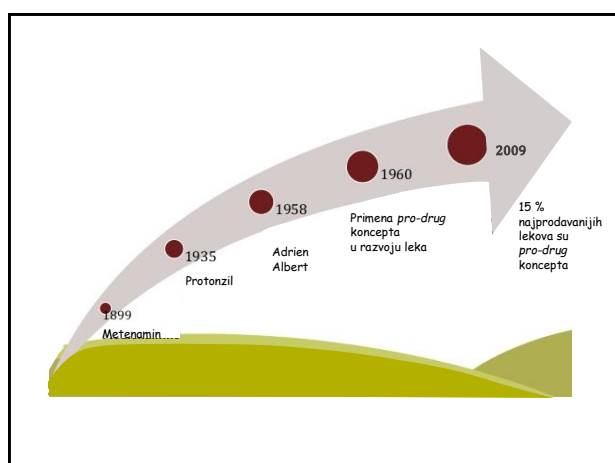


PRODRUG (PROLEK, PREDLEK)

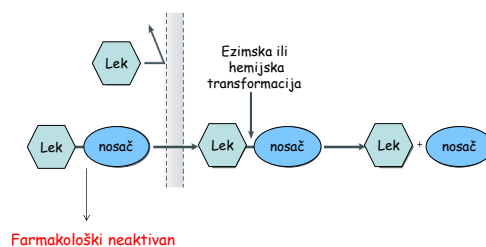
Uvod

- farmakološki odgovor leka nastaje vezivanjem leka za ciljno mesto
- na putu do ciljnog mesta lek mora da prođe barijere (biološke membrane)
- ove barijere se mogu prevazići hemijskim promenama leka koji će nakon reakcija biotransformacije da oslobode polazno jedinjenje (vezuje za receptor i daje farmakološki odgovor)
- Albert (1958 god) promovisao koncept „latentni lek“: hemijska modifikacija biološki aktivnog jedinjenja pri čemu nastaje novi hemijski entitet *pro-drug*

Trenutno se oko 10 % lekova odobrenih širom sveta mogu klasifikovati kao *pro-drug*

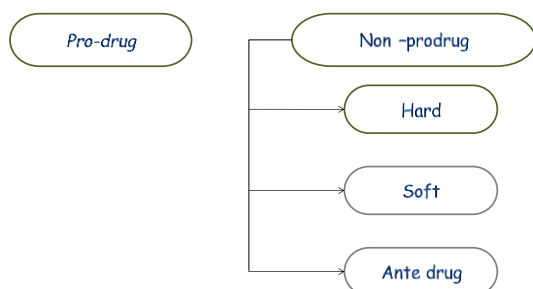


Pro-drug -farmakološki neaktivno jedinjenje koje se reakcijama biotransformacije u organizmu konvertuje u aktivan oblik (lek).



Termini

Pro-drug -farmakološki neaktivno jedinjenje koje se reakcijama biotransformacije u organizmu konvertuje u aktivan oblik (lek).



Dizajn *pro-drug*-a ima za cilj da se:

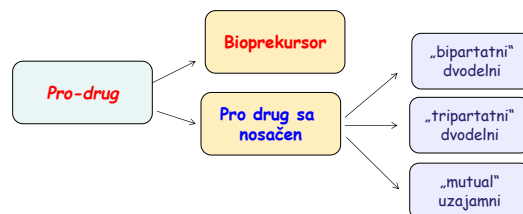
- poveća apsorpcija leka (A)
- promeni biodistribucija (D)
- modifikuje metabolizam (M)
- poboljša eliminacija/izlučivanje (E)
- smanji toksičnost (T)
- smanji presistenski metabolizam leka
- povećan stabilnost leka u *in vitro* i *in vivo* uslovima
- modifikuje rastvorljivost leka
- obezbedi kontrolisano i produženo oslobađanje aktivnog oblika (depo efekat)
- maskiraju neodgovarajuće organoleptičke osobine leka

