

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ФОРМОТЕРОЛА

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 3 |
| 1. Общая характеристика формотерола..... | 5 |
| 1.1 Физико-химические свойства..... | 5 |
| 1.2 Фармакологическая характеристика формотерола..... | 9 |
| 2. Связь структуры и действия формотерола..... | 11 |
| 3. Способы синтеза формотерола..... | 18 |
| 4. Контроль качества формотерола..... | 20 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... | |

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. Медикаментозная терапия при ХОБЛ направлена на предупреждение и контроль симптомов заболевания, повышение качества жизни больных, уменьшение частоты и тяжести обострений и снижение летальности [2].

Создание фармакологических препаратов в форме ингаляторов явилось одним из наиболее значимых достижений медицины XX века. Принцип доставки лекарства непосредственно к пораженному органу является наиболее логичным и оправданным, и сегодня трудно представить лечение бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) без использования ингаляторов, в частности дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) [3].

Соответственно, особое место среди лекарственных средств, используемых для терапии стабильной ХОБЛ, занимают бронходилататоры длительного действия, к которым сегодня относят два класса препаратов – β_2 -агонисты длительного действия (формотерол и салметерол) и антихолинергические препараты длительного действия (тиотропий) [1]. Таким образом, β_2 -адренорецепторные агонисты, введенные при ингаляции, являются одним из вариантов симптоматической терапии заболеваний дыхательных путей с нарушением дыхания.

Ингаляция обеспечивает доставку необходимой дозы непосредственно в дыхательные пути. При таком способе введения возможно вводить небольшие дозы и, тем самым, свести к минимуму нежелательные побочные эффекты. К недостаткам доступных в настоящее время бронхолитических средств

относится их кратность действия. Исследования с формотеролом, вводимым при ингаляции, показывает, что он оказывает действие гораздо более длительное, нежели любое другое бронхолитическое средство, имеющееся в продаже. При использовании соединения длительного действия может оказаться возможным избежать ночных приступов астмы, которые часто вызывают значительные волнения и слабость у пациентов. Формотерол способствует снятию бессонницы. Формотерол был зарегистрирован для орального приема в Японии с 1986 г. [4].

Целью данной работы является характеристика формотерола с позиции фармацевтической химии.

Задачи:

- 1) рассмотреть физико-химические свойства формотерола, а также его фармакологическую характеристику;
- 2) охарактеризовать какова связь структуры и действия формотерола;
- 3) рассмотреть способы синтеза формотерола;
- 4) охарактеризовать, каким образом производится контроль качества формотерола.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. Общая характеристика формотерола

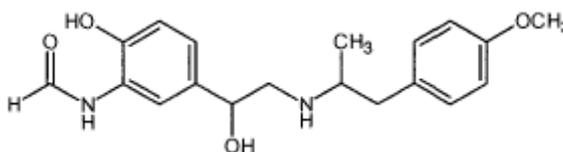
1.1 Физико-химические свойства

Химическое название формотерола:

(R*,R*)-(±)-N-[2-Гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[[2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]фенил]формамид (в виде fumarата)

Брутто-формула: C₁₉H₂₄N₂O₄

Структурная формула:



Русское название: формотерол.

Латинское название вещества формотерол: Formoterolum (род. Formoteroli).

Выпускается в виде формотерола fumarата и формотерола fumarата дигидрата. Формотерола fumarат – белый или желтоватый кристаллический порошок. Легко растворим в ледяной уксусной кислоте, растворим в метаноле, в меньшей степени – в этаноле и изопропаноле, мало растворим в воде, практически нерастворим в ацетоне, этилацетате и диэтиловом эфире. Молекулярная масса 840,9 [5, 6].

1.2 Фармакологическая характеристика формотерола

Синонимы: Зафирон, Атимос; Оксис; Оксис Турбухалер; Форадил; Форадил Аэролайзер; Формотерол; Формотерол Изихейлер; Формотерола фумарат.

На рисунке 1.1 приведен препарат формотерола.



Рисунок 1.1 – Формотерол (форадил) [7]

Формотерол является избирательным β_2 -адреностимулятором длительного действия (расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и матки).

Принимают при бронхиальной астме, астматическом бронхите, эмфиземе легких, пневмосклерозе, при угрозе преждевременных родов. Препарат не предназначен для купирования острых приступов бронхоспазма [8].

