**Mühazirə V**

**Prodərmanlar**

**PRODƏRMANLAR VƏ ONLARIN**

**AKTİV METABOLİTLƏRİ**

Əksər dərman maddələri orqanizmə daxil olduqda metabolik çevrilmələrə (molekulların müəyyən hissələrə parçalanması, hidroksilləşmə, reduksiya və hidroliz olunma, demetilləşmə, fosfatlaşma, asetilləşmə və b.) məruz qalırlar. Bəzi dərman maddələri orqanizmdə dəyişmədən öd, sidik və ifrazatla xaric olurlar. Əmələgələn metabolitlər, aktiv, az aktiv, qeyri – aktiv və toksik ola bilərlər. Qeyd etmək lazımdır ki, prodərmanın əsas farmakoloji və müalicəvi effekti aktiv metabolitlərlə müəyyən edilir. Bu zaman nəzərdə tutulan təsir işlənən dərman maddəsi ilə deyil, onun metabolik çevrilmə məhsulu ilə əlaqədar olur. Nəticədə işlənən dərman maddəsi “prodərman” adlanır. Prodərman strateqiyasının əsas mahiyyəti ondan ibarətdir ki, prodərman, molekulunda olan struktur qruplarının hesabına orqanizmin müdafiə baryerlərini keçir və dəqiq olaraq xəstə nahiyyəyə və yaxud orqana çatır. Biohədəfə çatan prodərman metabolizmə uğrayır və həqiqi dərmana çevrilir. Əksər hallarda prodərmanların aktiv metabolitləri tibb təcrübəsində geniş işlənən dərman maddəsi olur. Bu da təsadüfi deyil, çünki yeni dərman maddələrinin yaradılmasında tətbiq olunan üsullardan biridə dərman maddəsinin orqanizmdə aktiv çevrilmə məhsullarının hərtərəfli (kimyəvi, farmakoloji və b.) öyrənilməsidir.



Prodərmanlar biotransformasiyadan sonra farmakoloji təsir göstərən maddələrdir. Bu birləşmələr in vitro heç bir fəallığa malik deyirllər, onlar in vivo metabolizmə uğrayaraq fəal və farmakoloji təsirə malik maddələr əmələ gətirirlər.

Prodərmanların yarandılmasının əsas məqsədləri:

1. Dərman maddələrinin farmakokinetik xüsusiyyətlərinin dəyişdirilməsi (məsələn, su-yağ mühitində paylanması, maddənin sorulma qabiliyyətinin artırılması və s.)
2. Stabilliyin təmin olunması və həllolma problemlərinin aradan qaldırılması.
3. Dərmanların xoşagəlməz qoxu və dad problemlərinin aradan qaldırılması.
4. Dərmanların təsirinin selektivliyinin artırılması, təsir effektinin uzadılması.
5. Toksikliyin və yan təsirlərin azaldılması.

Prodərmanların alınmasının əsas istiqaməti:

Dərman maddələrinin tərkibindəki müəyyən funksional qrupların kimyəvi reaksiyaların köməyi ilə dönən qruplara çevrilməsi.

Məsələn, sulindak maddəsinə iltihabəleyhinə təsir verən onun reduksiyaolunma biotransformasiyasının nəticə olan farmakoloji fəal metaboliti – sulindak-sulfitdir.



Prodərmanlar, dərman maddəsinin kimyəvi tə­­biətinin qismən dəyişdirilmiş forması (ester, amid, duz, azotörəmə və s.) olaraq bioloji mü­hit­­lərdə metabolitik proseslər nəticəsində dər­man maddəsinə çevrilirlər. Prodərmanlar – qu­ru­­luş xüsusiyyətlərinə görə qeyri-fəal mad­də­lər­­də olabilər, lakin orqanizmdə bio­trans­for­ma­si­ya nəticəsində fəal maddələrə çevrilirlər, təsir edə­­cək nahiyəyə – “hədəfə” çataraq gözlənən far­­makoloji effekti göstərirlər.

“Prodərman” termini ilk dəfə kimya-te­ra­pi­ya sahəsində məşhur tədqiqatçı, Avstraliya ali­mi Adrien Albert tərəfindən 1958-ci ildə təklif edil­­mişdir. Hələ bu dövrə qədər ayrı-ayrı dər­man maddələrinin quruluşunu dəyişməklə on­la­rın farmakoloji təsirlərini yaxşılaşdırmaq müm­­kün olmuşdu.

