



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Kurz: Farmaceutická chemie Předmět: Farmaceutická chemie II (F1FB2)
3. rok studia

Hormony

Autor: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D., 2017

Hormony a látky fungující v endokrinním systému, pokud nebyly zařazeny jinde

1. Peptidy a proteiny
2. Látky odvozené od jedné aminokyseliny
3. Steroidy
 - 3.1. Kortikoidy
 - 3.1.1. Mineralokortikoidy
 - 3.1.2. Glukokortikoidy
 - 3.2. Pohlavní hormony
 - 3.2.1. Androgeny
 - 3.2.2. Estrogeny
 - 3.2.3. Gestageny
4. Prostaglandiny

Významnější hormony typu peptidů a proteinů

1.1 Liberiny a statiny („releasing“ & „inhibiting“)

1.2. Somatotropin

1.3 Oxytocin, vasopresin a jejich analogy

1.4 Insuliny a glukagon

1.5 Kalcitonin

1.5 Stimulátory krvetvorby

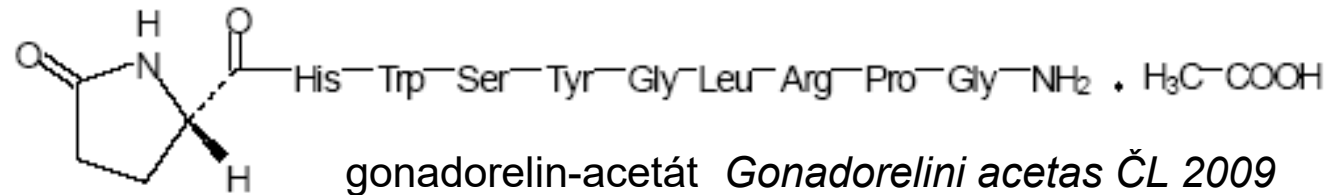
Jedno- a třípísmenné symboly L- α -aminokyselin

Jednopísmenný	Třípísmenný	
A	Ala	alanin
B	Asx	asparagová kys. nebo asparagin
C	Cys	cystein
D	Asp	asparagová kys.
E	Glu	glutamová kys.
F	Phe	fenylalanin
G	Gly	glycin
H	His	histidin
I	Ile	isoleucin
K	Lys	lysin
L	Leu	leucin
M	Met	methionin
N	Asn	asparagin
P	Pro	prolin
Q	Gln	glutamin
R	Arg	arginin
S	Ser	serin
T	Thr	threonin
U	Sec	selenocystein
V	Val	valin
W	Trp	tryptofan
X	Xaa	neznámá nebo „jiná“ aminokyselina
Y	Tyr	tyrosin
Z	Glx	glutamová kys. nebo glutamin (nebo látky jako 4-karboxyglutamová kys. nebo 5-oxoprolin)

1.1 Liberiny a statiny („releasing“ & „inhibiting“)

Gonadorelin a jeho analogy

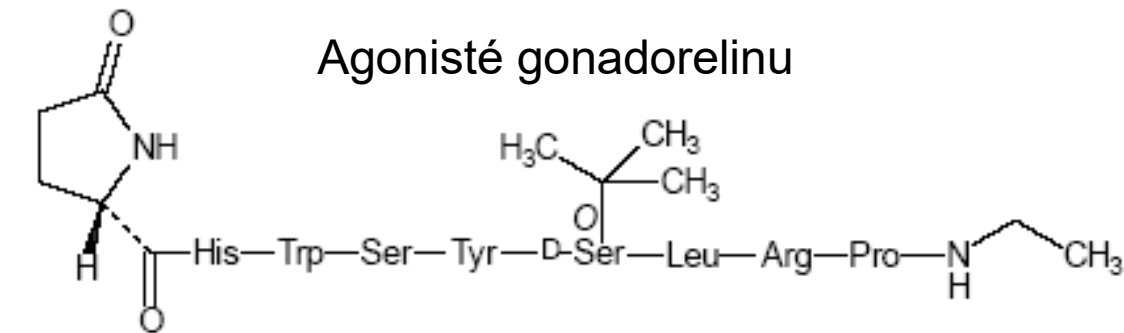
- hormon hypothalamu
- stimuluje uvolňování folikuly stimulujícího hormonu a luteinizačního hormonu z hypofýzy



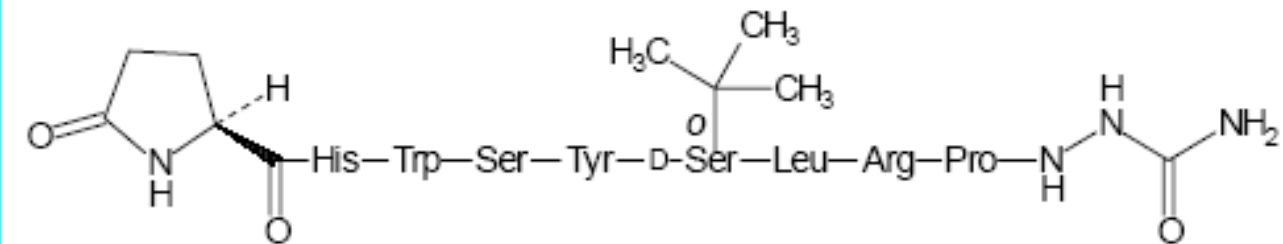
$C_{57}H_{79}N_{17}O_{15}$

M_r 1242,35

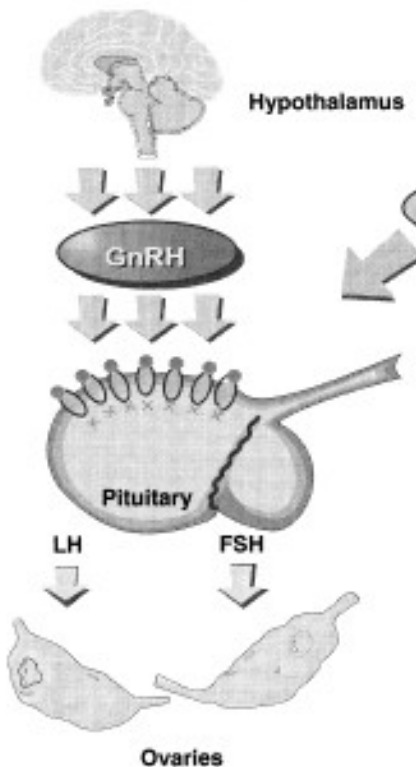
Agonisté gonadorelinu



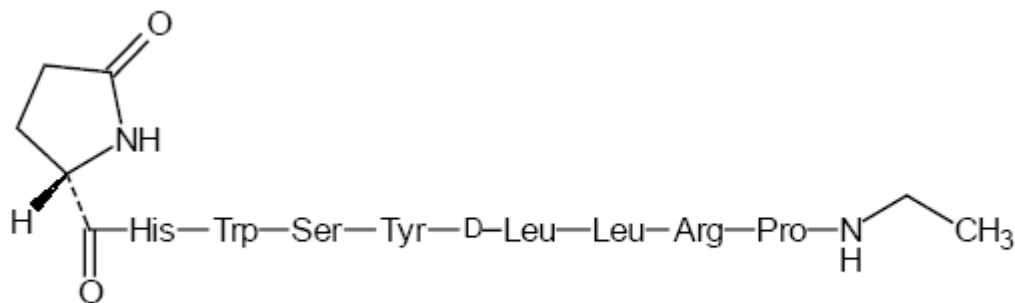
buserelin *Buserelinum* ČL 2009



goserelin *Goserelinum* ČL 2009



Gonadorelin a jeho analogy Agonisté



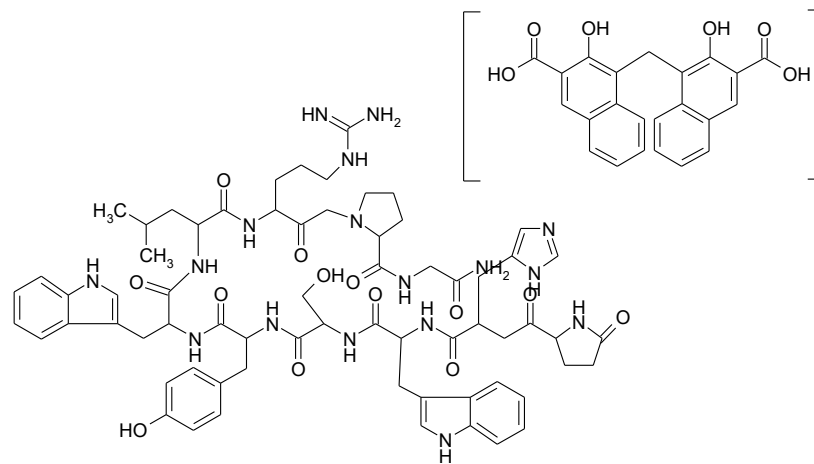
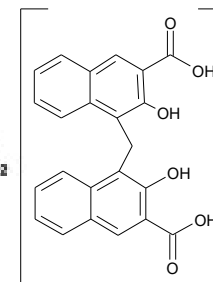
$C_{59}H_{84}N_{15}O_{12}$

M_r 1209,40

CAS 53714-56-0

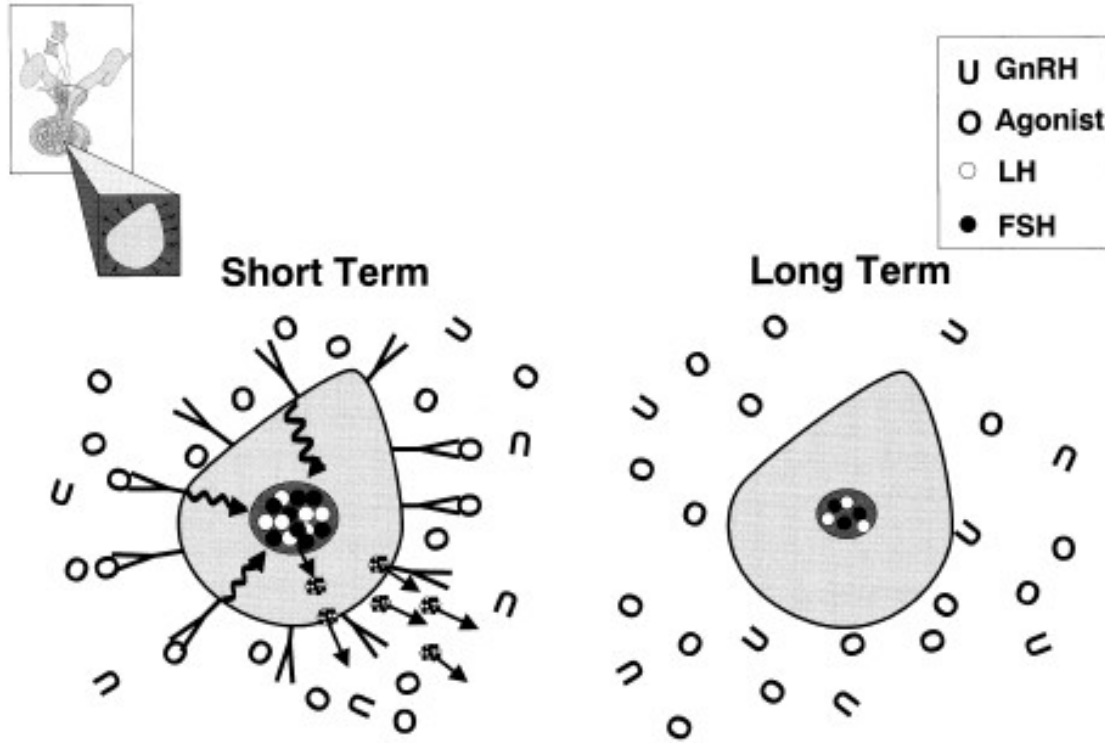
leuprorelin (syn. leuprolid) *Leuprorelinum* ČL2009

Trelstar™ (triptorelin pamoate)



Krátkodobé a dlouhodobé působení agonistů gonadorelinu

Effects of GnRH agonist.



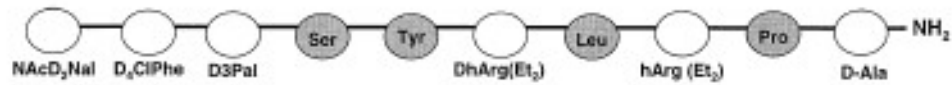
Analoga gonadorelinu Antagonisté gonadorelinu

The GnRH antagonists.

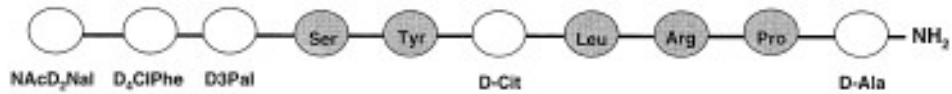
GnRH



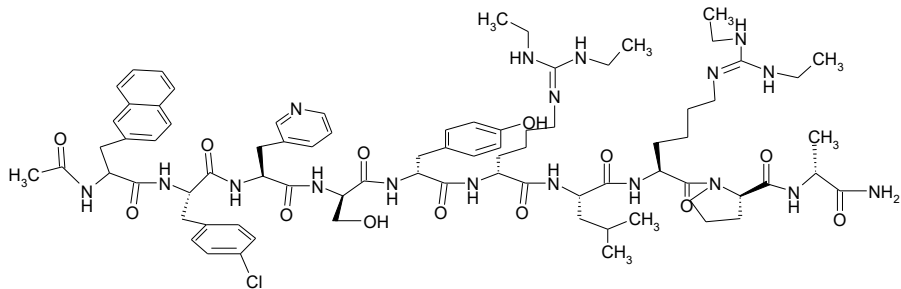
Antagon™ (ganirelix acetate)



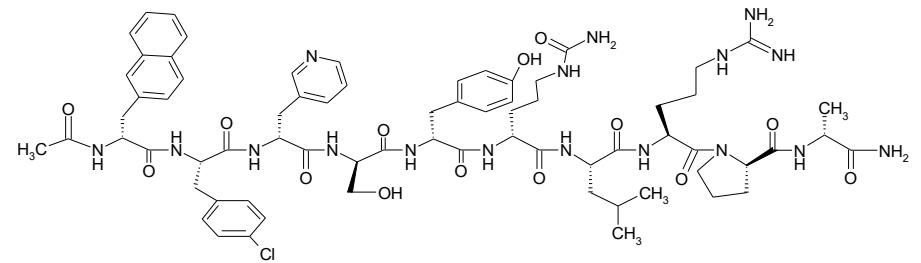
Cetrotide® (cetrotorelix acetate)



Amino Acid Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	NAcD ₂ Nal	D ₂ ClPhe	D ₃ Pai	Ser	Tyr	D-Cit	Leu	Arg	Pro	D-Ala



ganirelix



cetrotorelix

Gonadorelin a jeho analogy

- příprava: chemická syntéza
- použití: především asistovaná reprodukce
- výhody analogů: podstatně větší stabilita \Rightarrow delší eliminační poločas \Rightarrow
 \Rightarrow možnost podávat v podstatně delších intervalech; injekce agonisty nahradí infuzi gonadorelinu

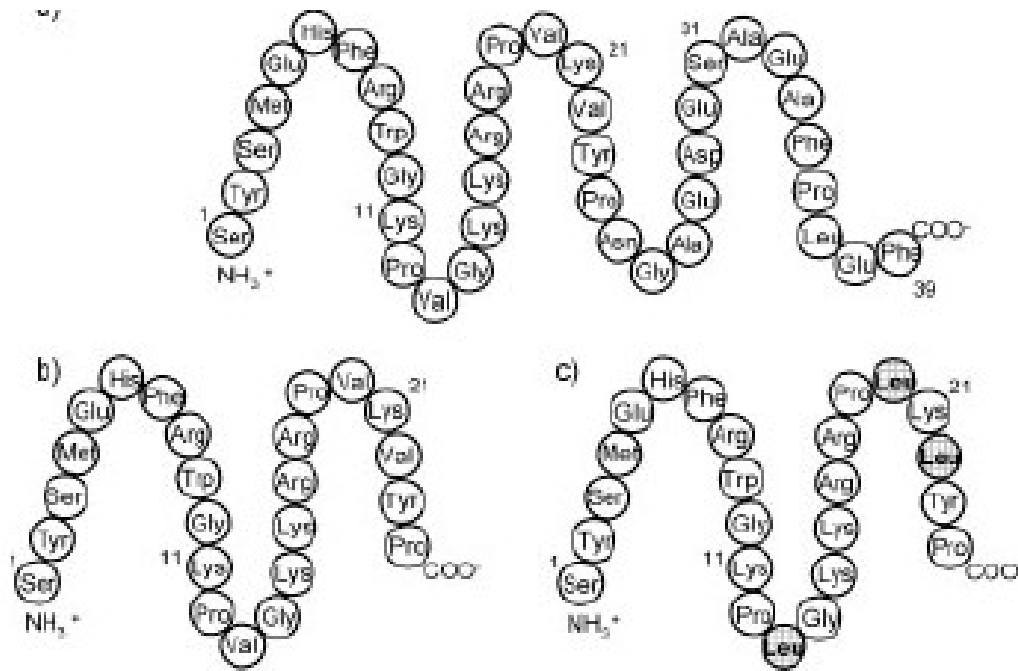
Vztahy mezi strukturou a aktivitou

- záměna glycinu v pozici 6 za objemnější AK vede ke zvýšení stability
- sekvence prvních 3 AK nutná pro vazbu na receptor a pro agonistický účinek; u agonistů zachována, antagonisté mají změněnou za 3 nefyziol. AK, važí se na GnRH

Kortikotropin a jeho analogy

Kortikotropin = ACTH; hormon hypofýzy stimulující tvorbu gluko- a mineralokortikoidů v kůře nadledvinek a růst těchto žláz

- polypeptid z 39 AK; prvních 24 totožných u všech druhů
- prvních 24 AK odpovídá za biol. aktivitu, koncových 15 AK za imunospécifitu



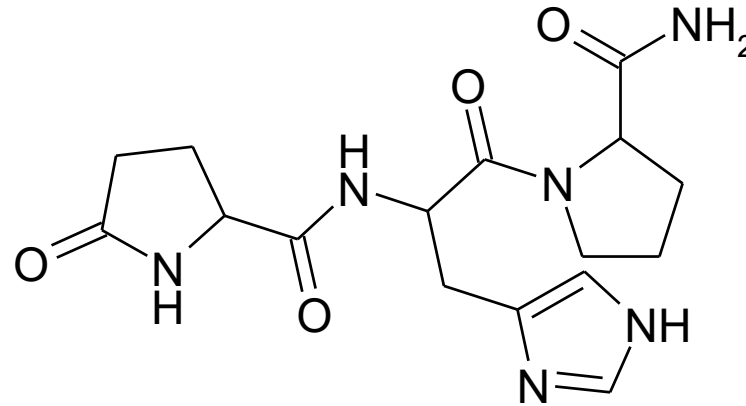
kortikotropin

tetrakosaktid
syn. cosyntropin [USAN]
Tetracosactidum ČL 2009
Synacten[®]

SynVL
• látka používaná jako standard k MS identifikaci tetrakosktidu

Protirelin – syntetický thyreotropin-releasing hormone (TRH)

- hormon hypothalamu, stimulující tvorbu thyreotropinu v hypofýze a prolaktinu
- též neurotransmitter v CNS, podílí se na regulaci příjmu potravy, reguluje energetický metabolismus aj,



protirelin

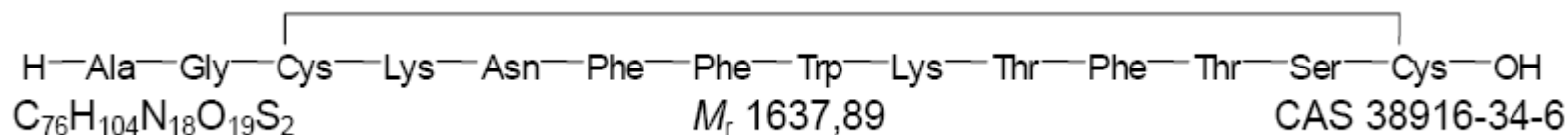
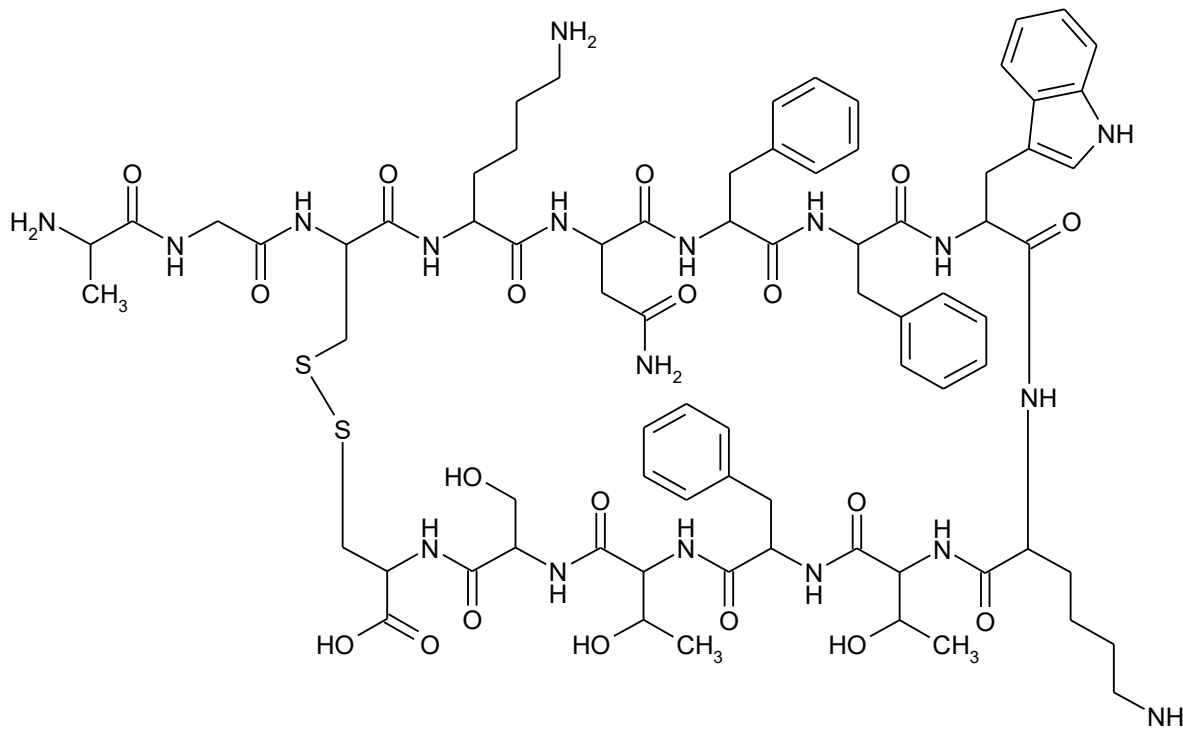
5-oxopropyl-histidyl-prolinamid

Protirelinum ČL 2009

- struktura objasněna r. 1969, používán od r. 1976
- podáván p.o.
- používán jako posilovač kognitivních funkcí k terapii následků poškození mozku a míchy a neurodegenerativních onemocnění (Alzheimer, Parkinson, motorická neuronální choroba aj.)

