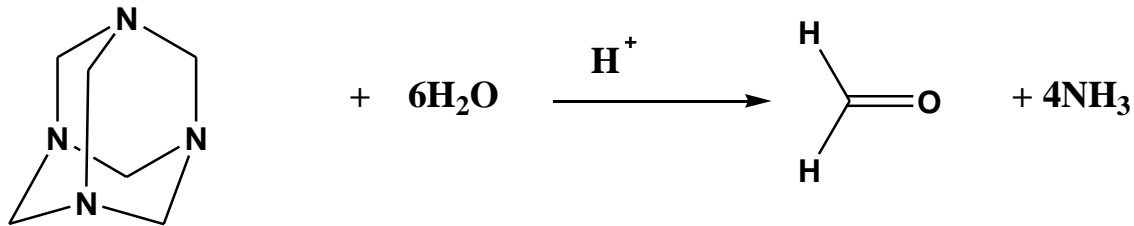


# Pro-farmaka, proléčiva, prodrugs

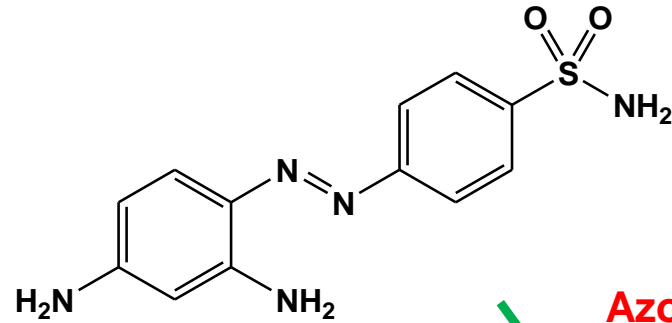
Adrien Albert 1958 – terapeutické látky, které podléhají biologické transformaci dříve než vyvolají farmakologický efekt

- Jsou biologicky **inaktivní**.
- **Liší** se chemickou strukturou od účinné molekuly.
- V organismu se **enzymatickou** nebo **neenzymatickou** cestou štěpí na aktivní formu (molekulu)

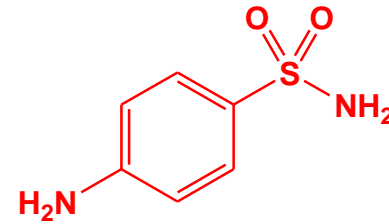
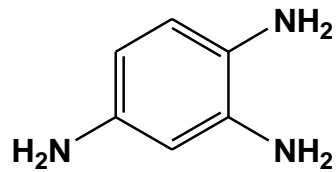
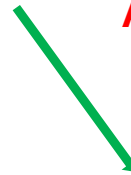
1899 – Urotropin, Methenamin



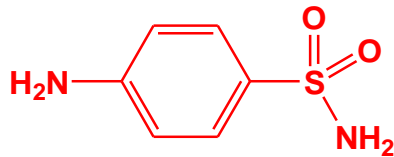
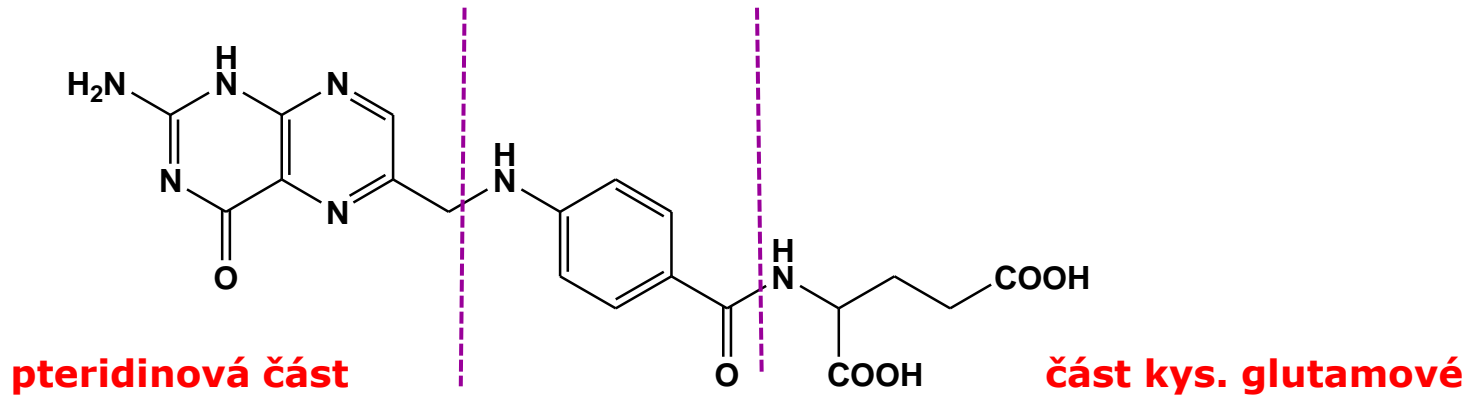
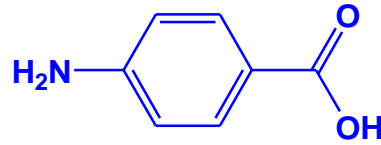
# Prontosil



**Azoreduktasa – črevní bakterie**



# Mechanizmus účinku



## Požadavky na prolečiva

1. **Překonání** četných barier (farmaceutických, farmakokinentických, farmakodynamických).
2. **Dosažení** co nejvyššího terapeutického účinku bez vedlejších efektů za minimalizování toxicity.

