

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Значај медицинске хемије за унапређење особина молекула лекова

Проф. др Слободан Новокмет

Девета недеља наставе

Зимски семестар 2016/2017. године

Унапређење особина молекула лекова

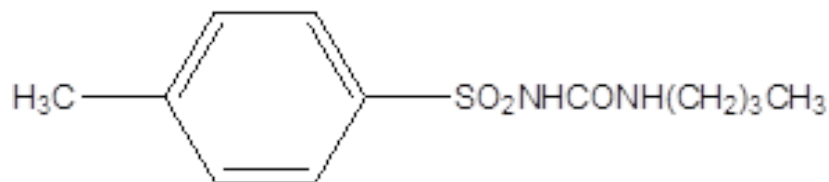
- Промене у структури полазног молекула лека могу да доведу до настанка стабилнијег или мање стабилног аналога. Структурне промене треба да буду такве да не утичу на фармаколошку активност молекула лека.
- Познавање метаболичких путева лекова може да допринесе дизајнирању аналога који могу имати другачији метаболизам у односу на полазно једињење. Ове промене у метаболизму се могу постићи модификацијом структуре полазног једињења.
- С обзиром да није могуће прецизно предвидети активност аналога само на основу структуре, потребно је експериментално испитати активност аналога.

Унапређење особина молекула лекова

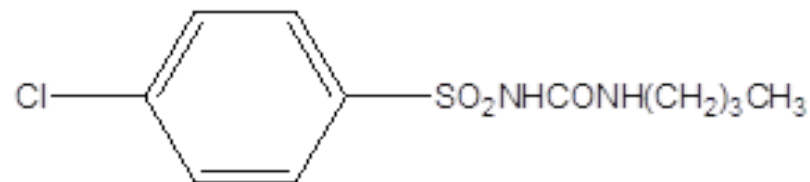
- Повећање метаболичке стабилности и дужине дејства молекула лека се најчешће може постићи заменом реактивне групе, групом која поседује мање реактивне особине. На пример:
 - N-деалкиловање може се спречити заменом N-метил групе N-*t*-бутил групом.
 - Реактивне естарске групе могу се заменити амидним групама које су мање реактивне.
 - Оксидација ароматичног прстена може се смањити увођењем супституента са електрон-акцепторским особинама (-Cl, -N⁺R₃, -COOH, -SO₃R, -SO₂NHR).

Унапређење особина молекула лекова

Супституцијом арил-метил супституента толбутамида (антидијабетик) хлоро- супституентом добија се хлорпропамид (антидијабетик) који има знатно дуже време полуетиминације од полазног толбутамида.



толбутамид $t_{1/2} = 7$ сати

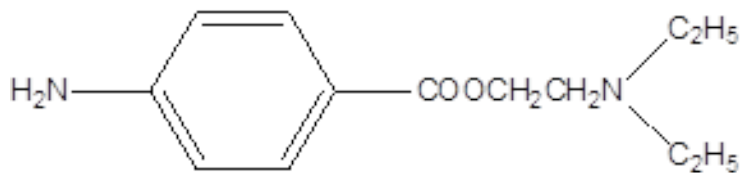


хлорпропамид $t_{1/2} = 35$ сати

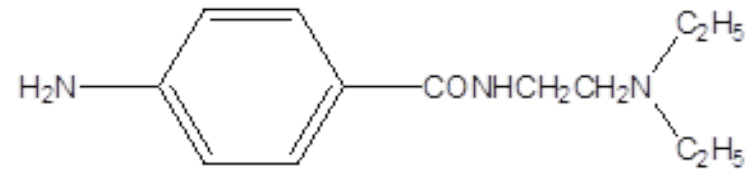
Унапређење особина молекула лекова

- Модификације у структури полазног једињења у неким случајевима могу да доведу и до промене у фармаколошкој активности.

Супституцијом естарске групе прокаина (локални анестетик) амидном групом, настаје прокаинамид (антиаритмик).



прокаин



прокаинамид

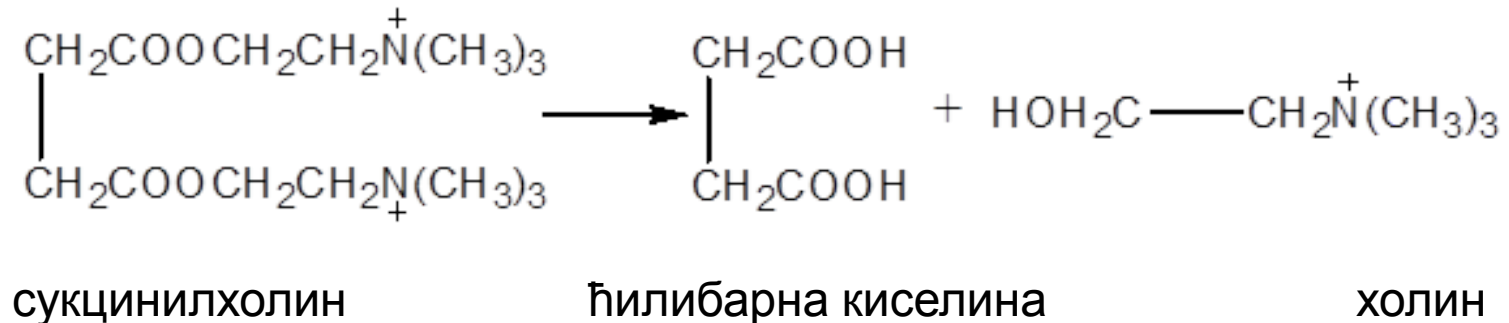
Унапређење особина молекула лекова

- Капацитет метаболизма молекула лека може да се повећа супституцијом метаболички нестабилне групе као што је **естарска група**.
- Овакав приступ је и основа за дизајнирање пролекова, а на овај начин се дизајнирају и такозвани „*soft drug*“ лекови.

