

Podstawy projektowania leków wykład 14

Łukasz Berlicki

Korzystne właściwości leków

- ▶ Wysoka aktywność i selektywność
- ▶ Dostępność syntetyczna
- ▶ Brak grup chemicznie reaktywnych
- ▶ Możliwość podawania doustnego
- ▶ Właściwości farmakokinetyczne
- ▶ Metabolizm
- ▶ Drogi usuwania z organizmu
- ▶ Brak efektów ubocznych i toksyczności



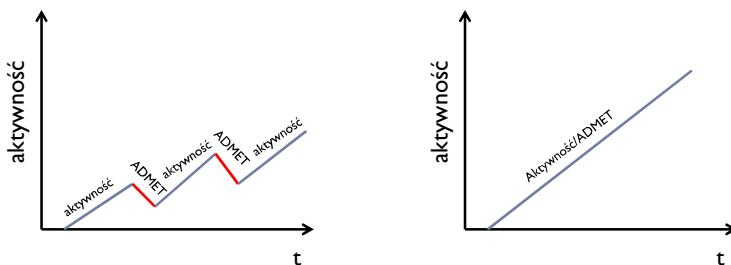
ADME-Tox

- ▶ **A** – *Absorption (Administration)*, sposób podawania i wchłaniania,
- ▶ **D** – *Distribution*, rozprowadzanie leku w organizmie,
- ▶ **M** – *Metabolism*, metabolizm,
- ▶ **E** – *Excretion*, wydzielenie,
- ▶ **Tox** – *Toxicity*, toksyczność.



Projektowanie leków – ADME-Tox

- ▶ Uwzględnienie parametrów ADME-Tox przy projektowaniu leków i w czasie optymalizacji znacząco przyspiesza projekt.



Biodostępność doustna

▶ „Zasada pięciu” zaproponowana przez Chrisa Lipinski:

- ▶ Masa molowa < 500
- ▶ logP < 5
- ▶ Liczba donorów wiązania wodorowego < 5
- ▶ Liczba akceptorów wiązania wodorowego < 10



Chris Lipinski, Pfizer



Większość leków spełnia ‘zasadę pięciu’

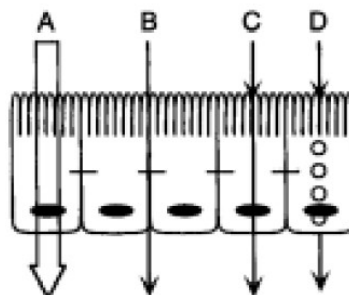
Drug name	MLogP	OH+NH ²	MWT	N+O ²	Alert
Aciclovir ^{a,b}	-0.09	4	225.21	8	0
Alprazolam ^a	4.74	0	308.77	4	0
Aspirin ^a	1.70	1	180.16	4	0
Atenolol ^{a,b}	0.92	4	266.34	5	0
Azithromycin ^b	0.14	5	749.00	14	1
AZT ^a	-4.38	2	267.25	9	0
Benzyl-penicillin ^b	1.82	2	334.40	6	0
Caffeine ^a	0.20	0	194.19	6	0
Candoxatil ^b	3.03	2	515.65	8	0
Captopril ^a	0.64	1	217.29	4	0
Carbamazepine ^a	3.53	2	236.28	3	0
Chloramphenicol ^b	1.23	3	323.14	7	0
Cimetidine ^{a,b}	0.82	3	252.34	6	0
Clonidine ^a	3.47	2	230.10	3	0
Cyclosporine ^a	-0.32	5	1202.64	23	1
Desipramine ^{a,b}	3.64	1	266.39	2	0
Dexamethasone ^b	1.85	3	392.47	5	0
Diazepam ^a	3.36	0	284.75	3	0
Diclofenac ^a	3.99	2	296.15	3	0
Diltiazem-HCl ^a	2.67	0	414.53	6	0
Doxorubicin ^a	-1.33	7	543.53	12	1
Enalapril-maleate ^a	1.64	2	376.46	7	0
Erythromycin ^a	-0.14	5	733.95	14	1
Famotidine ^a	-0.18	8	337.45	9	0
Felodipine ^{a,b}	3.22	1	384.26	5	0
Fluorouracil ^b	-0.63	2	130.08	4	0
Flurbiprofen ^a	3.90	1	244.27	2	0
Furosemide ^a	0.95	4	330.75	7	0
Glycine ^a	-3.44	3	75.07	3	0
Hydrochlorothiazide ^a	-1.08	4	297.74	7	0
Ibuprofen ^a	3.23	1	206.29	2	0
Imipramine ^a	3.88	0	280.42	2	0
Itraconazole ^a	5.53	0	705.65	12	1
Ketacoazole ^a	4.45	0	380.92	1	0
Ketoprofen ^a	3.37	1	254.29	3	0
Labetalol-HCl ^a	2.67	5	328.42	5	0
Lisinopril ^a	1.11	5	405.50	8	0
Mannitol ^b	-2.50	6	182.18	6	0
Methotrexate ^b	1.60	7	454.45	13	1
Metoprolol-tartrate ^{a,b}	1.65	2	267.37	4	0
Nadolol ^a	0.97	4	309.41	5	0
Naloxone ^b	1.53	2	327.38	5	0