# Význam strukturální modifikace molekuly proléčiva

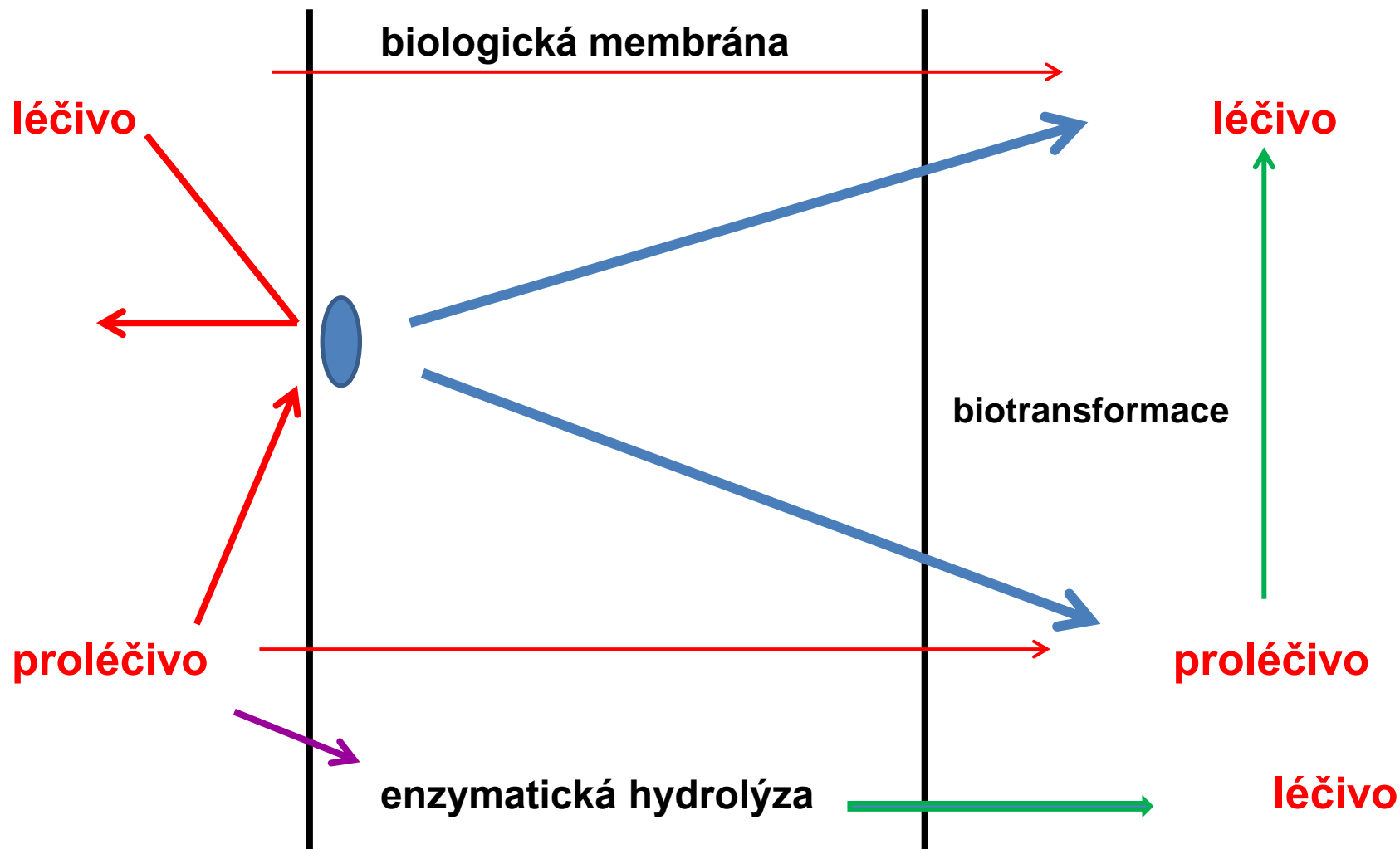
**Prostup léčiva** přes biologickou membránu - sliznice, žaludku, střeva, kůže aj. – **dosažení** místa svého účinku.

**Optimální fyzikálně chemické vlastnosti** – prostup pasivním transportem nebo přes transportní receptory (polární látky, nevhodné fyzikálně-chemické vlastnosti prostup zpomalen či zastaven)

**Zlepšení vstřebávání** - příprava vhodné formy proléčiva, která může procházet membránami:

- pasivně nebo přes transportní receptory **beze** změny,
- nebo s enzymaticky či chemicky **obměněnou** strukturou.

# Princip působení proléčiva



## Výhody, které přinášejí proléčiva:

- **zdokonalení formy** (např. vzrůst rozpustnosti ve vodném prostředí),
- **zlepšení chemické stability**
- **přijatelnost a vhodnost pro pacienta** (odstranění nepříjemné chuti, zápachu, dráždivosti),
- **zvýšená biologická dostupnost** (dostatečná absorpce *per os* intravenosně, permeabilita krev/mozek),

## Výhody, které přinášejí proléčiva:

- **prodloužení** působení, tzv. protrahované formy, které vedou k postupnému uvolňování léčiva,
- zvýšení **orgánové** selektivity – specifická distribuce („targeting“) do cílové buňky, tkáně,
- potlačení **vedlejších** účinků, potenciální toxicity metabolických intermediátů.



