

Fyzikálně-chemické vlastnosti II

8.3.2018

LIPOFILITA

LogP závisí na:

Molekulárním objemu

Dipolaritě molekuly

Schopnosti tvořit vodíkovou vazbu - donace

Schopnosti tvořit vodíkovou vazbu - akceptance

LIPOFILITA

LogP závisí na:

Molekulárním objemu:

-souvisí s molekulovou hmotností (u malých molekul přímo, u velkých molekul mají vliv ještě intramolekulární interakce – schopnost molekuly se „zabalit“ do co nejvíce globulárního tvaru)

Ovlivňuje celkovou velikost kavity, která se musí vytvořit v rozpouštědle, aby pohltilo molekulu

LIPOFILITA

LogP závisí na:

Molekulárním objemu:

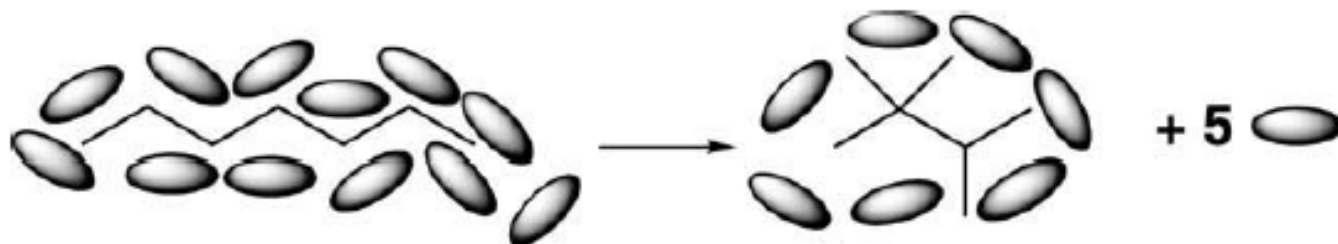


Fig. 19.2 Fewer structured water molecules are needed to wrap a compact molecule (2,2,3-trimethylbutane) than to wrap an extended one (*n*-heptane).

LIPOFILITA

LogP závisí na:

Dipolaritě molekuly:

-vazba molekuly s molekulami polárního rozpouštědla (interakce dipól-dipól s molekulami vody)

LIPOFILITA

LogP závisí na:

Schopnosti tvořit vodíkovou vazbu - donace

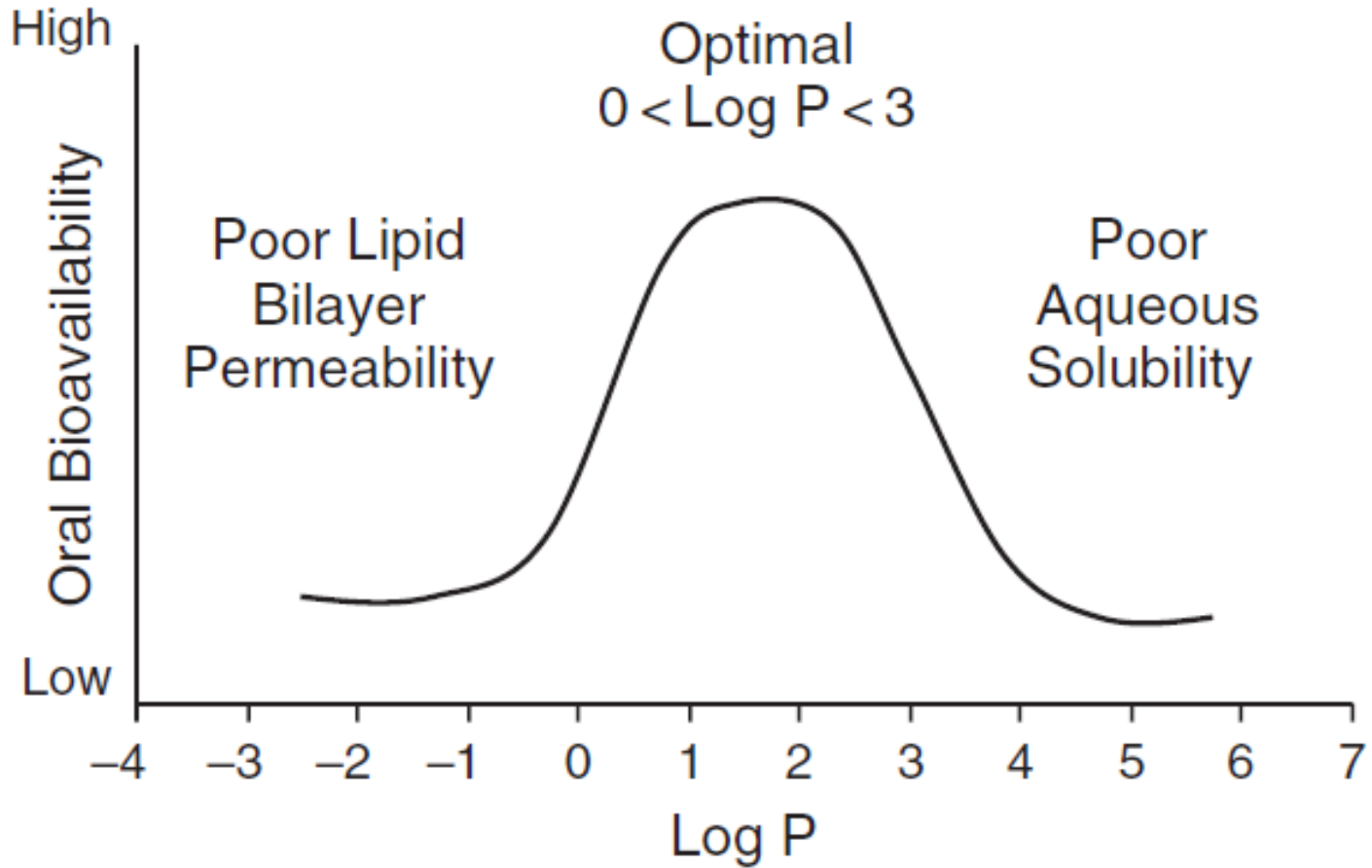
-poskytnutí vodíku pro vodíkovou vazbu – vodíky navázané silně polárními vazbami (OH, NH₂, NH)