Idealan *pro-drug*

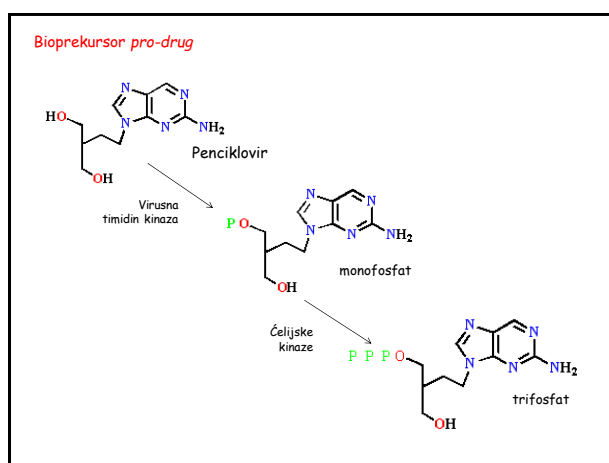
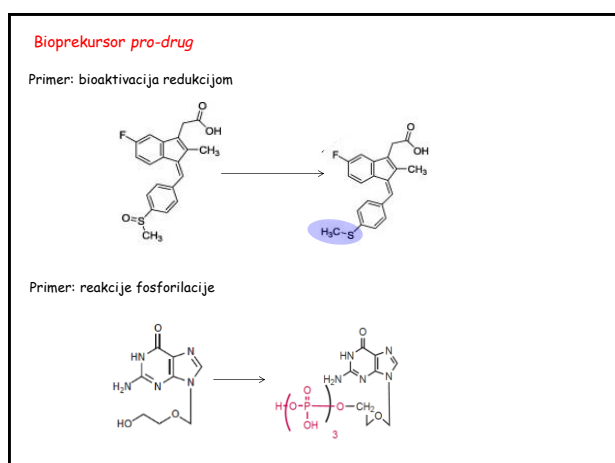
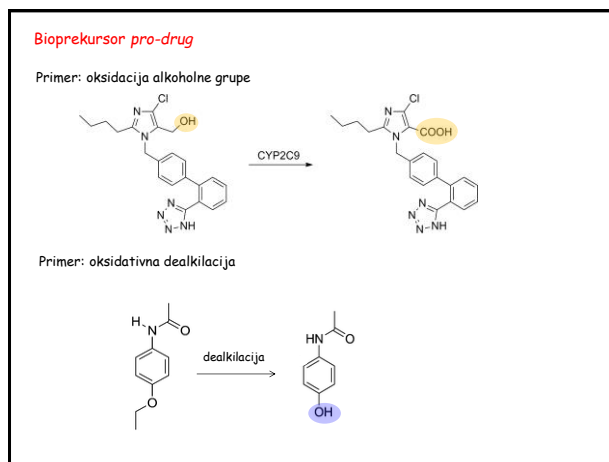
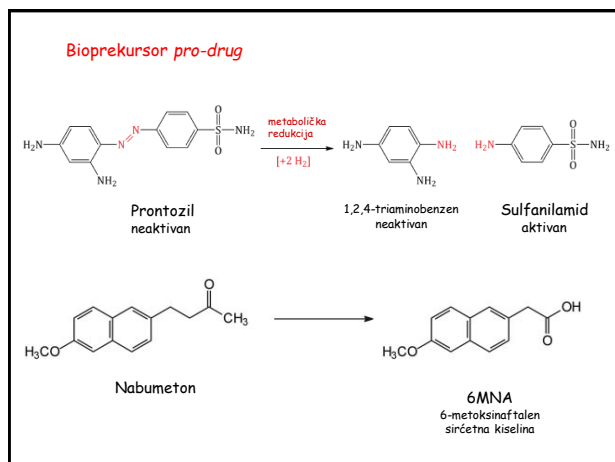
- treba da bude manje toksičan od leka,
- treba da bude neaktivan ili znatno manje aktivan od polaznog jedinjenja,
- veza *pro-drug* -nosač treba da bude dovoljno stabilna da ne dođe do hidrolize pre resorpcije *pro drug*-a,
- brzina oslobađanja leka iz *prodrug*-a treba da bude dovoljna da zadrži terapijsku koncentraciju leka,
- metaboliti nosača treba da budu netoksični,
- da bude specifičan za aktivno mesto.

