

Koncept predzdravila, ciljana dostava

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

13. november 2012

(L)ADME(T)

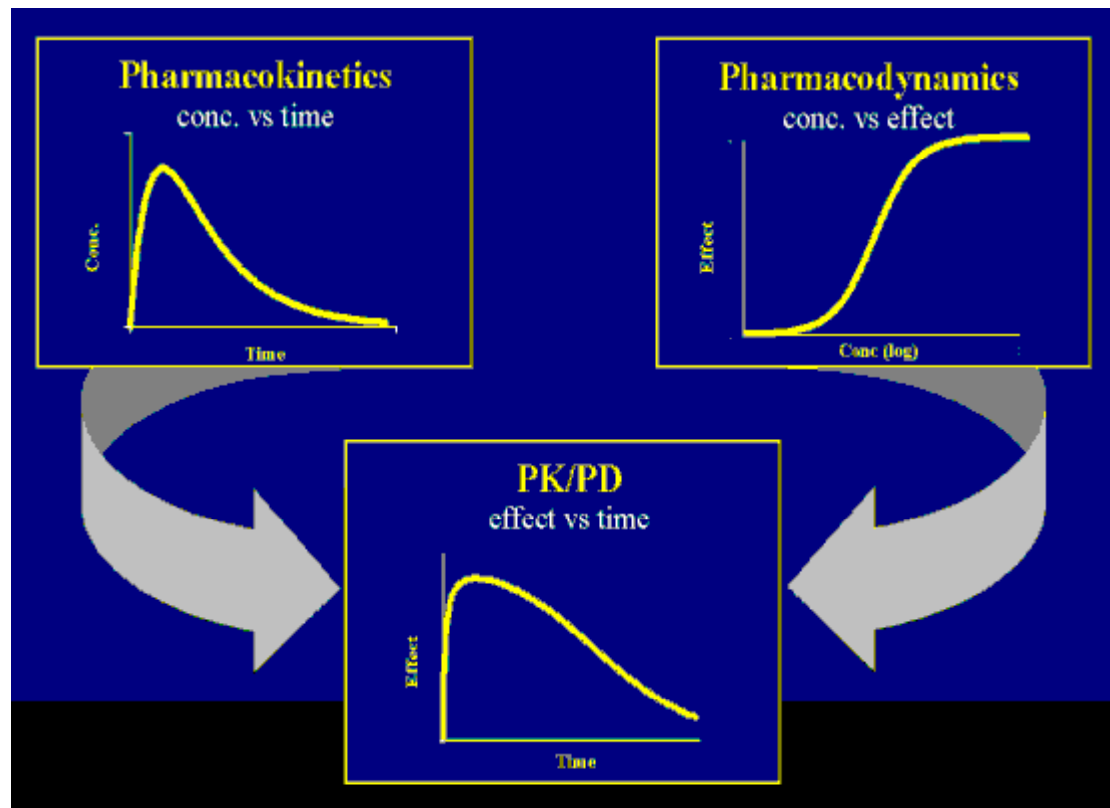
Kaj se zgodi z učinkovino po aplikaciji?

- Sproščanje (**L**iberation)
- Absorpcija (**A**bsorption)
- Porazdelitev (**D**istribution)
- Metabolizem (**M**etabolism)
- Izločanje (**E**xcretion)

= LADME sistem

(L)ADME(T)