Somatostatin

- cyklický tetradekapeptid tvořený zejména v hypothalamu
- inhibuje tvorbu růstového hormonu (somatotropinu) v hypofýze
- ovlivňuje funkci ledvin, pankreatu a GITu
- též neurotransmitter v CNS („neuropeptid“)



somatostatin

Somatostatinum ČL 2009

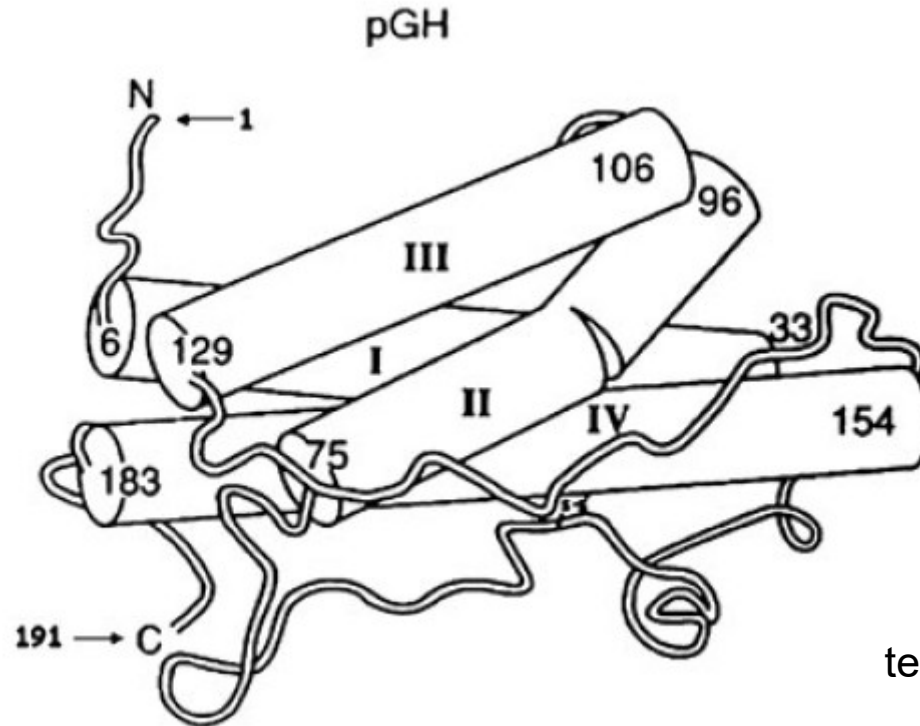
Somatostatin-UCB[®] inf.

- připravován synteticky
- terapie akromegalie

1.2 Somatotropin

= růstový hormon (GH)

- peptid ze 191 AK vylučovaný v předním laloku hypofýzy
- stimuluje mitózu, růst buněk a diferenciaci buněk určitých tkání
- ovlivňuje expresi genů a metabolismus
- sekvence AK známá od r. 1972, sekvence nukleotidů kódujícího genu od r. 1977



terciární struktura prasečího GH

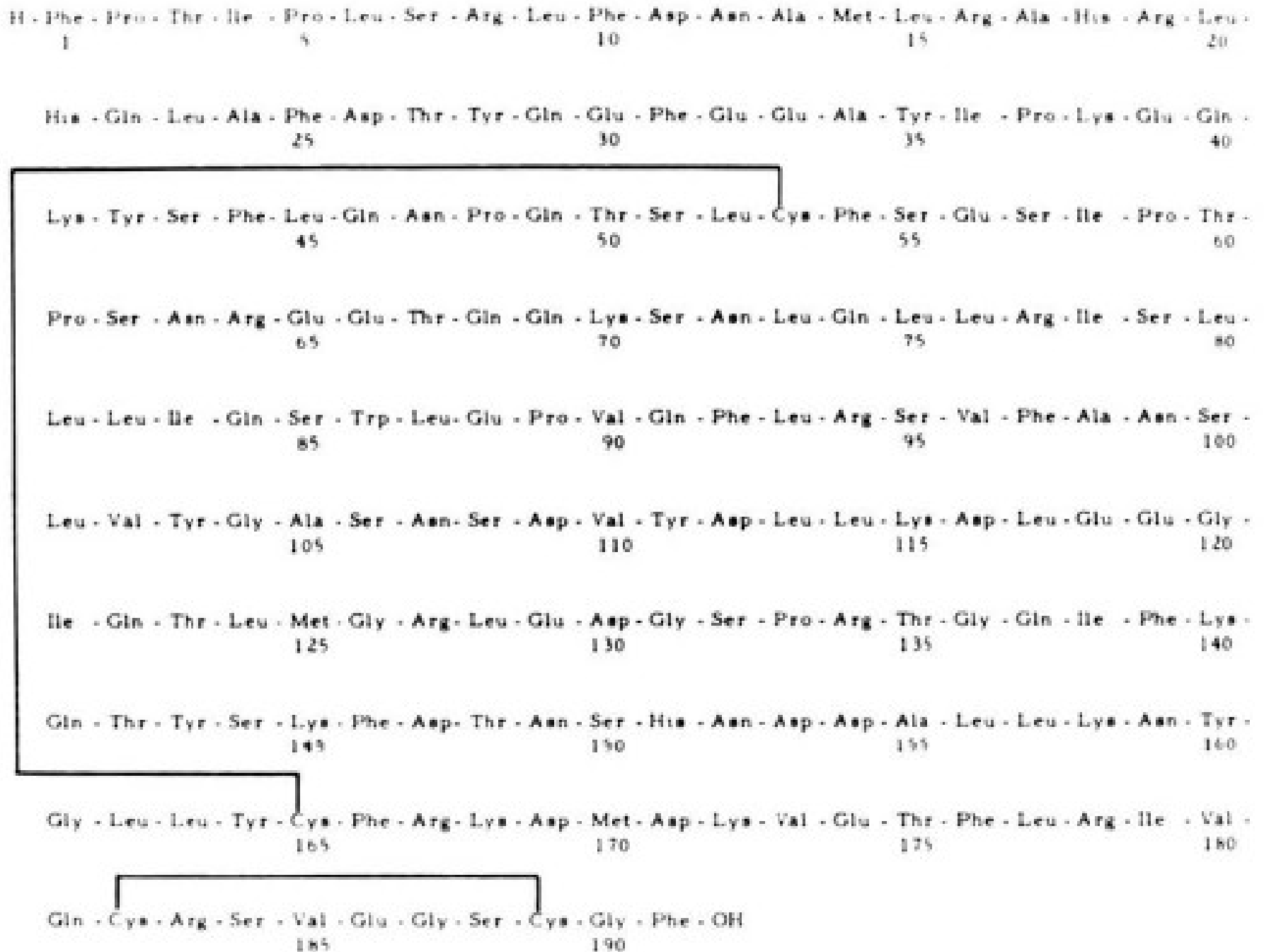
somatotropin

Somatropinum ČL2009

- lidský, připravený rekombinantní technikou používán od r. 1985
- substituční terapie při deficitu přirozeného GH

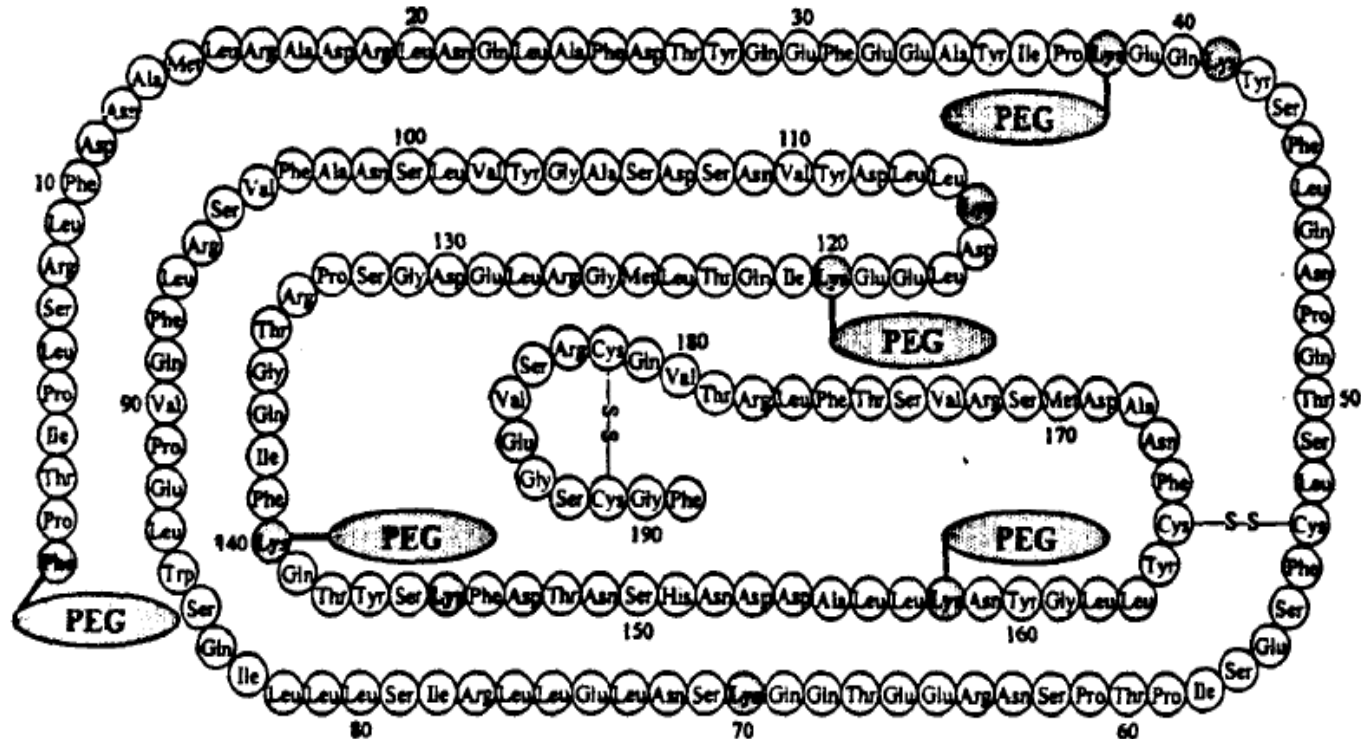
1 MATGSRTSLL LAFGLLCLPW LQEGSAFPTI PLSRLFDNAM LRAHRLHQLA FDTYQEFEEA YIPKEQKYSF LQNPQTSLCF SESIPTPSNR EETQQKSNLE 100
101 LLRISLLLIQ SWLEPVQFLR SVFANSLVYG ASDSNVYDLL KDLEEGIQTL MGRLEDGSPR TGQIFKQTYS KFDTNHND DD ALLKNYGLLY CFRKDMDKVE 200
201 TFLRIVQCRS VEGSCGF

Primární struktura lidského somatotropinu



Analoga somatotropinu (růstového hormonu)

Amino Acid Sequence of Pegvisomant Protein



* Stippled residues indicate PEG attachment sites (Phe₁, Lys₃₈, Lys₄₁, Lys₇₀, Lys₁₁₅, Lys₁₂₀, Lys₁₄₀, Lys₁₄₅, Lys₁₅₈)

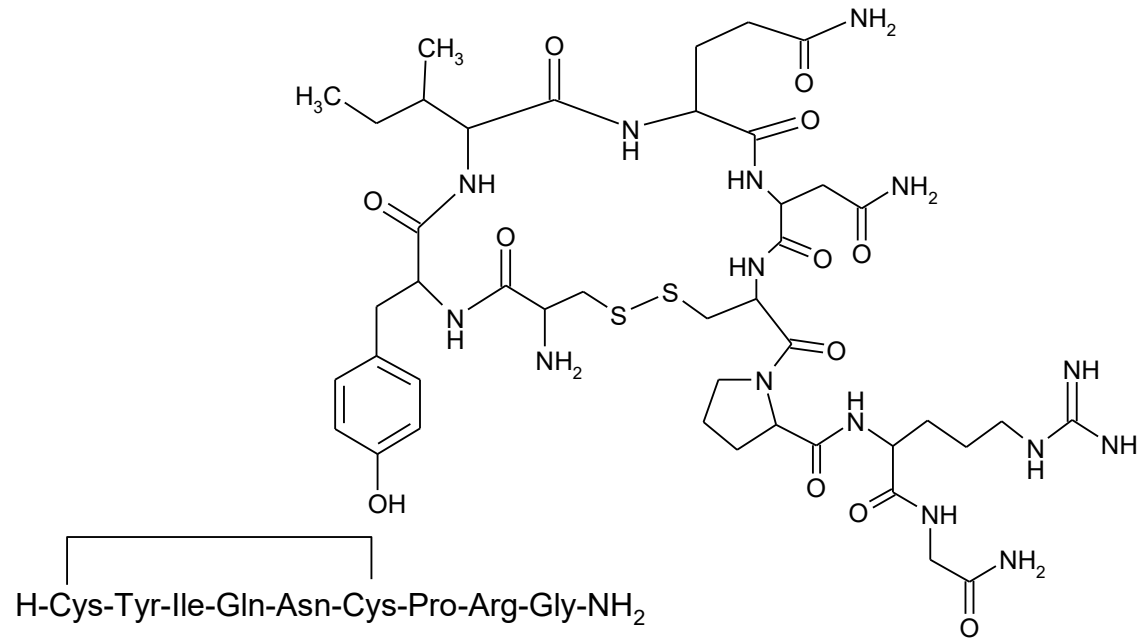
pegvisomant

- analog – antagonist lidského růstového hormonu (GH), v němž je Gly v pozici 120 nahrazen Lys, přidáno 8 AK pro lepší vazbu na receptor a je pegylován na Phe v pol. 1 a na 8 Lys
- připravován rekombinantní technikou a následnou reakcí s oxiranem (polyadice)
- pegylace snižuje antigenicitu a prodlužuje biologický poločas
- použití: léčba akromegalie

1.3 Oxytocin, vasopresiny a jejich analogy

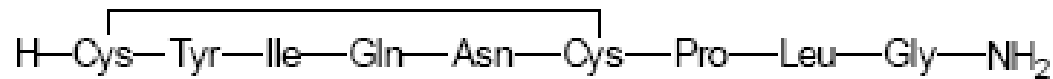
Vasotocin

= fylogenetický prekurzor oxytocinu i vasopresinů u nižších organismů než savců



Oxytocin

- cyklický nonapeptid vylučovaný zadním lalokem hypofýzy
- stimuluje kontrakce dělohy a vylučování mléka u savců



C₄₃H₆₆N₁₂O₁₂S₂

M_r 1007,19

CAS 50-56-6

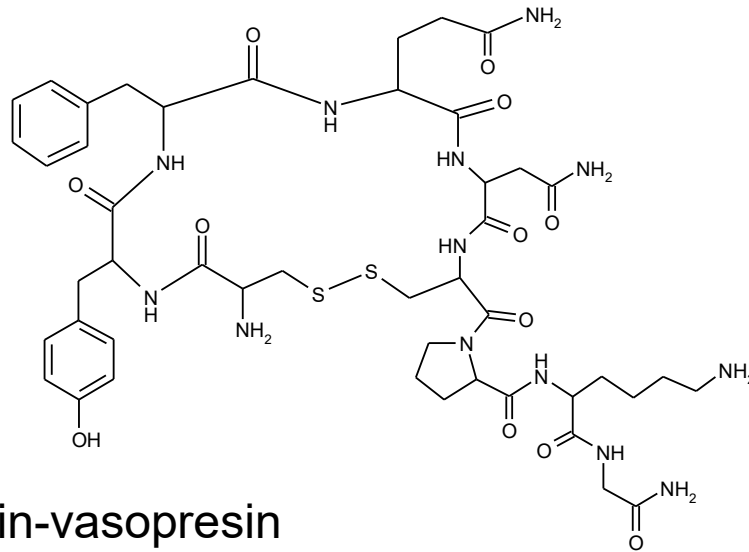
Oxytocinum ČL 2009

- připravován synteticky
- používán k navození porodu a posílení děložních stahů

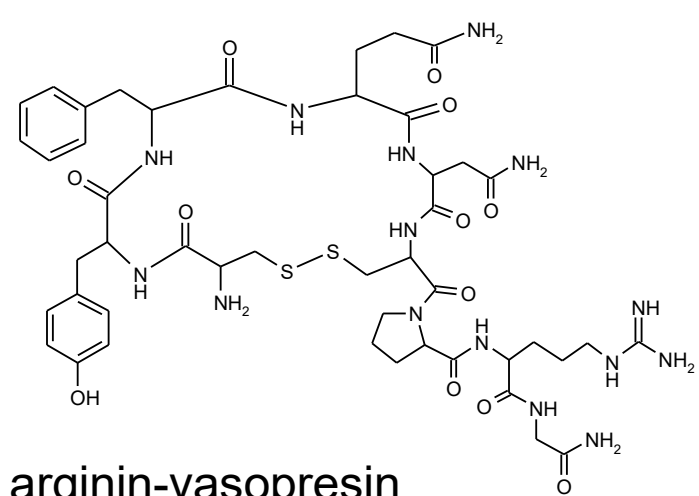
Vasopresin

=antidiuretický hormon (ADH)

- nonapeptidy produkované neurohypofýzou všech obratlovců (prekurzor synt. v hypothalamu)
- řídí množství vody v těle (regulace ledvin, plic aj.)
- potenciální neurotransmittery
- používány zejména syntetické deriváty



lysin-vasopresin
•*Suidae*



arginin-vasopresin

- savci kromě *Suidae* mají pouze tento

Desmopresin



$C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$

M_r 1069,22

CAS 16679-58-6

Desmopressinum ČL 2009

- cyklický nonapeptid
- připravován synteticky
- antidiuretikum (enuresis nocturna, ...)