Wchłanianie jelitowe i biodostępność

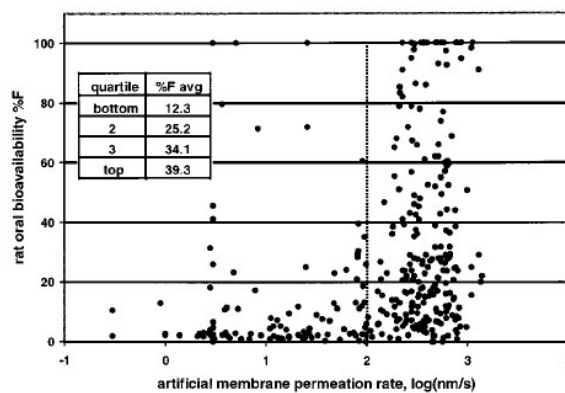
▶ Mechanizmy wchłaniania jelitowego leków

- ▶ A – pasywna dyfuzja przez komórki
- ▶ B – międzykomórkowo
- ▶ C – transport z użyciem nośnika
- ▶ D – transcytoza



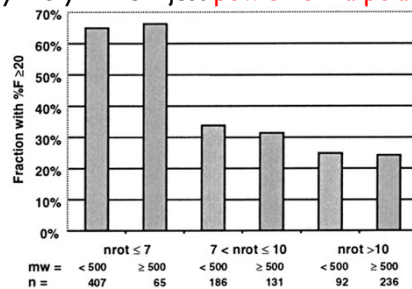
Biodostępność doustna

- ▶ Kluczowym elementem doustnej biodostępności jest przechodzenie związku przez błony komórkowe



Zasady Vebera

- ▶ Badania Veber'a wskazały, że głównym czynnikiem wpływającym na wchłanianie leków jest **liczba wiązań rotacyjnych** a nie masa molowa.
- ▶ Może to być wyjaśnione poprzez efekt entropowy odpowiedniego ułożenia się leku, tak aby prezentować odpowiednio dużą powierzchnię hydrofobową do wejścia do błony komórkowej.
- ▶ Leki sztywniejsze i bardziej zwarte są lepiej absorbowane.
- ▶ Drugim ważnym czynnikiem jest **powierzchnia polarna cząsteczki**.