Фармакологические эффекты β_2 -агонистов, к которым относится и формотерол, опосредованы через стимуляцию β_2 -адренорецепторов, широко распространенных не только в гладкой мускулатуре бронхов, но и на других клетках, что обуславливает различные эффекты β_2 -агонистов:

- бронходилатационный;
- антиаллергический (подавляют высвобождение гистамина, индуцированное аллергеном);
- улучшение мукоцилиарного клиренса (учащают движение ресничек мерцательного эпителия);
- уменьшение синтеза лейкотриенов;

- снижение проницаемости капилляров.

Особо следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами длительного действия эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов.

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с рецептором, благодаря чему продолжительность действия формотерола достигает 12 ч.

Формотерол является полным β_2 -агонистом, у него отсутствует антагонизм по отношению к β_2 -агонистам короткого действия. Особенностью формотерола является также выраженный дозозависимый эффект: при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация (в отличие от сальметерола). Сочетание быстрого начала эффекта и возможности многократного дозирования позволило рекомендовать дополнительный прием формотерола по потребности.

Таким образом, для формотерола характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- продолжительность эффекта 12 ч;
- высокие эффективность и β_2 -селективность, обеспечивающие хороший профиль безопасности препарата;
- отсутствие антагонизма по отношению к β_2 -агонистам короткого действия (это очень важно при их сочетанном приеме);
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах [3].

Распределение и метаболизм. Связывание с белками в плазме составляет приблизительно 50% - 65% (в первую очередь, связывание осуществляется с альбумином – 34%). В диапазоне концентраций, отмечаемых после применения терапевтических доз препарата, насыщение мест связывания не достигается.

Препарат подвергается метаболизму путем прямой глюкуронидации

(присоединения остатка глюкуроновой кислоты) и о-деметилирования с последующей глюкуронидацией.

Побочное действие. Возможно: головная боль, тошнота, сухость во рту, тремор.

Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардии, головокружение, возбуждение, чувство тревоги, нарушения сна, нервозность, усиление бронхоспазма.

В отдельных случаях: реакции повышенной чувствительности (тяжелая артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), периферические отеки, изменение вкусовых ощущений.

Лекарственное взаимодействие. Не следует комбинировать формотерол с адреномиметическими средствами, ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами (повышается риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы).

При одновременном применении производные ксантина, ГКС, диуретики усиливают вероятность гипокалиемического действия препарата.

При одновременном применении хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты повышают риск развития желудочковых аритмий.

Бета-адреноблокаторы (в т.ч. в форме глазных капель) частично или полностью блокируют действие формотерола [7].

Препарат формотерола является противопоказанным при ишемической болезни сердца, аритмиях, пороках сердца, циррозе печени, тиреотоксикозе, глаукоме.

Форма выпуска: порошок для ингаляций в капсулах по 0,012 мг (12 мкг) (№ 30) с распылителем в турбухалере (4,5 и 9 мкг/доза; 60 доз) [8].

В исследовании EFORA изучали эффекты прямой замены салметерола формотеролом у пациентов, не достигших оптимального контроля бронхиальной астмы при использовании салметерола. У этих пациентов на фоне терапии формотеролом наблюдалось статистически и клинически

значимое улучшение показателей функции внешнего дыхания, уменьшение симптомов и потребности в сальбутамоле. Эти данные подтверждают точку зрения об отсутствии единых эффектов у класса β_2 -агонистов длительного действия и наличии значительных клинических различий между салметеролом и формотеролом. Большая эффективность формотерола может объясняться несколькими причинами, в том числе тем, что формотерол проявляет свойства почти полного агониста β_2 -адренорецепторов, тогда как салметерол является их частичным агонистом. Кроме того, формотерол обладает более высокой аффинностью к β_2 -адренорецептору и большей внутренней активностью по сравнению с салметеролом.

При проведении рандомизированного двойного слепого исследования у больных бронхиальной астмой было показано, что формотерол оказывает больший протективный эффект в отношении бронхоконстрикции, вызванной метахолином, чем салметерол. Более высокая бронхопротективная активность формотерола сочетается с меньшей выраженностью нежелательных эффектов.

Таким образом, формотерол на сегодняшний день является универсальным и оптимальным бронхорасширяющим препаратом, сочетающим быстроту и большую продолжительность действия.