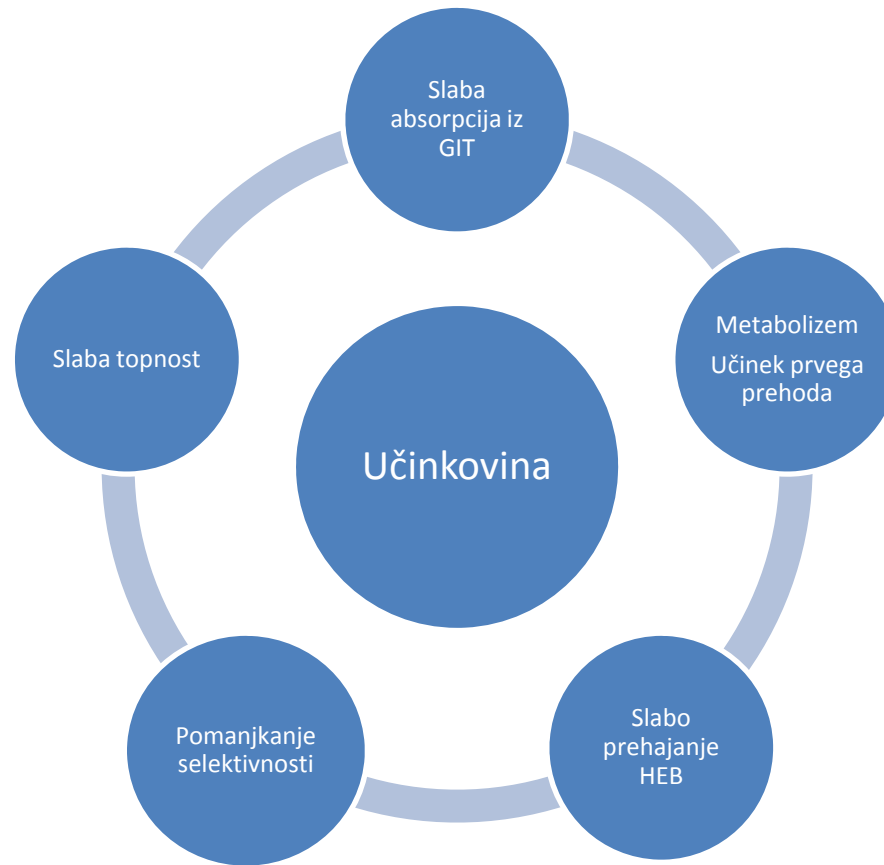
- Farmakokinetika/farmakodinamika



(L)ADME(T)

- Ključno vprašanje farmakokinetike – ali lahko spojina prispe do vezavnega mesta v zadostni koncentraciji?
- Še tako učinkovite spojine *in vitro* so lahko popolnoma neučinkovite *in vivo*
- Velja (predvsem) za peroralno uporabne učinkovine
- Kaj je lahko razlog za slabe FK lastnosti?

Dejavniki slabih FK lastnosti



Modifikacije

- Parenteralna uporaba
- Tehnološki pristopi/formulacija
- Kemijska modifikacija
 - Nova učinkovina
 - Predzdravila!

Pravilo Lipinskega = pravilo petic



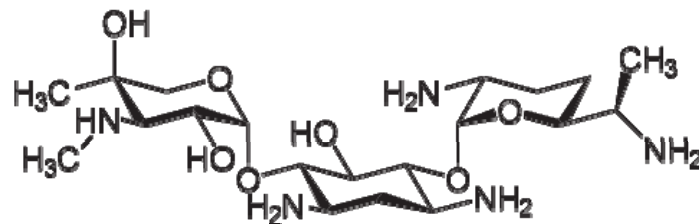
Peroralno uporabne učinkovine kažejo ravnotežje med hidrofiliimi/lipofilnimi lastnostmi

- **MW < 500**
 - **log P < 5**
 - **ne več kot 5 DVV**
 - **ne več kot 10 AVV**
 - **(ne več kot 5 obročev)**
-
- Ni brez izjem! – molekule pod MW = 200, nukleinske kisline, aminokisline, ogljikovi hidrati in določene učinkovine se prenašajo s posebnimi prenašalci