„Soft drug“ лекови

- „Soft drug“ лекови су биолошки активна једињења која се брзо метаболишу предвидљивим рутама до нетоксичног једињења. Другим речима: То су активна једињења која лако подлежу метаболичкој инаktivацији до нетоксичних метаболита.
- Предност ових лекова је та што је време полу-елиминације толико кратко тако да је могућност предозирања пацијента знатно смањена.

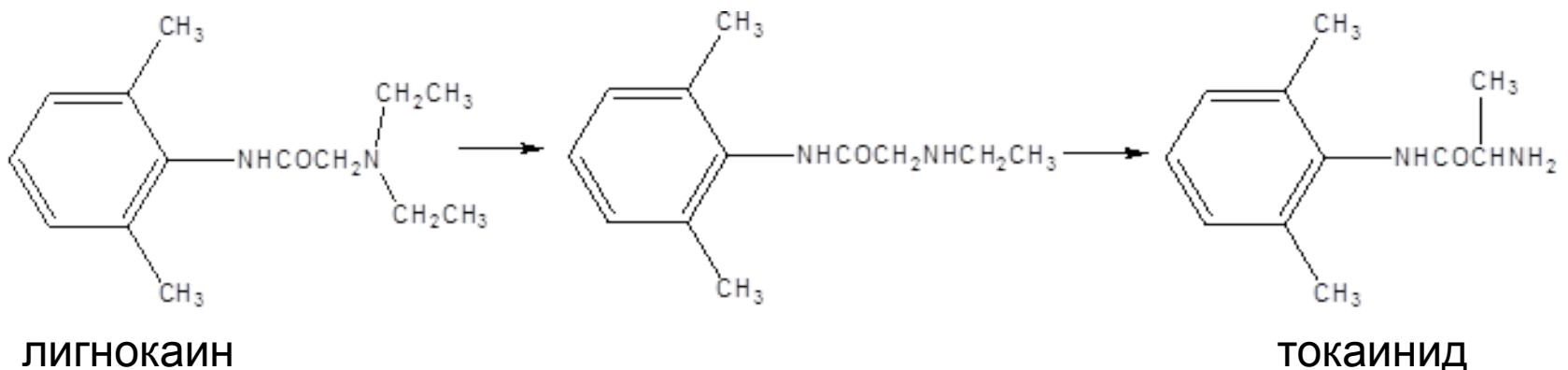
На пример, сукцинилхолин (неуромишићни блокатор) се скоро у потпуности метаболише за 10 минута.



Унапређење особина молекула лекова

- Промене метаболичких путева лекова могу да послуже за развој аналога који неће изазивати нежељене ефекте за разлику од полазног једињења.

Лигнокаин који је локални анестетик се користи и као антиаритмик. Нежељена дејства које овај лек изазива (конвулзије, мучнине и повраћање), настају као последица метаболизма у јетри (деалкиловање до моно-N-етил деривата). Супституцијом N-етил супституента α -метил групом добија се токаинид (антиаритмик). Токаинид се не може метаболисати на исти начин као и лигнокаин и самим тим не долази до конвулзивних и еметичких нежељених ефеката.