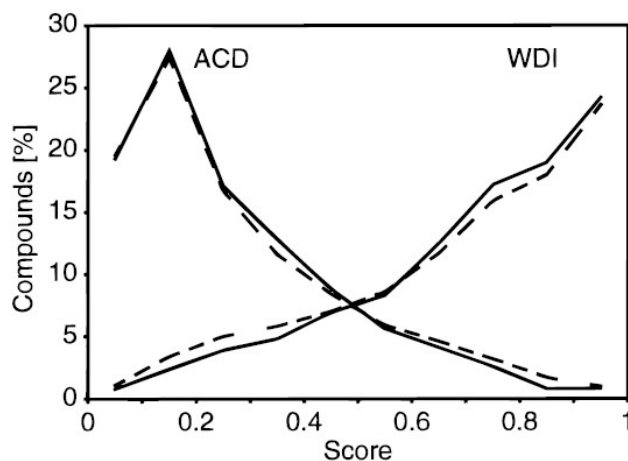


Zasady Vebera

- ▶ Zasady opracowane przez Vebera:
 - ▶ **Liczba wiązań rotacyjnych < 12**
 - ▶ **Pole powierzchni polarnej < 140**
- ▶ Liczba wiązań rotacyjnych koreluje z masą cząsteczkową, dlatego zasady Lipinski'ego sprawdzają się w większości przypadków
- ▶ **Ogólny wniosek:** określenie prostych zasad definiujących zachowanie cząsteczki w żywym organizmie jest niemożliwe.

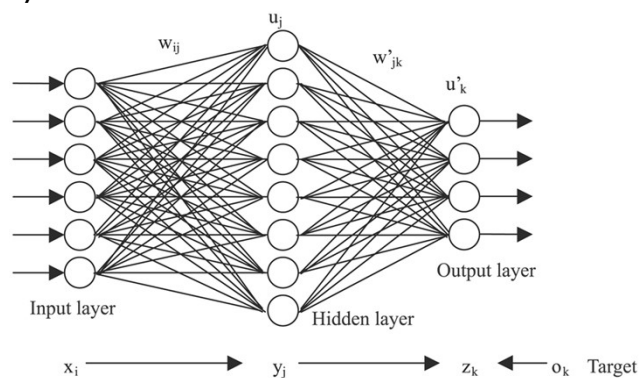
Sieć neuronowa dla rozpoznawania leków

- ▶ DrugScore opracowane przez H. Kubinyi



Sieci neuronowe

- ▶ Sieci neuronowe pozwalają na ocenę danych wejściowych, które trudno zanalizować innymi metodami.
- ▶ Sieć neuronowa musi być wytrenowana na zestawie danych testowych.



DrugScore

- ▶ Zdecydowana większość leków spełnia warunek DrugScore > 0.5

name	score	name	score
ranitidine	0.78	lovastatin	0.89
enalapril	0.82	cimetidine	0.72
fluoxetine	0.53	omeprazole	0.85
aciclovir	0.64	cefaclor	0.67
simvastatin	0.80	ceftriaxone	0.97
co-amoxiclav		estrogenes	
amoxicillin	0.80	estrone	0.62
clavulanic acid	0.68	equilin	0.73
diclofenac	0.40	cyclosporin	0.84
ciprofloxacin	0.93	beclometasone	0.82
nifedipine	0.76	famotidine	0.65
captopril	0.82	salbutamol	0.93
diltiazem	0.80	sertraline	0.65
Aspiryna	0.3		



Proleki

- ▶ **Prolek** - prekursor leku, substancja nieaktywna lub słabo aktywna biologicznie, która po przemianach metabolicznych *in vivo* przekształca się w produkty o działaniu farmakologicznym.



Przyczyny zastosowania proleków

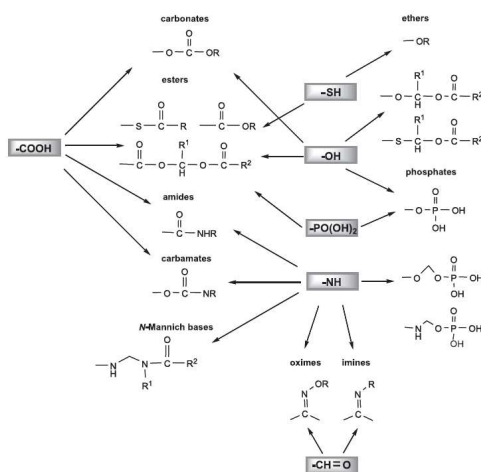
- ▶ Brak biodostępności (podawanie doustne)
 - ▶ Nie przekracza bariery krew-mózg (BBB)
 - ▶ Nieodpowiednie właściwości (rozpuszczalność, smak)
 - ▶ Brak stabilności chemicznej
 - ▶ Brak odpowiedniej specyficzności w stosunku do organów lub komórek
-
- ▶