Pravilo Lipinskega = pravilo 5-ic

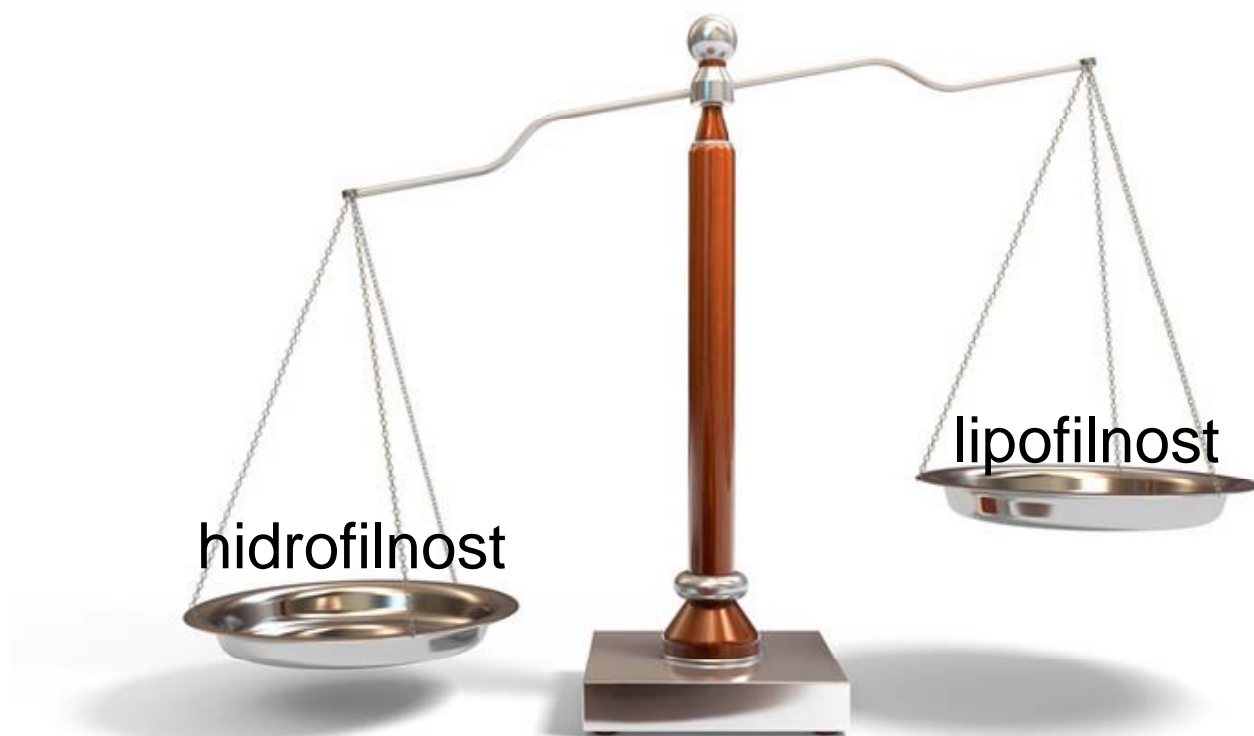
Ali deluje?

- Gentamicin (DVV!) – ni per os



- Rosuvastatin ($\log P = 2,4$, $\log P' \sim -2!$) – 20% BU per os
- Paracetamol ($\log P = 0,4$) – 100% BU per os

Dvojnost zdravilnih učinkovin



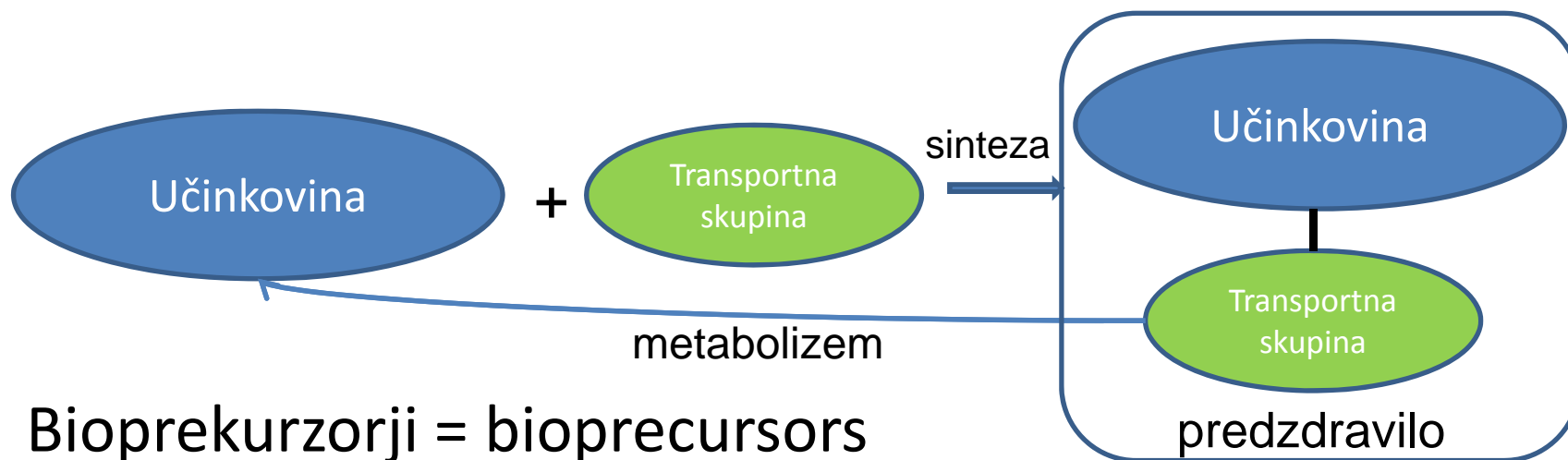
Oboje obenem?