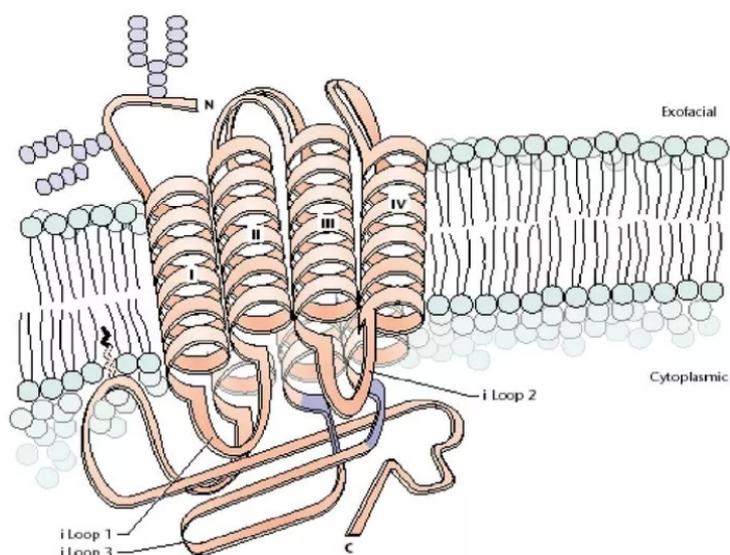
Важнейшей особенностью формотерола является возможность его назначения в качестве препарата для купирования симптомов бронхиальной астмы. Для регистрации таких рекомендаций к применению было проведено несколько клинических исследований, в которых формотерол применялся по потребности. Наиболее значимым явилось исследование RELIEF, в котором приняло участие более 18 тыс. пациентов из 24 стран. В это популяционное исследование со сроком наблюдения 6 мес включались пациенты с различной тяжестью бронхиальной астмой, нуждавшиеся в приеме β_2 -агонистов по потребности. В качестве препарата сравнения использовался сальбутамол – наиболее распространенный в мире препарат для купирования симптомов бронхиальной астмы. Первичным критерием эффективности было время до наступления первого обострения. Также оценивались влияние на функцию

внешнего дыхания, безопасность и экономическая эффективность. Использование формотерола по потребности оказалось более эффективным, чем использование сальбутамола, по влиянию на время до наступления первого обострения и на функцию внешнего дыхания. По выраженности и частоте возникновения нежелательных эффектов группа формотерола была сопоставима с группой, принимавшей сальбутамол [9].

2. Связь структуры и действия формотерола

Фармакологические эффекты β_2 -агонистов опосредованы через стимуляцию β_2 -адренорецепторов. Рецепторы этого подтипа широко распространены в гладкой мускулатуре бронхов, на поверхности тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в скелетной мускулатуре, матке и печени.

Адренорецепторы (рисунок 2.1) представляют собой трансмембранные рецепторы, в основе структуры которых лежит полипептидная цепочка из



нескольких сотен аминокислот.

Рисунок 2.1 – Структура β_2 -адренорецептора [10]

На рисунке 2.1 представлена схематическая иллюстрация топологии адreнергических рецепторов на основе информации, полученной в результате исследований β_2 -адренорецепторов. N-конец внеклеточный, есть семь (I-VII) трансмембранно-охватывающих доменов с альфа-спиральным характером, которые создают три внутриклеточных петли («i» LOOP1, 2 и 3), А С-конец цитоплазматический. Область I петли 3, выделенная синим цветом, участвует в передаче сигналов от рецептора к G-белку [10].

Таким образом, β_2 -адренорецептор образует в клеточной мембране гидрофобный участок, состоящий из 7 трансмембранных доменов; N-терминальный участок находится вне клетки, С-терминальный – в цитоплазме. Структура, отвечающая за взаимодействие с β_2 -агонистом, располагается на наружной поверхности клетки. Внутри клетки β_2 -адренорецепторы связаны с регуляторными G-протеинами различных типов. G-протеины взаимодействуют с аденилатциклазой, которая отвечает за синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Это вещество активирует ряд ферментов, обозначаемых как цАМФ-зависимые протеинкиназы. Каскад передачи сигнала в конечном итоге приводит к фосфорилированию факторов транскрипции и изменению экспрессии определенных генов. Кроме того, одна из цАМФ-зависимых протеинкиназ – киназа легких цепей миозина обеспечивает снижение активности комплекса актинмиозин, что, в конечном счете и приводит к расслаблению бронхиальной мускулатуры [11].