Przyczyny zastosowanie proleków

- ▶ **Farmaceutyczne:** rozpuszczalność, stabilność, właściwości organoleptyczne, podrażnienia/ból przy podawaniu.
 - ▶ **Farmakokinetyczne:** wchłanianie, wczesny metabolizm, czas działania, selektywność względem organów lub komórek
 - ▶ **Farmokodynamiczne:** toksyczność, indeks terapeutyczny,
-
- ▶

Proleki – modyfikacje chemiczne

- ▶ Synteza proleków polega na odpowiedniej chemicznej modyfikacji wybranych grup funkcyjnych i utworzenie wiązania, które może być hydrolizowane *in vivo*.

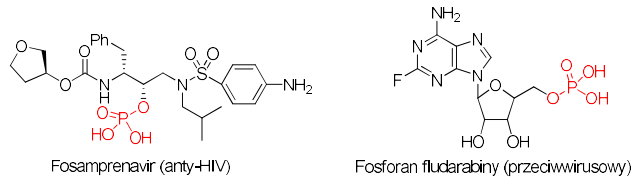


Typy proleków

- ▶ **Typ I – metabolizowany wewnątrzkomórkowo:**
 - ▶ Typ IA – proleki metabolizowane w ich celu komórkowym (n.p.: acyklowir, cyklofosfamid, 5-fluorouracyl, L-DOPA),
 - ▶ Type IB – proleki metabolizowane przez tkanki metabolizujące (w szczególności wątroba), (n.p.: karbamazepina, kaptopril),
- ▶ **Typ II – metabolizowany zewnątrzkomórkowo:**
 - ▶ Typ IIA – wewnątrz układu trawiennego (n.p.: loperamide oxide, sulfasalazine),
 - ▶ Typ IIB – w układzie krążenia (n.p.: aspiryna, bambuterol),
 - ▶ Typ IIC – w pobliżu celu komórkowego.

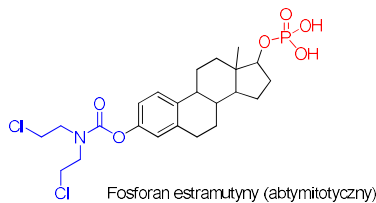
Estry fosforanowe

- ▶ Estry fosforanowe są hydrolizowane przez fosfatazy uwalniając lek.
- ▶ Modyfikacje estrem fosforanowym pozwala na zmniejszenie lipofilowości i zwiększenie rozpuszczalności



Fosamprenawir (anty-HIV)

Fosforan fludarabiny (przeciw wirusowy)

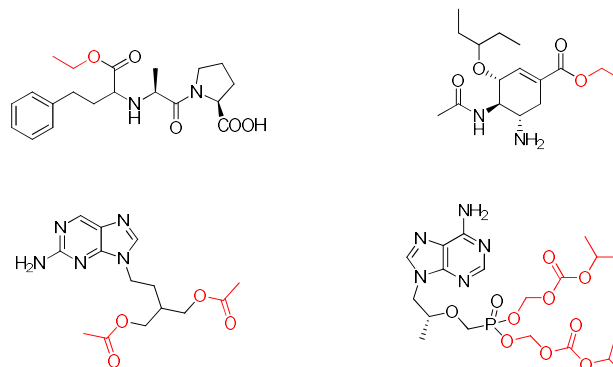


Fosforan estramutyiny (abtymitotyczny)



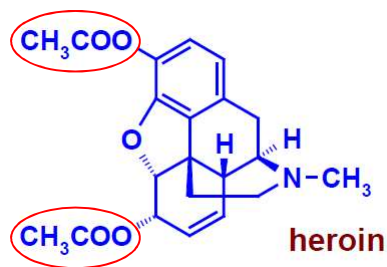
Estry karboksylowe

- ▶ Tworzenie estrów karboksylowych zwiększa lipofilowość związków.
- ▶ Estry mogą być otrzymywane z kwasów, alkoholi, ale także łączone linkerem z grupami fosforanowymi/fosfonowymi