Trojanski konj?

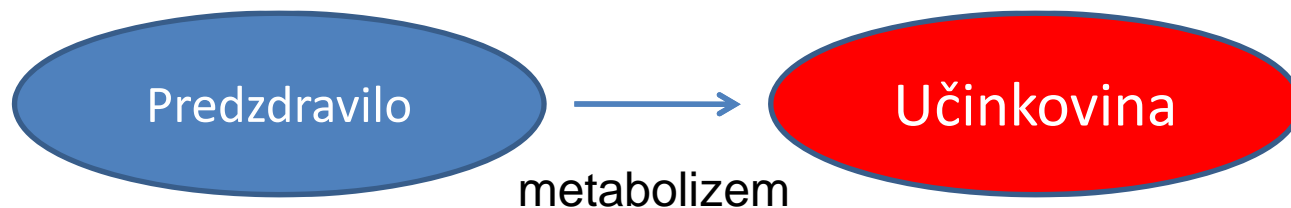


Oblikovanje predzdravil

- Predzdravila s pripajanjem transportnih skupin = carrier prodrugs



- Bioprekurzorji = bioprecursors

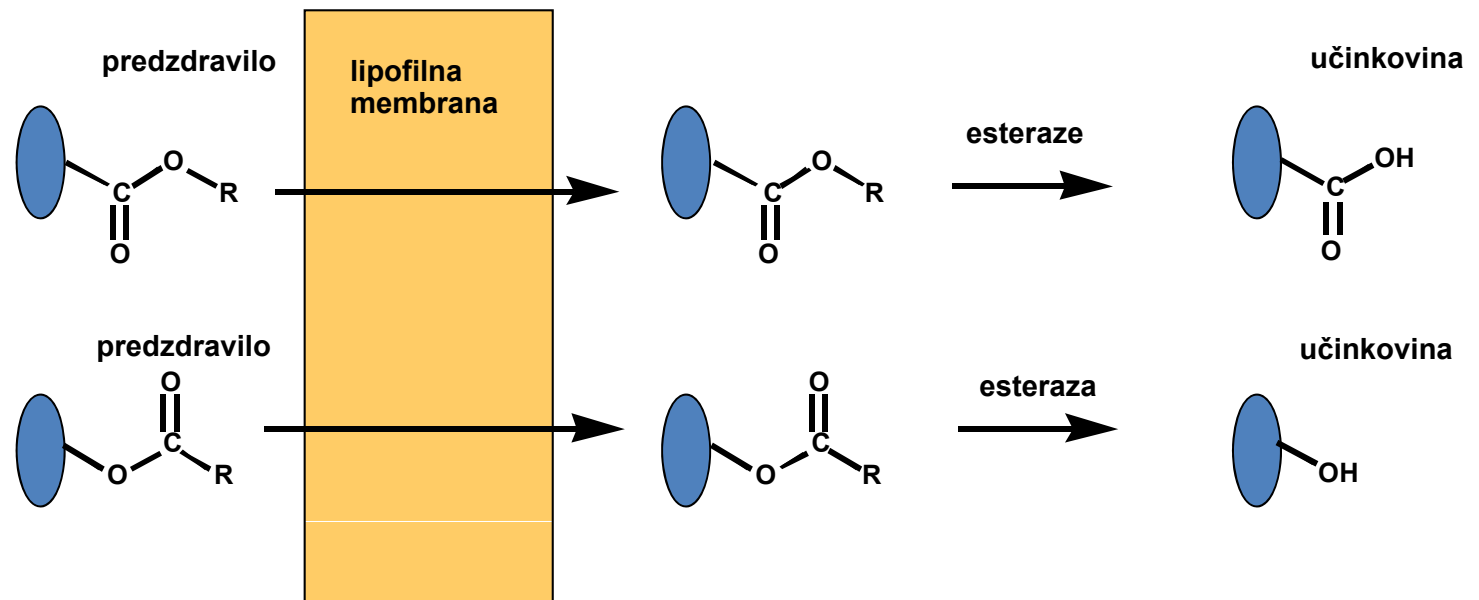


Predzdravila s pripajanjem transportnih skupin (TS)

- Izbira primerne skupine za kemijsko modifikacijo
- Kovalentna vezava transportne skupine
- Predzdravilo neučinkovito
- *In vivo* metabolizem, hitra pretvorba
- Netoksičen ostanek transportne skupine