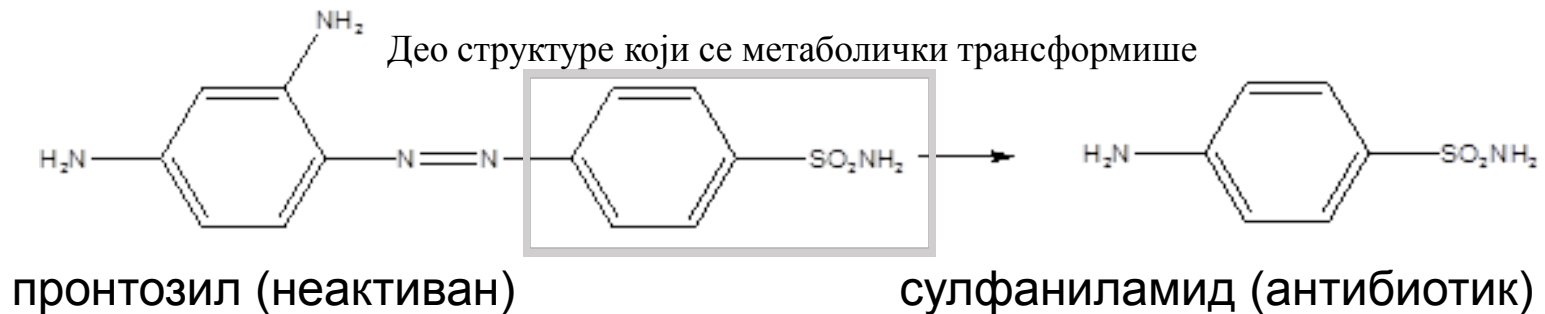
Пролекови

- Пролек је биолошки неактивно једињење које се метаболише до активног метаболита који је одговоран за активност лека. Ова конверзија се често спроводи помоћу ензим-контролисаних метаболличких реакција, а ређе помоћу хемијских реакција у организму. Пролекови се користе ради:
 - Повећања растворљивости у води или липидима;
 - Побољшању укуса лека;
 - Ублажавања бола приликом парентералне администрације;
 - Смањења токсичности;
 - Повећања хемијске стабилности;
 - Повећања биолошке стабилности;
 - Промене времена трајања дејства лека;
 - Дистрибуције до циљног места дејства лека.
- Пролекови се могу класификовати у две главне групе: **биопрекурзори** и **пролекови са носачем**. Постоје и подгрупе према природи њиховог дејства, нпр фотоактивирајући пролекови.

Биопрекурзорски пролекови

- Биопрекурзори су једињења која у структури садрже структурни део на нивоу целокупне структуре чијом се конверзијом пролек преводи у активни облик. Другим речима метаболичком трансформацијом пролекова настаје активно једињење – лек.

Пролек пронтозил се редукује до активног метаболита сулфаниламида (антибиотик).



Биопрекурзорски пролекови

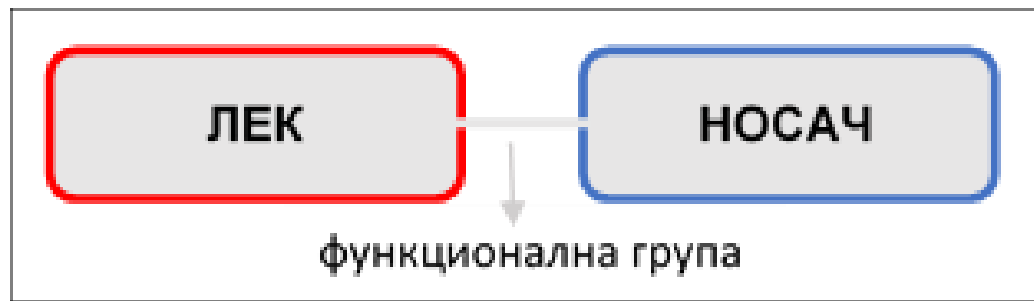
- Конверзија биопрекурзора у активно једињење одвија се у **једној или више** реакционих фаза.
- Најчешће реакције конверзије су:
 - оксидација,
 - редукција и
 - фосфорилација.
- Фосфорилација се јавља приликом активације бројних антивирусних пролекова.

Пролекови са носачем

- Пролекови са носачем се разликују од биопрекурзорских пролекова јер представљају структурну комбинацију активне супстанце везане са носећим структурним делом (носачем). Таква комбинација представља једињење са жељеним хемијским и биолошким особинама.
- Липофилни носач се користи ради побољшња транспорта лека кроз мембране. Веза између носача и активног дела лека мора да буде у облику функционалне групе (естарска или амидна) која може лако да се метаболише након апсорпције и дистрибуције до места дејства лека.
- Пролекови са носачем могу бити **дипартатни** и **трипартатни**.

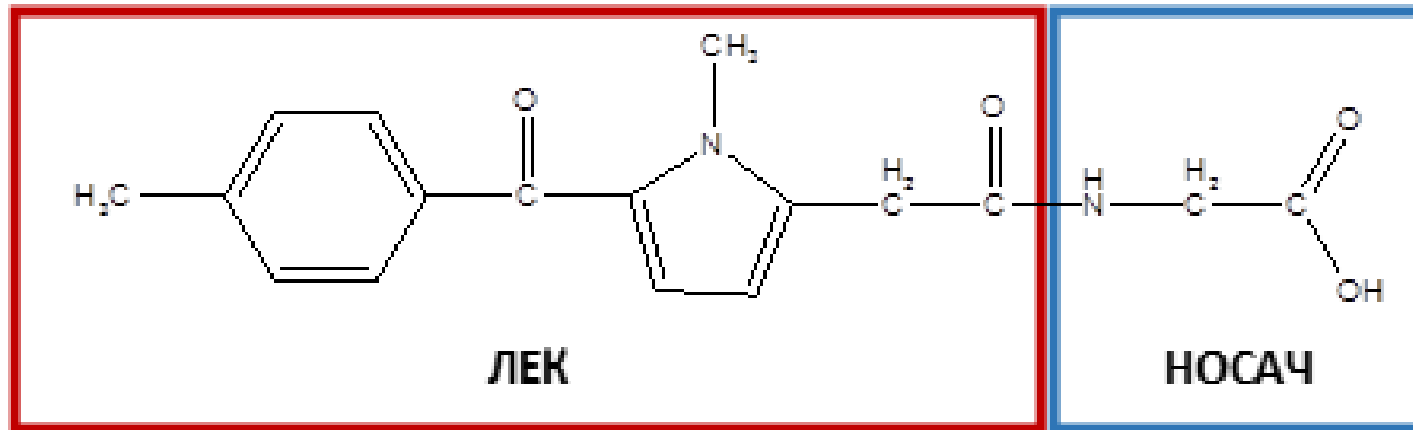
Пролекови са носачем

- Пролек са носачем који садржи лек који је функционалном групом везан за носач назива се **дипартатни**.



Схематски приказ дипартатног пролека са носачем.