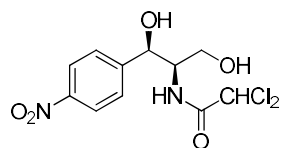
Bariera krew-mózg

- ▶ Wysoka aktywność heroiny związana jest z jej łatwym przejściem bariery krew-mózg
- ▶ W mózgu jest hydrolizowana do morfiny (usuwane są grupy hydroksylowe)

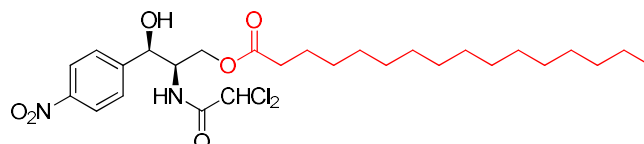


Smak

- ▶ Stosowanie proleków może także polepszać właściwości organoleptyczne



Chloramfenikol (bardzo gorzki)



Prolek (bez smaku)

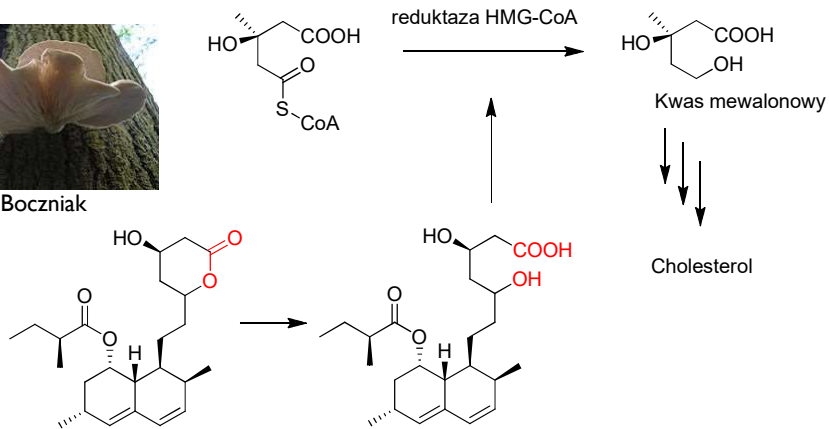


Laktony

- ▶ Lewostatyna jest prolekiem z układem laktonowym

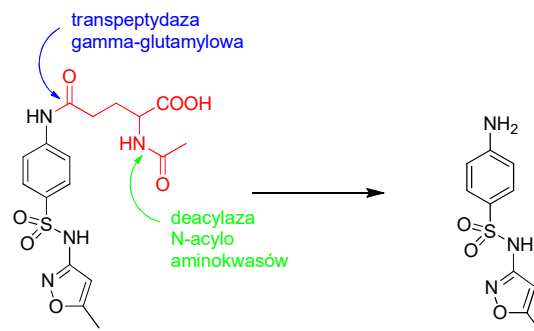


Bocznik



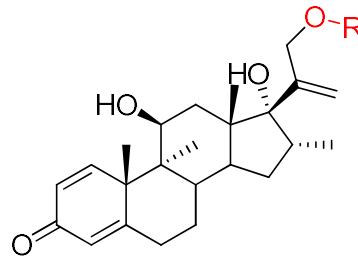
Uwalnianie specyficzne

- ▶ Transpeptydaza gamma-glutamylowa i deacylaza N-acyloaminokwasów są enzymami, których wysokie stężenie jest obecne w nerkach
- ▶ Aktywny składnik proleku jest uwalniany w nerkach