1886-ci ildə alman alimi biokimyaçı M.V.Nenski, molekulunda salisil turşusu və fe­nol qalıqlarını birləşdirən fenilsalisilat (salol) sin­tez olunmuşdu. Bu maddə orqanizmdə par­ça­lanaraq tədricən ilkin komponentlərə çev­ri­lir­di və iltihabəleyhinə, antiseptik təsir gös­tə­rir­di (“salol prinsipi”). Bu maddəni sintez et­mək­də məqsəd, turş mühitdə parçalanmadığı üçün mə­dənin selikli qişasına qıcıqlandırıcı təsir gös­tərmədən bağırsağın qələvi mühitində sa­li­sil turşusu və fenol xaric edən molekul ya­rat­maq idi. Fenol bağırsağın patogen mik­ro­flo­ra­sı­na qarşı, salisil turşusu isə müəyyən dərəcədə il­t­i­habəleyhinə və hərarətsalıcı təsir göstərir. Hər iki maddə qismən böyrəklər vasitəsilə xa­ric olduğu üçün sidik yollarını dezinfeksiya edir.

İlk məqsədyönlü yaradılmış dərman, ha­zır­da prodərman hesab olunan vasitə *urotropin* (hek­sametilentetramin, heksamin, metenamin) ol­muşdu. Heksametilentetramin ((CH2)6N4) kim­­yəvi birləşmə kimi hələ 1860-cı ildə A.M. But­lerov tərəfindən sintez olunmuşdu. An­caq or­qanizmdə formaldehid mənbəyi kimi dər­man mad­dəsi olaraq 1899-cu ildə ilk dəfə Al­­ma­ni­ya­nın “Şerinq” firması tərəfindən is­teh­sal edil­miş və müasir dövrdə də sidik yollaının in­fek­si­yasında antiseptik vasitə kimi təbiq olu­nur. Bu preparatı yaratmaqda məqsəd onun si­dik yol­larında turş mühüt təsirindən tədricən par­ça­la­­naraq formaldehid xaric etməsi və bu sə­bəb­dən güclü antiseptik təsir göstərməsidir. İlk pro­­dərmanlar kimi asetanilid, fenasetin, xlo­ral­hid­rat, Paul Erlixin (1909-cu il) sifilisin mü­ali­cə­si üçün təklif etdiyi arsen-üzvi bir­ləş­mə­lər, və s. göstərmək olar.

Eyni zamanda elə hallar da aşkar edilmişdi ki, alınmış yeni və ya tibbdə işlənən dərman mad­dəsi əslində prodərman olmuş və or­qa­ni­z­m­­­də əsas fəal maddəyə çevrilmişdir. Dər­man­ maddələrinin yaradılma tarixində bir çox be­lə mi­sallar vardır. Salisin qlükozidinin hə­ra­rət­salıcı təsiri, onun orqanizmdə salisil tur­şu­su­na qədər çevrilməsinin aşkar edilməsi əsasında, 1899-cu ildə aspirin (asetilsalisil turşusu) ya­ra­dıl­­mış və geniş tətbiq olunur. Son dövrlərdə onun antiaqreqant təsirə malik olması aşkar edil­­miş və bu məqsədlə kiçik dozalarda işlənir.

Sulfanilamid (ağ streptosid) 1908-ci ildə *Gelmo* tərəfindən sintez edilmiş, lakin onun müalicəvi təsiri 1935-ci ildə müəyyən edilmişdir. Belə ki, macar alimi *Domaqk* boya kimi sulfanilamiddən sintez edilmiş qırmızı streptosidin streptokokklora məhvedici təsirini öyrəndi. Prontozil orqanizmdə parçalandıqda antibakterial təsirə malik sulfanilamid və belə təsiri olmayan 1, 2, 4– triaminbenzol əmələ gəlir. Tibb təcrübəsinə sulfanilamid pre­pa­rat­la­rı­nın ilk nümayəndəsi *prontozil* adlı azotörəmə olan birləşmənin daxil edil­­məsi, sonradan isə onun orqanizmdə əsl an­ti­­bakterial təsir göstərən maddəyə (sul­fa­nil­amid, streptosid) çevrilməsinin aşkar olunması be­­lə tarixi əhəmiyyəti olan kəşflərdəndir.