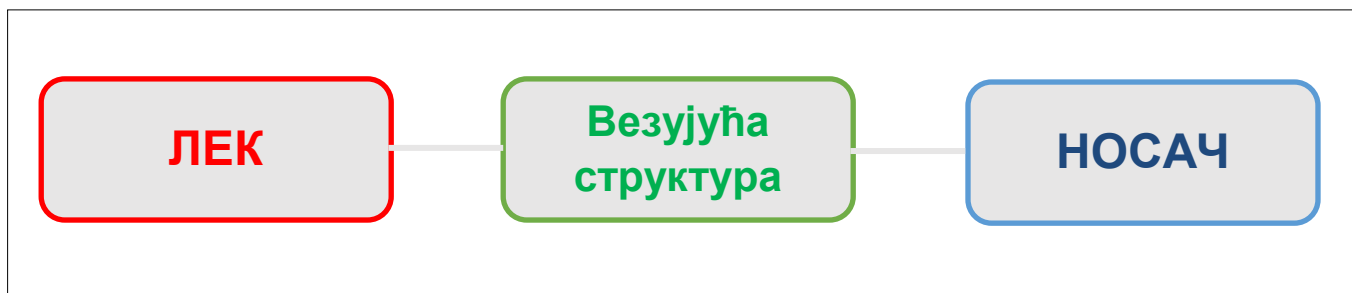
Пролекови са носачем



Пример двопартатног пролека са носачем - толметин-глицин.

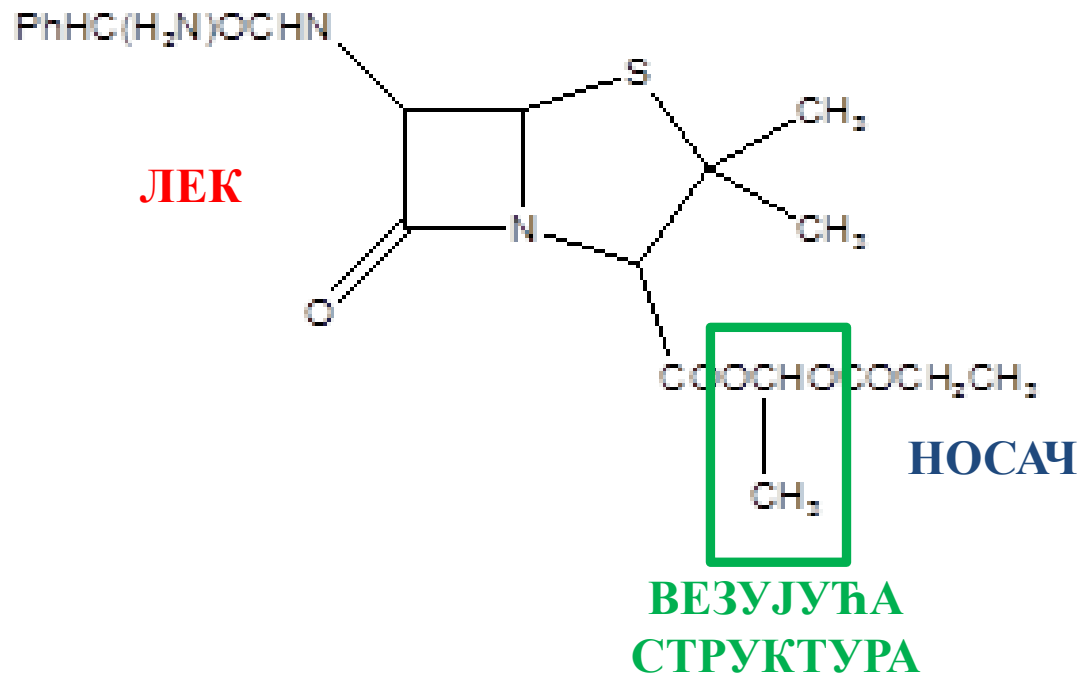
Пролекови са носачем

- **Трипартатни** пролек са носачем садржи носач који је везан за лек преко одвојене, везујуће структуре. У оваквим системима, носач се уклања метаболичким процесима, а везујућа структура (линкер) метаболички или хемијски (хемијска стабилност лека).



Схематски приказ трипартатног пролека са носачем.