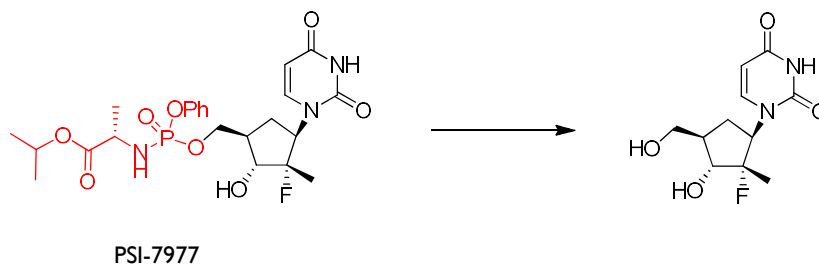
Uwalnianie specyficzne

- ▶ **R = H**, deksametazon, wchłaniany w żołądku.
- ▶ **R = glukoza**, glikozyd deksametazonu, rozkładany przez mikroflorę jelita grubego. Lek na nieswoiste zapalenie jelita (np. w chorobie Leśniowskiego-Crohna).



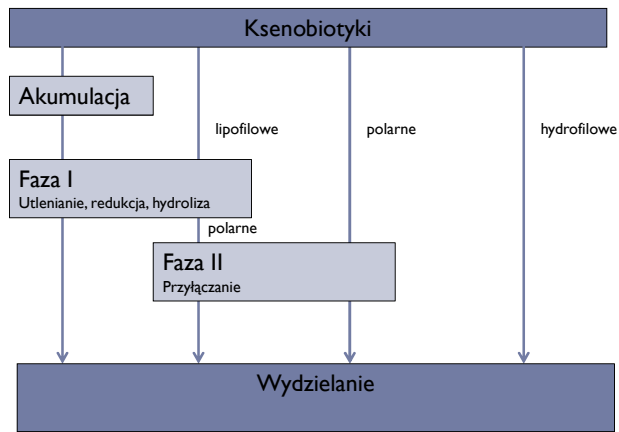
Prolek

- ▶ Gilead Sciences zapłaciło **12 mld USD** za firmę Pharmasset (82 pracowników).
- ▶ Pharmasset ma związek PSI-7977 w trzeciej fazie klinicznej, jako lek doustny na WZW C.

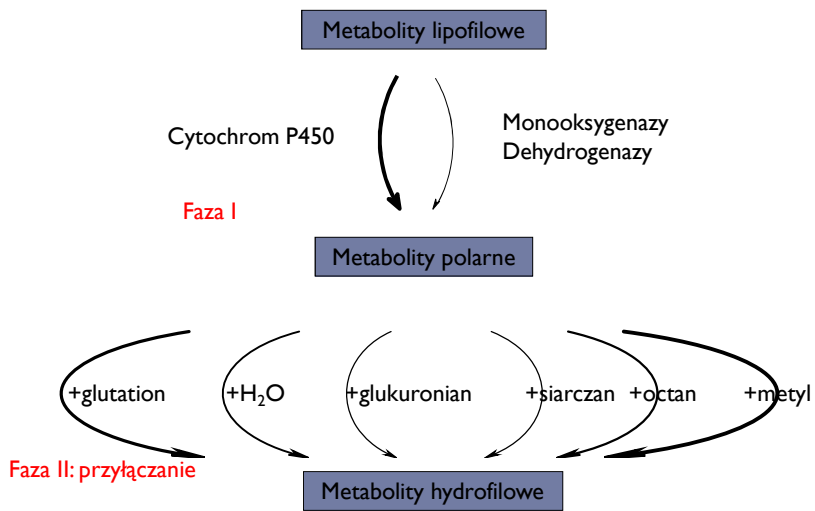


Metabolizm

- ▶ Metabolizm ksenobiotyku silnie zależy od jego struktury



Metabolizm



Metody oceny metabolizmu

- ▶ **Wiązanie się do cytochromu**
 - ▶ dokowanie
 - ▶ farmakofory
- ▶ **Reaktywność ligandów**
 - ▶ Metody mechaniki kwantowej
- ▶ **Zastosowanie metod sztucznej inteligencji**
 - ▶ Systemy ekspertowe
 - ▶ Ocena empiryczna



Systemy ekspertowe

- ▶ **System ekspertowy** – program komputerowy, który naśladuje proces podejmowania decyzji przez człowieka (eksperta).
- ▶ Systemy ekspertowe działają na podstawie analizy bazy danych zawierających określoną wiedzę. Na podstawie danych określają zbiór zasad, którymi kierują się przy tworzeniu odpowiedzi na zadane pytania.