## Příprava prolečiv:

- nejčastěji vazba **kovalentní** mezi jednotlivými složkami,
- vyskytují se rovněž **solí** nebo **komplexní** sloučeniny – uvolňuje se účinné léčivo.

léčivo

derivatizační reagens

pro-léčivo

R-COOH

R<sup>1</sup>-OH

R-COO-R<sup>1</sup>

R-OH

R<sup>1</sup>-COOH

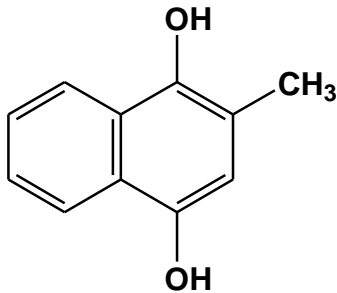
R-OCO-R<sup>1</sup>

R-NH<sub>2</sub>

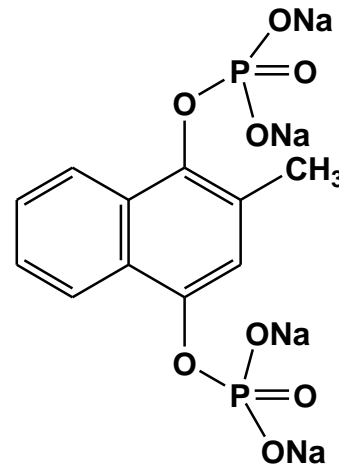
R<sup>1</sup>-COOH

R-NH-CO-R<sup>1</sup>

## Zlepšení rozpustnosti



menadiol



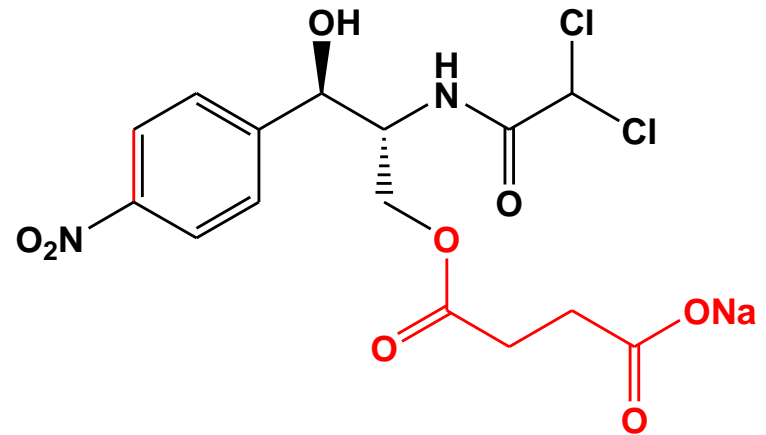
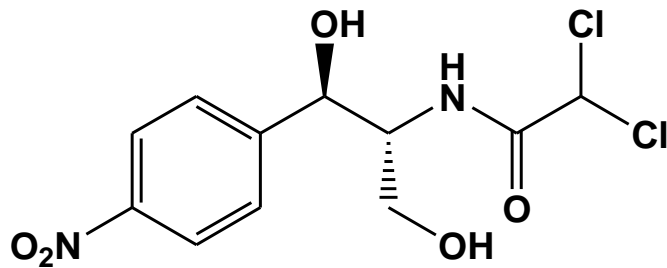
menadiol difosfat

(vitamin skupiny K)

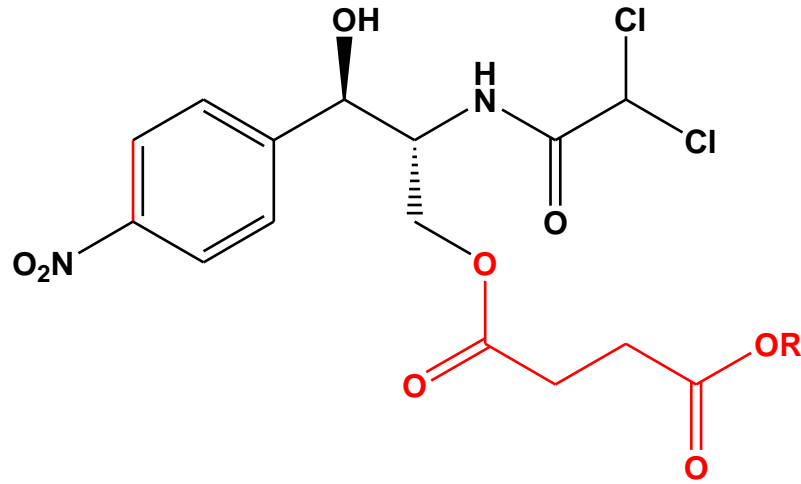
**Indikace:** hemostatikum – zastavení krvácení

# Zlepšení rozpustnosti

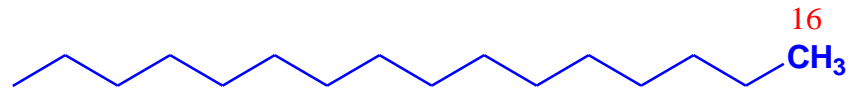
**Chloramfenikol – hemisukcinát sodný** - parenterální aplikace – použití v očním lékařství



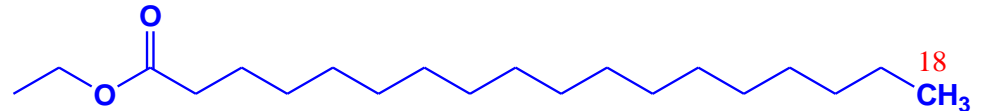
# Zlepšení chuti



Chloramfenikol - palmitát



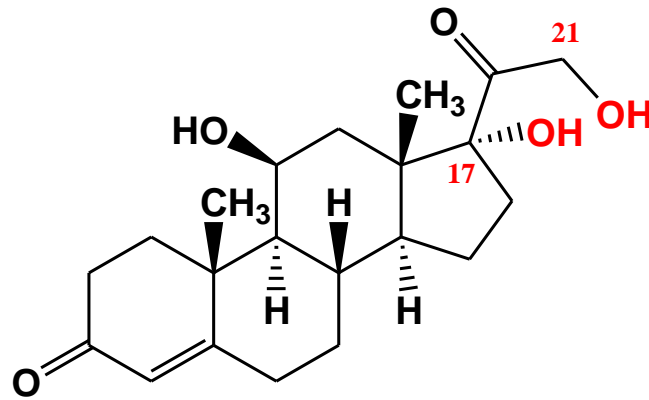
Chloramfenikol - stearylglykolát



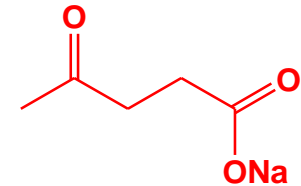
**Indikace:** v pediatrii

# Zlepšení rozpustnosti

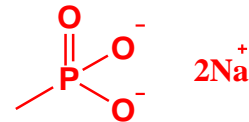
**Hydrokortison (kortizol)** - substituční terapie při insuficienci ledvin, lokálně jako antiflogistikum v oftalmologii, ORL, revmatologii a dermatologii