Analoga vasopresinů
Felypressin

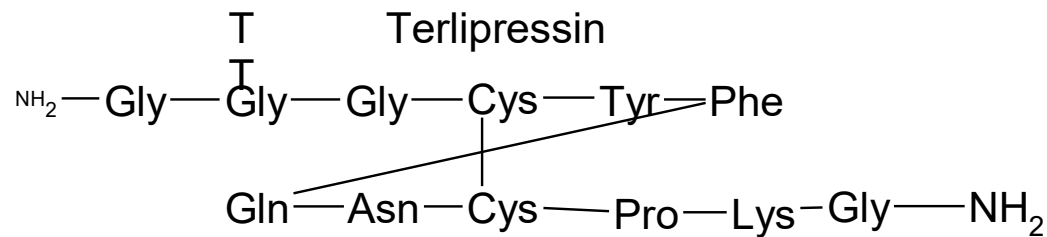


C₄₆H₆₅N₁₃O₁₁S₂

M_r 1040,22

CAS 56-59-7

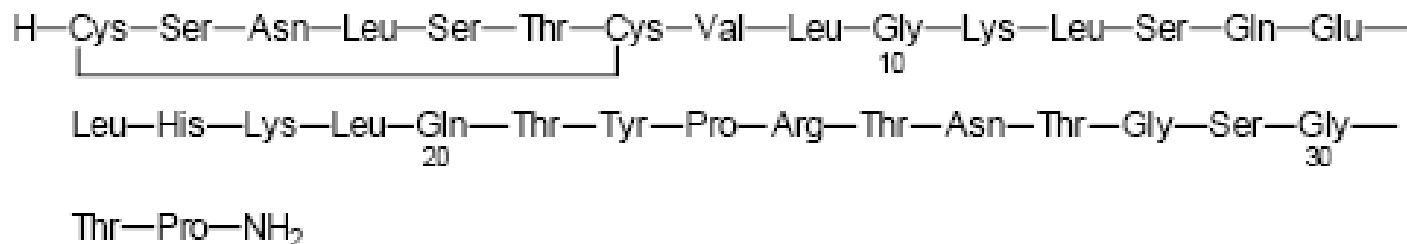
Felypressinum ČL2005



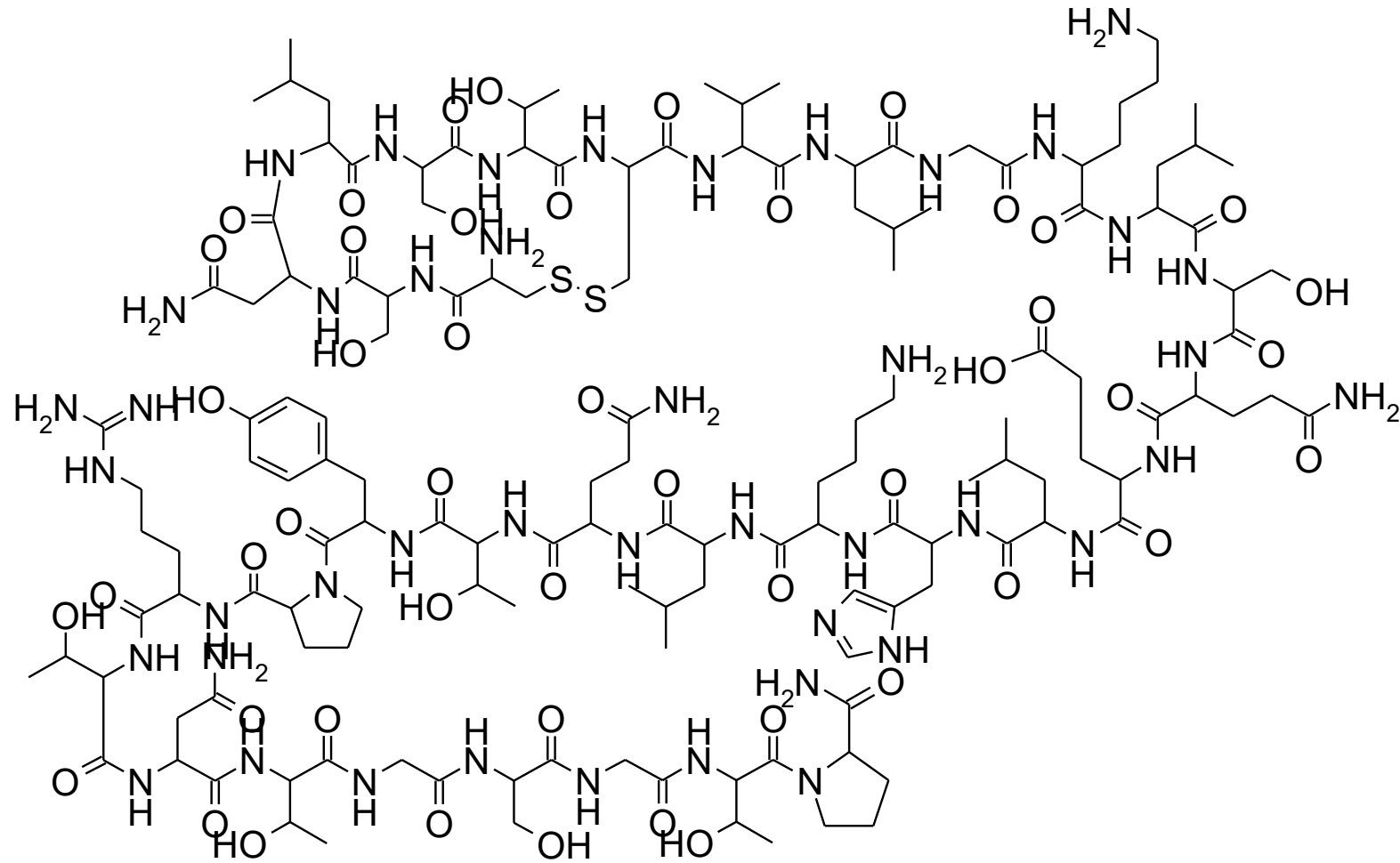
- vazokonstriktor, léčba krvácení z varixů apod., léčba oběhového šoku
Glypressin[®] inj., Remestyp[®] inj.

Kalcitonin

- tvořen C-buňkami štítné žlázy (= parafolikulární bb. – Baber 1876), u nižších obratlovců ultimobranchiálními tělísky, vznikajícími z 5. žaberní štěrbin
- peptid ze 32 aminokyselin (lososí – *Onchorhynchus kisutch*; humánní 139 AK)
- receptory na osteoklastech (ale též ledviny, mozek)
- ↓ vylučování Ca^{2+} z kosti (\Rightarrow ↓ kalcémie)
- ↓ tvorbu osteoklastů
- prevence akutní ztráty kostní tkáně způsobené náhlou imobilizací, např. u pacientů s nedávnou osteoporotickou zlomeninou; léčba Pagetovy choroby, pouze u pacientů, kteří neodpovídají na alternativní léčbu, nebo u kterých tato léčba není vhodná, např. pacienti s těžkým poškozením funkce ledvin; léčba hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním
- k běžné léčbě osteoporózy nyní nepoužíván, zvyšuje riziko nádoru



Kalcitonin



Calcitoninum salmonis ČL 2009 = **kalcitonin lososí** (syntetický; sekvence AK odpovídá lososímu hormonu)

Miacalcic® inj. s.c. nebo i.m., nasal; ~~Osteodon®; Tonocalcin®~~

Stimulátory krve tvorby

APPRL I CDSR	VLERYLLEAK	EAEN I TTGCA
EHCSLNEN I T	VPDTKVN FYA	WKRMEV GQQA
VEVWQGLALL	SEAVLRGQAL	LVNSSQPWEP
LQLHVDKAVS	GLRSLTTLLR	ALGAQKEA I S
PPDAASAAPL	RT I TADTFRK	LFRVYSNFLR
GKLKLYTGEA	CRTGD	

erythropoietin, **epoetin**, EPO

= glykosylovaný protein ze 165 AK

M_r asi 30 600

CAS 113427-24-0

Erythropoietini solutio concentrata ČL 2009

= roztok obsahující skupinu blízce příbuzných glykoproteinů , které nejsou rozlišitelné od přirozeného lidského erythropoietinu (erythropoetin moči) z hlediska pořadí 165 aminokyselin a jejich

průměrného profilu glykosylace

- přirozeně vylučován v ledvinách u dospělých jedinců a v játrech plodu
- stimuluje kmenové buňky kostní dřeně k proliferaci a diferenciaci
- vyrábí se *in vitro* v buňkách hlodavců metodou založenou na rekombinantní DNA

technologii

indikace: symptomatická anémie spojená s chronickým onemocněním ledvin, zneužíván k doping

v praxi několik „biosimilars“, liší se cukernou složkou: EPO α – Abseamed ®, Binocrit ®, Epoetin alfa Hexal , Eprex ®; EPO β – Neorecormon ®, EPO δ – Dynepo ®, EPO zeta - Retacrit ®, Silapo ®; pegylovaný EPO β – Mircera ®

Stimulátory krvetvorby

APARSPSPST QPWEHVNAIQ EARRLLNLSR
DTAAEMNETV EWISEMFDLQ EPTCLQTRLE
LYKQGLRGSL TKLKGPLTMM ASHYKQHCPP
TPETSCATQI ITFESFKENL KDFLLVIPFD
CWEPVQE

$C_{639}H_{1007}N_{171}O_{196}S_8$

M_r 14 477,49

CAS 99283-10-0

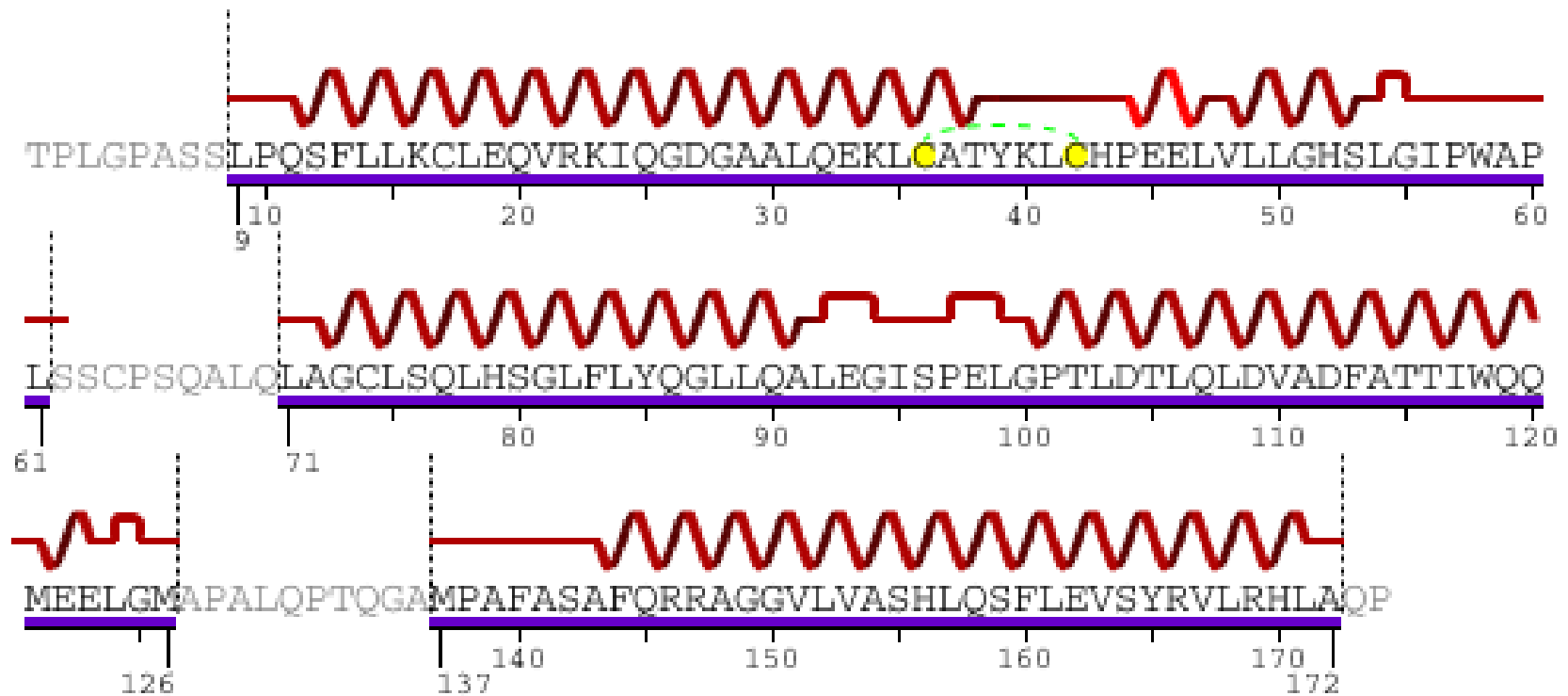
molgramostim

= faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů tvořený různými druhy krevních buněk

- stimuluje diferenciaci a proliferaci pluripotentních kmenových buněk leukocytů ve zralé granulocyty a makrofágy
- výroba rekombinantní technikou za použití bakterií jako hostitelských buněk
- léčba leukopenie při chemoterapii nádorů a AIDS

Stimulátory krvetvorby Filgrastim a pegfilgrastim

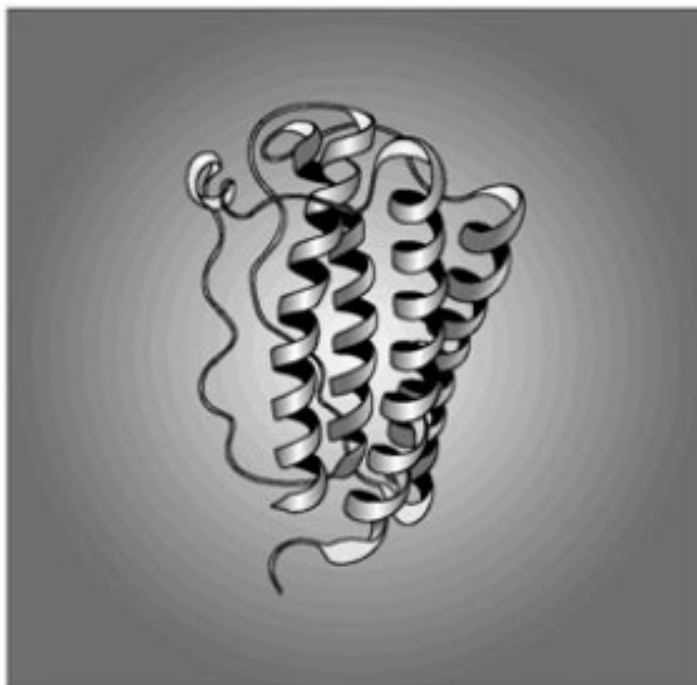
Filgrastim = humánní faktor stimulující kolonie neutrofilních granulocytů (G-CSF); glykosylovaný, 174 AK
Sekvence prekursoru filgrastimu



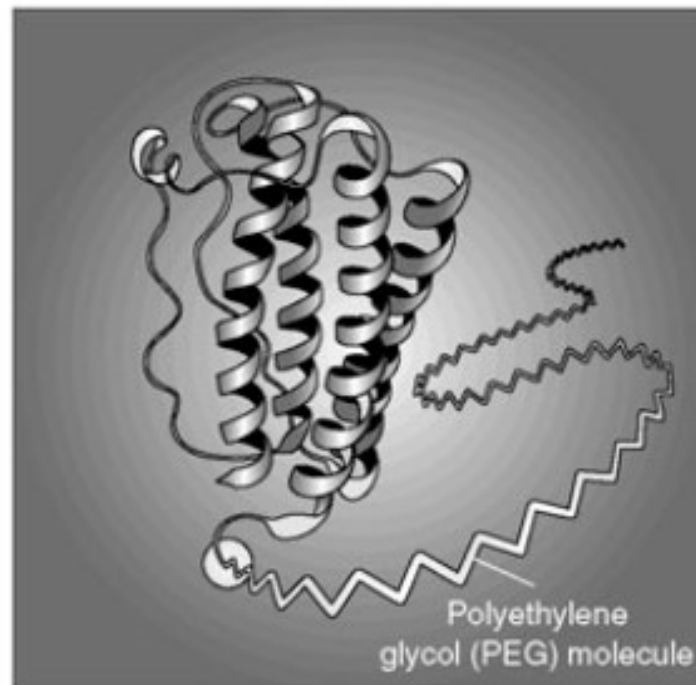
- léčba neutropenie při chemoterapii nádorových onemocnění a při AIDS

Pegfilgrastim má kovalentně vázaný PEG řetězec o M_r cca 20 000 na N-konci

- delší eliminační poločas
- výroba rekombinantní a polosyntetická

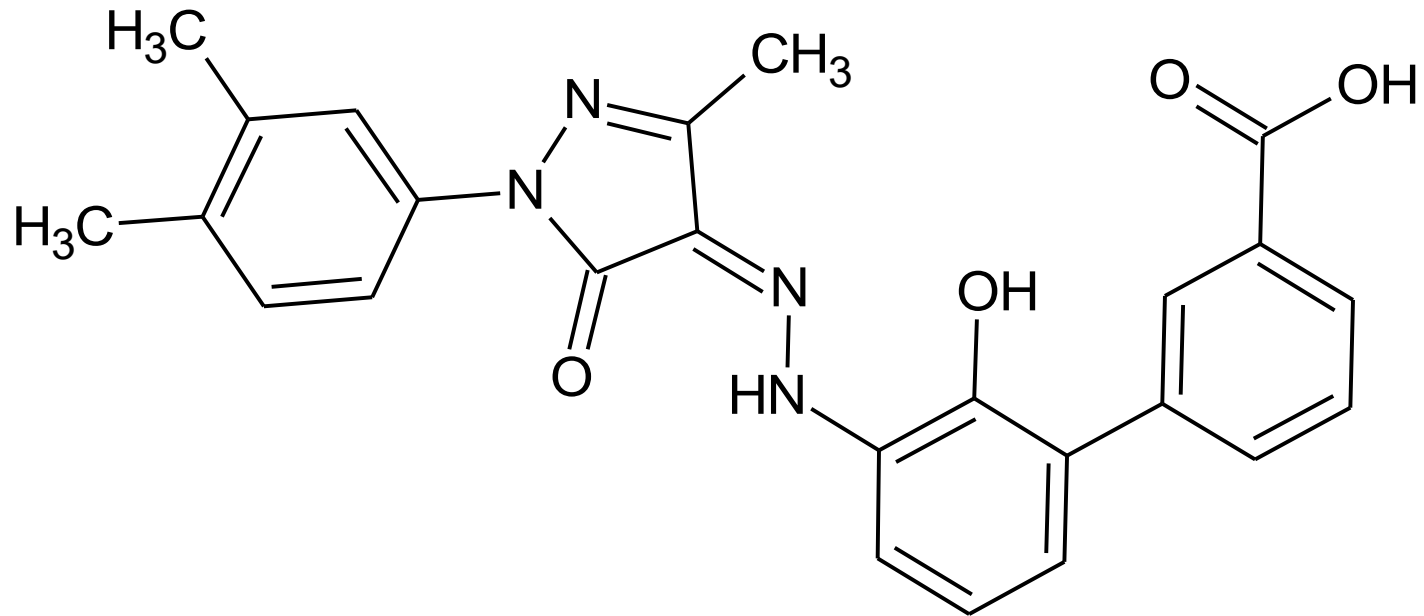


Filgrastim



Pegfilgrastim

Agonisté trombopoetinu (TPO)



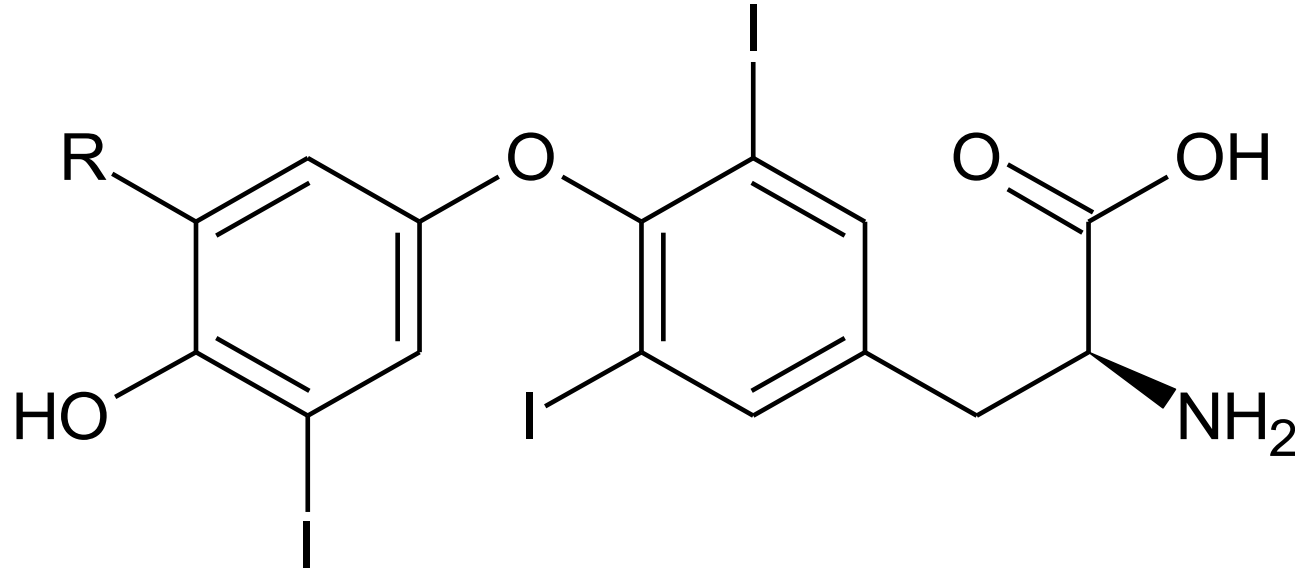
eltrombopag

Revolade ® tbl.

