



# Lipofilnost učinkovin, spreminjanje lipofilnosti Transport učinkovin kot $f(\log P)$

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

25. oktober 2012



# Absorpcija/porazdelitev

Lipidni dvosloj

Majhne, lipofilne molekule  
(sečnina, voda, plini,  
ksenobiotiki)



Pasivna difuzija

**NEPOLARNE  
SPOJINE!**

Velike, hidrofilne molekule  
(ioni, proteini, ogljikovi  
hidrati, polarni  
ksenobiotiki)



Ni pasivne difuzije

Facilitirana difuzija  
Aktivni transport



# Polarne/nepolarne spojine

## Polarne (hidrofilne) spojine

- dobra topnost v vodnem mediju
- Interakcija z makromolekulami
- slabo prehajanje membran (permeabilnost)
- slaba absorpcija skozi sluznico GIT
- hitro izločanje

## Nepolarne (lipofilne) spojine

- slaba topnost v vodnem mediju
- dobro prehajanje membran (permeabilnost)
- zadrževanje na mestu delovanja
- toksičnost: zadrževanje v telesu, velik volumen distribucije, obsežen metabolizem

Za optimalno absorpcijo potrebujemo oboje – učinkovina polarna in nepolarna hkrati!





# Polarne/nepolarne spojine

- Kako kvantificirati lipofilnost/  
hidrofobnost oz. polarnost/hidrofilnost?

Dipolni moment ( $\mu$ )

Polarna površina (PSA)

Porazdelitveni koeficient (P)!



# Dipolni moment

- $\mu = Q \times d$  [C x m, D = Debye]

$$\mu = 2,91 \text{ D}$$

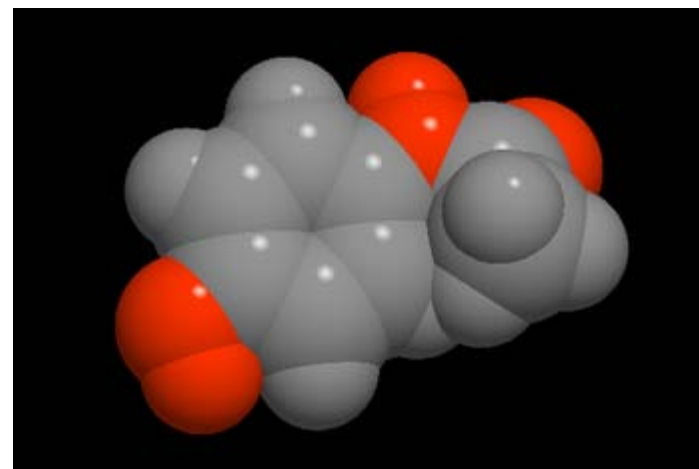
$$\mu = 2,88 \text{ D}$$



# Polarna površina

= PSA (Polar Surface Area)

- Površina vseh heteroatomov
- $>140 \text{ \AA}^2$  – slaba permeabilnost,  $>60 \text{ \AA}^2$  – slab prehod skozi hematoencefalno bariero
- Primer paracetamol





# Porazdelitveni koeficient (P)

Za nemešajočo se organsko in vodno fazo velja:

$$P = C_o/C_v$$

- $C_o$  = koncentracija topljenca v organski fazi
- $C_v$  = koncentracija topljenca v vodni fazi
- P je konstanta pri določenem tlaku, temperaturi, ionski moči in pH vodne faze



# Porazdelitveni koeficient (P)

## Biološka membrana

- fosfolipidi
- holesterol
- proteini

## Biološko membrano modeliramo: *n*-oktanol/voda

- najbližje povprečnim lipofilno-hidrofilnim razmeram v telesu
- rutinsko določamo porazdelitvene koeficiente v sistemu *n*-oktanola in vode
  
- Kako izmeriti/določiti P?





# Merjenje P (LogP)

- “shake-flask” metoda
- HPLC – iz  $t_r$
- Računske metode (logP)

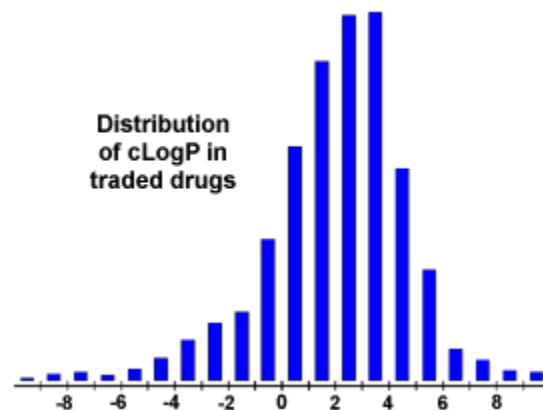




# Merjenje – računanje logP

Zakaj sploh merjenje/računanje logP?

- Porazdelitev >3000 učinkovin na trgu po logP



**logP 2-3(4) optimalen za pasivno difuzijo skozi membrano!**



# Merjenje – računanje logP

Zakaj sploh merjenje/računanje logP?