Pripajanje TS na -COOH

- Estri – povečanje lipofilnosti

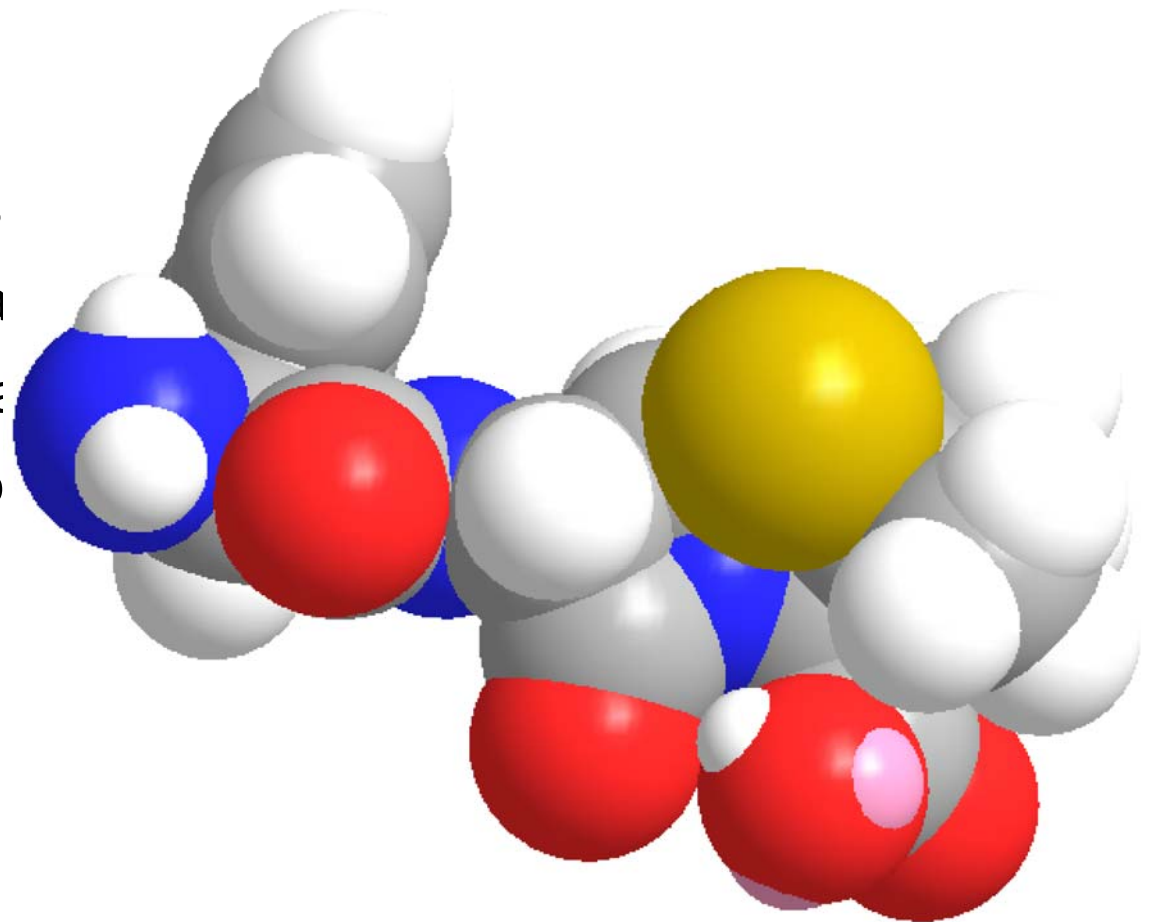


Pripajanje TS na -COOH

- ampicilin → pivampicilin, bakampicilin

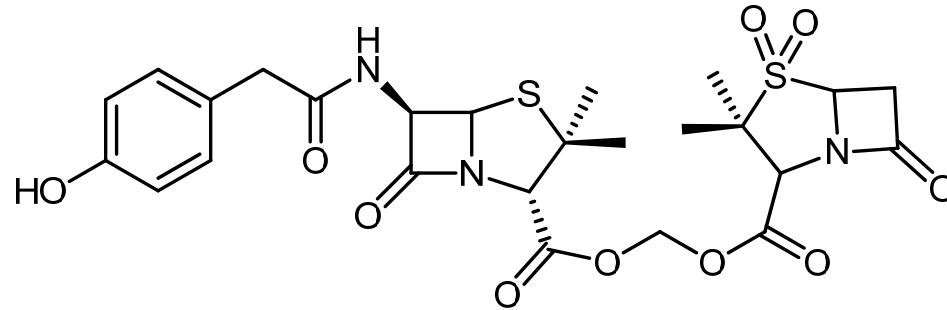
Prednosti:

- Ampicilin – BU = 40%
- Popolna absorpcija (98%)
- Ampicilin – 2 g/dan, ba
- Hiter metabolizem do 30 min
- Bakampicilin - popolno
- Črevesna flora!