 Aparılmış tədqiqatlar nəticəsində məlum ol­muş­dur ki, əgər dərman maddəsinin qan plaz­ma­sındaki orta konsentrasiyası ilə onun te­ra­pev­tik fəallığı arasında birbaşa korrelyasiya (ası­lılığı) yoxdursa, belə halda həmin pre­pa­ra­tın prodərman təbiətli olmasını zənn etmək olar. Bu yanaşmanın düzgünlüyü konkret ola­raq bir neçə preparatın tətbiqi zamanı aşkar edil­­miş və yeni, fəal strukturların ya­ra­dıl­ma­sı­na imkan vermişdir. Belə ki, malyariyaəleyhinə tə­sirli *biqumal* orqanizmdə struktur dəyişikliyə, yə­ni tsiklləşmə nəticəsində dihidrotriazin tö­rə­mə­sinə − *tsikloquanilə* çevrildikdən sonra fə­al­lıq göstərir (1953-cü il). Hətta *“in vitro”* *bi­qu­mal* malyariya plazmodiylərinin kulturasına qar­şı qeyri-fəal, tsikloquanil isə yüksək fəaldır. Odur ki, hazırda *tsikloquanil* prodərman olan *bi­qumalı* tam əvəz etmişdir. Bu araş­dır­maların davamı olaraq (1956-cı il) aşkar edil­mişdir ki, 8-amin-6-metoksixinolin tö­rə­mə­si olan preparatlar (primaxin və b.) orqanizmdə məhz oksidləşmə və demetilləşməyə məruz qal­dıqdan 5,6-xinon tipli birləşməyə çev­ril­dikdən sonra antibakterial fəallıq göstərirlər.

**Cədvəl.** *Bəzi prodərmanlar və onların əmələ gətirdiyi dərman maddələri*

|  |  |
| --- | --- |
| **Prodərman** | **Dərman** |
| Azatioprin | 6-Merkaptopurin |
| Balsalazid | Mesalazin |
| Xloramfenikol-suksinat | Xloramfenikol |
| Dipiverine | Epinefrin |
| Enalapril | Enalaprilat |
| Haloperidol-dekanoat | Haloperidol |
| Olsalazin | Mesalazin |
| Pivampisillin | Ampisillin |
| Proquanil (Biqumal) | Tsikloquanil |
| Propasetamol | Parasetamol |

Bəzi prodərmanlar və onların aktiv metabolitləri haqqında məlumatlar cədvəl verilmişdir.

Cədvəl. Prodərmanlar və onların aktiv metabolitləri

|  |  |
| --- | --- |
| **Prodərmanlar, onların****beynəlxalq patentsiz****və bəzi ticarət adları** | **Aktiv metabolitlər** |
| **1** | **2** |
| Benzobarbital (Benzonal) | Fenobarbital (Lüminal) |
| Dipivefrin (Adrenalin - dipivalat) | Epinefrin (Adrenalin) |
| İzosorbid-dinitrat (Nitrosorbid) | İzosorbid- mononitrat |
| Enalapril (Enap, Enapril) | Enalaprilat |
| Azatioprin (İmuran) | Merkaptopurin |
| Salazodin (Salazopiridazin) | Sulfapiridazin |
| Kalsium-benzamidosalisilat (Bepask) | Past-(p –Aminsalisil turşusu) |
| Metenamin (Urotropin, Heksametilentetramin) | Formaldehid |
| Fenilsalisilat (Salol) | Fenol + Salisil turşusu |
| Ftorafur (Teqafur) | Flüorurasil |
| Fosfestrol (Honvan) | Dietilstilbestrol |
| Primidon (Heksamidin) | Fenobarbital |
| Diazepam (Sibazon, Seduksen) | Oksazepam |
| Medazepam (Mezepam) | Oksazepam |
| Pikamilon | Aminolon+Nikotin turşusu |
| Levodopa (L-Dofa, L-Dopa) | Dofamin + Noradrenalin |
| Kodein | Morfin (Doltard) |
| Dopamin (Dofamin) | Norepinefrin (Noradrenalin) |
| Asetilsistein (Mukobene, Nukomist) | Sistein |
| Fenilbutazon (Butadion) | Sulfinpirazon (Anturan) |
| Kortizon | Hidrokortizon |
| Estradiol (Proqinova) | Estron + Estriol |
| Tiamin (B1 vitamini) | Kokarboksilaza (Tiaminpirofosfat) |
| Monofosfotiamin (Fosfotiamin) | Kokarboksilaza (Tiaminpirofosfat) |
| 1 | 2 |
| Riboflavin (B2 vitamini) | Riboflavin mononukleotid +Flavinat |
| Piridoksin (B6 vitamini) | Piridoksalfosfat |
| Sianokobalamin (B12 vitamini) | Kobamamid + Oksikobalamin |
| Fol turşusu (Bc vitamini) | Tetrahidrofol (Folin) turşusu |
| Nikotin turşusu (PP vitamini) | Nikotinamid |
| Alfakalsidol (Alfa D2) | Kalsitriol |
| Riboksin (İnozie-F) | ATF |
| Ftalilsulfatiazol (Ftalazol) | Sulfatiazol (Norsulfazol) |
| Ftalilsulfapiridazin (Ftazin) | Sulfapiridazin |
| Xinoksidin | Dioksidin |
| Solasulfon (Solusulfon) | Dapson (Diafenilsulfon) |
| Xloroxin (Xinqamin) | Hidroksixloroxin (Plakvenil) |