Pri dizajniranju *pro-drug*-a važno je obezbediti **efikasnu transformaciju *pro-drug*-a u aktivan lek.**

Podela



Bioprekursor *pro drug* -sadrže aktivnu grupu koja se oslobađa se metabolički.
Pro drug sa nosačem -lek „vezan“ za nosač, direktno ili preko funkcionalne grupe (najčešće ester ili amid koji metabolišu u organizmu).



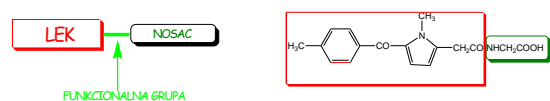
Pro-drug sa nosačem

Bipartatni - lek povezan direktno sa nosačem

Tripartatni- lek je povezan sa nosačem preko vezujuće strukture /linkera/

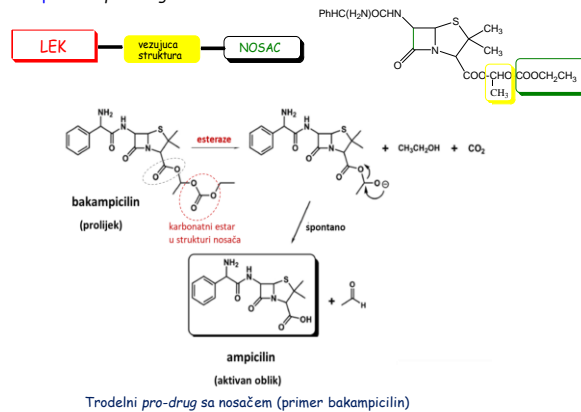
Uzajamni (mutual prodrug) - dva leka sinergističkog delovanja koja su uzajamno povezana labilnom vezom

Bipartatni pro drug



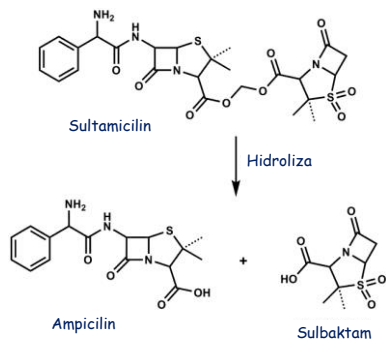
Dvodelni pro drug sa nosačem (primer tolmetin-glicin)

Tripartatni pro-drug

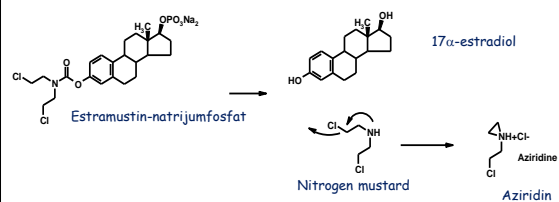


Trodelni pro-drug sa nosačem (primer bakampicilin)

Uzajamni (mutual) pro-drug



Uzajamni (mutual) pro-drug



Bioprekursor vs. *pro-drug* sa nosačem

- Lipofilnost bioprekursora gotovo je nepromenjena dok je povećanje lipofilnosti *pro drug*-a sa nosačem veoma značajno.
- Procesi bioaktivacije bioprekursora se zasnivaju na reakcijama oksidacije/ redukcije ili fosforilacije, dok se kod *pro drug*-a sa nosačem odvijaju reakcijama hidrolize labilne grupe koja povezuje lek i nosač.
- Kod bioprekursora se koriste molekulske modifikacije, dok se kod *pro drug*-a sa nosačem lek povezuje sa netoksičnom transportnom grupom koja mu menja ADME karakteristike i/ili toksičnost.