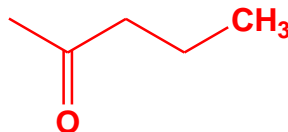
**hydrokortison-21-natrium sukcinát**



**hydrokortison-21-disodium-fosfát**

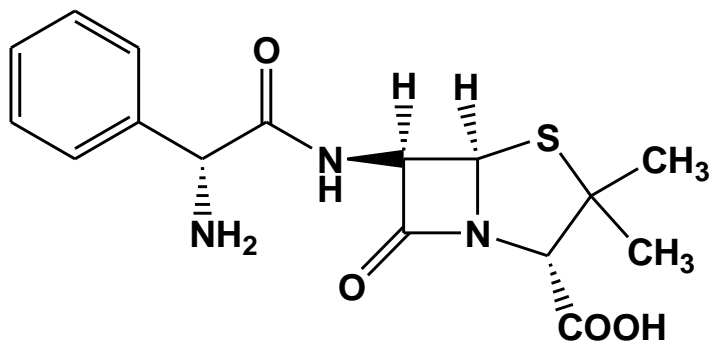


**hydrokortison-17-butyrát**

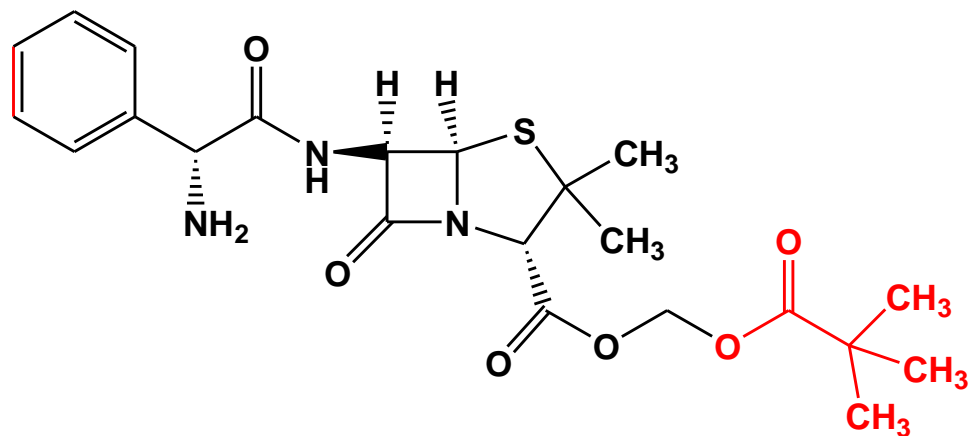


# Prekurzory se zlepšeným vstřebáváním – zvýšení lipofility

## Ampicilin



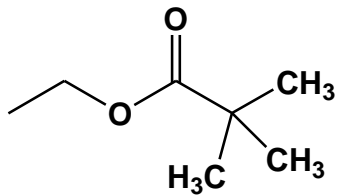
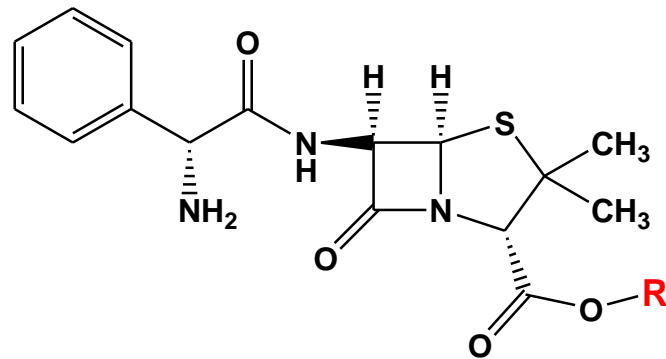
## Pivampicilin



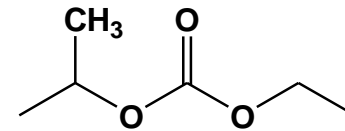
## Fleming – 1929

Léčivo se hromadí v určitém orgánu, hydrolizuje se, dosáhne požadované hladiny v séru