Bununla belə, qeyd etmək lazımdır ki, bəzi hal­larda dərman maddəsinin qan plazmasındakı kon­sentrasiyası ilə fəallıq arasındakı kor­rel­ya­si­ya müşahidə olunmaya bilər. Belə hallara mü­əyyən hüceyrədaxili proseslərə müdaxilə me­xanizminə malik dərman maddələrində rast gə­linir, məsələn, *omeprazol* və *atsiklovir* və onun analoqları.

Tibb təcrübəsində tətbiq olunan, həmçinin ye­ni yaradılan kimyəvi dərman maddəsinin əsa­sını aparıcı lider struktur, *farmakofor* təşkil edir. Dərman maddəsi molekulundaki müəyyən fə­za vəziyyətinə malik olan, bioloji hədəflə tə­ma­sı təmin edən funksional qruplar “*far­ma­ko­for*” hesab olunur. Bu lider strukturların, far­ma­koforların təkmilləşdirilməsi sahəsində araş­dı­rmaların nəticəsi olaraq, məlum dərman mad­də­lərinin farmakoterapevtik göstəricilərini yax­şı­laşdırmaq və beləliklə də, onların sə­mə­rə­li­li­yi­ni artırmaq mümkün olur.

Lider strukturları təkmilləşdirmək məqsədi üçün mövcud olan yanaşmalardan (bioizosterik yer­dəyişmələr, konformasion məhdudiyyətlər) bi­ri də prodərmanların yaradılmasıdır.

Farmakokinetik parametrləri tək­mil­ləş­dir­mək, o cümlədən uzunmüddətli depo-pre­pa­rat­lar yaratmaq, daxilə qəbul zamanı bio­mə­nim­sə­nil­­məni artırmaq və ya maddənin he­ma­to­en­se­fa­lik baryerdən keçmə qabiliyyətini dəyişmək, fə­al maddəni “hədəf” nahiyənin zədələnmiş hü­ceyrələrinə seçiciliklə çatdırılma məqsədi ilə pro­dərmanların yaradılmasından istifadə edir­lər.

Məlum olduğu kimi, yeni bioloji fəal mad­də­­lərin gələcəkdə dərman vasitələrinə çevrilmə pro­sesi mürəkkəb və uzunmüddətli olub müx­tə­­lif amillərlə əlaqədardır. Bəzən “*in vitro*” güc­­lü fəallıq göstərən madələr “*in vivo*” yox­la­ma­­larda zəif və ya qeyri-fəal olur. Belə halların bir çox səbəbləri amillərlə əlaqədar ola bilər, mə­sələn çə­tin­liklə sorulma, yüksək sürətlə me­ta­bolizmə uğ­rama və orqanizmdən xaric ol­ma­sı, təsir edə­cə­yi nahiyəyə çətinliklə daxil ol­ma­sı, yüksək tok­sikliyi və b. Bu arzuolunmaz cə­hət­ləri azal­t­maq və ya tam aradan qaldırmaq məq­sədi ilə on­ların quruluşunda müəyyən də­yi­şiklik et­mək­lə əsas farmakoloji fəallığı sax­la­maq və ya yük­səltmək və ya uzunmüddətli et­mək olar.