Dvojno predzdravilo – “Mutual prodrug”

- Ampicilin – sulbaktam = sultamicilin



Pripajanje TS na -OH

- Aciklovir → valaciklovir

Prednosti:

- izboljšana absorpcija (20-55 %)
- Hiter metabolizem do aciklovirja (prvi prehod)
- Valin netoksičen

Pripajanje TS na -OH

Spreminjanje (povečanje) vodotopnosti

- Primer: sukcinatni ester kloramfenikola
- Večja topnost, večja konc. v IV odmerku, daljši dozirni intervali

Pripajanje TS na $-\text{NH}_2$

- loratadin

Pripajanje TS na $-NH_2$

- GABA → progabid
- Dvojna modifikacija: $-COOH$, $-NH_2$ (60% BU)

Ciljanje posebnih celic/tkiv s TS

- Pripajanje t.i. transportnih struktur kot naravnih gradnikov (npr. aminokislina, nukleinske baze)
- Povečanje selektivnosti do tarčnih celic

Primer: dietilstilbestrol difosfat

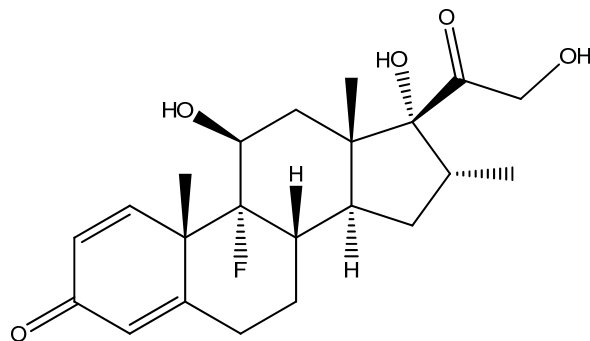