Пролекови са носачем



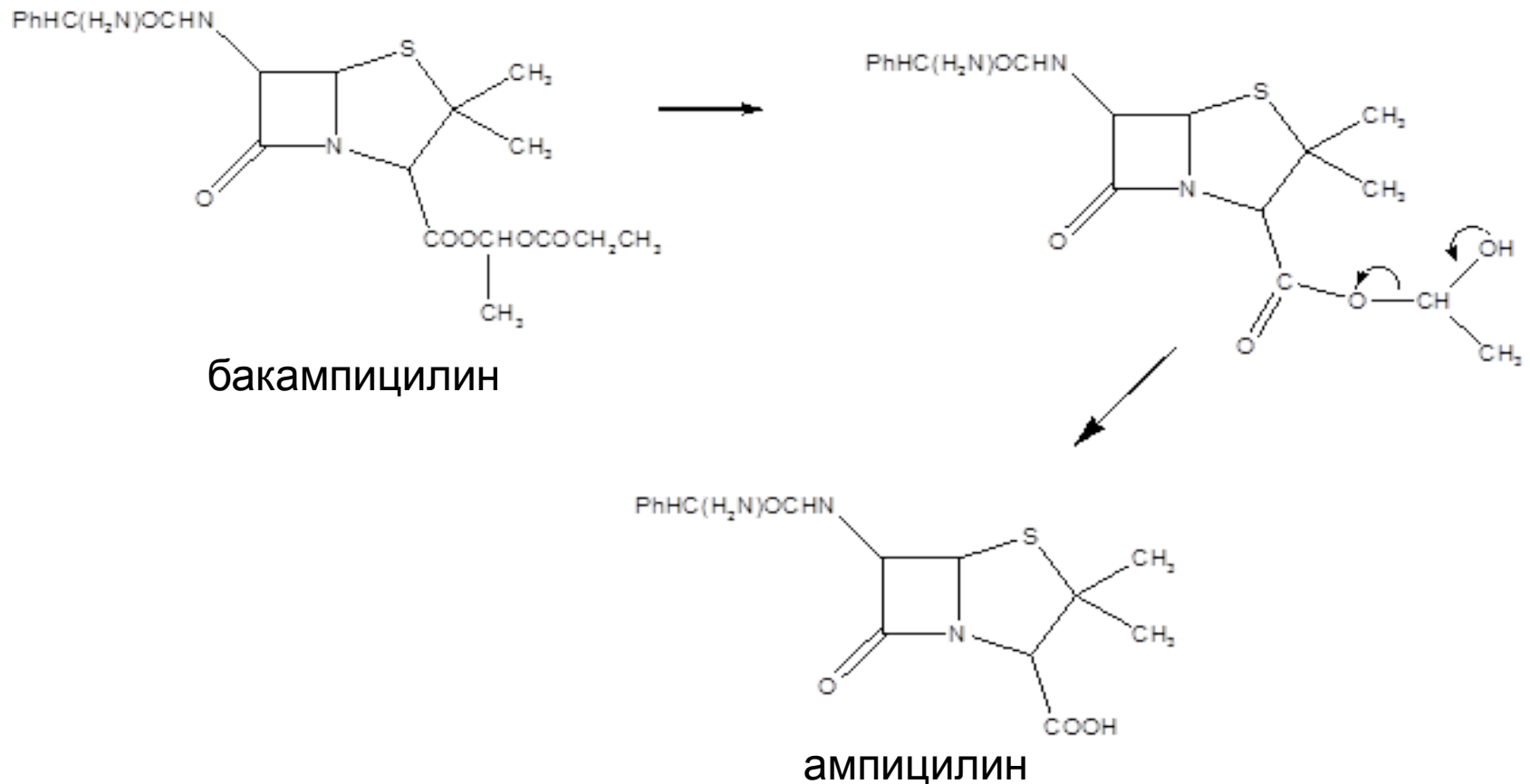
Пример за трипартатни пролек - бакампицилин, пролек ампицилина.

Пролекови са носачем

- У идеалном случају пролекови са носачем треба да испуњавају следеће критеријуме:
 - Мања токсичност у односу на молекул лека;
 - Неактиван или значајно мање активан од молекула лека;
 - Превођење пролека у лек треба да омогући одржавање терапијске концентрације;
 - Метаболити који настају од носача треба да буду нетоксични или да имају веома низак степен токсичности;
 - Повећана биорасположивост уколико се узима *per os*;
 - Специфично дејство.
- Тешко је дизајнирати пролек који би испунио све ове критеријуме.

Пролекови са носачем

- Бакампицилин је пролек са носачем који испуњава већину наведених критеријума.



Пролекови са носачем

- Апсорпција ампицилина након оралне администрације износи свега 40%, што би значило да се значајна количина лека задржава у гастроинтестиналном тракту.
- С обзиром на малу апсорпцију лек мора да се примени у високој концентрацији да би испољио терапијски ефекат, тиме долази и до повећаног ризика од настанка нежељених ефеката.
- За разлику од ампицилина, бакампацилин (пролек ампицилина) се апсорбује 98-99%, а самим тим се смањују и токсични ефекти на ГИТ. С обзиром на високи проценат апсорпције, лек се примењује у нижим концентрацијама, па је ризик од настанка нежељених ефеката смањен.