Beləliklə, *quruluşunda müəyyən dəyişiklik et­­məklə biotransformasiya nəticəsində fəal* *mad­­dəyə çevrilə bilən, təsir edəcəyi nahiyəyə da­­xil olaraq lazımi farmakoloji effekti göstərən qey­ri-fəal və ya zəif fəallığa malik birləşmələr pro­dərmanlar adlanır.*

Orqanizmdə prodərmanların aktivləşmə me­xa­­nizminin aydınlaşdırılması elmi və praktiki cə­­hətdən çox önəmlidir.

Hazirda işlənən müasir preparatlardan bir ço­xu prodərmandır. Xoralı kolpitin müalicəsi üçün istifadə olunan *salazosulfapiridin* fəal mad­­dələr olan sulfanilamid və salisil kom­po­nent­­l­ərinə parçalanır. *İmipramin* fəal metabolit olan *dezipraminə* çevrilir ki, sonuncu sərbəst anti­depressant maddə kimi işlənilir. An­gi­o­ten­zin­çevirən fermentin inhibitoru olan *enalapril* far­makoloji təsiri təmin edən *enalaprilata* çev­ri­lir. Angiotenzin II fermentinin blokatoru olan *losartan AT1* reseptorlarla birləşən fəal me­tabolitə çevrilir.

Hazırda, bəzi dərman vasitələrini xa­rak­ter­i­zə etmək üçün “məhdud” prodərmanlar və “mü­­layim” dərmanlar terminləri də istifadə olu­nur. Metabolitləri də ümumi farmakoloji tə­sir­də iştirak edən fəal dərman maddələri “məh­dud” prodərmanlar hesab olunur. Lazımi na­hi­yə­yə çatdırılan və farmakoloji təsiri göstərən, son­ra isə fermentlər təsirindən tənzimlənərək fə­alsızlaşan, beləliklə də yüksək toksik me­ta­bo­litlərin orqanizmdə toplanmasının qarşısını alan maddələr “mülayim” dərmanlar hesab olu­nur.

Prodərmanlar iki xüsusiyyət əsa­sın­da fərq­lən­­dirilir: kimyəvi quruluşu və ak­tiv­ləş­mə yo­lu.

Struktur xüsusiyyətlərindən asılı olaraq sə­ciy­yəvi aparıcılarla (linkerlərlə) daşınan pro­dər­manları və *biokursorları* göstərmək olar.

Linkerlərlə daşınan prodərmnaların tər­ki­bin­də bir qayda olaraq mütəhərrik qruplar olur və onlar qoparaq (məsələn, hidroliz nə­ti­cə­sin­də) fəal maddəni sərbəst hala salırlar. Belə pro­dər­manlar sırasında iki (daçıyıcı və ancaq dər­man maddəsi) və üç hissədən ibarət olan sis­tem­lər vardır. Axırıncılarda daşıyıcı ilə dərman mad­dəsi (DM) aralıq hissənin köməyi ilə bir­ləş­mişdir.

Prodərmanlar (Pro-DM) yaratdıqda dərman mad­dəsinin farmakoforundakı funksional mü­tə­hərrik qrupları (–OH, –NH2, >C=O, , , –SH) geniş istifadə olunur. Bəzi da­şı­yı­cı (qoruyucu) – linker qruplardan aşa­ğı­da­kı­ları göstərmək olar:

 ;  ; ; ;;

 (1) (2) (3) (4) (5)

 ; ; ;  ;  ;

 (6) (7) (8) (9) (10)

 ; ; ;;  ;

 (11) (12) (13) (14) (15)

; ;  ;  ; 

 (16) (17) (18) (19) (20)

Bioprekursorların molekulunda isə or­qa­nizm­də asan hidrolizə uğrayan rabitələr olmadığı üçün onların aktivləşməsi metabolizm nəticəsində ye­ni fəal birləşmənin, yəni ilkin maddənin me­ta­bo­litinin əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır. İlk vaxtlarda “prekursorlar” termini narkotik və psi­xot­rop maddələrin alınmasında istifadə olu­na bilən madələrə aid olu­­nurdu. Hazıda isə “pre­kur­sor” və “bioprekursor” ter­min­ləri daha geniş an­layışlar olub fəal maddələrə çevrilə bilən çox­­saylı təbii və sintetik birləşmələri əhatə edir.