- imunitní trombocytopenická purpura
- trombocytopenie u nemocných HCV
- těžká aplastická anémie u pacientů, u nichž nelze provést transplantaci hematopoetických kmenových buněk

2. Hormony odvozené od jedné aminokyseliny

Hormony štítné žlázy



R = -H

liothyronin, syn. L-3,5,3'-trijodthyronin, T3

R = -I

levothyroxin, syn. L-3,5,3',5'-tetrajodthyronin, T4

Levothyroxinum natricum hydricum ČL 2009

• hypofunkce štítné žlázy způsobená nedostatkem thyroxinu

Látky užívané při onemocněních štítné žlázy Thyreotropika

- KI
jodid draselný
- prevence hypofunkce z nedostatku jodu (struma, kretenismus) – přísada k NaCl
 - prevence zasažení radioaktivním I_2 při event. havárii jaderné elektrárny: JODID

DRASELNÝ 65 VULM

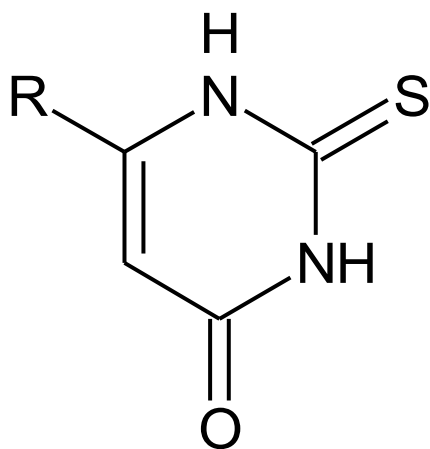
Látky užívané při onemocněních štítné žlázy
Thyreostatika



chloristan draselný

Kalii perchloras ČL 2009

Deriváty thiouracilu

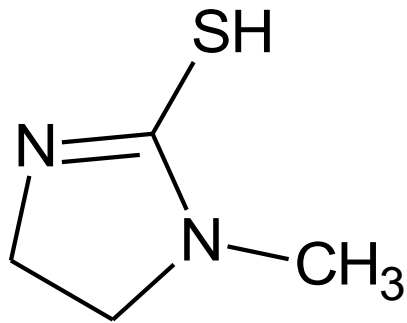


R = $-\text{CH}_3$ **methylthiouracil**

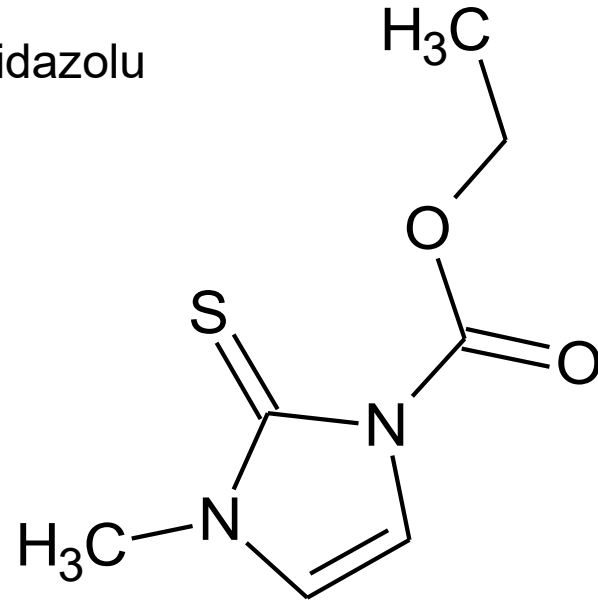
R = $-\text{C}_3\text{H}_7$ **propylthiouracil**

Propylthiouracilum ČL 2009

Deriváty 2-merkaptimidazolu



thiamazol



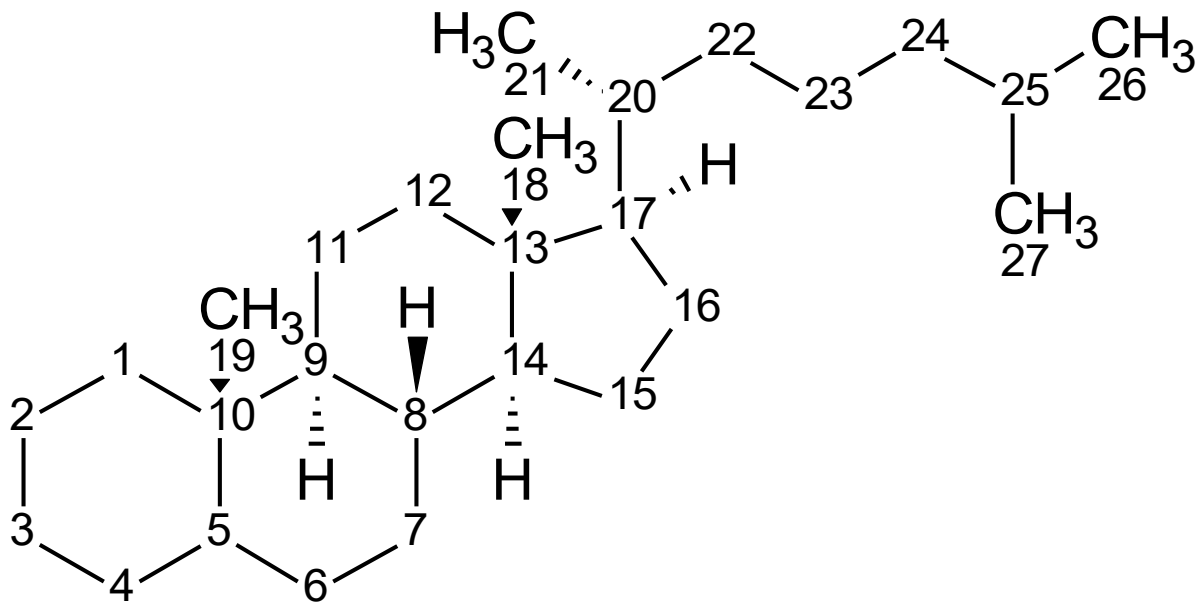
karbimazol

- M.Ú. thiouracilů a merkaptimidazolů: inhibice thyreoidální peroxidasy $\Rightarrow \downarrow 2 \text{I}^- \rightarrow \text{I}_2 \Rightarrow \downarrow$ zabudování I_2 do tyrosylových zbytků \downarrow tvorba T3 a T4
- společný strukt. fragment: thiomočovina

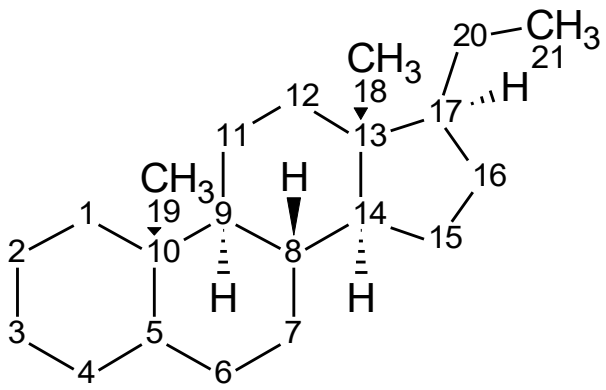
„Radiothyreostatika“ a diagnostika štítné žlázy

- Na^{131}I pro radioterapeutické účely: léčba karcinomu štítné žlázy včetně metastáz, diagnostika u nádorů
- ^{123}I , ^{99}Tc : diagnostika benigních stavů

3. Steroidní hormony



cholestan – nejrozsáhlejší steroidní skelet v lidském organismu

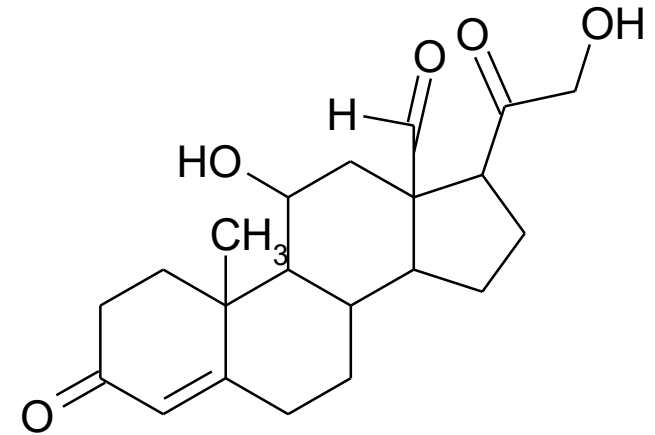
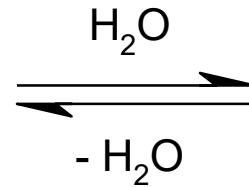
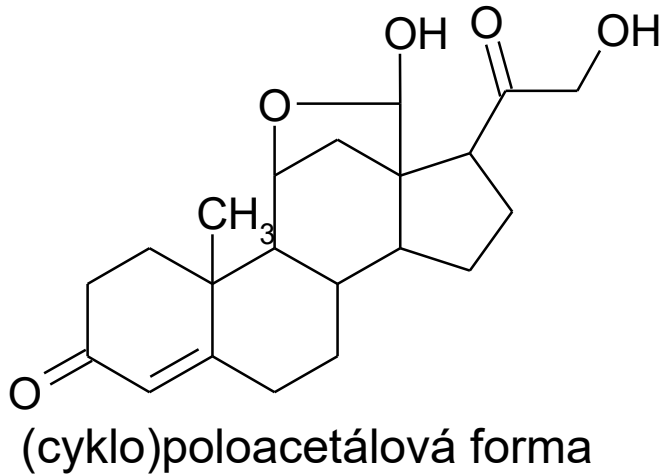


pregnan

3.1. Kortikoidy = hormony kůry nadledvinek

3.1.1. Mineralokortikoidy

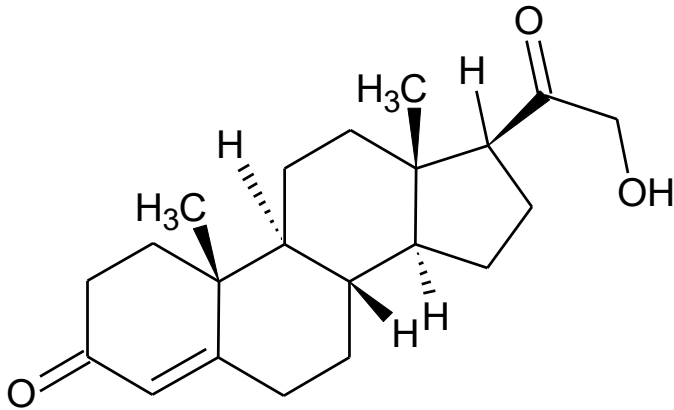
- tvořeny v *Zona glomerulosa* nadledvinek



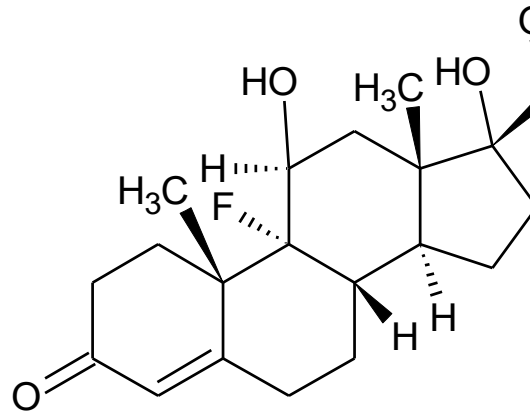
aldosteron

- regulace poměru Na^+/K^+ a distribuce vody ve tkáních
- \uparrow tubulární zpětnou resorpci Na^+ \Rightarrow \downarrow vylučování vody ledvinami a \uparrow exkreci K^+ a H^+ výměnou za Na^+
- sekrece aldosteronu řízena angiotenzinem II a patrně i osmotickými a objemovými receptory
- „protihráč“: atriální natriuretický faktor (ATF); polypeptid tvořený v srdci

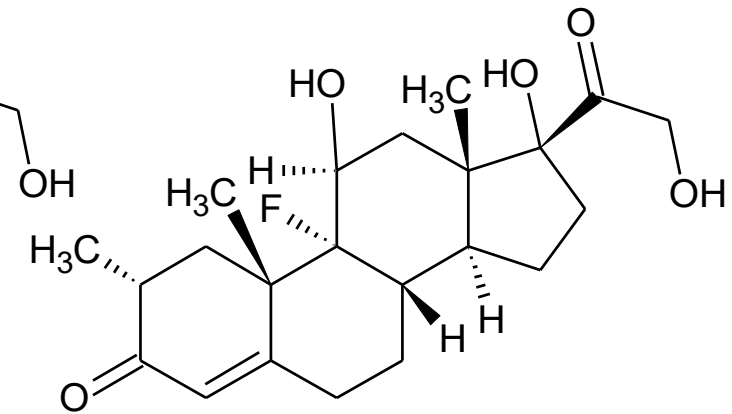
Další mineralokortikoidy



desoxykorton



fludrokortison



9 α -fluor-2 α -methylkortisol

- přirozený
 - biosynt. předstupeň glukokortikoidu kortikosteronu
- Desoxycortoni acetat* ČL
2009

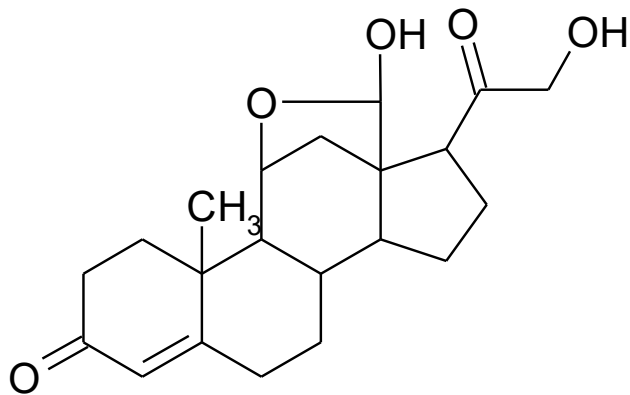
- subst. terapie při insuficienci nadledvinek
- Astonin-H[®]

Vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR)

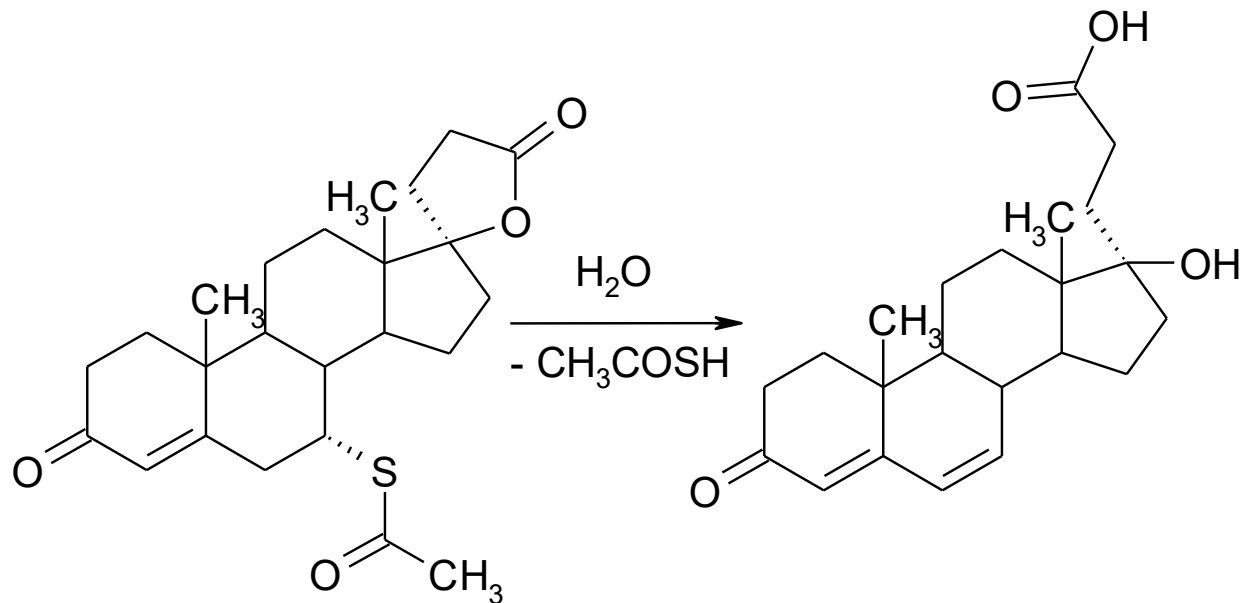
- zavedení F do pol. 9α zesiluje mineralokortikoidní účinky, ještě více $-\text{CH}_3$ v pol. $2\alpha \Rightarrow 9\alpha$ -fluor- 2α -methylkortisol 30x účinnější než aldosteron

Antagonisté aldosteronu = „kalium šetřící“ diuretika

inhibují reabsorpci Na^+ v distálním tubulu; současně dochází k retenci K^+



aldosteron



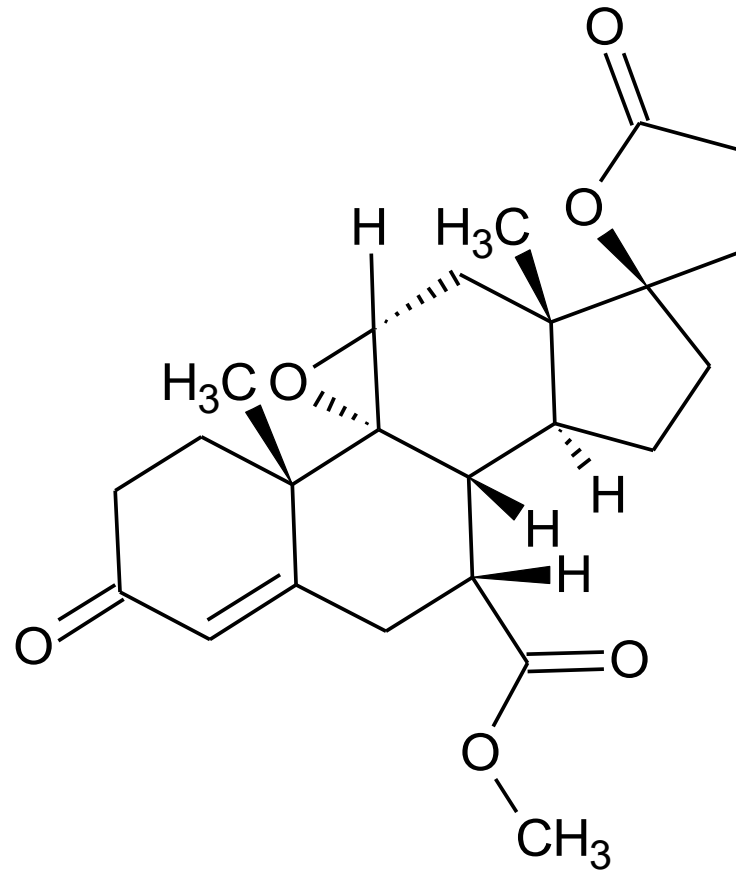
spironolakton

proléčivo kanrenoové kys.
hyperaldosteronémie
Verospiron® tbl.
proléčivo

kanrenoová kys.

vlastní účinná látka
Aldactone® inj. – K^+ sůl pro
parent. podání (*kalii canrenoas*)

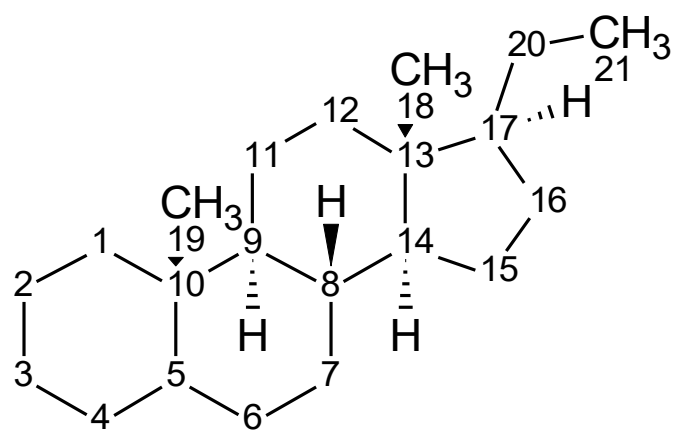
Antagonisté aldosteronu - pokračování



eplerenon

Inspra® tbl., Aldoplewel® tbl. ...