Пролекови са носачем

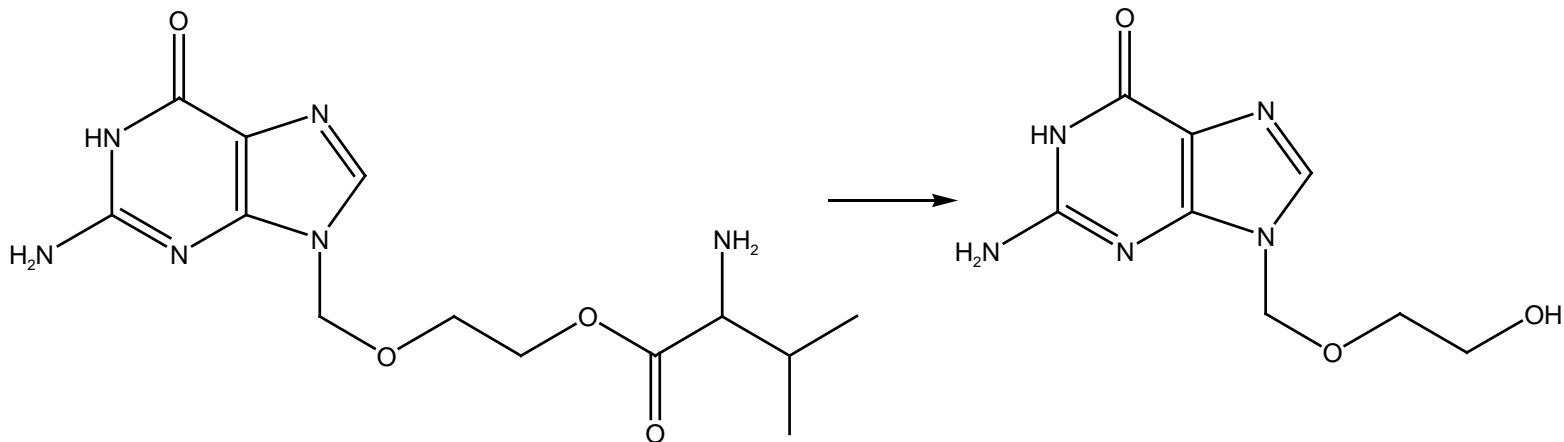
- Избор функционалне групе која ће да се користи као везујућа група зависи од функционалних група на молекулу лека и потребе пролека да се метаболише на одговарајућим местима у организму.

Табела са примерима функционалних група које се користе као везе између носача и молекула лека.

Лек-група (L-X)	Врста везујуће групе носача за лек
Алкохол, фенол L-OH	Естри: L-OCOR
Амини, имиди, амиди NH	Амиди: NCOR Карбамати: NCOR Имини: N=CHR
Алдехиди, кетони C=O	Ацетали: C(OR) ₂ Имини: C=NR
Карбоксилне киселине L-COOH	Естри: L-COOR

Пролекови са носачем

Валацикловир, L-валилестар ацикловира, је синтетисан са циљем да побољша слабу апсорпцију ацикловира након оралне примене. Апсорбује се користећи стереоспецифичне транспортне протеине у интестиналном тракту. Након апсорпције, брзо хидролизује у плазми до ацикловира.



валацикловир (неактиван)

ацикловир (антивиротик)

Фотоактивирани пролекови

- Већина неактивних једињења се активира озрачивањем видљивом или UV светлошћу одговарајуће таласне дужине.
- Ови фотосензитивни лекови делују различитим механизмима. Видљива или UV светлост повећава енергију молекула лека и доводи га у побуђено стање. Након тога молекул лека може да се врати у основно стање или да ступи у интеракције са ћелијским супстратима. Ове интеракције често доводе до разарања циљних ћелија и повољног терапијског ефекта.
- Лечење засновано на овој стратегији је познато као **фотодинамска терапија** (*photodynamic therapy* - PDT).

Дизајнирање пролекова са носачем за специфичну намену

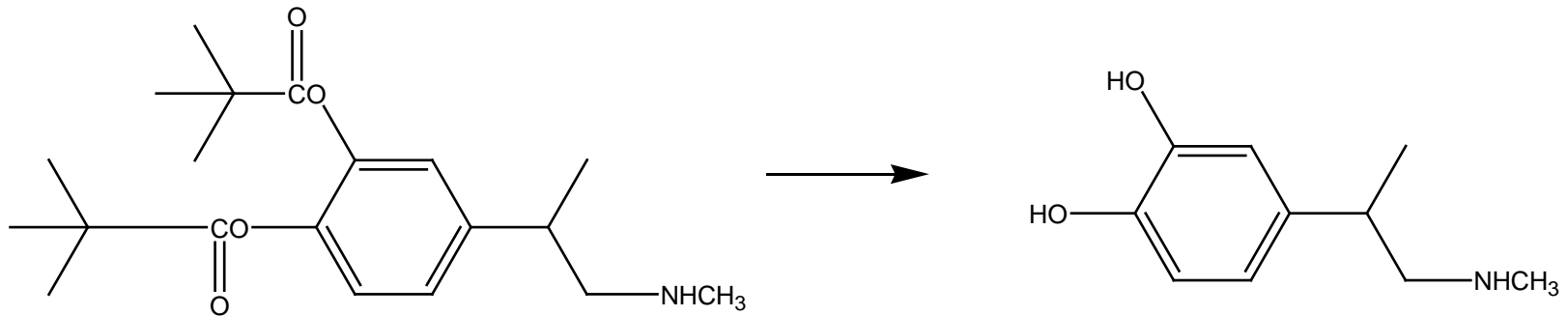
- Одабир одговарајућег носача омогућава промену биолошких особина молекула лекова. Тиме се побољшавају фармаколошке особине и у неким случајевима усмерава дејство према специфичним метама.
- Сходно томе, дизајнирају се носачи са специфичним наменама:
 - Побољшање апсорпције и транспорта кроз мембране;
 - Успоре ослобађање активног молекула лека;
 - Специфичност молекула лека за циљно место дејства;
 - Смањење нежељене ефекте;
 - Унапређење терапијске примене;
 - Побољшање стабилности лекова.

Побољшање апсорпције и транспорта кроз мембране

- Транспорт лекова кроз мембране зависи од његове растворљивости у води и липидима. Избор одговарајућег носача помаже при подешавању хидрофилно-липофилног баланса, а самим тим и побољшању апсорпције лекова.
- Липофилни носачи се користе да повећају липофилни карактер, а самим тим и побољшају апсорпцију и пасивни транспорт лекова кроз мембране.
- Липофилне особине молекула лекова са поларним групама, могу се повећати комбиновањем са липофилним носачима.