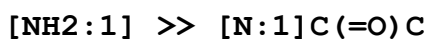
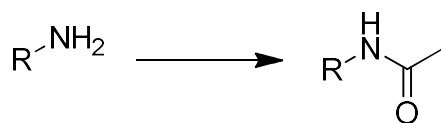


Systemy ekspertowe

- ▶ Systemy ekspertowe dobrze oceniają możliwe drogi metabolizmu ksenobiotyków.
- ▶ Na podstawie bazy danych znanych związków chemicznych i ich metabolitów są określane reguły, które wskazują możliwe reaktywności określonych fragmentów cząsteczek.
- ▶ Przykłady systemów ekspertowych:
 - ▶ Meteor
 - ▶ Organ

Przykłady

- ▶ Zasada dla N-acetylacji:

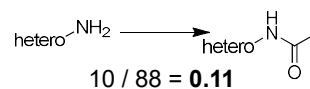
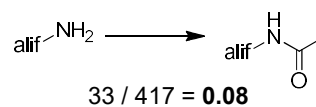
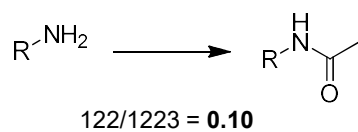
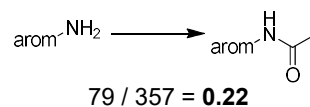


- ▶ Zbiór treningowy **7307** reakcji:
Wszystkie metabolity spełniające pytanie 1223
Metabolity reagujące według wzoru
prawdopodobieństwo

$$\frac{122}{1223} = 0.10$$

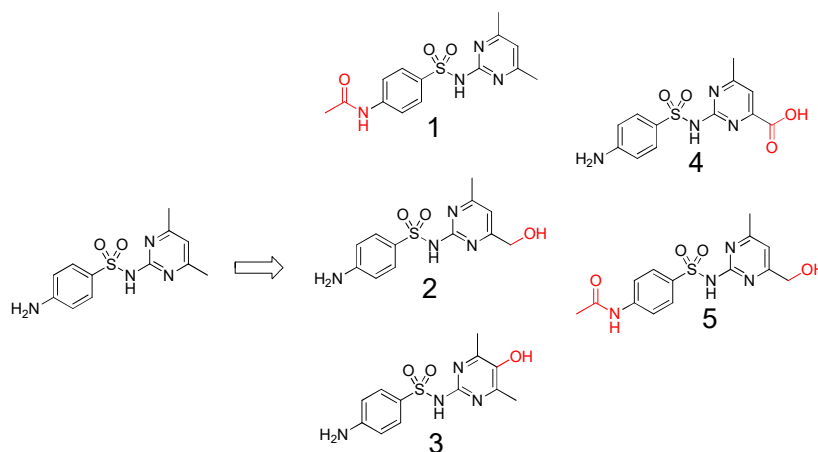
Przykłady

- ▶ Dla danej reakcji można stworzyć wiele zasad określających bardziej szczegółowe warunki.



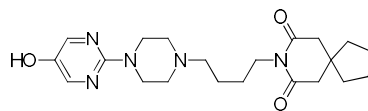
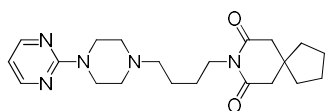
Przykłady

- ▶ Ocena sulfadimidyny

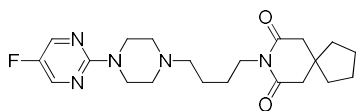


Przykład

- ▶ Ocena produktów metabolizmu może służyć do projektowania analogów o zwiększonej stabilności metabolicznej.



Przewidywany produkt metabolizmu



Związek o zwiększonej stabilności



Podsumowanie

- ▶ Analiza właściwości ADME jest stosunkowo skomplikowana i w znaczącym stopniu przybliżona.
- ▶ Skuteczna analiza ADME-Tox pozwala na efektywne projektowanie nowych leków.