Bioprekursorlara misal olaraq orqanizmdə imipraminin dezmetilimipraminə, *L-dofa*-nın isə *dofaminə* çevrilməsini göstərmək olar:



*R= –CH3 (İmipramin, İmizin) R= –COOH (L-do­fa)*

*R= –H (Dezipramin) R= H (Dofamin)*

İmipramin tsiklik antideprassantların nü­ma­yən­dəsi olub tabletlər və inyeksiya məhlulu for­­ma­sında istifadə olunur. Qaraciyərdə me­ta­bo­liz­mə uğrayaraq demetilləşməyə məruz qalır və əsas fə­al maddə dezmetilimipramin əmələ gəlir. Bu tə­sir mexanizminin öyrənilməsi nəticəsində tibb təc­rübəsinə müstəqil anti­dep­res­sant təsirli me­ta­bo­lit təbiətli preparat kimi – *de­zipramin-hid­ro­xlo­rid* də daxil edilmişdir.

Məlumdur ki, dofamin biogen amindir və Par­kin­son xəstəliyi (parkinsonizm) zamanı beyində onun miqdarı çatışmır. Hematoensefalik bar­yer­dən keçmədiyi üçün *dofamin* orqanizmə ye­rit­mək­lə bu çatmamazlığı aradan qaldırmaq müm­kün deyil. Odur ki, bu məqsədlə *levodopa* işlənir.



Or­qanizmdə mövcud təbii bioloji sistem vasitəsi ilə bu aminturşu – prodərman, beyin to­xu­ma­la­rı­na daxil olaraq dekarboksilləşmə nəticəsində *do­fa­min* əmələ gətirir.



 Levodopa Dopamin

Levodopa tabletlər for­ma­sın­da işlənir, həmçinin tərkibində periferik (ekstraserebral) L-dofa–de­kar­boksilazanın inhibitoru olan komponentlər – *kar­bidopa* və *benserazid* ilə birlikdə kom­bi­nə­olun­muş preparatları (Nakom, Madopar və b.) bu­raxılır. Bu komponentlər levodopanın qanda və pe­riferik toxumalarda tezlikə “hədəfə” çatmazdan əvvəl, fermentativ bioaktivləşməsinin, yə­ni dofaminə çevrilməsinin qarşısını alır. Be­lə­lik­lə də, L-dofanın beyin toxumalarında dofaminə çev­rilən miqdarı yüksəlir. Bu inhibitorların fərq­li xüsusiyyəti onların molekulunda di- və ya tri-oksifenil qrupları ilə yanaşı hidrazin qa­lıq­larının (−NH−NH− və ya −NH−NH2) ol­ma­sın­dadır. Ədəbiyyatda hid­ra­zin tö­rə­mələrinin fermentlərin aktivatorları olan me­tall ionları ilə (Zn2+, Cu2+) xelat bir­ləş­mə­lər əmə­ləgətirmə xassələri haqqında mə­lu­mat­lar var­dır.

АЧФ-ин инщибиторларында «гурулуш-фяаллыг» онларын физики-кимйяви хассяляри иля дя сых ялагядардыр. Ещтимал олунур ки, щидрофил препарат­лардан фяргли олараг липофил нцмайян­дя­ляр тохумалара даща асан кечдикляри цчцн локал (тохума) *ренин-анэиотензин* системинин фяаллыьыны азалдырлар. Молекулунда сулфщидрил групу олан *каптоприл* вя *спираприл* диэяр мялум препаратлардан бязи хцсусиййятляриня эюря дя фярглянирляр, мясялян, антиоксидант фяаллыгла.

Фармакокинетик эюстярижиляриня эюря АЧФ-ин инщибиторлары 2 група бюлцнцр:

1.Илкин фяал маддяляр − *каптоприл* вя *лизиноприл*.