- Napoved topnosti
- Napoved porazdelitvenih/transportnih lastnosti spojin
- Napoved toksičnosti
- Napoved farmakodinamskega delovanja  
= “Drug-like” lastnosti, lastnosti intrinzične učinkovinam



# Povezava s pKa

V telesu (vodnem okolju) ravnotežje:

Učinkovina



Ionizirana učinkovina

Prehajanje  
membran

FD učinek

$(1-\alpha)$  – delež  
nedisociirane oblike

$\alpha$  – delež  
disociirane oblike

Navidezni porazdelitveni koeficient

$$P_{nav} = D = (1-\alpha)P$$

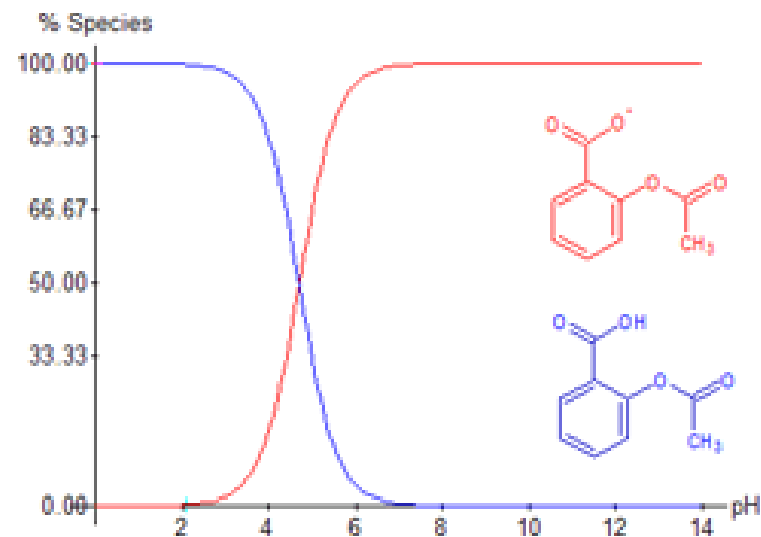
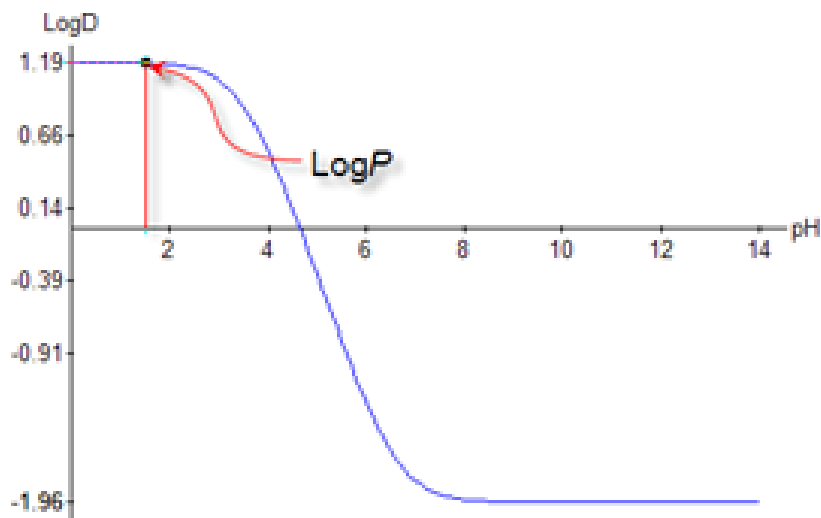
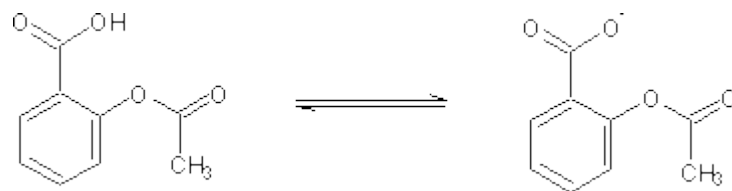
1-a direktno odvisen od pKa učinkovin!

**Kakšen naj bo optimalen pKa?**



# Povezava s pKa

Obnašanje šibke kisline/baze,  
acetilsalicilna kislina:





# Transport učinkovin – funkcija logP

- Pasivna difuzija – Fickov zakon:

$$\frac{dQ}{dT} = \frac{K \times A \times (C2 - C1)}{d}$$

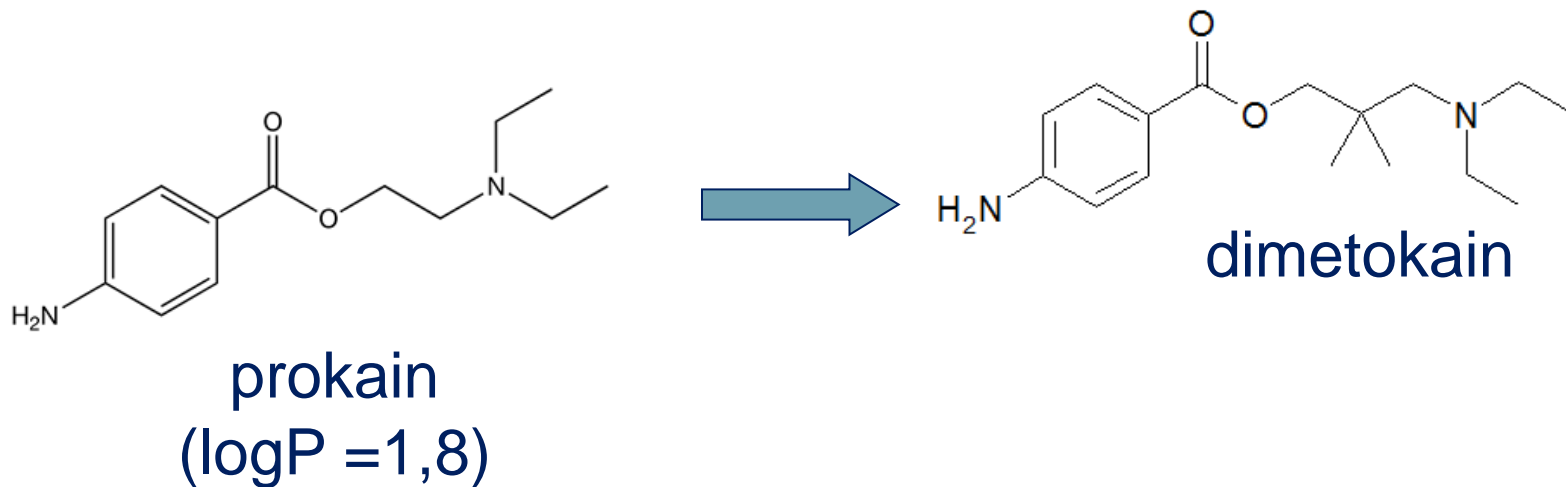
- $dQ/dt$  – hitrost difuzije
- $K$  – konstanta difuzije
- $A$  – površina membrane
- $(C2-C1)$  – koncentracijski gradient
- $d$  – debelina membrane



# Optimizacija absorpcije/porazdelitve

## Optimizacija logP

- Spreminjamo lipofilen/hidrofilen karakter
- Primer: lokalni anestetiki



tetrakain  
(logP = 3,1)



# Optimizacija absorpcije/porazdelitve

## Optimizacija logP

- Barbiturati

barbital

$P = 0,7$   
 $\%A = 12$

fenobarbital

$P = 4,8$   
 $\%A = 20$

pentobarbital

$P = 28$   
 $\%A = 30$

heksetal

$P > 100$   
 $\%A = 44$

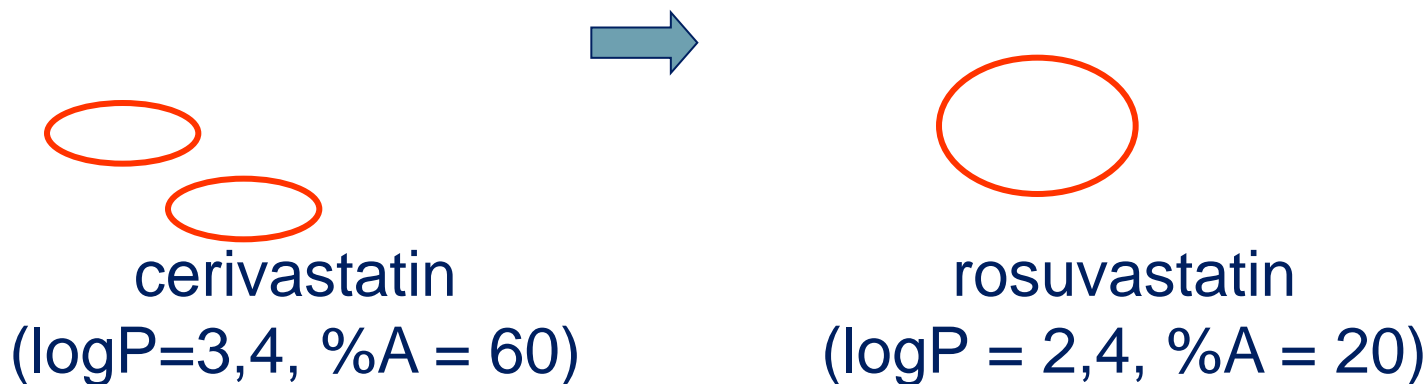




# Optimizacija absorpcije/porazdelitve

## Optimizacija logP

- Večja tkivna selektivnost - zmanjšanje stranskih učinkov





# Optimizacija absorpcije/porazdelitve

## Optimizacija pKa

- zanamivir – biološka uporabnost 2%  
( $\log P = -3$ , pKa gvanidin = 13,6)
- oseltamivir – biološka uporabnost 75%  
( $\log P = 1$ , pKa amoniak = 9,3)



## Literatura predavanj

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6  
izdaja:

- 9. poglavje

G. L. Patrick: An introduction to medicinal  
chemistry, Oxford University press, 4. izdaja,  
2005:

- 14 poglavje