Побољшање апсорпције и транспорта кроз мембране

Адреналин, када се користи у терапији глаукома се слабо апсорбује. Због тога се он примењује као пролек диестар адреналина и пивалинске киселине који је липофилнији и мање поларан, а самим тим показује бољу апсорпцију. Дејством естераза диестар се преводи у адреналин.



диестар адреналина и пивалинске киселине

адреналин

- Није лако одабрати липофилни носач који ће обезбедити одговарајући степен липофилности. Уколико је носач превише липофилан, пролек ће остати у мембрани.

Побољшање апсорпције и транспорта кроз мембране

Табела са примерима за побољшање липофилних особина молекула лека.

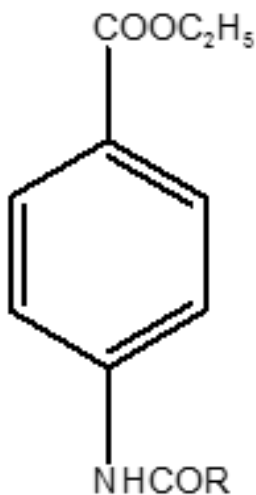
Функционалне групе молекула лека	Пролек са липофилним особинама
карбоксилна / хидроксилна (алкохоли и феноли)	Одговарајући естар
алдехидна / кето-	Одговарајући ацетал
амино-	Одговарајући кватернерни амонијум деривати / аминокиселински пептиди / имини

Побољшање апсорпције и транспорта кроз мембране

- Апсорпција зависи и од хидрофилности молекула лека. Молекул лека мора да има погодну хидрофилност уколико се кроз мембране транспортује пасивном дифузијом.
- Носачи са хидрофилним функционалним групама се користе у циљу синтезе пролека са бољим хидрофилним особинама од активног молекула лека.
- Носачи растворљиви у води треба да поседују јонизујуће групе које могу да формирају соли и/или групе које граде водоничну везу са молекулима воде.

Побољшање апсорпције и транспорта кроз мембране

Аминокиселине као носачи се користи за добијање деривата бензокаина који је растворљив у води.



R - глицин, аланин, валин, леуцин

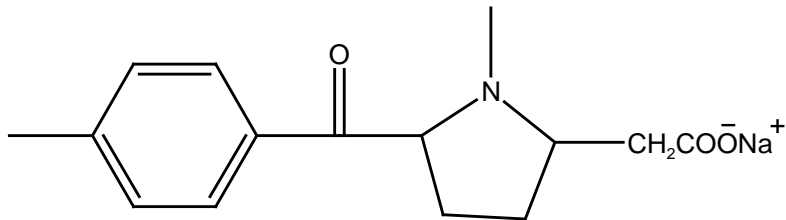
Бензокаин пролек

Споро ослобађање

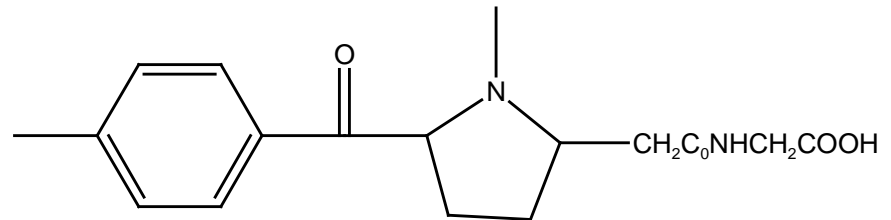
- Пролекови омогућавају продужено дејство лека, јер успоравају ослобађање активног молекула лека из пролека. Споро ослобађање је од посебног значаја за молекуле лекова који се користе у третману психоза јер је неопходно одржати ефективну дозу током дужег временског периода.
- Споро ослобађање активног молекула лека и продужетак дејства се најчешће постиже спором хидролизом **амидне-** или **естарске-** везе између носача (масне киселине) и активног молекула лека. Хидролизом ових група ослобађа се активни део молекула лека током дужег временског периода (од неколико сати до неколико недеља).

Споро ослобађање

Употреба глицина као носача код толметин-натријум соли (анти-инфламаторни лек) повећава време дејства од 1 до 9 часова.



толметин-натријумова со

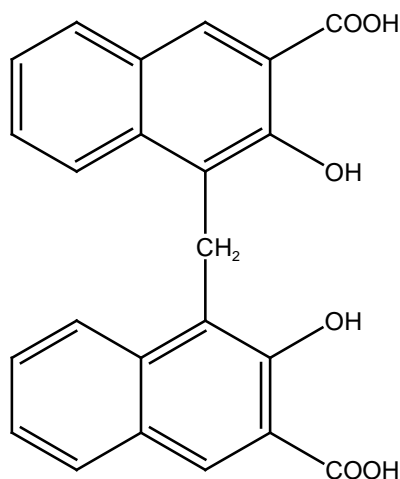
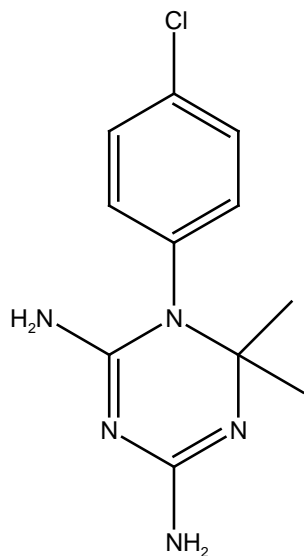


толметин-глицин пролек

Споро ослобађање

- Пролекови са носачима који омогућавају споро ослобађање активног молекула лека се користе у основи **депо препарата** за интрамускуларну примену.