2.Гейри-фяал маддяляр (диэяр препаратлар). Бу груп маддяляр гаражийяр вя/вя йа мядя-баьырсаг трактынын (МБТ) мющтявиййатында щидролизя уьрайараг фяал метаболит­ляря − ***прилатлара*** чеврилирляр. Беля маддяляр ***продярманлардыр***, мясялян, *еналаприл* вя онун фяал метаболити *еналаприлат*; *периндоприл* → *периндоприлат*; *лизиноприл* → *лизиноприлат* вя с.

|  |  |
| --- | --- |
|  Еналаприл → | Еналаприлат |

 АЧФ-ин инщибиторлары олан мцхтялиф препаратлар цчцн кимйяви гурулушларындан ялавя реал клиники ящямиййят кясб едян хцсусиййятляри − тясир мцддяти, организмдян хариж олма йоллары, препаратын сярбяст щалда тясири вя йа онун организмдя фяал метаболит формасына кечмясини гейд етмяк лазымдыр.

 Мясялян, *каптоприл* фяал маддя кими тясир эюстярир вя организмдян бюйрякляр васитяси иля хариж олур. Бунунла ялагядар олараг бу препарат бюйряклярин функсионал позьунлугларында ещтиййатла тяйин олунмалыдыр. Препарат гыса мцддятли тясир эюстярдийи цчцн эцндя 2 дяфя гябул едилир. *Каптоприлин* молекулунда сулфщидрил групунун олмасы она ялавя *кардиопротектив* вя *оксидатив* тясир верир.

Карбоксиалкилдипептидаза групундан олан препаратлар (*спираприл* вя б.) фяал метаболитляр васитясиля тясир эюстярирляр. Нятижядя, онлар узунмцддятли тясиря маликдир вя эцндя 1 дяфя (аьыр вязиййятляр истисна олмагла) истифадя олунурлар. Бу препаратларын тяркибиндя фяал маддялярин мигдары да, *каптоприлдян* фяргли олараг ашаьыдыр. Эюстярилян препаратлар организмдян бюйрякляр васитяси иля хариж олунур.

Молекулунда *фосфинил* групу олан *фосиноприл* фяал метаболити щесабына тясир эюстярир, эцндя 1 дяфя тяйин олунур, ики йолла − бюйрякляр вя МБТ тяряфиндян организмдян хариж олунур.

Son dövrlərdə prodərmanların yaradılması və bu­nunla da dərman maddəsinin far­ma­ko­ki­ne­­tik gös­təricilərini, biomənimsənil-məsini, me­­tabolik çev­rilmələrini sabitləşdir-mək müm­kün olmuşdur. DM-nin təsirini uzunmüddətli et­mək (xüsusən, de­kanoatlar), suda həllolması (hid­rofillik), yaxud ək­sinə lipofilliyin ar­tı­rıl­ma­sı, təsir edəcəyi na­hi­yə­yə − hədəfə çatdırılması be­lə gös­tə­ri­ci­lər­dən­dir.

Suda həllolmanı artırmaq məqsədilə dərman mad­­­­dəsinin molekuluna ionlaşma qabiliyyətinə ma­­­lik qruplar daxil edilir, məsələn, -PO32-,-SO3H, -CO-CH2-CH2-COO-, (CH3)N-CH2-COO-.

Bu prinsip əsasında bir çox yüksək fəalliğa ma­lik maddələrin (kortikosteroidlər, est­ro­gen­lər, antibiotiklər və b.) suda həll olan pre­pa­rat­la­rı yaradılmışdır.

Lipofilliyin artırılması DM-nin passiv dif­fu­ziya vasitəsilə həzm kanalı hüceyrələrinin mem­­bra­nına daxil olmasına imkan verir. Li­po­fil­liyi yük­səltmək məqsədi ilə əsas təsir edici maddəni lin­ker qrupların köməyi ilə esterlərə çevirmə prin­sipindən istifadə edirlər. Belə hal­da es­ter­ləş­mə üçün seçilən maddə - lin­ker hə­də­fə çatdıqdan son­ra qoparaq or­qa­nizm­də çev­ril­mələrə məruz qa­lır.