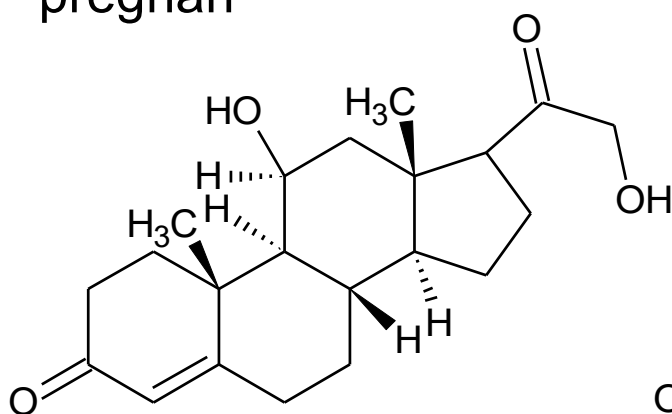
- nemá estrogení účinky



3.1.2. Glukokortikoidy

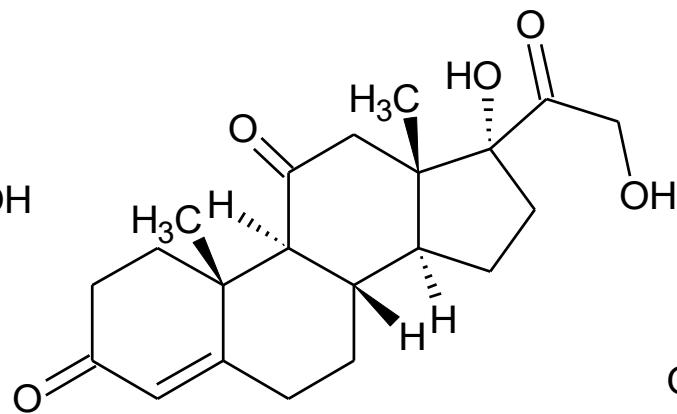
• tvořeny v *Zona fasciculata* nadledvinek

pregnan



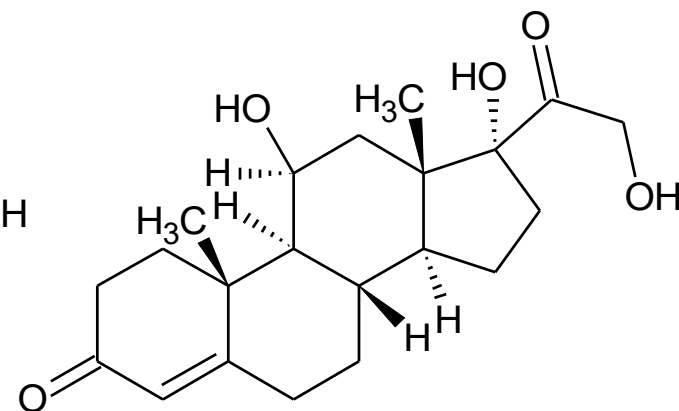
kortikosteron

• iz. Reichstein 1936



kortison

• iz. současně Reichstein a Kendall (1939)



hydrokortison, syn. kortisol

• poprvé nasadil Hench k léčbě Addisonovy choroby a revmatismu (1950)
(rel. antiflog. aktivita 1)

Nositelé Nobelovy ceny za fyziologii a medicínu r. 1950



Edward C. Kendall



Philip S. Hench



Tadeus Reichstein

Účinky glukokortikoidů

- ↑ glukoneogenesu z AK, které vznikají odbouráváním bílkovin; část glukosy uložena do glykogenu, část vyplavena do krve (⇒ „steroidní diabetes“)
- blokují všechny zánětlivé procesy
- ve stresových situacích ↑ vylučování kortisolu jako ochranná reakce („energetická pohotovost“)

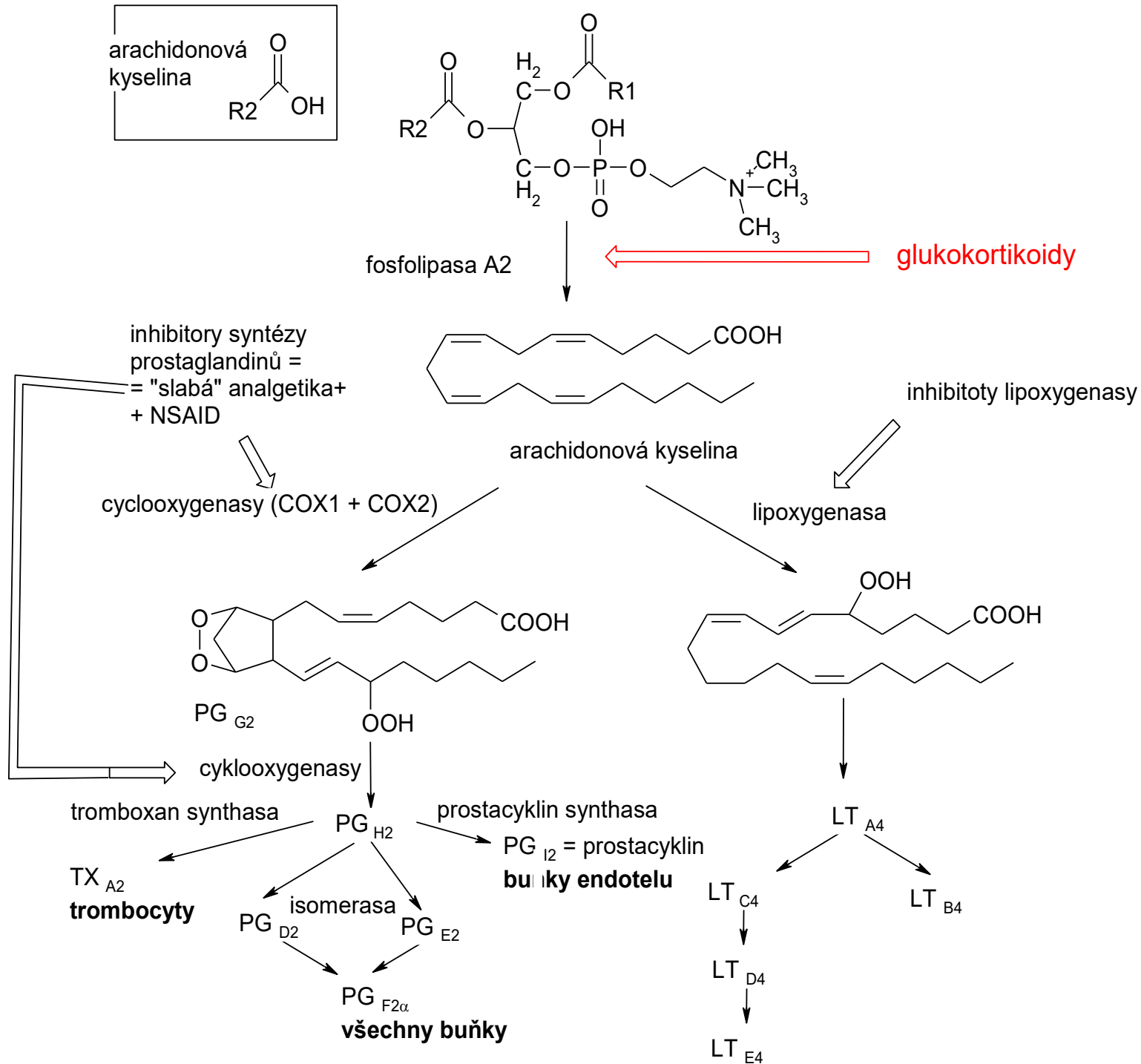
Cílová struktury – místa účinku:

- steroidní receptor v jádře b., stimulace ⇒ ↑ zvýšená novotvorba enzymů účastnících se metabolismu proteinů (např. tyrosinaminotransferasa) a sacharidů (např. pyruvátkarboxylasa)
- vazebné místo na GABA-receptoru

Použití: antiflogistika, antirevmatika, antiastmatika, imunosupresiva, léčba roztroušené sklerozy, *lupus erythematoses*, substituční terapie (Addisonova choroba) aj.

NÚ: Cushingův syndrom

Role glukokortikoidů v metabolismu eikosanoidů



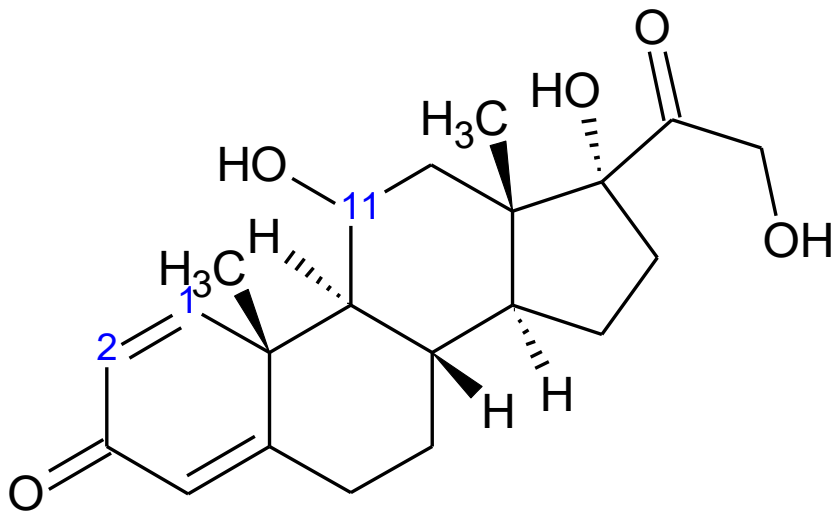
SAR

- pro interakci se steroidním receptorem významější „horní“ β -strana skeletu
- nutná ketoskupina v kruhu A konjugovaná s dvojnou vazbou
- též α -ketolová skupina v poloze 17
- též kyslíkatá skupina v pol. 11
- hydroxyl v pol. 17α zvyšuje účinnost

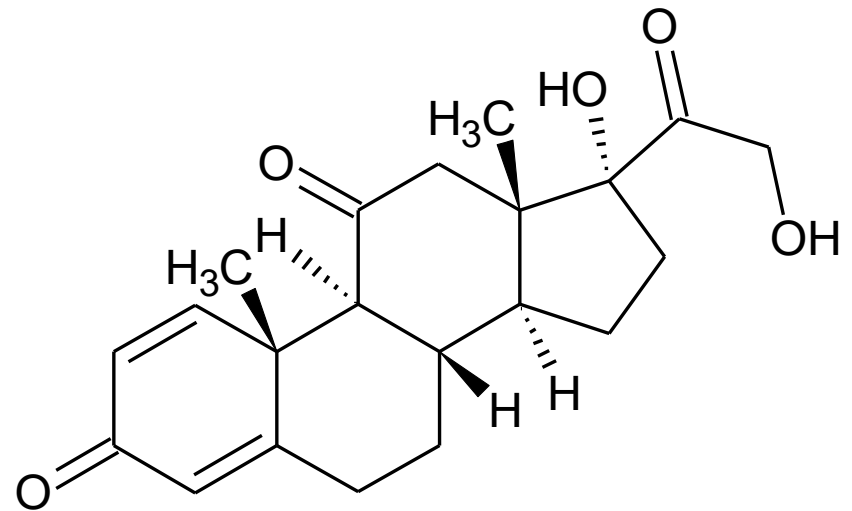
Synt. obměny za účelem vhodnějšího profilu účinku

- zavedení další dvojné vazby do pol. 1 \uparrow antiflog. aktivitu 4x, mineralokortikoidní \downarrow o 2/3 (\Rightarrow prednisolon, prednison)
- fluorace v pol. 9α \uparrow především mineralokort. aktivitu, glukokortikoidní ale též stoupá; \uparrow s elektronegativitou a \downarrow s objemem substituentu (pro 9α -Cl 5x vyšší); efekt není způsobem pouhým \uparrow acidity 11β -OH v důsledku elektronceptor. efektu subst. v pol. 9α , protože afinita k receptoru se u , protože 9α -Cl a 9α -F derivátů neliší
- fluorace v pol. 6α má podobný, ale slabší efekt; methylace v této pol. \uparrow glukokort. akt. 10x, mineralokort. akt. mírně snižuje
- $9\alpha/\beta$ -methylace glukokort. akt. dále \uparrow , mineralokort. prakticky eliminována (fluokortolon, dexamethason, betamethason...); stejně hydroxylace (triamcinolon, fluocinolon)

Glukokortikoidy – steroidní antiflogistika



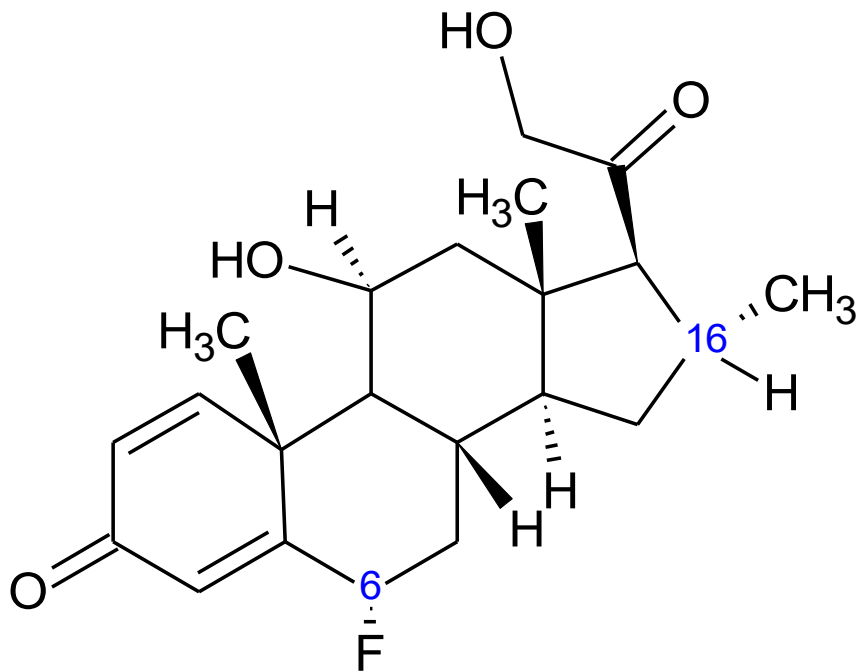
prednisolon



prednison

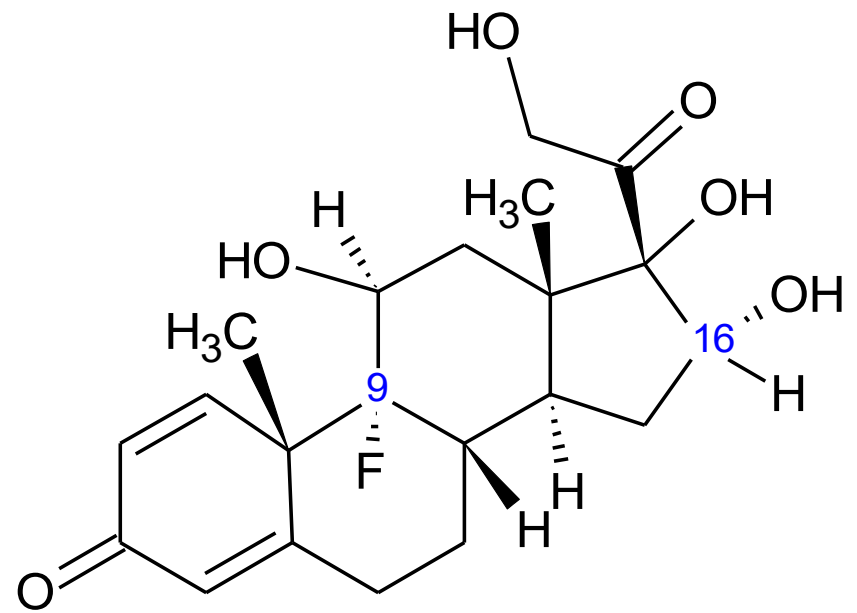
•rel. aktivita 4

Glukokortikoidy – steroidní antiflogistika



fluokortolon

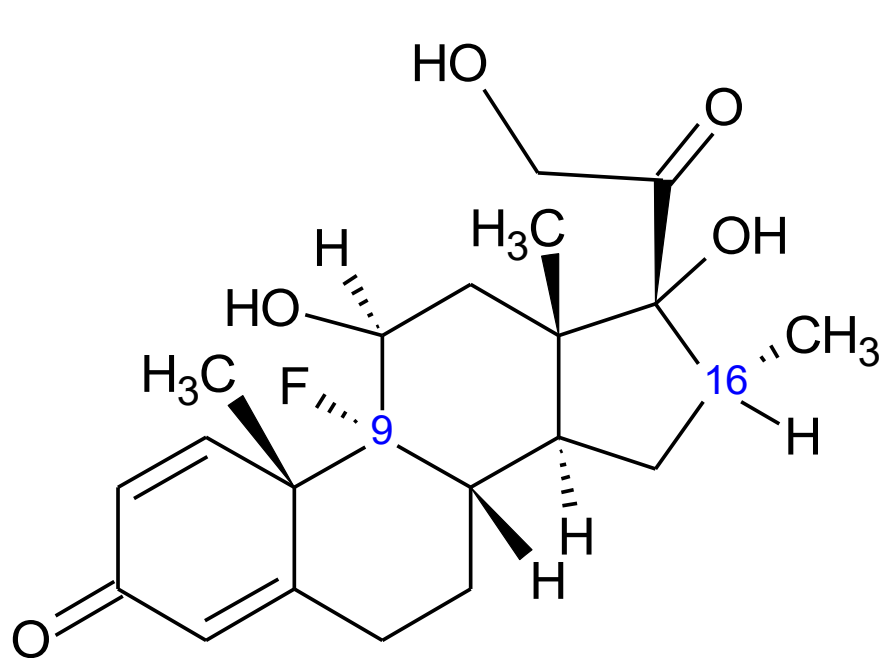
•5



triamcinolon

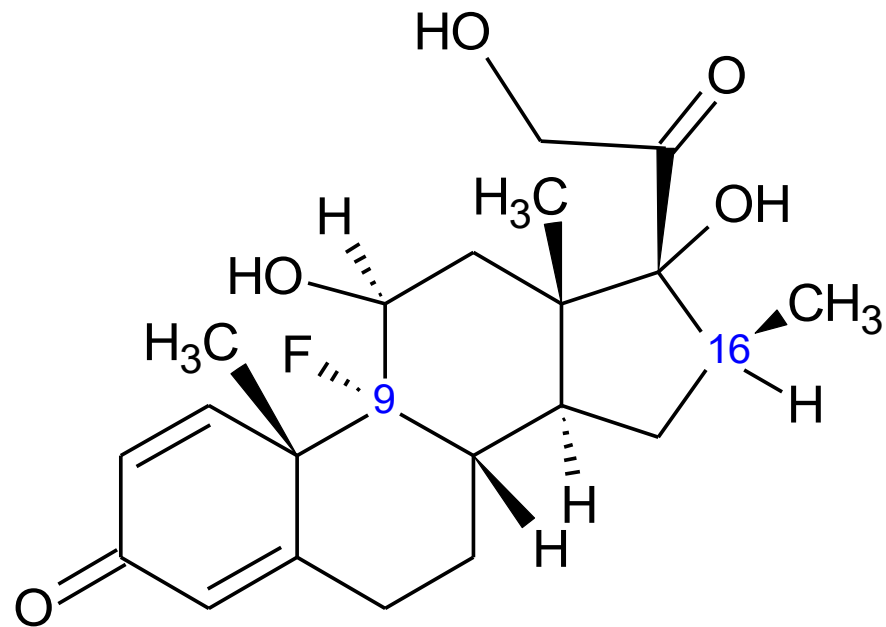
•6

Glukokortikoidy – steroidní antiflogistika



dexamethason

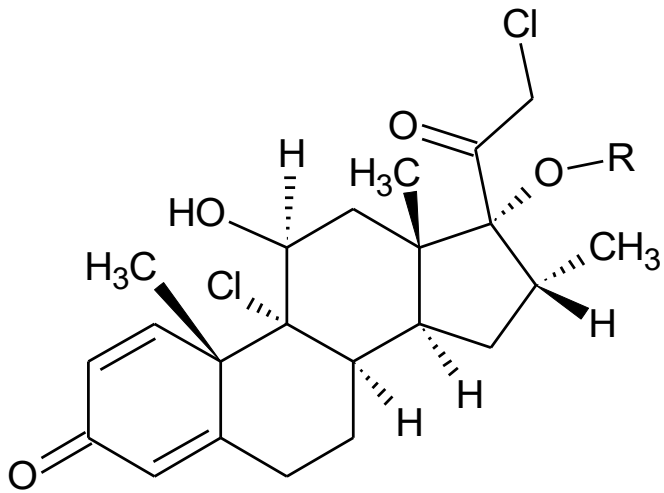
•30



betamethason

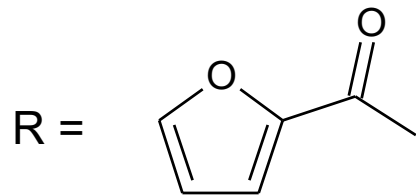
•30

Glukokortikoidy – antialergika, antiastmatika a jejich proléčiva



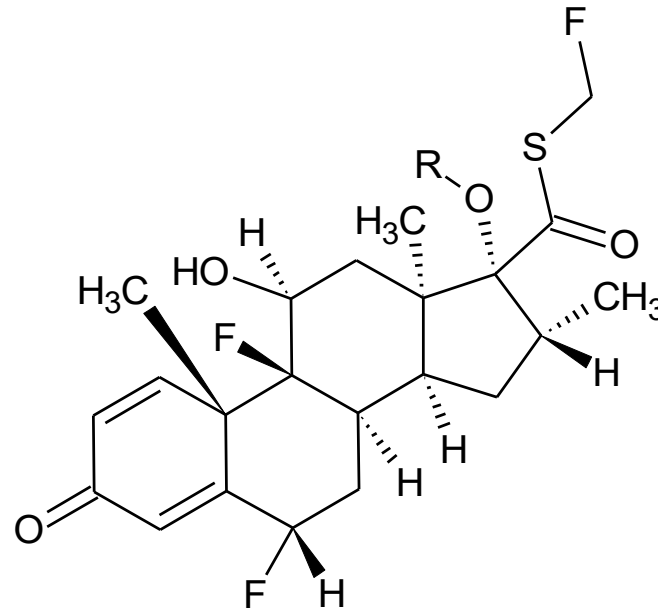
R = H-

mometason



mometason furoát

Asmanex^(R) 200 µg inh. plv.