Nova podela prema mestu aktivacije

Tip I *pro-drug*

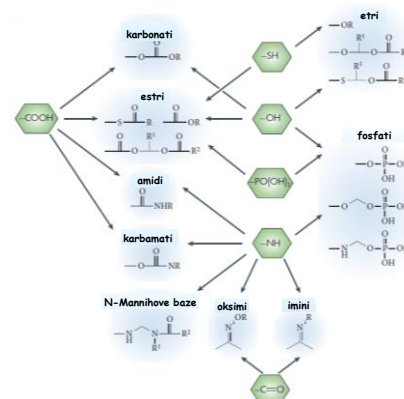
Tip II *pro-drug*

Tip I *pro-drug*: bioaktivacija se dešava u ćeliji (intracelularno). Primer su antivirusni nukleozidni analozi (fosforilacija), antihiperlipidemiци (statini).











Tip II *pro-drug*: bioaktivacija se dešava u van ćeliji (ekstracelularno), u težnostima digestivnog trakta ili u cirkulaciji.

Tip	Mesto aktivacije	Podtip	Tkivo u kome se vrši bioaktivacija	Primeri
Tip I	Intracelularno	Tip I A	Ciljana tkiva/ćelije	Aciklovir, fluorouracil, ciklofosamid, L-DOPA, merkaptopurin
		Tip I B	Metabolička tkiva (jetra, GIT, pluća)	Karbamazepin, kaptopril, molsidomin, fenacetin, sulindak, kodein
Tip II	Ekstracelularno	Tip II A	GIT težnosti	Loperamid, sulfasalazin
		Tip II B	Sistemska cirkulacija ili drugi ekstracelularni kompartmenti	Acetilsalicilna kiselina, hloramfenikol sukcinat, fosfenitoin, bakampicilin

Funkcionalne grupe od značaja za dizajn *pro drug*-a



Funkcionalne grupe od značaja za dizajn *pro drug-a*

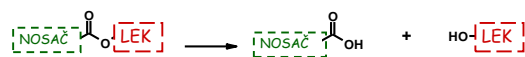
Funkcionalna grupa	derivati
-COOH Karboksilna grupa	 estri  amidi
-OH Alkoholna grupa	 estri  karbonatni estri  etri  fosfatni estri
-NH ₂ Amin	 amidi  karbamati  imini  enamini

Funkcionalne grupe od značaja za dizajn *pro drug-a*

Karboksilna i alkoholna: najčešće



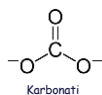
ili



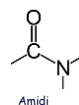
Estri se lako sintetišu,

Esteraze su ubikvitarne (svuda rasprostranjene),

Različita stabilnost estara može se postići odgovarajućom kombinacijom elektronskih i sternih faktora,

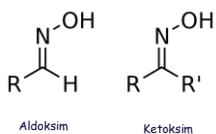
Moguće je pripremiti *pro-drug* u obliku estra sa velikim rasponom lipofilnosti ili hidrofilnosti.Karbonati i karbamati kao *pro-drug* karboksilne, hidroksilne i amino grupe

- Karbonati su derivati ugljene kiseline i alkohola, a karbamati su derivati karbaminske kiseline i alkohola;
- Karbonati i karbamati se razlikuju od estara po prisustvu kiseonika ili azota na karbonilnom C atomu;
- Obično su stabilniji od odgovarajućih estara ali su podložniji hidrolizi od amida;
- Metabolička aktivacije se odvija uz učesće esteraza.

Amidi kao *pro-drug* karboksilne i amino grupe

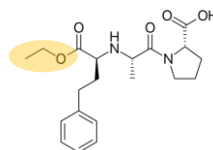
- U dizajniranju *pro-drug-a* amidi se ograničeno koriste zbog enzimске stabilnosti u *in vivo* uslovima;
- Amidi se koriste kao *pro-drug* u cilju povećanja oralne apsorpcije ili stabilnosti;
- Građenjem amida menja se lipofilnost kiselina i kiselinskih hlorida;
- Amidi hidrolizuju delovanjem esteraza, peptidaza i proteaza.