Schopnosti tvořit vodíkovou vazbu - akceptace

-navázání vodíků vodíkovou vazbou – elektronegativní atomy s volnými elektronovými páry (O, N, F)

Oba parametry dohromady udávají maximální počet vodíkových vazeb, které je molekula schopna utvořit s rozpouštědlem

LIPOFILITA



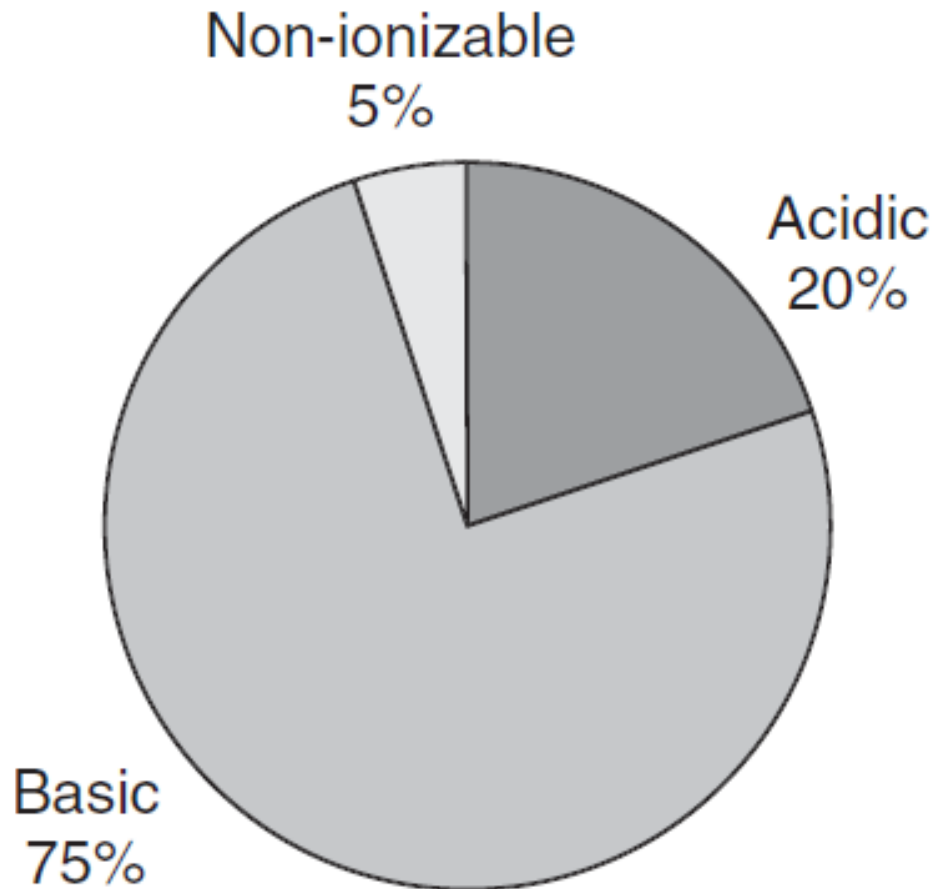
LIPOFILITA

Log $D_{7.4}$	Common Impact on Drug-like Properties	Common Impact <i>In Vivo</i>
< 1	Solubility high Permeability low by passive transcellular diffusion Permeability possible via paracellular if MW < 200 Metabolism low	Volume of distribution low Oral absorption and BBB penetration unfavorable Renal clearance may be high
1 to 3	Solubility moderate Permeability moderate Metabolism low	Balanced volume of distribution Oral absorption and BBB penetration favorable
3 to 5	Solubility low Permeability high Metabolism moderate to high	Oral bioavailability moderate to low Oral absorption variable