Једнократна доза скоро нерастворног пролека са носачем, циклогуанил-ембоната, ће омогућити ослобађање циклогуанила (антималарик) у терапијској дози у периоду од неколико месеци.



циклогуанил-ембонат

Специфичност дејства

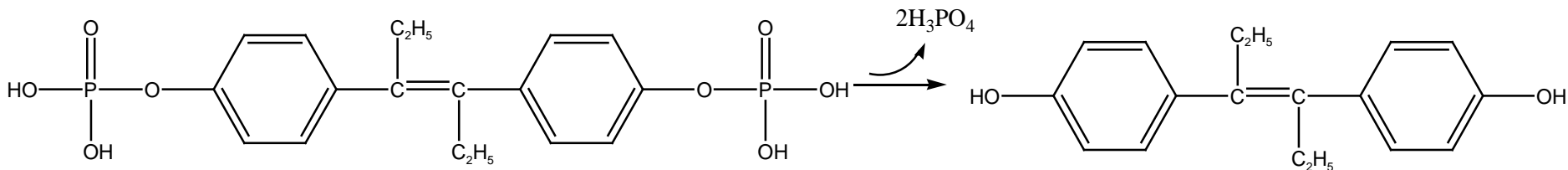
- Када се лек апсорбује, он се не дистрибуира само до места дејства лека већ брзо доспева и до свих ткива у организму. Да би се постигао жељени терапијски ефекат, лек се мора применити у вишим дозама. Услед примене лека у вишим дозама, вероватноћа настанка нежељених ефеката је већа.
- Ови проблеми се најчешће превазилазе дизајнирањем пролека са одговарајућим носачем.
- Теоријски могуће је дизајнирати пролек са носачем који би ослобађао активни облик само у близини места дејства лека. То би значило да се активни облик претежно налази у месту деловања, док само мали део мигрира у биоокружење, а носач се метаболише до нетоксичних метаболита.

Специфичност дејства

- Пролек са носачем који је специфичан за место дејства лека успешно се користи у дизајну лекова који могу да пролазе кроз крвно-мождану баријеру. Кроз ову баријеру могу да прођу само једињења која су веома липофилна или једињења за која постоји механизам активног ранспорта.
- Најчешће коришћена метода у дизајну пролекова је испитивање разлика у природи и концентрације ензима на циљном месту дејства у односу на остатак биоокружења. Ова стратегија се користи за дизајн антитуморских пролекова јер се зна да туморско ткиво садржи више концентрације фосфатаза и пептидаза у односу на нормално ткиво.

Специфичност дејства

Диетилстилбестрол дифосфат (фосфестрол) пролек диетилстилбестрола (агониста естрогена) се користи у терапији карцинома простате, али због мале концентрације ензима на циљном месту дејства, његова ефикасност је ограничена.



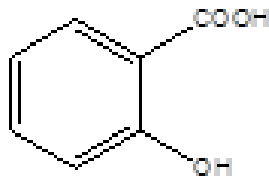
диетилстилбестрол дифосфат (пролек)

диетилстилбестрол

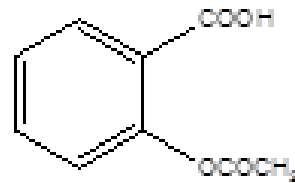
Смањење нежељених ефеката

- Пролекови могу да се користе у циљу смањења нежељених ефеката лекова.

Салицилна киселина да изазове гастричну иритацију и крварењае. Ацетиловањем фенолне групе салицилне киселине врши се њена конверзија у пролек ацетилсалицилну киселину која се боље апсорбује и у мањој мери иритира желудац. Након апсорпције из ГИТ-а ацетилсалицилна киселина се преводи до салицилне киселине посредовањем естераза. На овај начин се смањује количина салицилне киселине која долази у контакт са желудачном слузницом.



салицилна киселина



ацетилсалицилна киселина

Унапређење терапијске примене

- Органолептичке особине (попут мириса и укуса) су битни аспекти за администрацију лекова. Лекове који имају опоре мирисе, непријатне укусе и лекове који изазивају бол приликом инјектовања често избегавају пацијенти, нарочито деца.
- Примена пролекова са носачем може да ублажи неке од наведених проблема.
- Палмитинска и друге масне киселине са дугим низом се често користе као носачи јер формирају пролекове са подношљивијим укусом.

Унапређење терапијске примене

- Клиндамицин (антибиотик) има веома горак укус који га чини неприкладним за примену код деце, поред тога приликом инјектовања изазива бол. Ове особине се могу изменити уколико се примењују у облику пролекова са носачем. Клиндамицин-2-палмитат нема горак укус, док клиндамицин-2-фосфат изазива мањи бол приликом инјектовања. На овај начин је унапређена терапијска примена у смислу њене прихватљивости.
- Формулисањем клиндамицина у облику пролека коришћењем масних киселина као носача, настају естри који смањују хидрофилност, а повећавају липофилност чиме је промењена и биорасположивост лека.