Oksimi kao derivati ketona, amidina i gvanidina

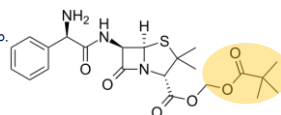


- Oksimi (na primer, ketoksimi, amidoksimi i gvanidoksimi) su derivati ketona, amidina i gvanidina;
- Građenjem oksima modifikuju se hidroksilna, amino ili karbonilna funkcionalna grupa;
- Oksimi hidrolizuju uz katalitičko učešće CYP 450;
- Oksimi (naročito jako baznih amidina i gvanidina) se koriste za poboljšanje propustljivosti permeabilnosti kroz membranu i apsorpcije polaznog leka.

Pro-drug za poboljšanje permeabilnosti

Enalapril
ACE inhibitor

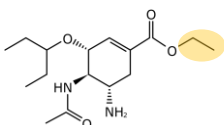
Pro drug strategija

Bioraspol. enalaprilata 36-44 %
Bioraspol enalaprila 53-74 %
esterazePivampicilin
B-laktam antib.

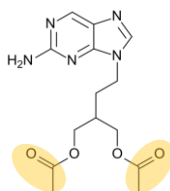
Pro drug strategija

Bioraspol. ampicilina 32-55 %
Bioraspol pivampicilina 87-94 %
esteraze

Pro-drug za poboljšanje permeabilnosti

Osetamivir
antivirotik

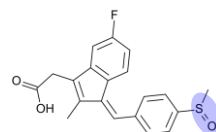
Pro drug strategija

Bioraspol. Osetamivira 5 %
Bioraspol estra 80 %
esterazeFamciklovir
antivirotik

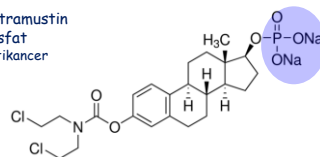
Pro drug strategija

Bioraspol. penciklovira 4 %
Bioraspol famciklovira 75 %
esteraze

Pro-drug za poboljšanje rastvorljivosti u vodi

Sulindak
NSAIL

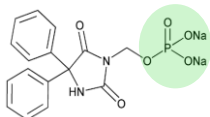
Pro drug strategija

Bioprekursor pro drug
Oko 100 povećana rastvorljivost
reduktazeEstramustin
fosfat
antikancer

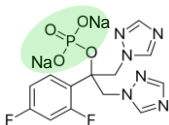
Pro drug strategija

Per os i parenteralne formulacije
Alkalne fosfataze

Pro-drug za parenteralnu primenu

Fosfenitoin
antikonvulziv

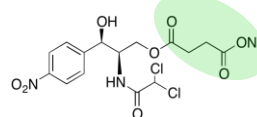
Pro drug strategija

Rastvorlj. fenitoina 20-25µg/ml
Rastvorlj. fosfenitoina 140mg/ml
alkalne fosfatazeFosflukonazol
antimikotik