> 5	Solubility low Permeability high Metabolism high	High volume of distribution (especially amines) Oral absorption unfavorable and variable

pK_A

Většina léčiv **se ionizuje**

Většina léčiv **je bazická**



pK_A

pK_a podmiňuje stupeň ionizace, což má vliv jak na rozpustnost, tak na permeabilitu. Efekt je přesně opačný – permeace neionizovaných molekul, solvatace ionizovaných

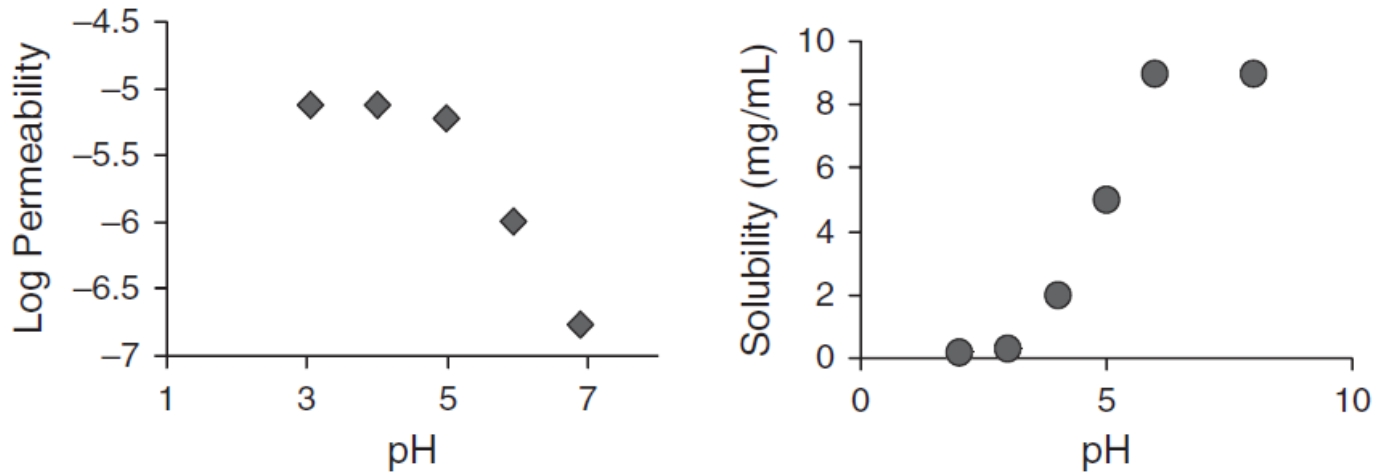


Figure 6.3 ► Permeability and solubility profiles for an acidic compound with a pK_a of 5. Permeability and solubility are pH dependent for ionizable compounds. The properties exhibit opposite effects with pH because of the effects of ionization.

pK_A

Acids	pK_a
Penicillin V	2.7
Salicylic acid	3.0, 13.8
Acetylsalicylic acid	3.5
Diclofenac	4.1
Sulfathiazole	7.1
Phenobarbital	7.4, 11.8
Phenytoin	8.3
Acetaminophen	9.9
Caffeine	14