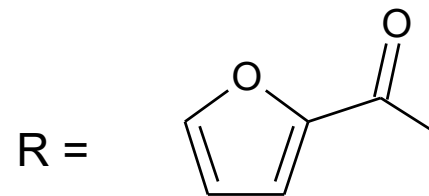
R = H-

flutikason

R = CH₃CH₂CO-

flutikason propionát

Seretide^(R) Inhaler (+ salmeterol)

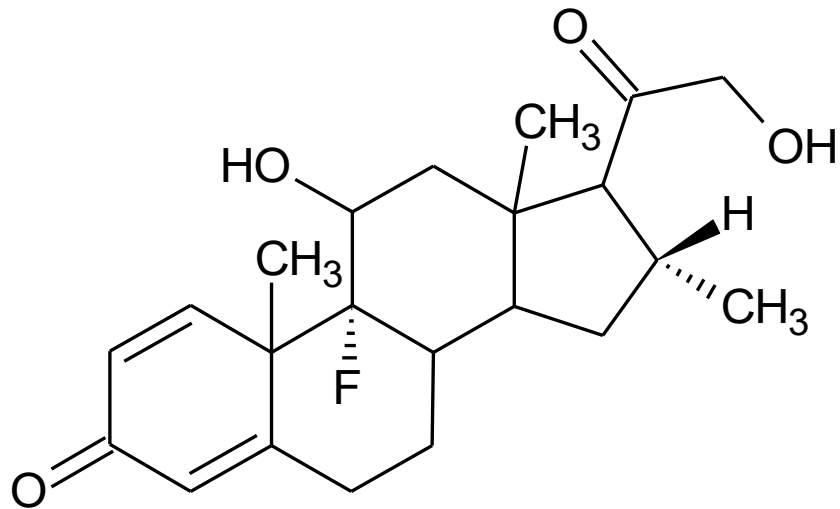


flutikason furoát

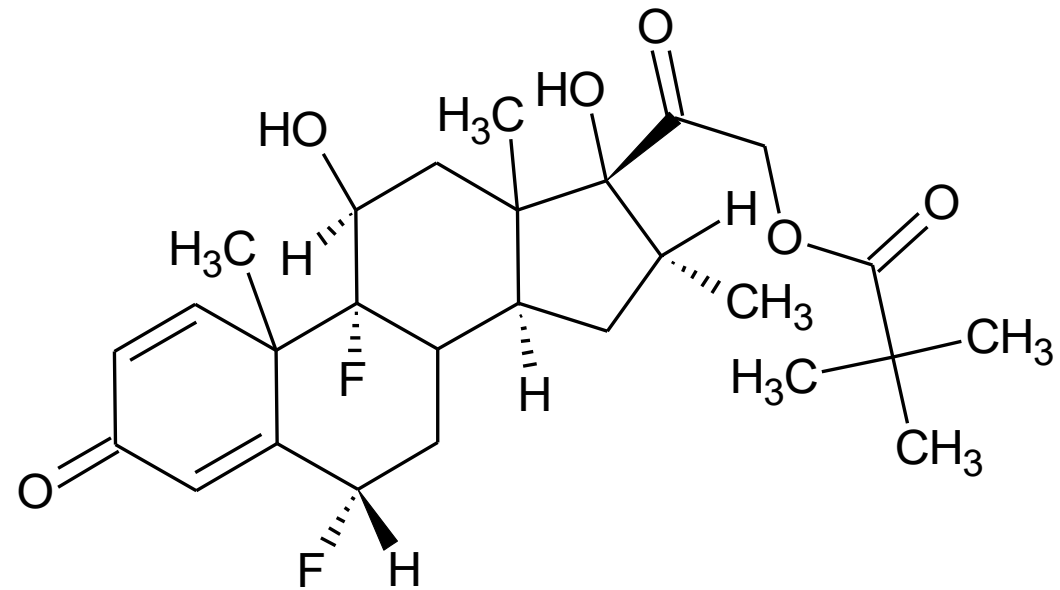
Avamys^(R) 27,5 µg susp. - nosní sprej

Topicky aplikovaná steroidní antiflogistika

- ↑ lipofilita žádoucí ⇒ proléčiva esterová nebo acetátová

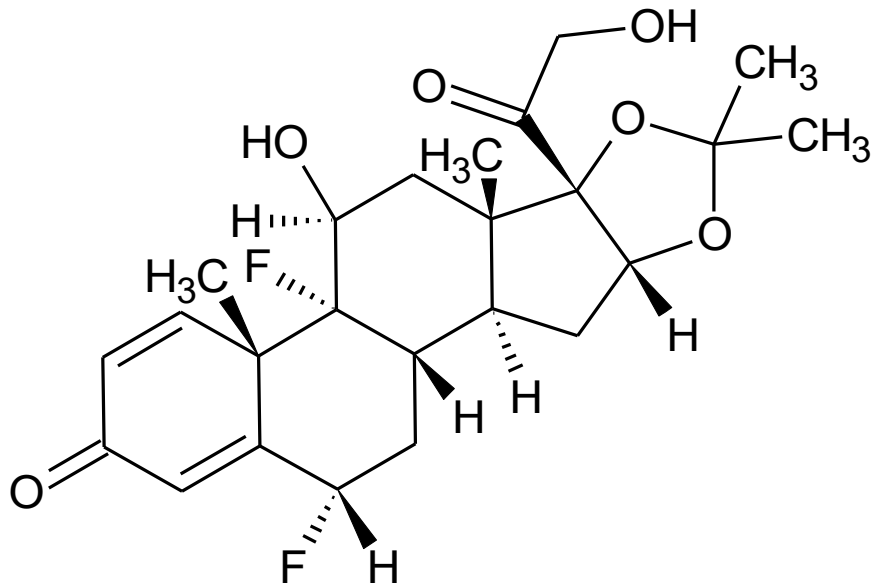


doximethason

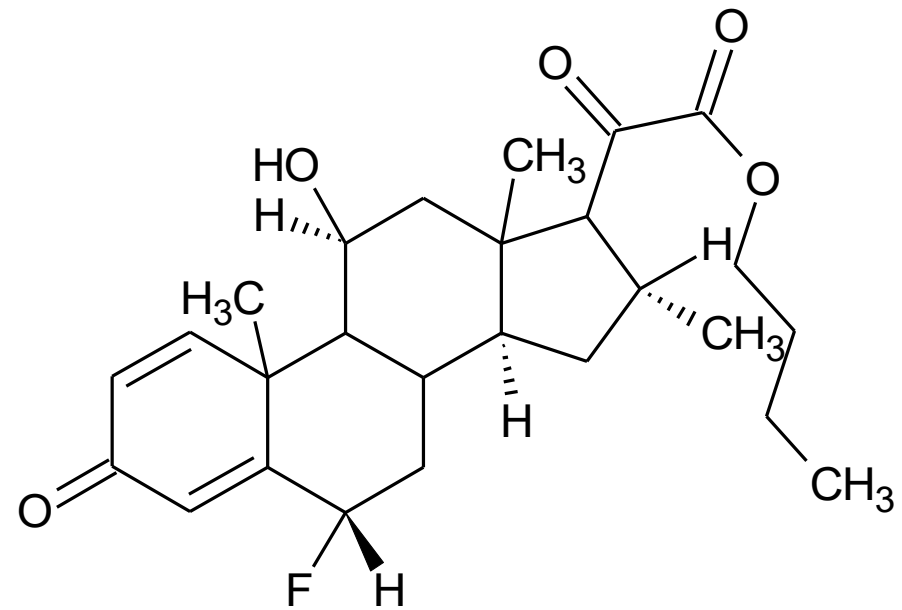


flumethason pivalát

Topicky aplikovaná steroidní antiflogistika



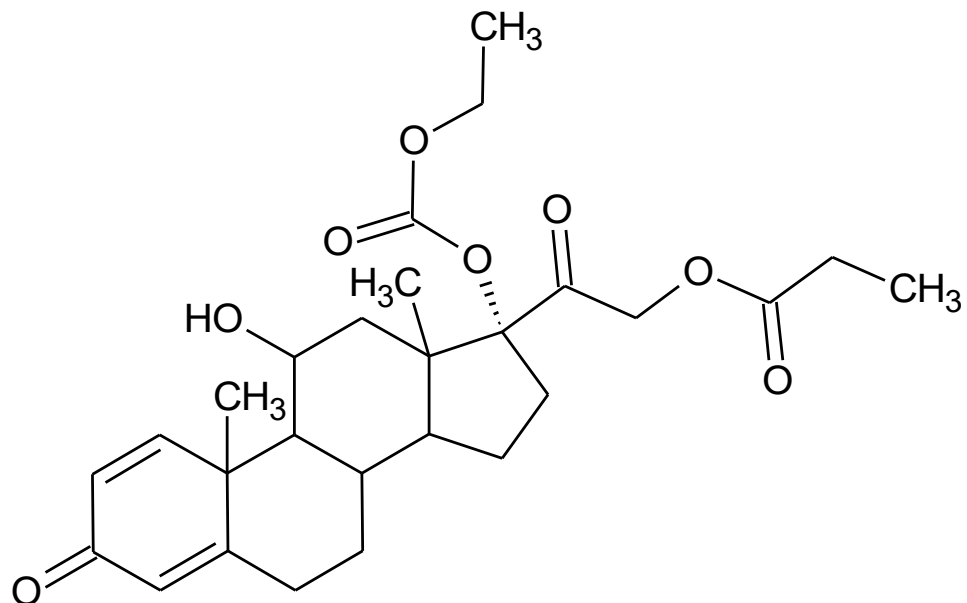
flucinolon acetonid



fluorokortin butylester

- esterasami může rychle hydrolyzován na neúčinnou volnou karbox. kyselinu \Rightarrow nemá systémový účinek

Topicky aplikovaná steroidní antiflogistika

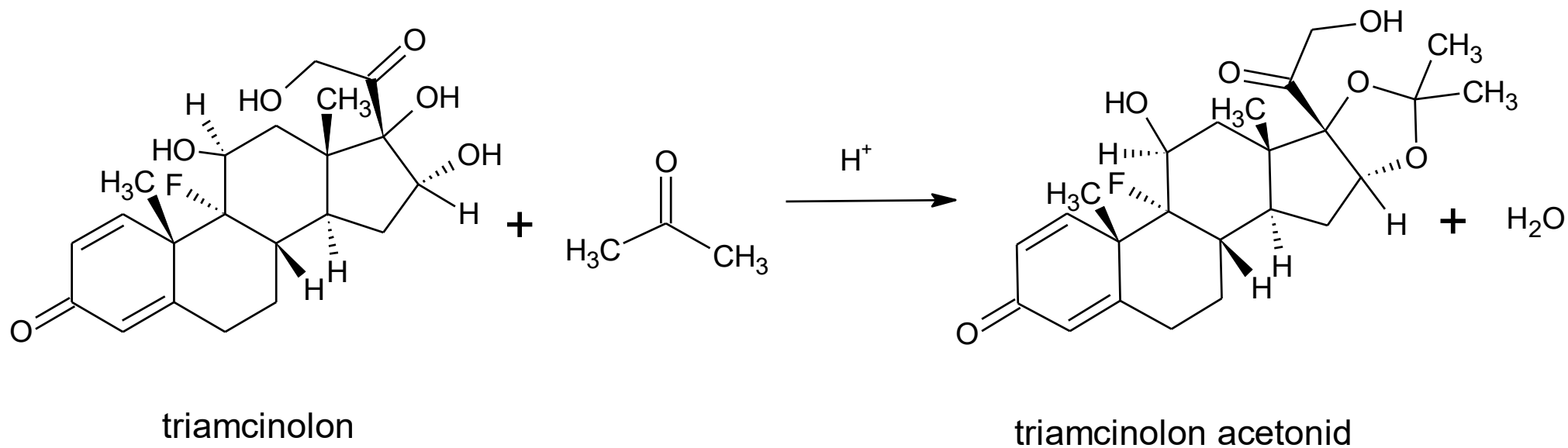


prednikarbát

- rychlá hydrolýza a další inaktivace biotransformací ⇒ min. syst. efekt

Proléčiva glukokortikoidů

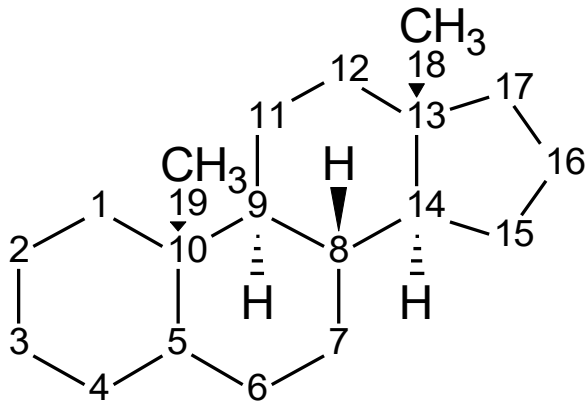
- estery s kratšími alkan. kys. (octovou, propionovou, valerovou, kapronovou, pivalovou) na C17 a/nebo C21 pro topické kožní podání
- monoestery s vícesytnými kys. (jantarová, H_3PO_4) zpravidla na C21 pro injekční podání ve formě solí
- acetály přemostřující C16 a C17



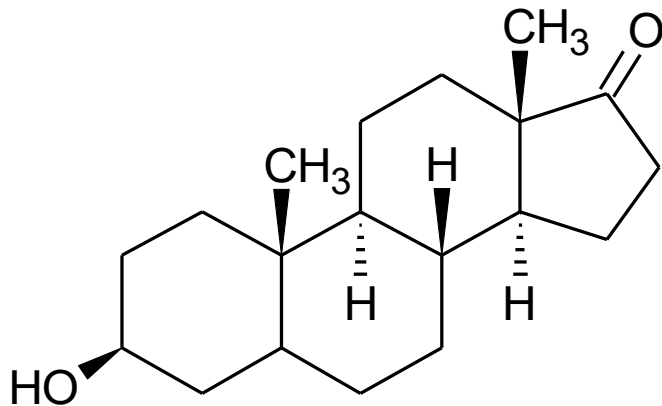
Příklad přípravy proléčiva acetálového typu

3.2. Pohlavní hormony

3.2.1. Androgeny

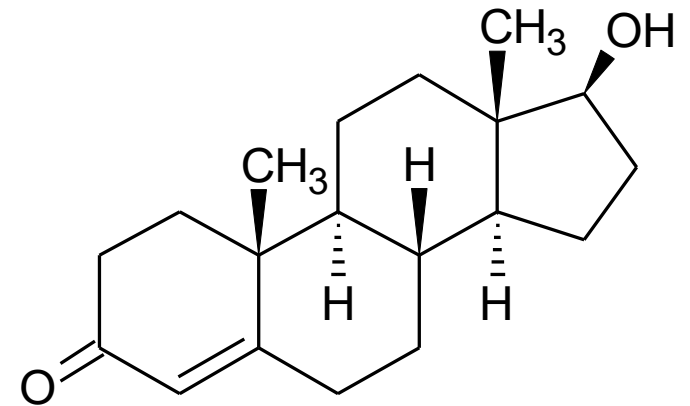


androstan



androsteron

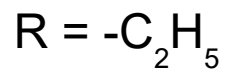
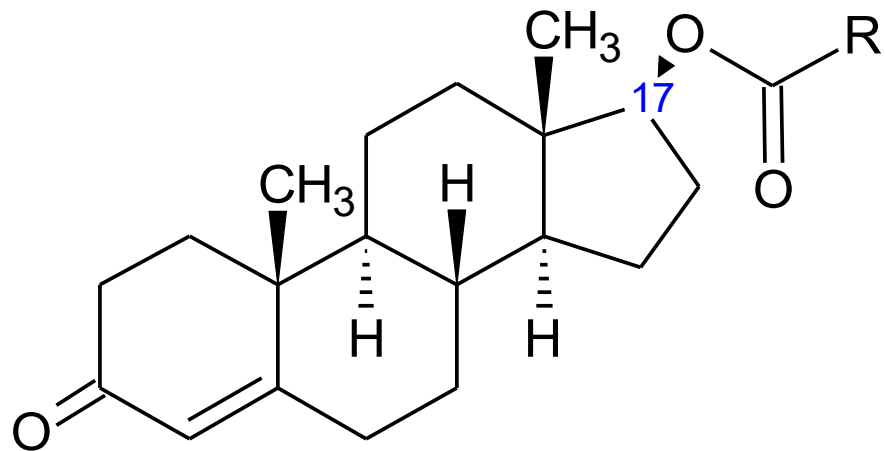
- metabolit testosteronu
- první izolovaný mužský pohl. hormon (Butenandt 1931)



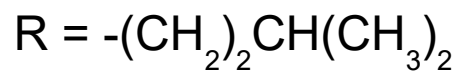
testosteron

- 1935
- 10x účinnější
- $T_{1/2} = 10 \text{ min} \Rightarrow$ esterová proléčiva
- p.o.* neúčinný pro vysoký first-pass effect

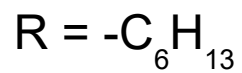
Androgeny – používaná léčiva



testosteron-propionát



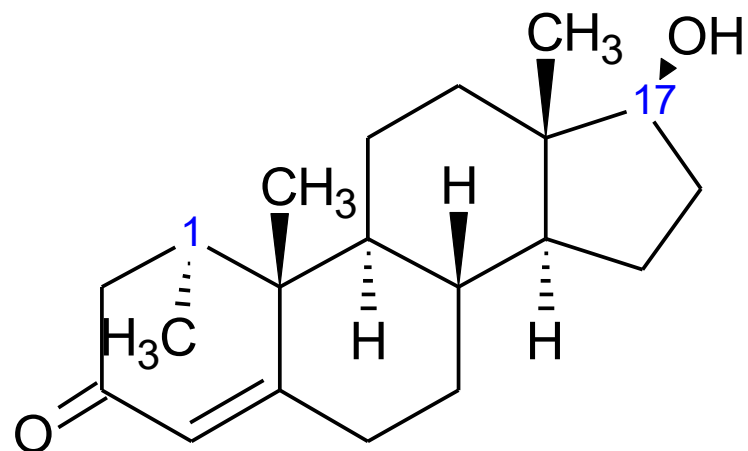
testosteron-isokaproát



testosteron-enantát

aj.

•*i.m.* podání



mestrenolon

•použitelný *p.o.*

Účinky androgenů

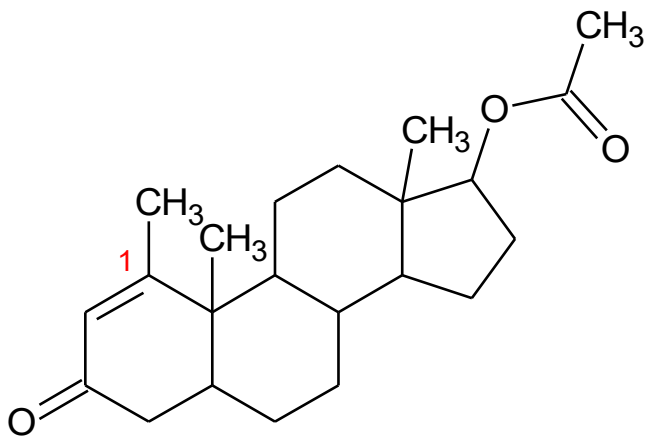
- tvorba sek. pohlavních znaků, spermatogeneze, libido
- anabolický: ↑ biosyntézu bílkovin svalové tkáně (pohlavně nespecifický)

Použití jako léčiv

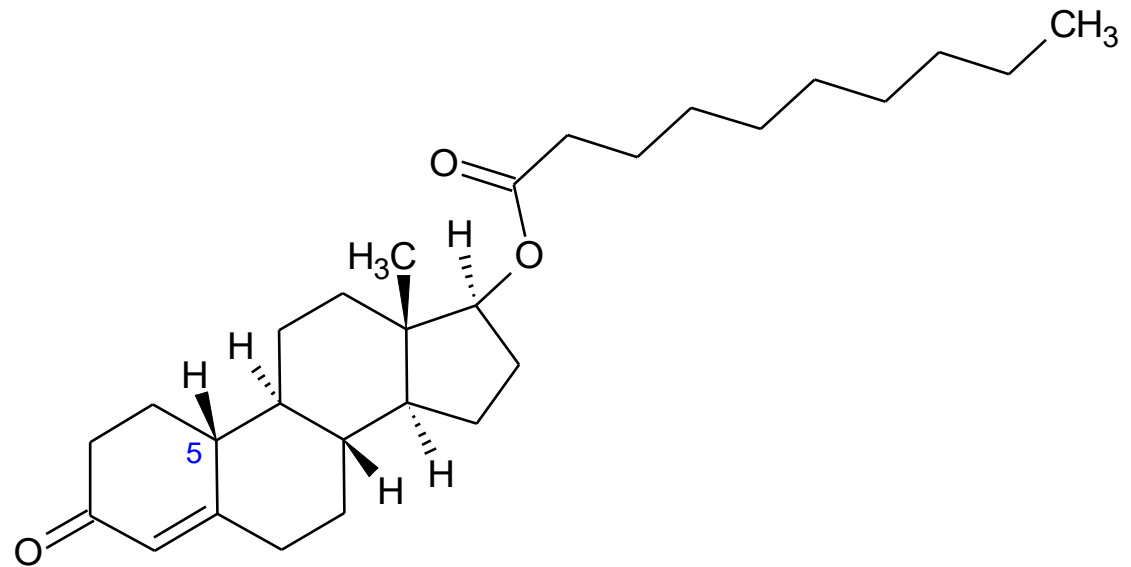
- substituční terapie při hypogonadismu
- léčba karcinomu prsu

Anabolika

- analoga testosteronu, u nichž je změnou struktury ↑ anabolický a ↓ androgenní efekt
- ovlivňují též metabolismus sacharidů a minerálů
- androgenní účinek částečně zachován ⇒ virilizace u žen (prvním příznakem změna polohy hlasu)
- indikace: anorexie, těžký proteinový deficit

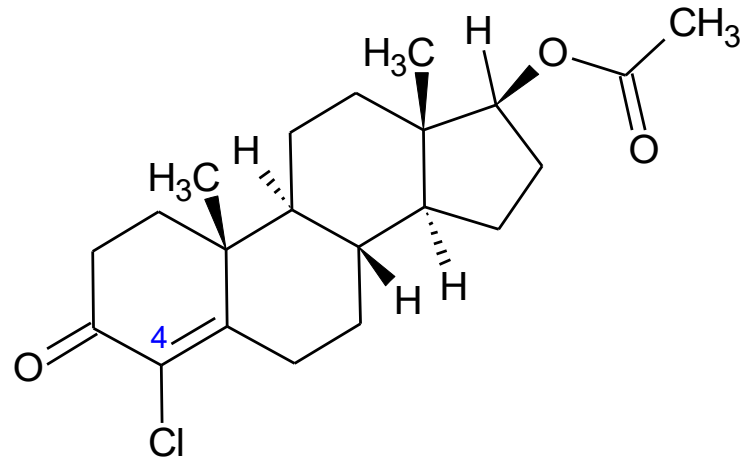


methenolon-acetát



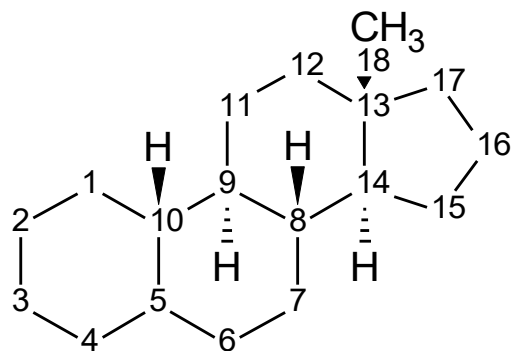
19-nortestosteron-dekanoát
nandrolon-dekanoát
Nandroloni decanoas PhEur

Anabolika

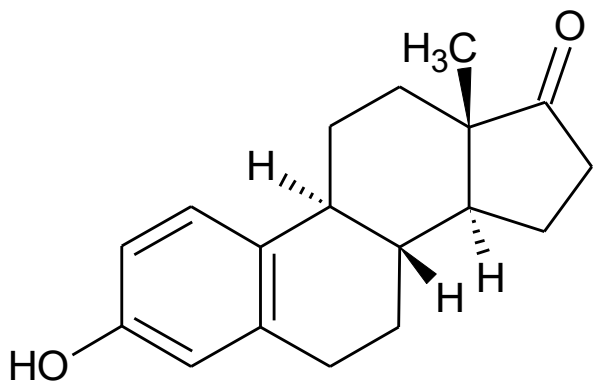


klosterbol-acetát
syn. turinabol

3.2.2. Estrogeny

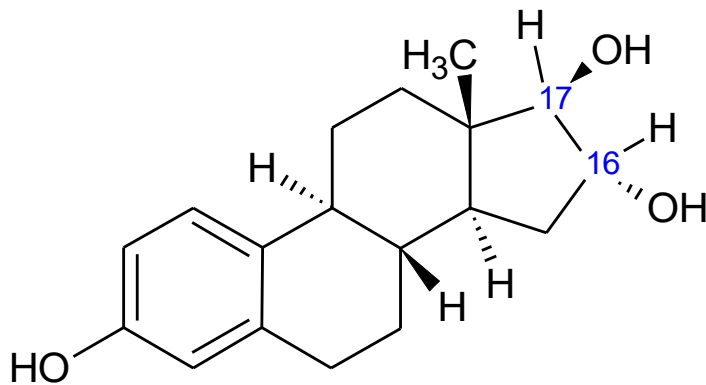


estran



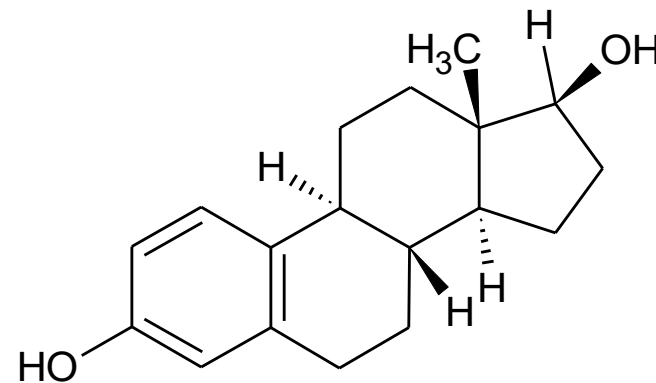
estron

- 1. izolovaný estrogen (Doisy a Butenandt 1929)
- struktura objasněna 1932 (Butenandt)
- 30% akt.



estriol

- metab. produkt
- 10% akt.



estradiol

- „pravý“ hormon
- 100% akt.