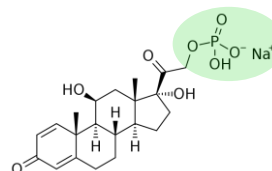
Pro drug strategija

Rastvorlj. preko 300mg/ml
Iv primena
alkalne fosfataze

Pro-drug za parenteralnu primenu

Hloramfenikol
sukcinat
antibiotik

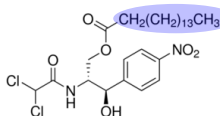
Pro drug strategija

Povećana rastvorljivost
esterazePrednizolon
kortikosteroid

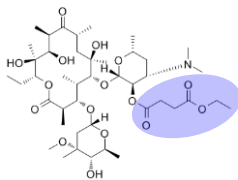
Pro drug strategija

Povećana rastvorljivost
Alkane fosfataze

Pro-drug za smanjenje rastvorljivosti u vodi

Hloramfenikol
palmitat
antibiotik

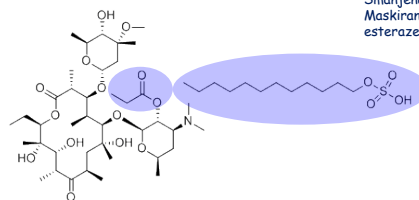
Pro drug strategija

Smanjena rastvorljivost
Maskiran gorak ukus
esterazeEritromicin etil
sukcinat
antibiotik

Pro drug strategija

Smanjena rastvorljivost
Maskiran neprijatan ukus
esteraze

Pro-drug za maskiranje ukusa

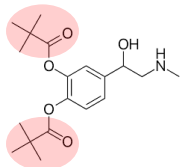
Eritromicin estolat
antibiotik

Pro drug strategija

Smanjena rastvorljivost
Maskiran gorak ukus
esteraze

Pro-drug za oftalmološku primenu i primenu na koži

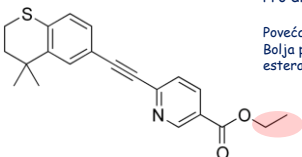
Dipivefrin
Kod glaukoma



Pro drug strategija

Lipofilniji od adrenalina
Prolazi rožnjaču 17x brže
esteraze

Tazaroten
Psorijaza, akne

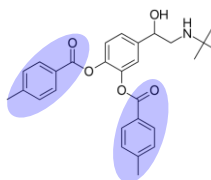


Pro drug strategija

Povećanje lipofinosti
Bolja penetracija kroz kožu
esteraze

Pro-drug za povećanje hemijske i metaboličke stabilnosti

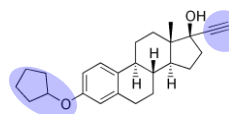
Bitolterol
Astma



Pro drug strategija

Stabilniji od kolterola
Katehol se ne oksidiše
esteraze

Kvinestrol
Estrogen

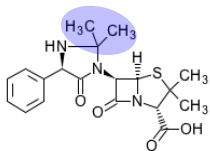


Pro drug strategija

Stabilniji od estradiola
OH grupe se ne oksidišu
oksidaze

Pro-drug za povećanje hemijske i metaboličke stabilnosti

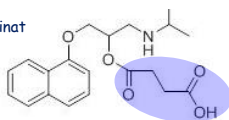
Hetacilin
Antibiotik



Pro drug strategija

Povećana stabilnost β-laktama
Sprečena polimerizacija
Hidroliza

Propranolol hemisukcinat
Antihipertenziv

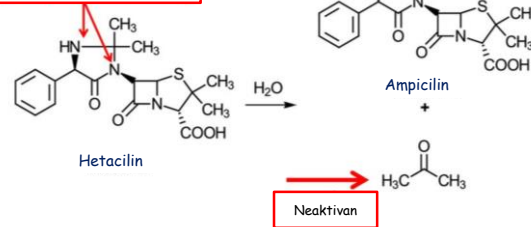


Pro drug strategija

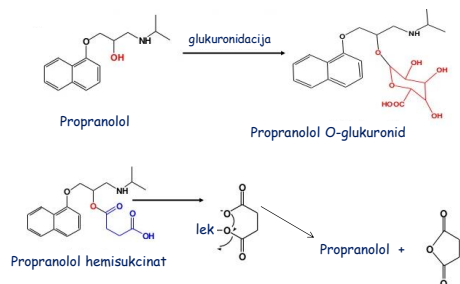
Sprečena metabolizam 1 prolaza
esteraze

Primer: hetacilin

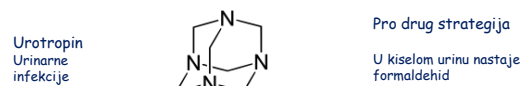
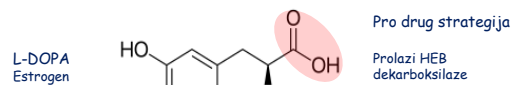
Veze koje se lako raskidaju