Механизм действия представлен на рисунке 2.2

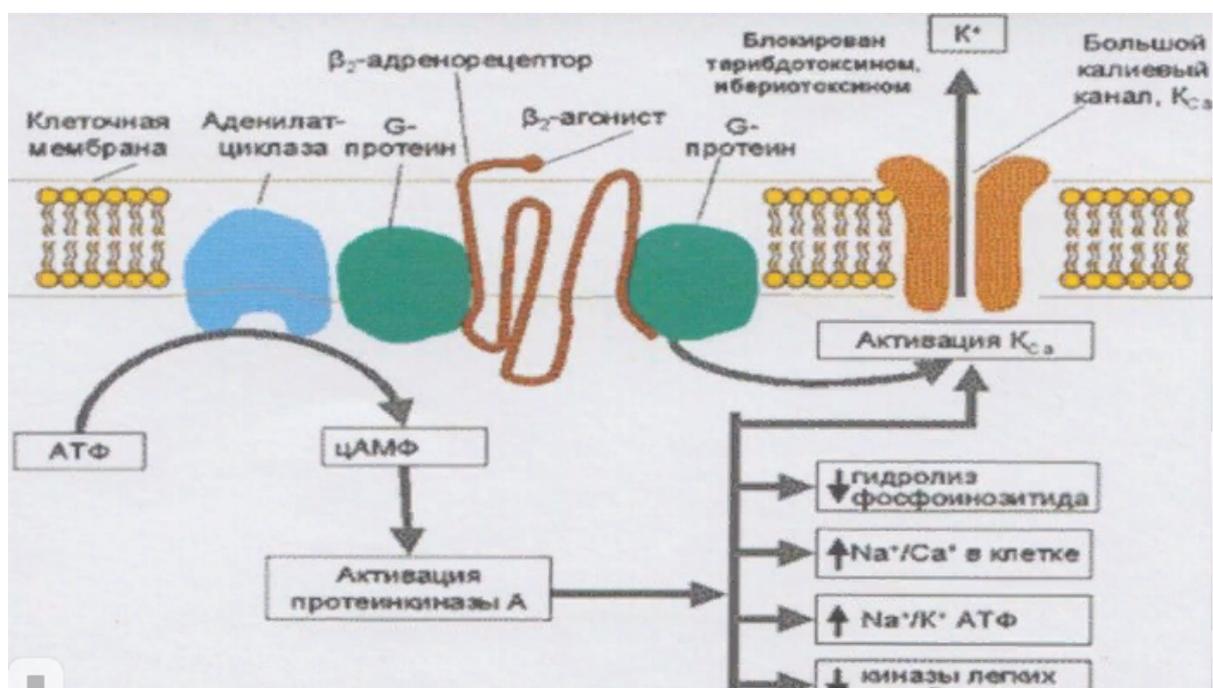


Рисунок 2.2 – Механизм действия β_2 -агониста [12]

Таким образом, по современным представлениям, принцип действия β_2 -адреномиметиков можно описать с помощью диффузной микрокинетической модели. Смысл ее заключается в том, что из жидкой фазы вещество, обладающее β_2 -адреномиметической активностью, проникает в гладкомышечную клетку, но при этом основой, определяющей функционирование гладкомышечной клетки, является двойной слой липидов. Релаксация гладкомышечных элементов является конечным итогом двух возможных путей механизма действия β_2 -агонистов: через стимуляцию аденилатциклазы и через активацию Са-зависимых калиевых каналов [12].

Для формотерола характерна средняя липофильность (рисунок 2.3).

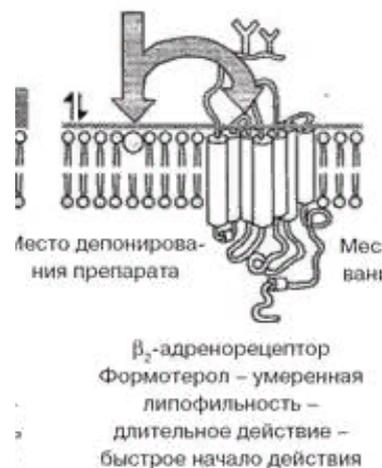


Рисунок 2.3 – Иффузионно-кинетическая модель, объясняющая особенности действия β_2 -адреноагонистов. Большие стрелки показывают направление движения молекулы препаратов [13]

Молекулы формотерола могут непосредственно проникать в сердцевину β_2 -адренорецептора и напрямую взаимодействовать с активными сайтами, обеспечивая таким образом быстрое наступление эффекта. Тем не менее, большая часть молекул диффундируют в клеточную мембрану, где, таким образом формируется депо формотерола (его размеры зависят от дозы принятого препарата). Когда молекула формотерола отсоединяется от активного сайта, другая депонированная молекула занимает её место, проникая из мембраны в экстрацеллюлярную водную область. Поэтому формотерол имеет более длительную продолжительность действия, зависящую от дозы препарата [14-16].