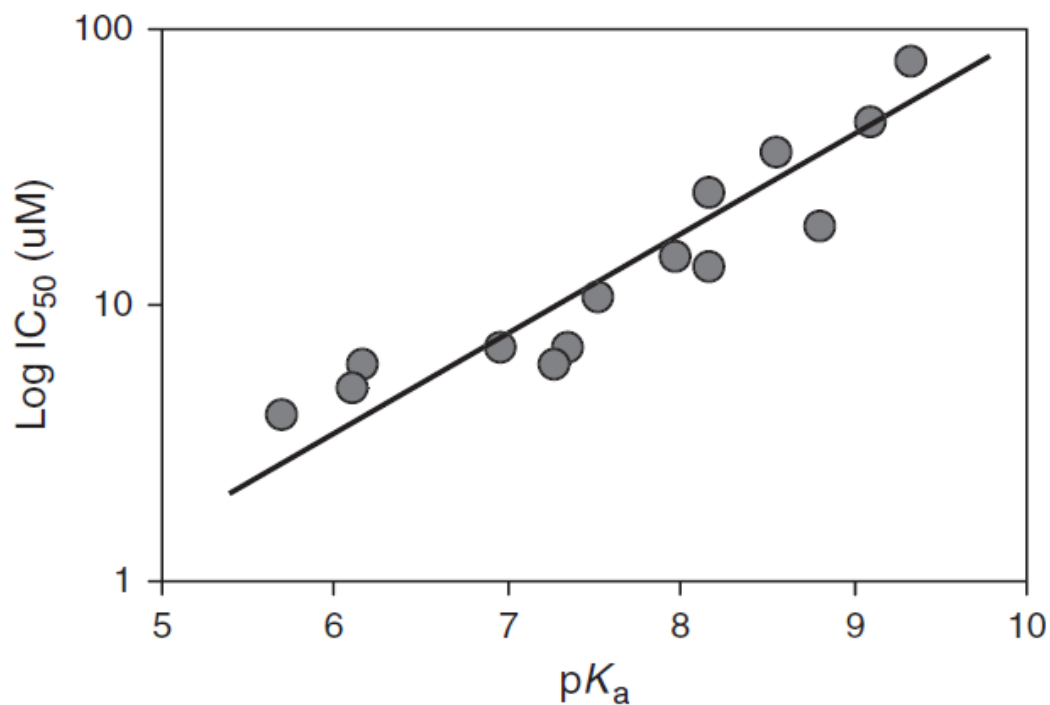
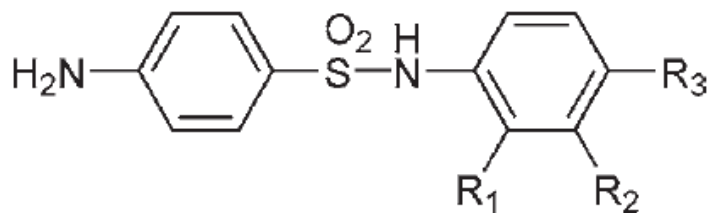
pK_A

Bases	pK_a
Caffeine	0.6
Quinidine	4.1, 8.0
Tolbutamide	5.3
Cocaine	8.4
Ephedrine	9.4
Imipramine	9.5
Atropine	9.7



Vliv mezomerního efektu na aktivitu sulfonamidů:
Nejkyselější deriváty jsou i nejaktivnější -
závislost je téměř lineární

pK_A

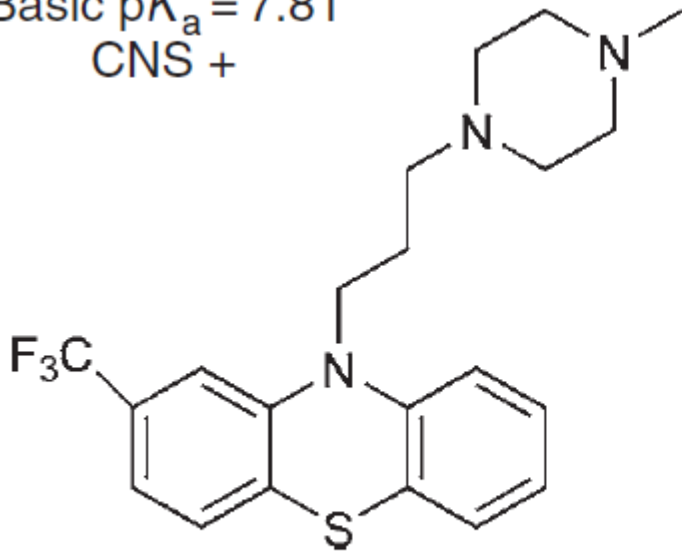


Compounds	IC ₅₀ (uM)	pK _a
4-OCH ₃	75	9.34
H	45	9.10
4-Cl	35	8.56
4-I	25	8.17
2-Cl, 4-OCH ₃	19	8.81
3-CF ₃	15	7.98
2-Cl	14	8.18
4-COCH ₃	11	7.52
4-CN	7	7.36
4-NO ₂	7	6.97
2-OCH ₃ , 4-NO ₂	6	7.27
2-Cl, 4-NO ₂	6	6.17
2-NO ₂ , 4-CF ₃	5	6.10
2-Br, 4-NO ₂	4	5.70