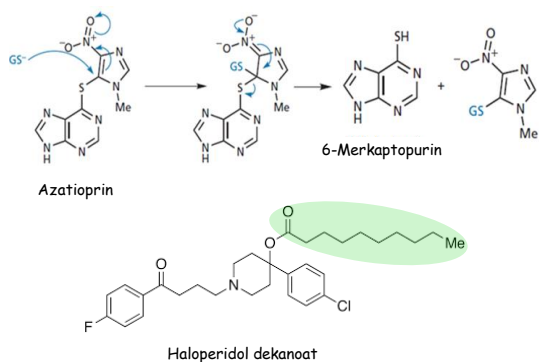
Primer: propranolol hemisukcinat



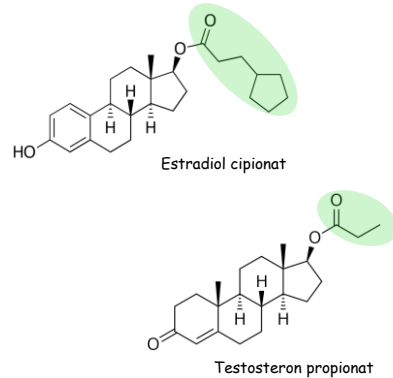
Pro-drug za povećanje ciljane isporuku leka

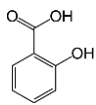


Pro-drug za usporeno oslobađanje/produženo dejstvo leka

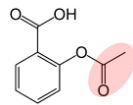


Pro-drug za usporeno oslobađanje/produženo dejstvo leka

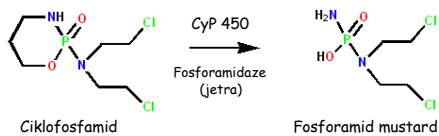
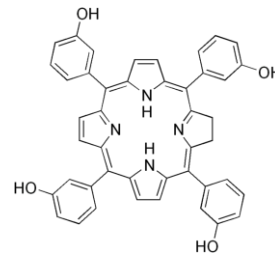