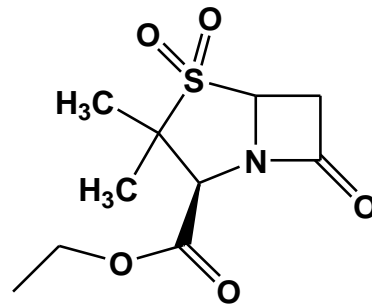
# Prodrug léčiva - ampicilin



pivampicilin



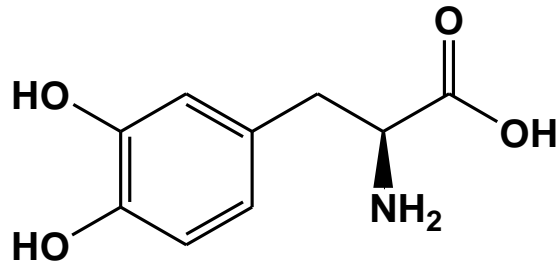
bakampicilin



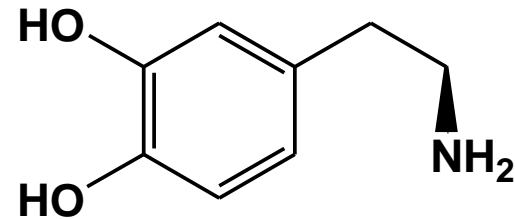
sultamicilin

# Ovlivnění farmakokinetiky

Levodopa

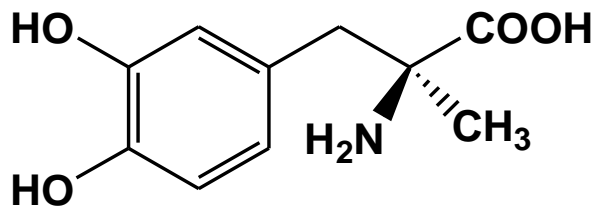


Dopamin

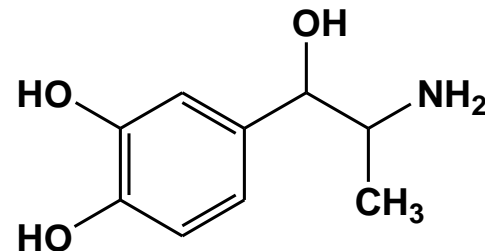


**Indikace:** terapie Parkinsonové nemoci

**Methyldopa-** terapie hypertenze

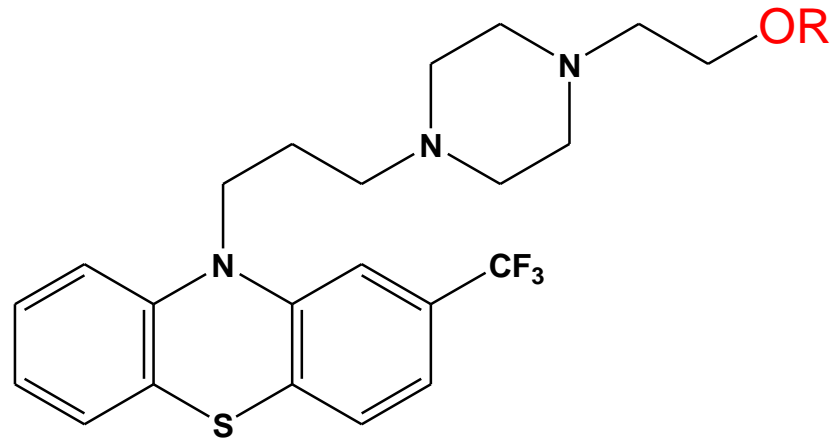


**alfa-methylnorepinefrin (korbadrin)**





## Prekurzory s protrahováním účinkem

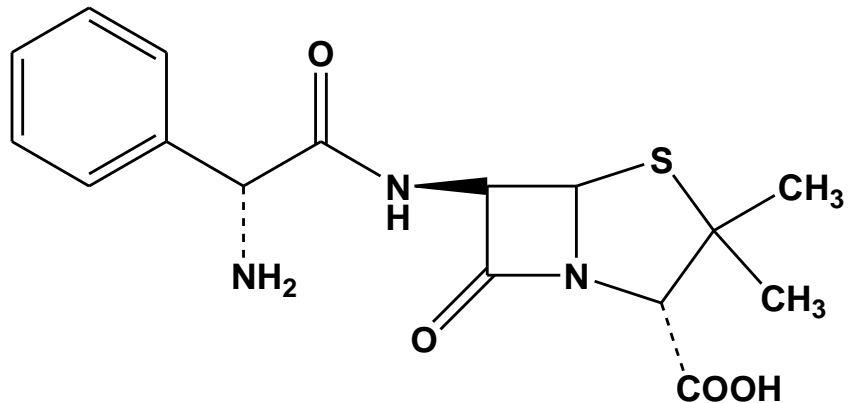


$\text{R} = \text{H}$  flufenazin

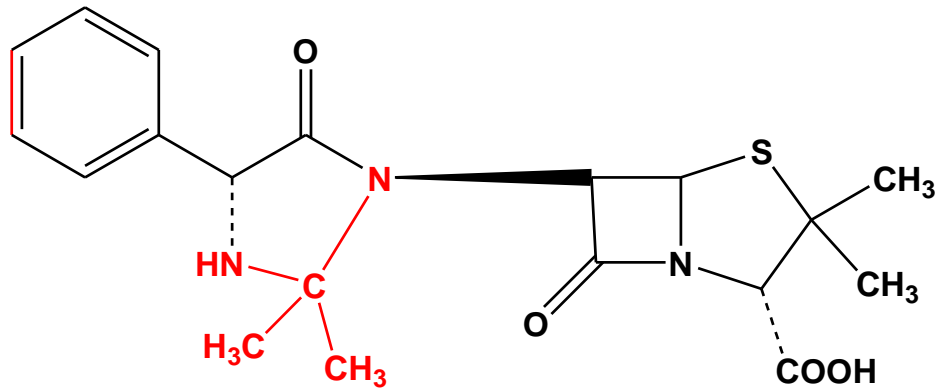
$\text{R} = \text{CO}-\text{C}_9\text{H}_{19}$  Flufenazin dekanolat