Ciljanje posebnih celic/tkiv s TS

- Sulfasalazin

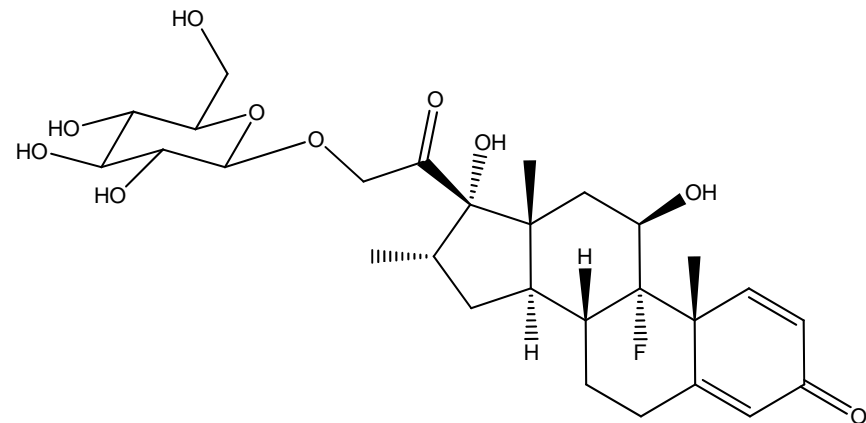
Ciljanje posebnih celic/tkiv s TS

Zaviranje absorpcije

- Deksametazon 21- β -D-glukozid



deksametazon



deksametazon 21- β -D-glukozid

Ciljanje posebnih celic/tkiv s TS

Podaljšano sproščanje – depo oblike

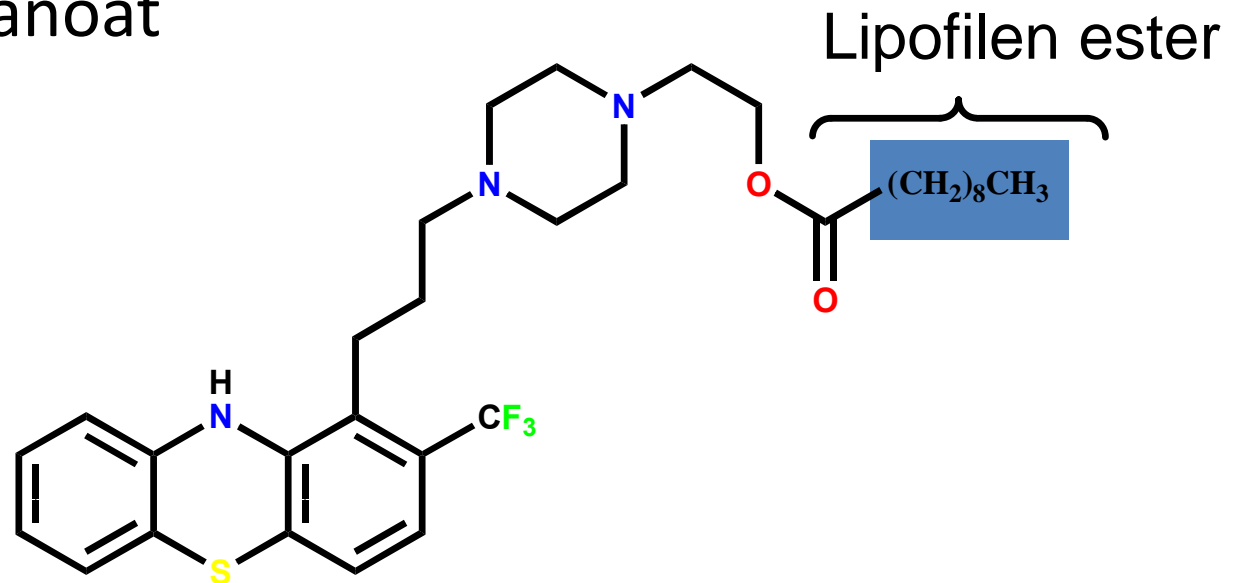
- Flufenazin dekanolat

Prednosti:

- Počasno sproščanje v kri – hitra hidroliza
- Delovanje enega odmerka: 2-3 tedne

Predzdravila

Flufenazin dekanolat



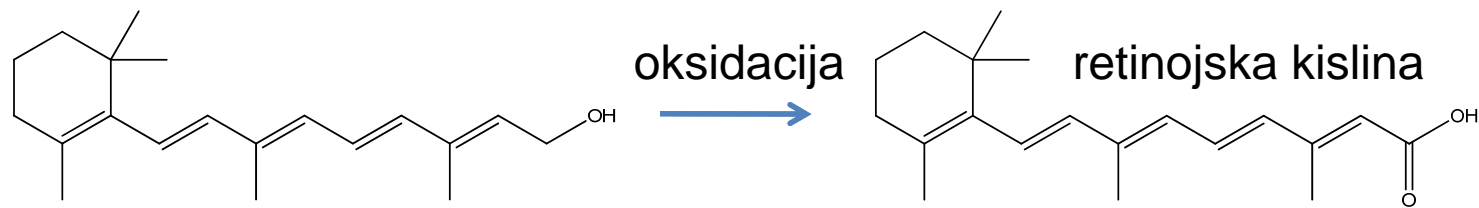
Flufenazin dekanolat

- Intramuskularna injekcija
- Počasno sproščanje v kri – hitra hidroliza
- Delovanje enega odmerka: 2-3 tedne

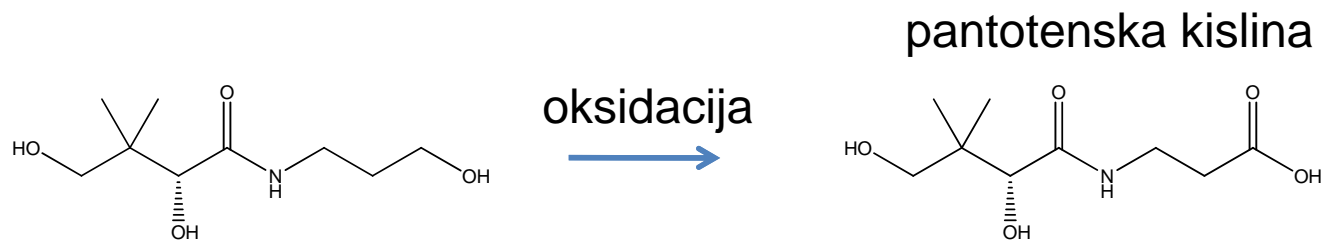
Bioprekurzorji

Naravni bioprekurzorji – oksidativna pretvorba

- Retinol



- Pantenol (provitamin B5)



