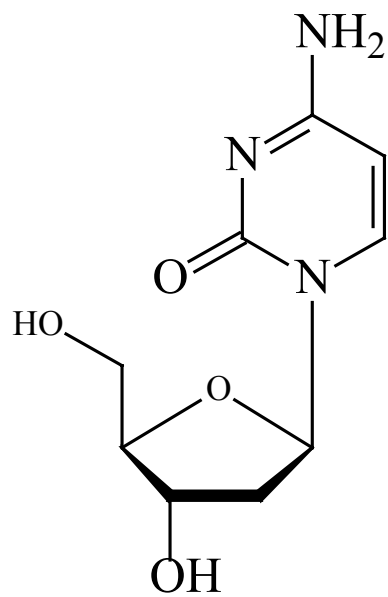
Trifluridine



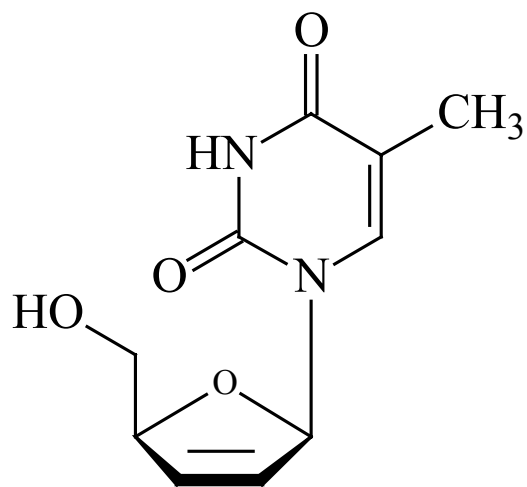
D - Ribose



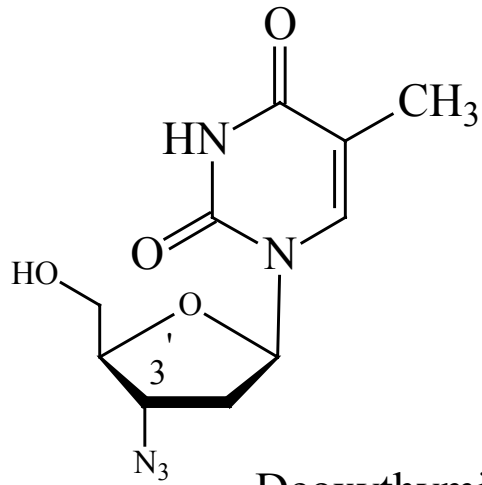
Deoxycytidine



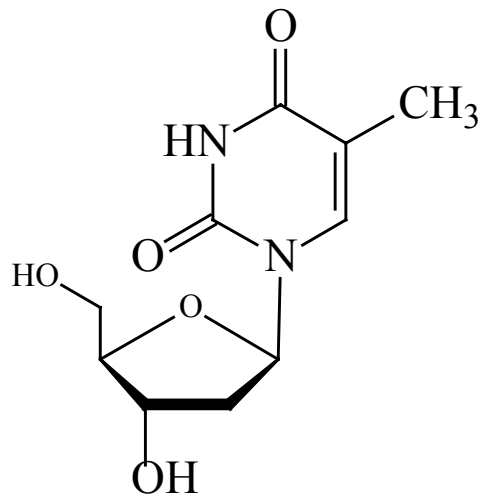
Stavudine



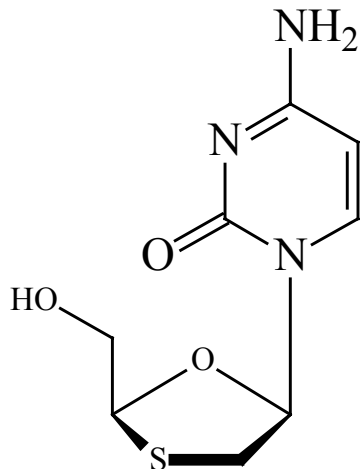
Azidothymidine (AZT, Zidovudine, Retrovir)



Deoxythymidine



Lamivudine



Nevirapine