## Prekurzory se zvýšenou stabilitou

Ampicilin

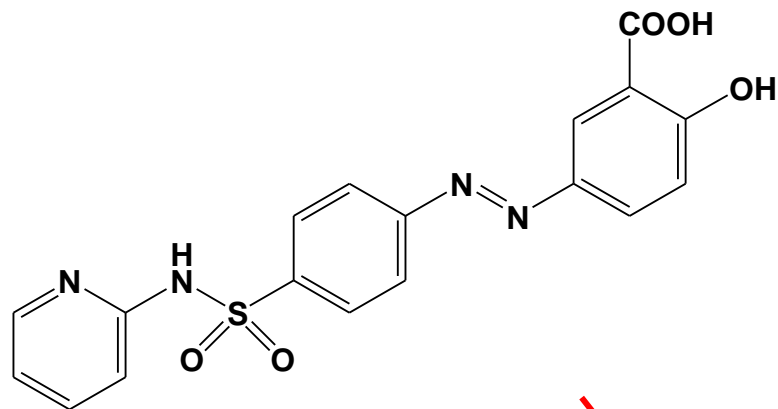


Betacilin (inf. roztoky)

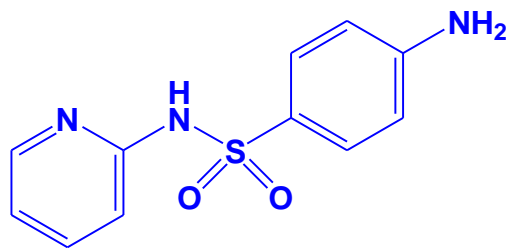


# Selektivita účineku

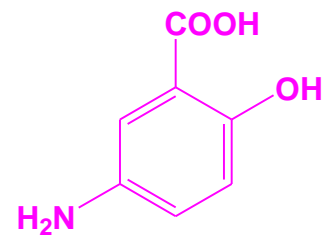
## Salaziny



sulfasalazin



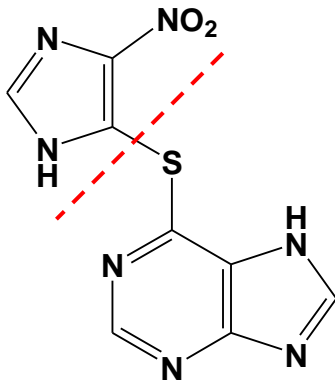
sulfapyridin



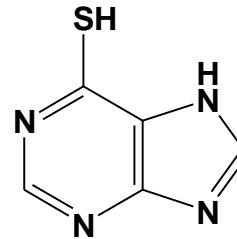
mesalazin

# Toxicita

azathioprin

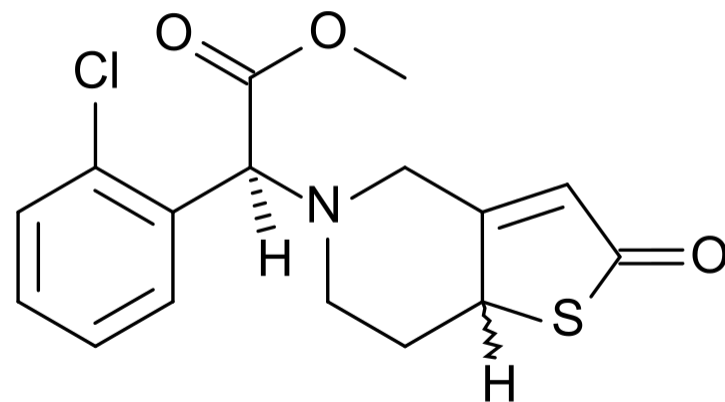
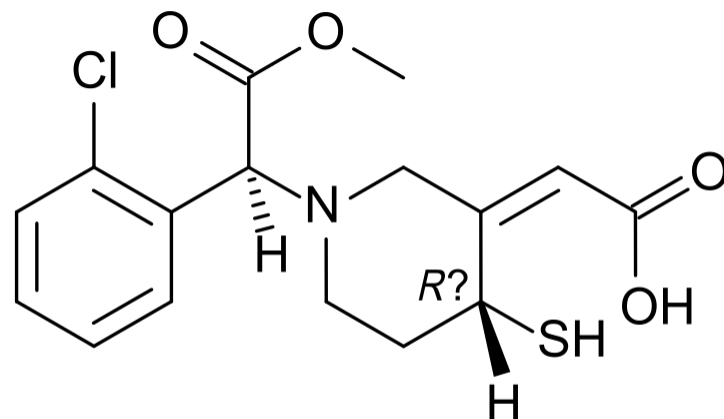
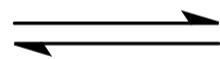
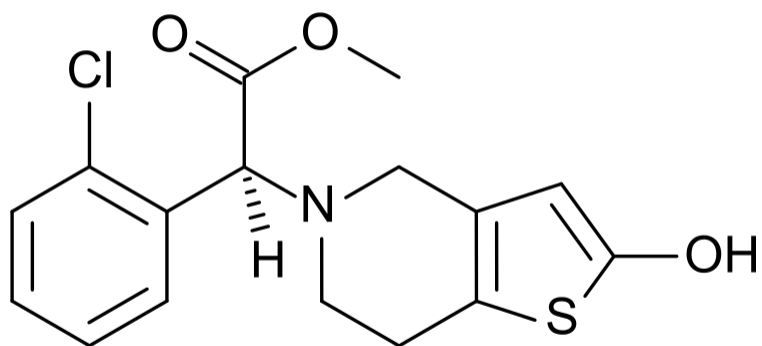
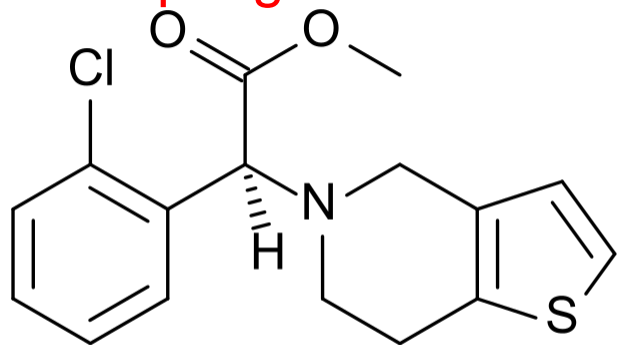