Estrogeny

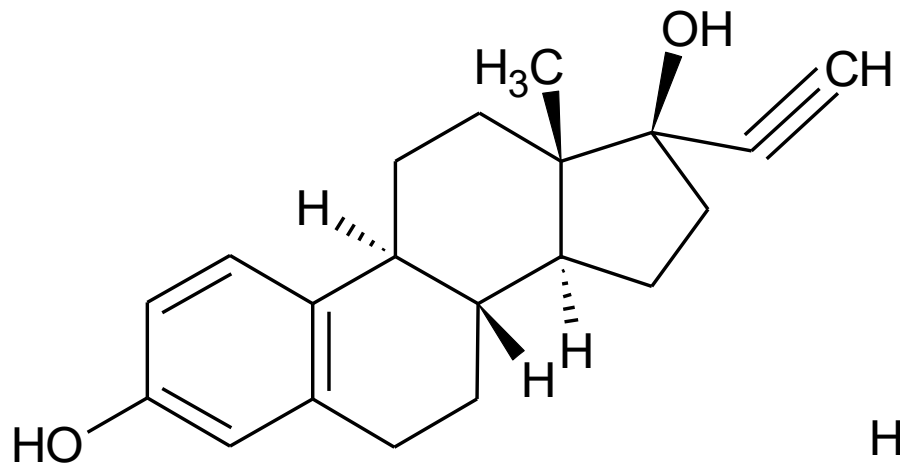
Účinky a použití

- vývoj a zachování ženských pohlavních znaků
- též extragenitální lipidově-anabolický účinek \Rightarrow vývoj podkožní tukové tkáně
- substituční terapie
- prevence a terapie osteoporosy u žen v klimakteriu
- ukončení laktace
- karcinom prostaty
- polosynt. estrogeny součástí hormonálních kontraceptiv

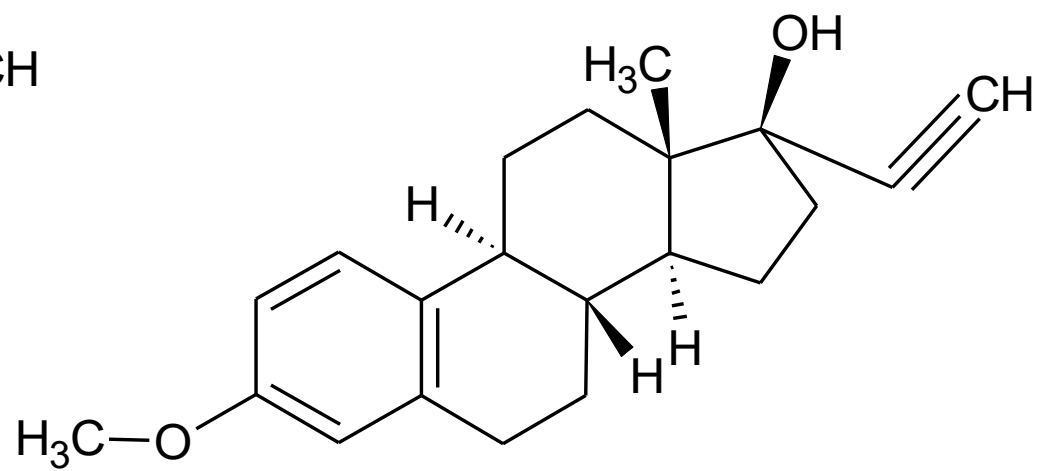
SAR

- z přirozených je jen málo akt. estriol aplikovatelný *p.o.* \Rightarrow obměny struktury; TTS
- ethinyl do 17α polohy \Rightarrow dobrá *p.o.* účinnost; jen pomalé odbourávání v játrech
- $T_{1/2}$ estradiolu při parent. podání jen 50 min \Rightarrow esterová prolečiva
- též deriváty stilbenu; dnes jen terapie karcinomu prostaty; poškozují tkáně s estrogenními receptory
- fytoestrogeny: „nehormonální“ látky rostlinného původu, užívané k mírnění klimakterických potíží, též deriváty stilbenu (kancerogenita)

Orálně účinné estrogeny

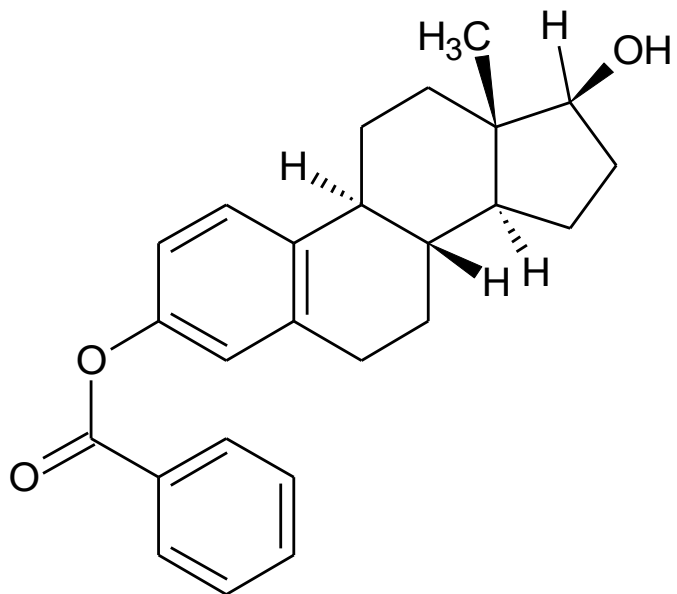


ethinylestradiol

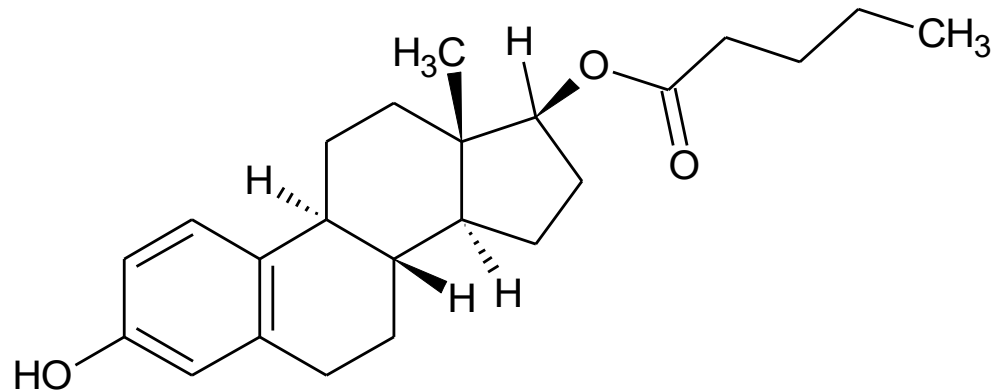


mestranol

Příklady esterových proléčiv estrogenů pro depotní *i.m.* podání



estradiol-3-benzoát

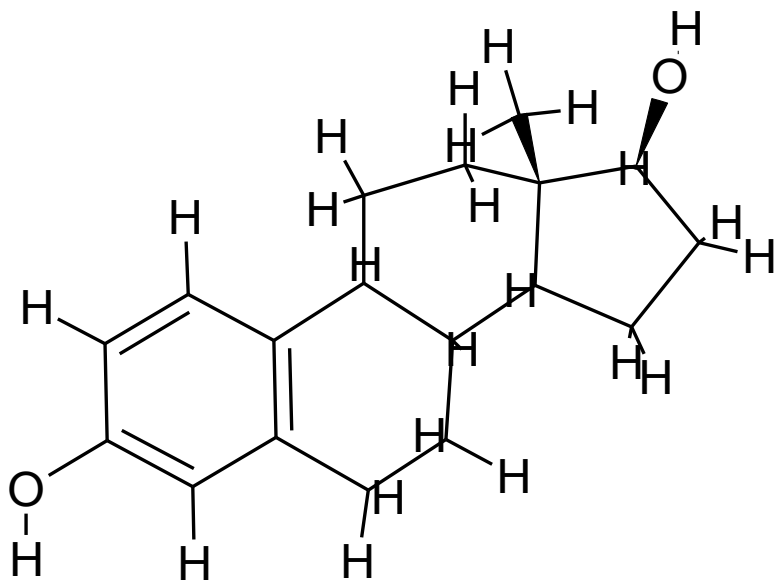


estradiol-17β-valerát

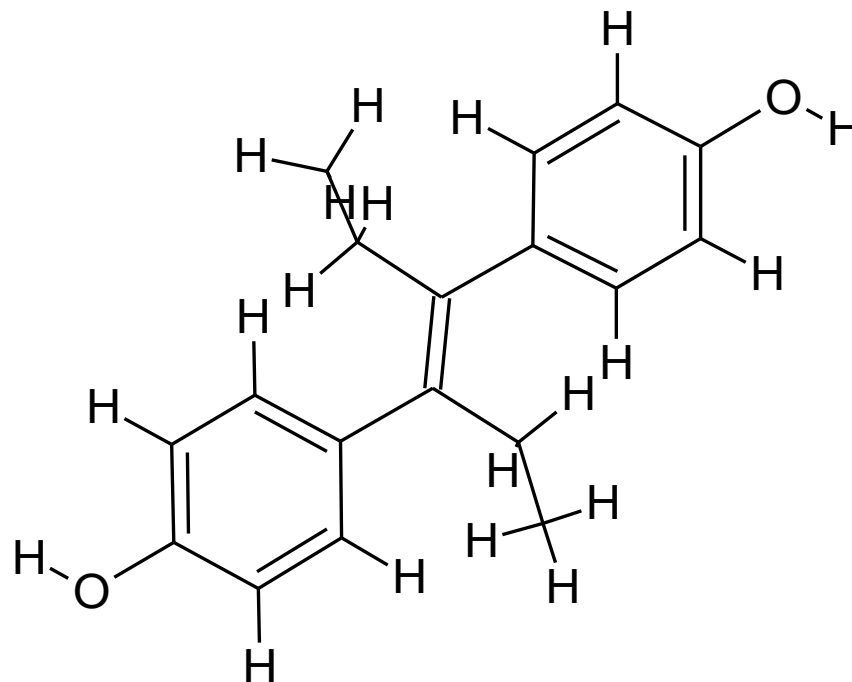
- olejové roztoky pro *i.m.* injekce

Steroidní a nesteroidní estrogeny

- pro interakci s estrogenním receptorem významná vzdálenost -OH skupin

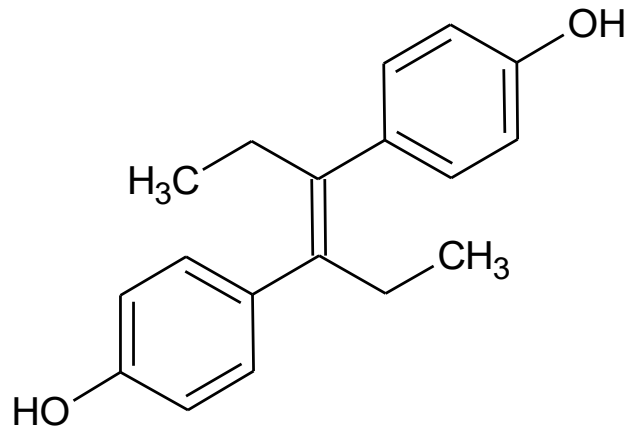


estradiol
vzdálenost mezi -OH(C3) a
-OH(C17) 11,109 Å



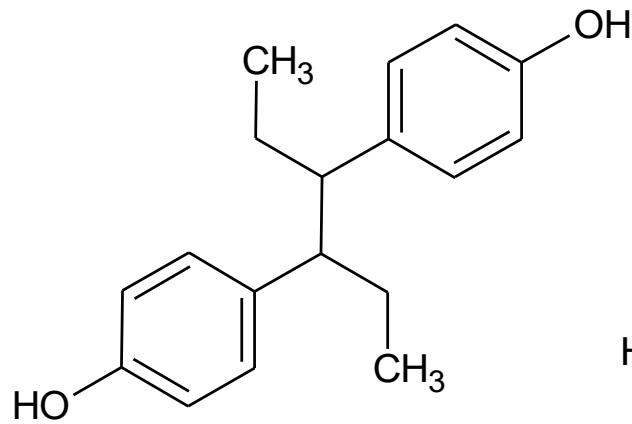
diethylstilbestrol
vzdálenost fenolických -OH 12,342 Å

Nesteroidní estrogény

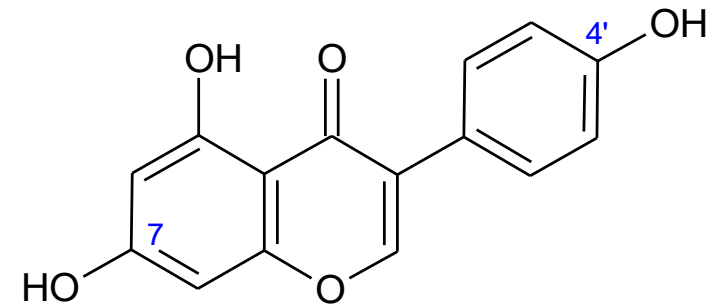


diethylstilbestrol

- součást kontraceptiv „1. generace“
- dnes jen terapie nádoru prostaty
- toxický, kancerogenní, poškozují tkáň, v níž jsou obsaženy estrogenní receptory, pozměňuje expresi řady genů, ↑ incidenci karcinomu dělohy i v nízkých dávkách, genetické poškození přenáší i na potomstvo
- „endokrinní disruptor“
- modelová látka pro studium negativních estrogenních účinků mnoha sloučenin v živ. prostředí



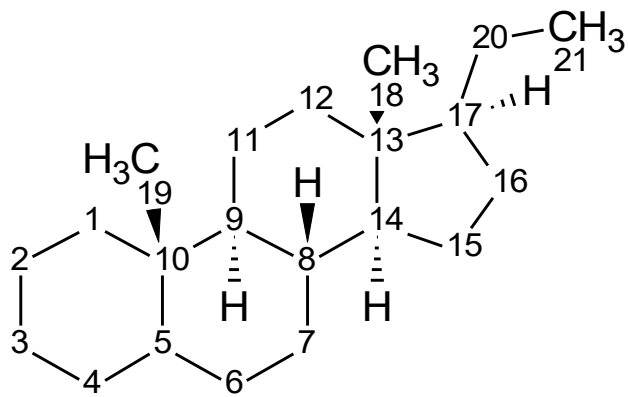
hexestrol



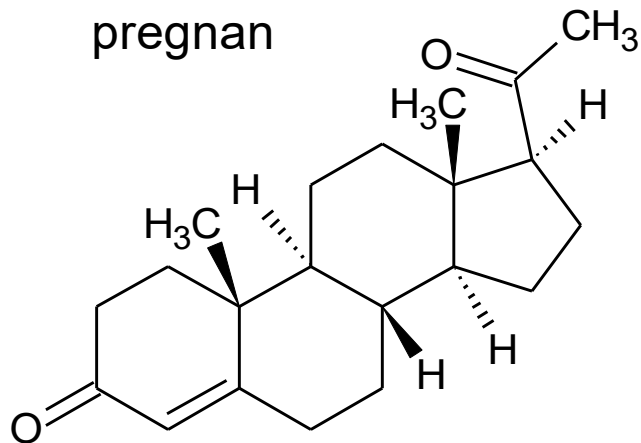
genistein

- isoflavonoid
- v rostlinách (potravně) ve formě glykosidů, štěpeny střevní mikroflórou, dobrá absorpce
- ± prevence karcinomu prsu
- vzdálenost 7-OH a 4'-OH 13,161 Å

3.2.3. (Pro)gestageny



pregnan

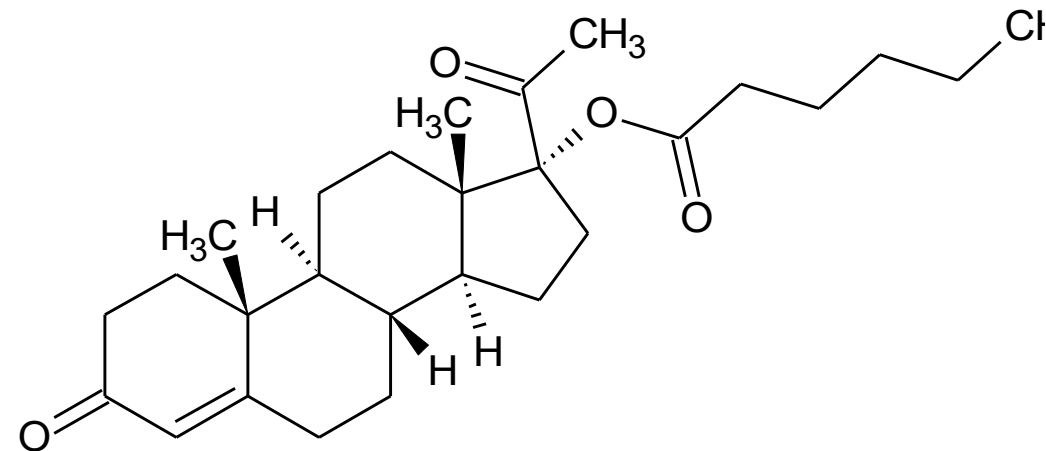


4-pregnen-3,20-dion

progesteron

Progesteronum ČL 2009

- izolován r. 1934 ze žlutých tělísek březích prasnic, strukturu objasnil r. 1935 Slotta
- meziprodukt biosyntézy kortikoidů a androgenů
- *p.o.* málo účinný
- $T_{1/2} = 20 \text{ min} \Rightarrow i.v.$ krátce účinný



17 α -hydroxyprogesteron-hexanoát

- *i.m.* depotní injekce

Gestageny

Účinky a použití

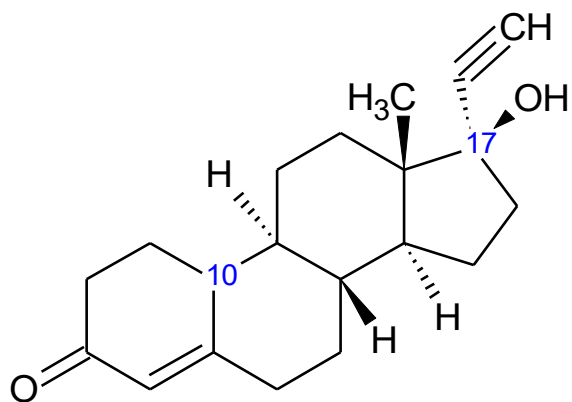
- progesteron odpovědný za regulaci všech reprodukčních procesů u ženy
- udržení těhotenství (gestare = nést)
- v 2. pol. cyklu syntetizován ve žlutém tělísku, během těhotenství převážně v placentě
- terap. spolu s estrogyeny k normalizaci anomálií v cyklu
- posun menstruace mimo „nevhodnou“ dobu
- s estrogyeny *p.o.* hormon. antikoncepce