Bioprekurzorji

- Oksidativna pretvorba – losartan
- Hidroksizin/cetirizin

Bioprekurzorji

Izboljšanje prehoda skozi membrane



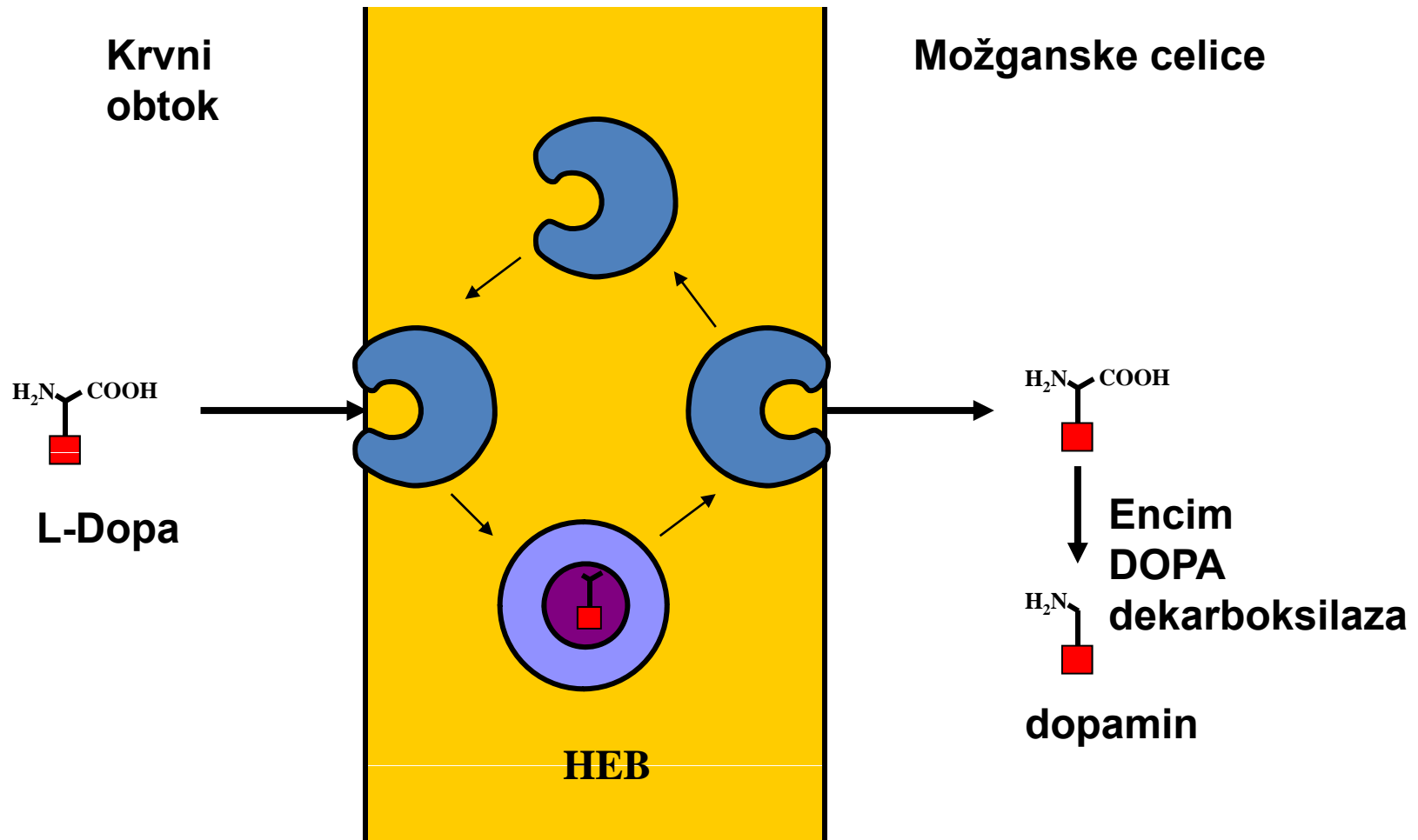
Dopamin

- Terapija Parkinsonove bolezni
- Preveč polaren za prehod membran/HEB

Levodopa

- Predzdravilo, še polarnejša
- ????

Bioprekurzorji



Bioprekurzorji

- DOPA – še vedno polarna; absorpcija skozi GIT slaba!
- DOPA - enamin

Bioprekurzorji

- omeprazol

Literatura predavanj

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

- 11. in 14. poglavje

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 7. Ed. :

- 3. poglavje