6-merkaptopurin



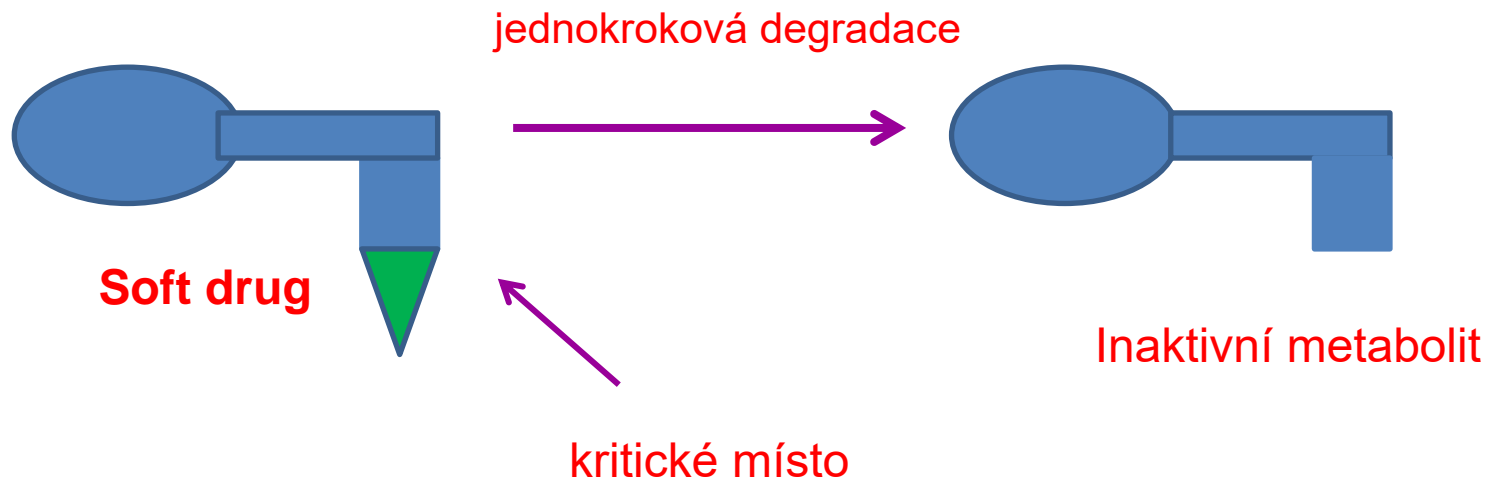
# Proléčiva – metabolism

## Klopitogrel



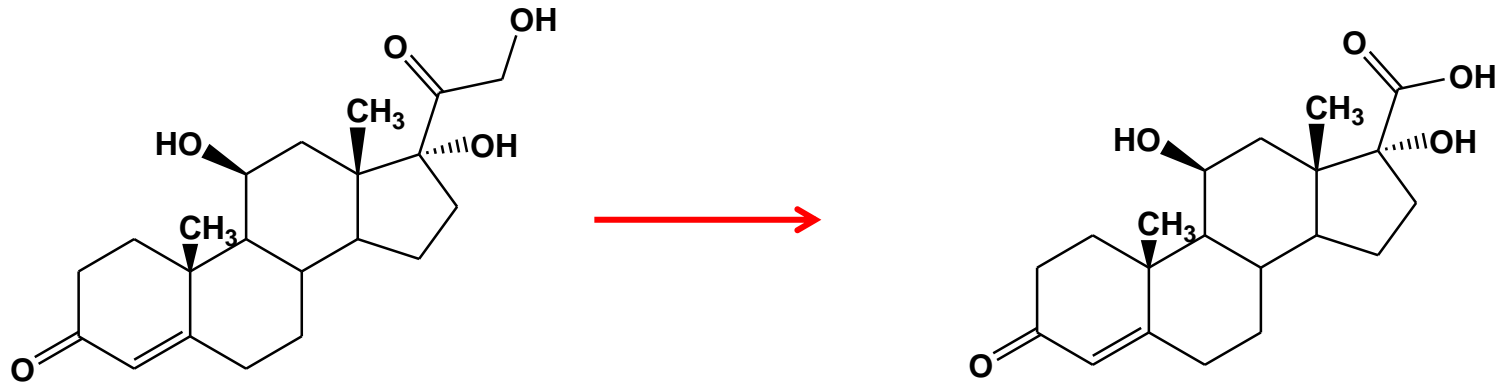
## Soft drugs (SD)

- Biologicky aktivní chemické látky (léčiva).
- Strukturálně se podobají **známým** aktivním látkám (odtud také možné označení "soft analogues,") nebo může jít o zcela nové struktury.
- Nejvíce se využívá **degradace** pomocí plazmatických a tkáňových esteráz s nízkou specifitou.
- **Hlavním** cílem při vývoji SD je získání **bezpečnějšího** léčiva s vyšším terapeutickým indexem