SAR

- obvykle C=O v pol. 3, methyl 19, CH₃CO- v pol. 17; žádný z těchto fragmentů však není pro gestag. účinek nezbytný
- CH₃CO- v pol. 17 lze nahradit ethylem bez ztráty účinku
- deriváty 19-nortestosteronu mají vysokou gestagenní aktivitu (norethisteron)
- látky bez ketoskupiny v pol. 3 rovněž účinné (lynestrenol)
- náhrada methylu na C13 ethylem ↑ *p.o.* aktivitu (norgestrel)
- zavedení dvojně vazby do kruhu B na C6 též ↑ *p.o.* aktivitu (megestrol, chlormadinon)
- zavedení methylu na C6 do α -polohy rovněž vede k *p.o.* aplikovatelným látkám ; T_{1/2} se ↑ zavedením 17 β -OH a její esterifikací (medroxyprogesteron-acetát)

P.o. účinné gestageny

17 α -ethinyl-17 β -hydroxyderiváty

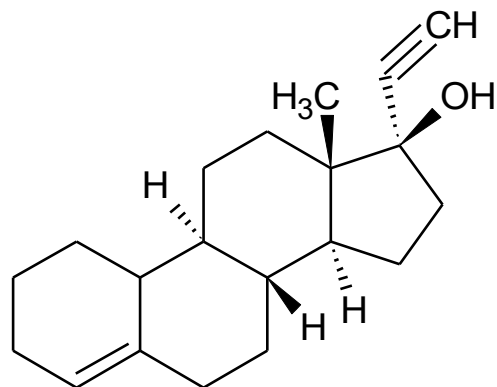


norethisteron

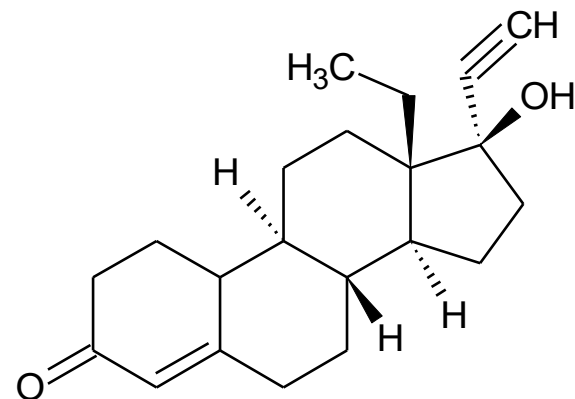
•lékopisný acetát

Norethisteroni acetas

ČL 2009



lynesterol



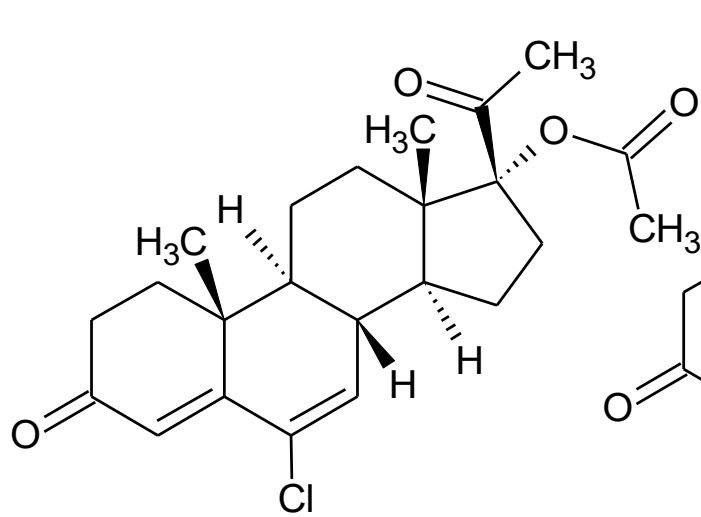
D-(-)-norgestrel

levonorgestrel

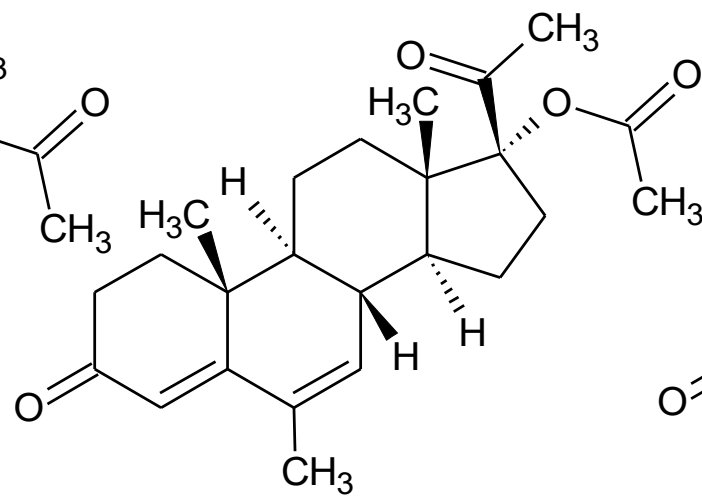
Levonorgestrelum ČL 2009

P.o. účinné gestageny

Látky obměněné v kruhu B

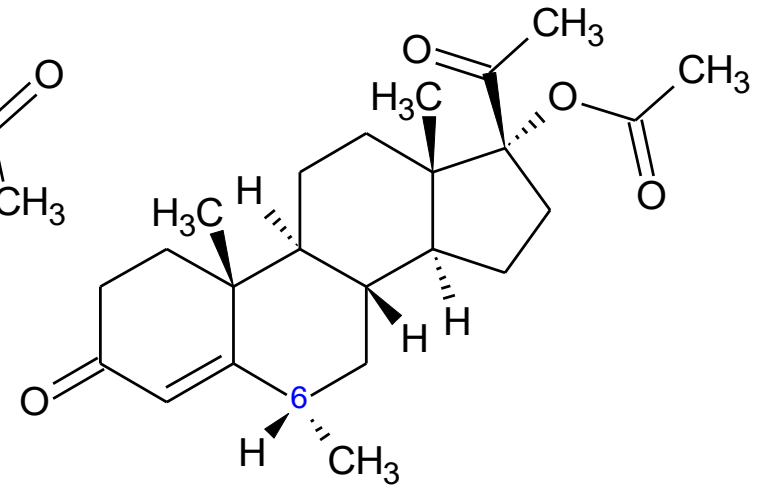


chlormadinon-acetát



megestrol-acetát

Megestrol acetate ČL 2009



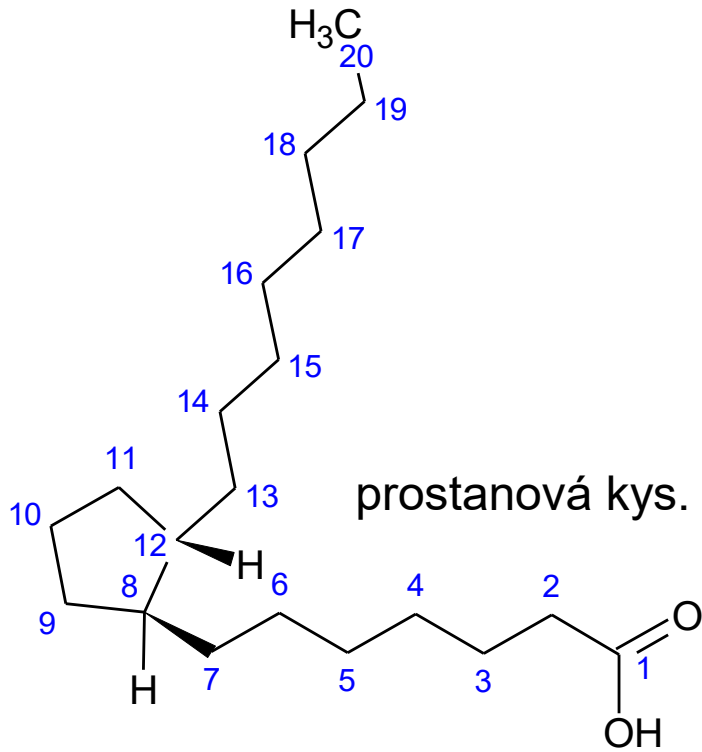
medroxyprogesteron-acetát

Medroxyprogesterone acetate ČL 2009
Provera®

Hormonální kontraceptiva

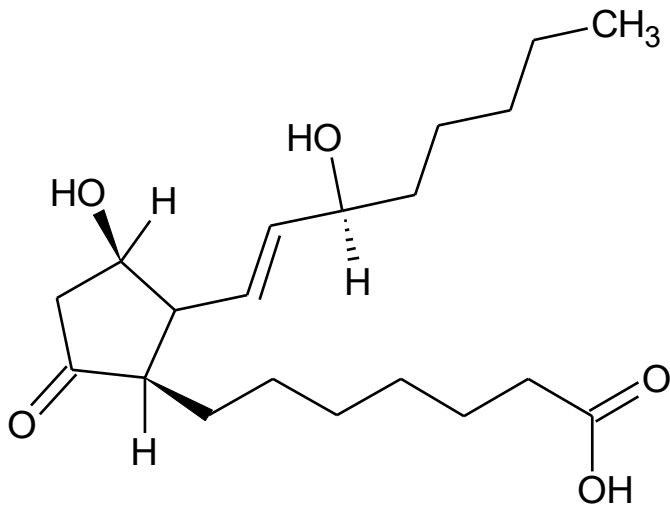
- hlavní složkou gestagen
- antigonadotropní účinek: zabránění ovulaci; navíc zabránění nidaci (uhnízdění) vajíčka
- ↑ viskozity hlenu děložního čípku zabrání průniku spermií
- čistě gestagenní přípravky nebrání ovulaci, jen ↑ viskozitu hlenu děložního čípku, proto méně spolehlivé

4. Prostaglandiny

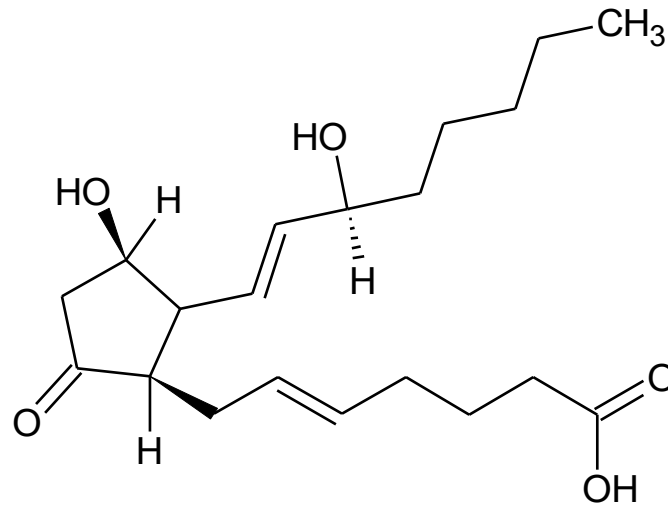


- deriváty prostanové kys.
- obj. Euler 1934, ze spermatu izoloval Bergström 1957
- liší se substitucí na cyklopentanovém kruhu, a počtem dvojných vazeb v postranních řetězcích
- všechny mají dvojnou vazbu na C13 a -OH na C15
- primární prostaglandiny: D, E, F
- sekundární vznikají jejich dehydratací a izomerizací

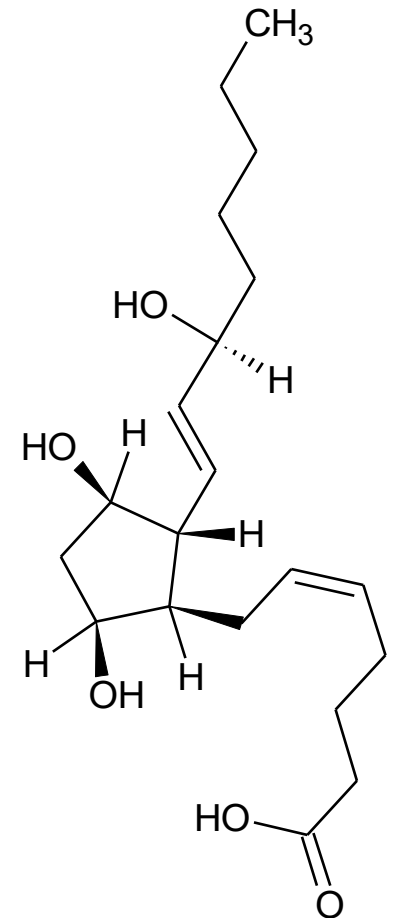
Primární prostaglandiny



PGE₁



PGE₂
alprostandil



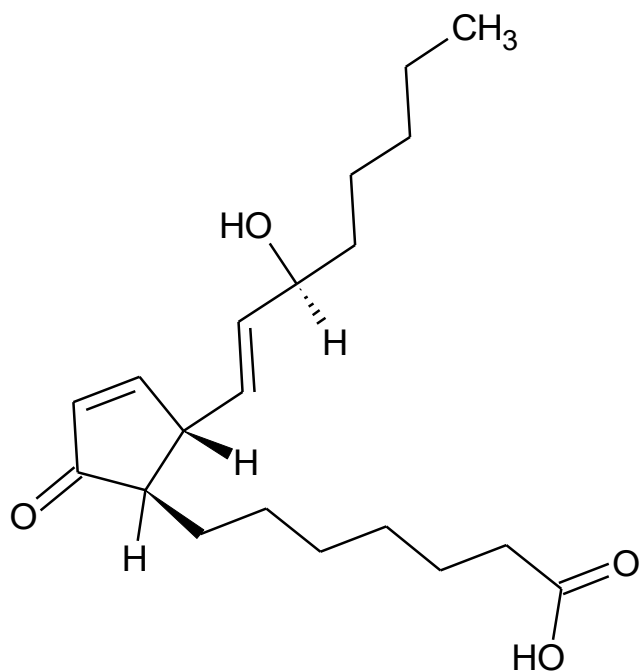
PGF_{2α}

dinoprost

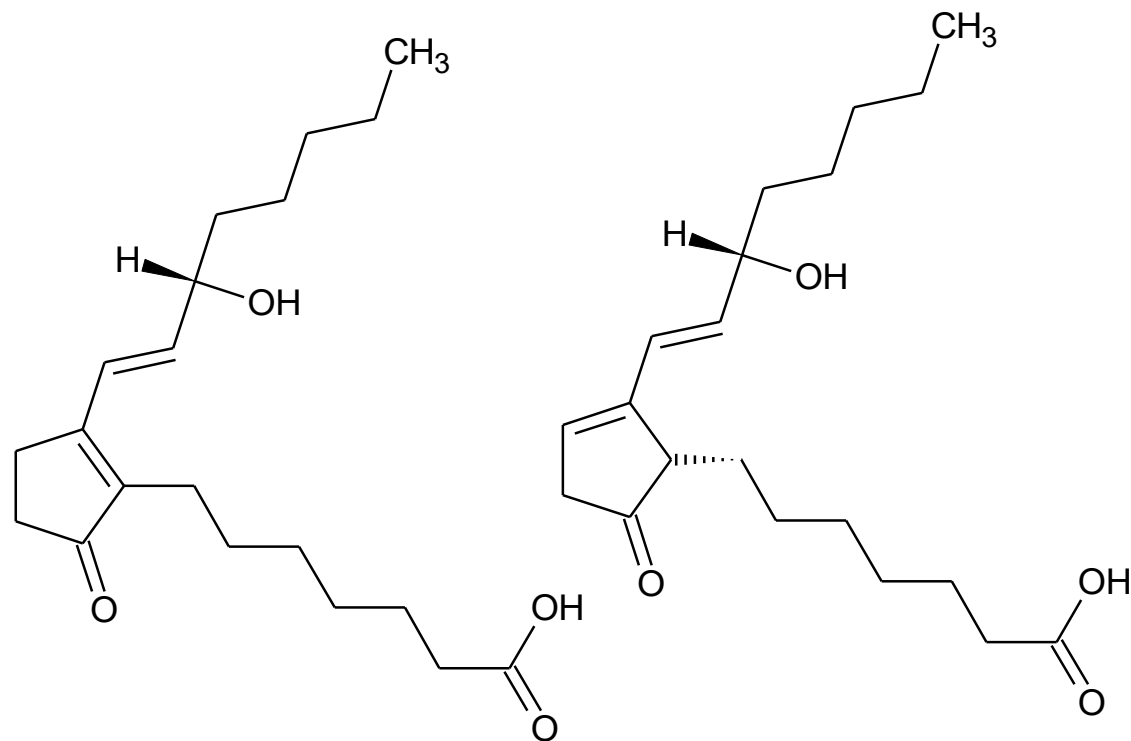
Enaprost F[®], Prepidil[®],
Prostin E2[®]

• indukce porodu

Sekundární prostaglandiny



PGA₁



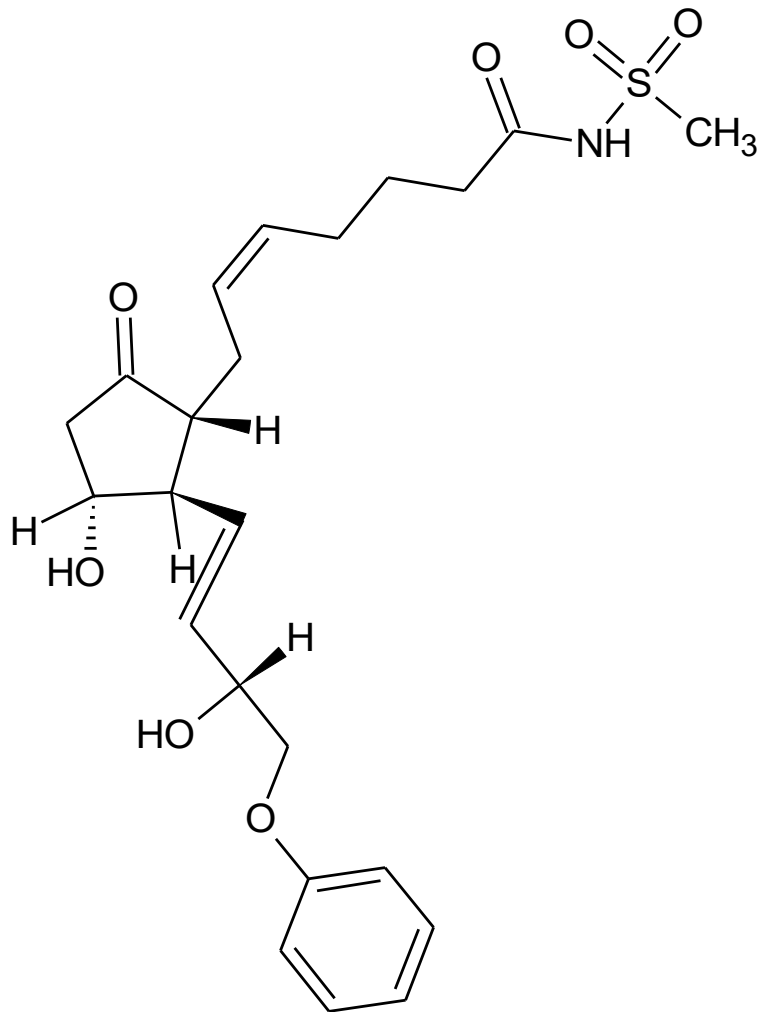
PGB₁

PGC

Účinky prostaglandinů

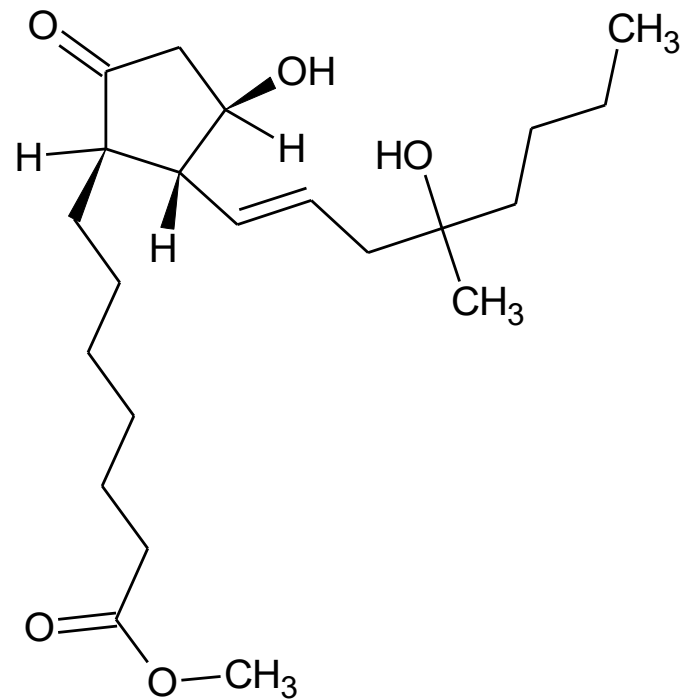
- účinky rozsáhlé, složité a dosud ne zcela objasněné
- účast v zánětlivých procesech, senzibilizace nociceptorů
- PGE působí přímo na hladké svalstvo cév a snižuje krevní tlak; dilatuje bronchy
- PGF_{2α} působí bronchokonstrikci
- na uterus působí PGE₂ i PGF_{2α} kontrakčně; iniciace porodu (⇒ sulproston)
- na sliznici žaludku působí PGE cytoprotektivně (⇒ misoprostol)

Léčiva odvozená od prostaglandinů



sulproston

•iniciace porodu



misoprostol

•ochrana žaludční sliznice