Bir çox hallarda linker kimi trimetilasetat (pi­­va­lin) turşusunun köməyi ilə alınan ester­lər­dən is­tifadə edirlər, məsələn, ampisillinin es­ter­ləri – *pi­vampisillin, bak­ampisillin, ta­la­m­pi­sil­lin* onun pro­dərmanlarıdır. Çünki bu efir­lər daha yüksək li­po­filliyə malikdir. Odur ki, daxilə qəbul edildikdə on­lar ampisillinə nis­bə­tən bağırsaqdan təxminən iki dəfə yaxşı so­ru­laraq, qanda esterazaların tə­si­rin­dən əsas an­ti­biotik maddəyə − ampisillinə çe­v­ri­lir.





 

 *Pivampisillin Bakampisillin Talampisillin*

Ümumiyətlə, linkerləri seçərkən onların da, or­qanizmdə parçalandıqda toksik məhsullara çev­ril­mə xassələri nəzərə alınmalıdır. Çünki nəticədə pro­dərmanın da toksikliyinin artması baş verə bi­lər. Belə ki, metilen rabitəli ikiqat efir təbiətli lin­ker­lərdən formaldehid əmələ gələ bilər. *Pivalin tur­şulu* efirlərin hidrolizi nəticəsində əmələ gələn tri­metilasetat turşusu da toksikliyin artmasına sə­bəb ola bilər. Baxmayaraq ki, asetaldehid bir me­tabolit kimi daha təhlükəsizdir, ancaq struktura onun daxil olması əlavə asimmetrik karbon ato­mu­nun – xiral mərkəzin yaranmasına və or­qa­nizm­də fərqli metabolizmə uğrayan optik an­ti­pod­ların – enantiomerlərin əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər. Odurki, linkerlərin seçilməsində bu xü­su­siyyət nəzərə alınır.

**Cədvəl.** *Bəzi prodərmanların yardılmasında iştirak edən funksional qruplar*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Funksional qrup** | **Prodərman forması** | **Linker** | **Prodərman→Dərman maddəsi** |
|  |  | Ester | Benazepril →BenazeprilatEnalapril→EnalaprilatRamipril→RamiprilatTrandolapril→Trandolprilat |
|  |  | α-Asiloksi-alkil esteri | Sefuroksim-aksetil → Sefuroksim |
|  |  | Karbonat esteri | Kandesartan-sileksetil → Kandesartan |
|  |  | Ester | Metronidazol-benzoat→ MetronidazolXlorafenikol-suksinat→ XloramfenikolHaloperidol-dekanoat→ Haloperidol |
|  |  | α-Asiloksi-alkil esteri | Perfenazin-dekanoat→ Perfenazin |
|  |  | Karbamat | Bambuterol→Terbutalin |
|  |  | Alkilamin-asetil esteri | Propasetamol→Parasetamol |
|  |  | Karbamat | Parekoksib →Valdekoksib |

Dərman maddələrinin hədəf or­qan­la­ra, nahiyələrə, toxumalara nəzarətlə çat­dı­rıl­ması üçün prodərmanlar istifadə olunur. Bir çox hal­larda pro­dər­ma­nın “hədəf”orqanda sağlam hü­ceyrəyə ziyan ver­mə­dən, seçiciliklə, ancaq zə­dələnmiş hü­cey­rə­lər­də fəal dərman mad­də­si­nə çevrilməsi çox önəm­li­dir.

Prodərmanların yaradılma sahəsi sürətlə in­ki­­şaf etməkdədir. Bunun nəticəsi olaraq tibb təc­­rü­bə­sində antivirus, sitostatik, antimetabolit, im­­­mu­no­­depressiv fəal, antibiotklərin, sul­fa­nil­amid­lərin, of­­tal­moloji vasitələrin, ad­re­no­mi­me­tik­lərin, ney­ro­leptiklərin − uzunmüdətli təsirə ma­lik depo-pre­pa­ratları yaradılmışdır.

Bunula belə nəzərə almaq lazımdır ki, pro­dər­­man­­ların yaradılması olduqça mürəkkəb mə­sə­­lə­dir. Prodərmanlar “hədəfə” çatmaq üçün bü­tün çox­saylı bioloji baryerləri dəf edən va­si­tə­lər ol­ma­yıb, yüksəkeffektli dərman vasitəsi ya­ratmaq yo­lun­da, molekulyar səviyyədə apa­rı­lan məq­səd­yön­lü elmi araşdırmalar üçün aktual is­­ti­qa­mət­lər­dən biridir.