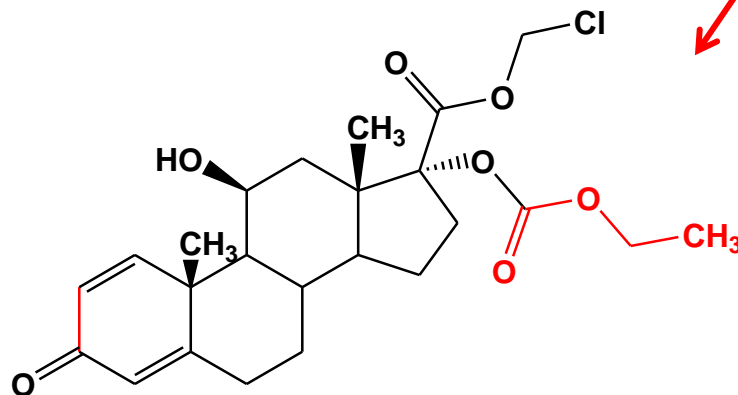


## Hydrokortison (kortisol)

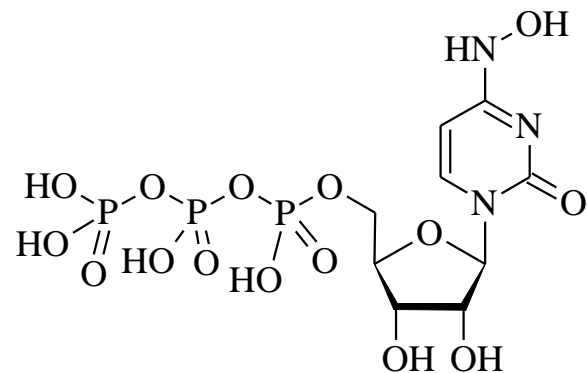
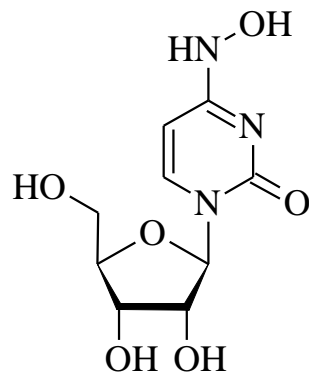
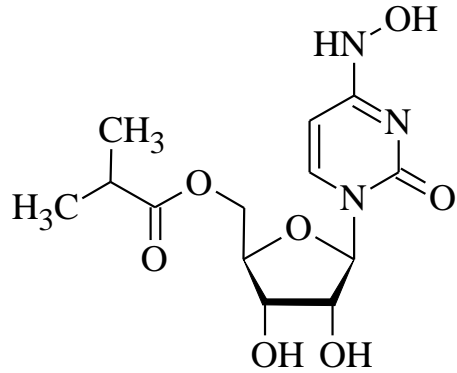
## kyselina kortienová (inaktivní metabolit)



## Loteprednol-etabonat – oftalmologické antiflogistikum



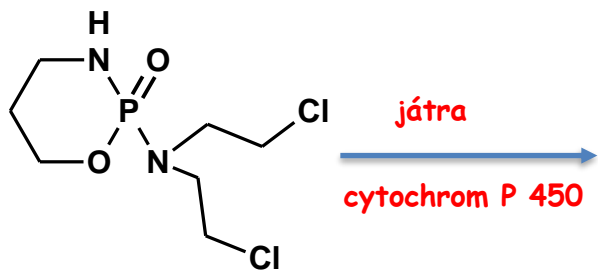
# Molnupiravir -Covid-19 je v googlu



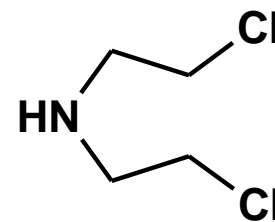
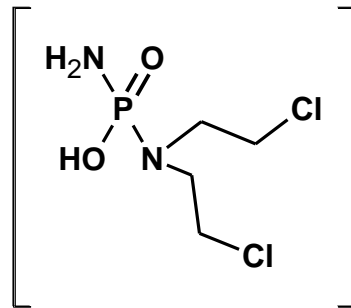


## Bioprekurzorová profarmaka

- Lékivo specificky navázáno na **vhodnou** skupinu přenašeče
- Modifikací je vytvářena nová sloučenina, která může být na účinnou látku převedena metabolickými procesy, obvykle enzymatickou oxidací nebo redukcí.



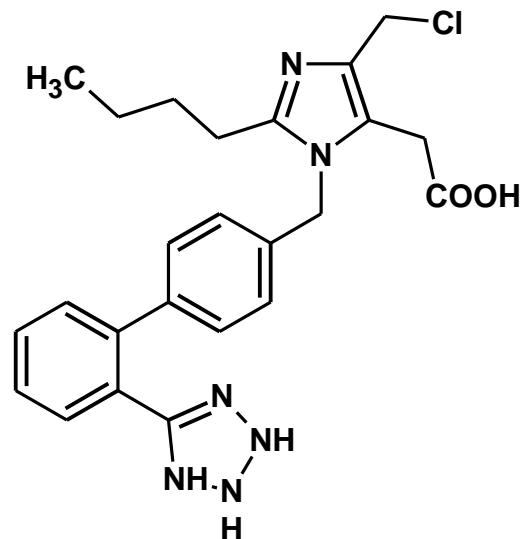
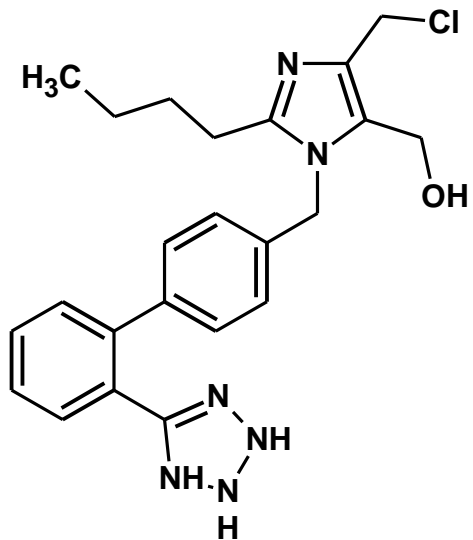
játra  
cytochrom P 450



cyklofosfamid

dusíkatý yperit

## Losartan



Metabolit v játrech, 10-40 krát účinnější