Pro-drug za smanjenje toksičnosti

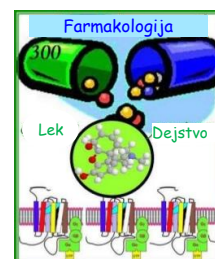
Salicilna kiselina



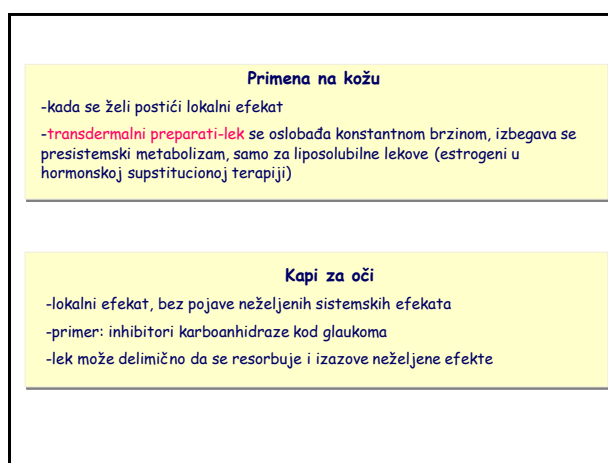
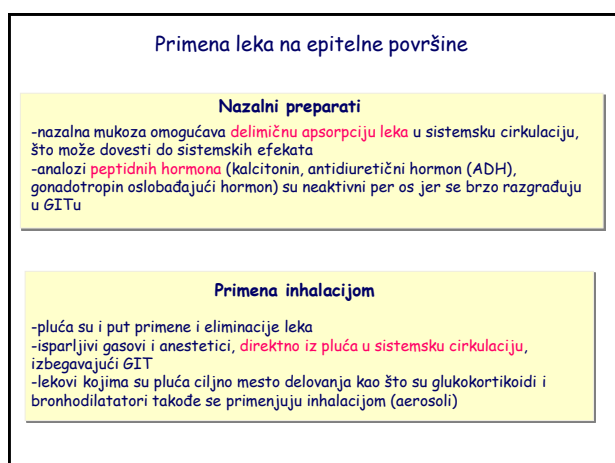
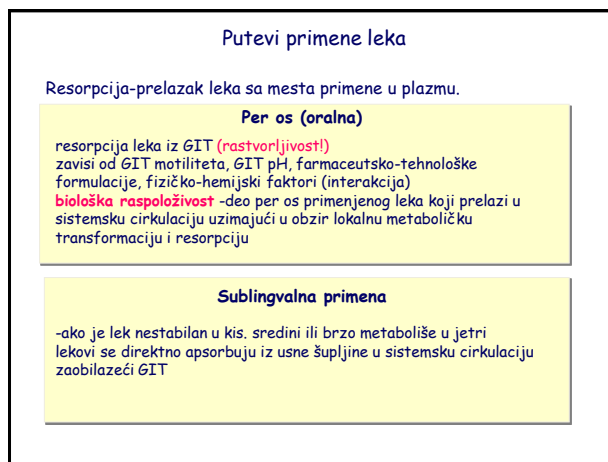
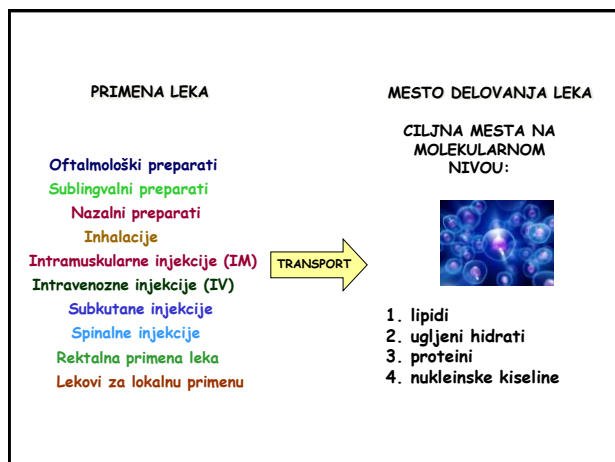
Acetilsalicilna kiselina

**Pro-drug koji se aktivira spoljnim uticajem („sleeping“)**

Temoporfin

PRIMENA LEKOVA**Kako lekovi deluju?**

Lekovi određenih hemijskih struktura ulaze u svet hemijskih reakcija unutar organizma sa kojima **interaguju** i **ispoljavaju određeno delovanje**.



Rektalna primena leka

- apsorpcija leka je olakšana usled dobre prokrvljenosti rektuma, ali je površina apsorpcije mala tako da se **resorpcija odvija sporo**
- rektalna apsorpcija je često **nekompletna**
- lečenje ulceroznog kolitisa, diazepam kod dece u *status epilepticus*

Injekciona primena (iv, im, sc)

Intramuskularne injekcije

- injekcija u mišićna vlakna obezbeđuje brzu resorpciju leka iz vodenih rastvora
- stepen resorpcije zavisi od brzine protoka krvi na mestu injektovanja leka

Intravenozne injekcije

- faza resorpcije potpuno zaobidena
- velike zapremine leka
- konstantnom brzinom davanja izbegava se visoka maksimalna koncentracija leka u plazmi

Subkutane injekcije

- injekcija u masni potkožni sloj obezbeđuje **sporu apsorpciju** leka u toku nekoliko časova u okolne krvne sudove
- stepen apsorpcije zavisi od protoka krvi u specifičnim delovima tkiva
vaccine, insulin i epinefrin