pK_A

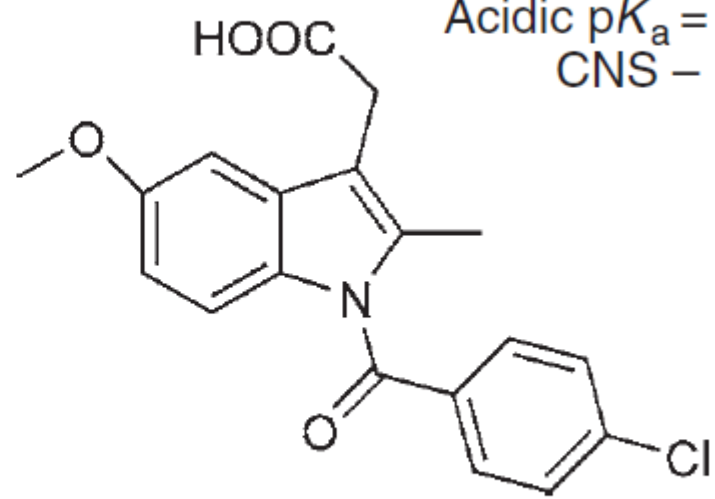
zásadité látky prostupují přes hematoencefalickou bariéru,
kyselé neprostupují

Basic $pK_a = 7.81$
CNS +



Trifluoroperazine

Acidic $pK_a = 4.18$
CNS -

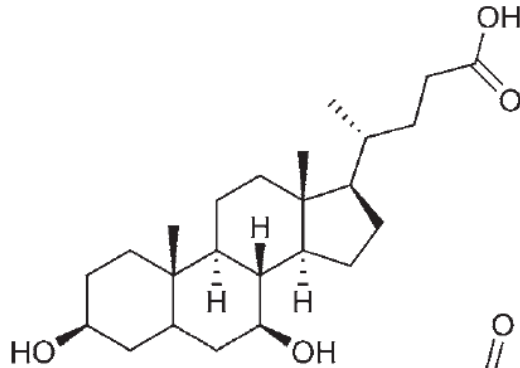


Indomethacin

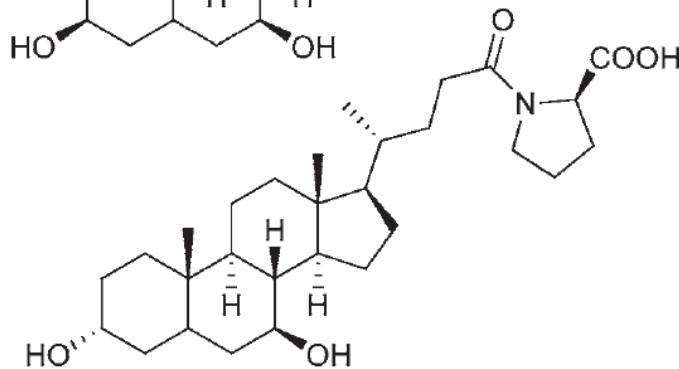
pK_A

vliv pK_a

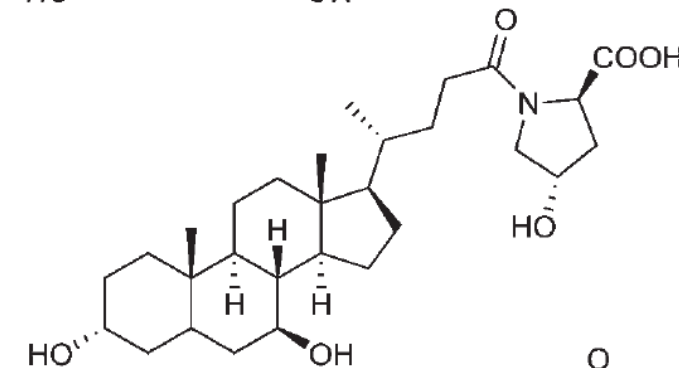
na rozpustnost
žlučových kyselin
ve vodě:



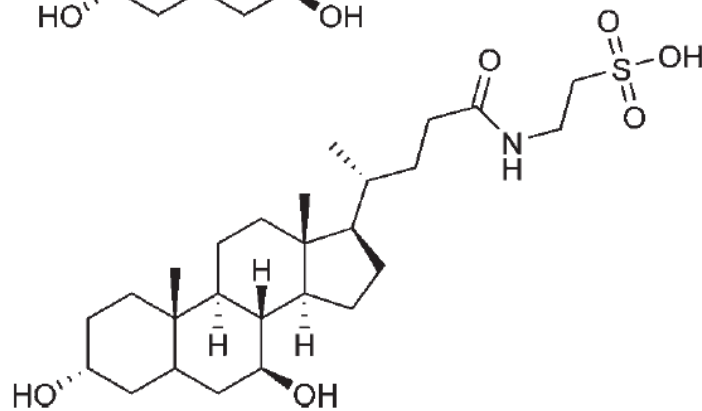
$pK_a = 5.0$, Solubility = $8 \mu\text{M}$



$pK_a = 3.9$, Solubility = $113 \mu\text{M}$



$pK_a = 3.1$, Solubility = $250 \mu\text{M}$



$pK_a = 1-2$, Solubility = $450 \mu\text{M}$

pK_A

Síla kyselin může být zvětšena zavedením elektrony odčerpávající skupiny na α uhlík (halogen, carboxyl, kyano, nitro...)

Síla bazí může být oslabena zavedením systému konjugovaných π -vazeb do sousedství dusíku (dojde k delokalizaci volného elektronového páru dusíku)

Bazicita anilinů může být zvýšena $-OCH_3$ a snížena $-NO_2$ substitucí

ROZPUSTNOST

Rozpustnost podmiňuje jak absorpci v GIT tak perorální biologickou dostupnost

Rozpustnost je zvyšována zavedením ionizovatelných skupin nebo snížením $\log P$ a M_R

Vytvoření solí urychluje disoluci

ROZPUSTNOST

Problémy málo rozpustných látek:

- nízká absorpce i perorální biologická dostupnost
- nemožnost dosáhnout efektivní koncentrace pro intravenózní podání
- falešně nízké výsledky biologické aktivity (srážení)
- nutnost vývoje speciálních a tudíž nákladných lékových forem – celkové prodloužení vývoje léku
- nutnost vysokých dávek (zátěž pro pacienta)

ROZPUSTNOST

Problémy vznikají při optimalizaci struktury:

- lipofilní skupiny jsou často zavedeny pro zvýšení vazby na cílový receptor a zvýšení selektivity
- nejaktivnější látky ve smyslu afinity k receptoru jsou často velmi špatně rozpustné

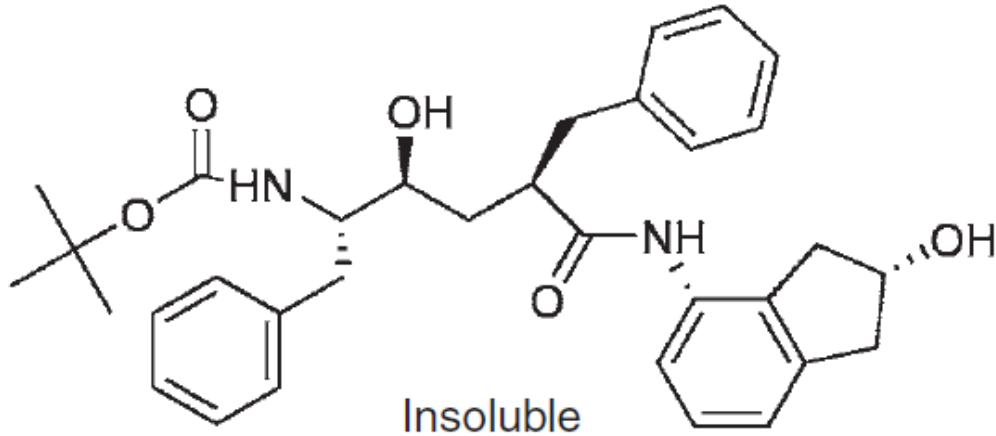
ROZPUSTNOST

Strukturní vlastnosti ovlivňující rozpustnost:

- **lipofilita** (dána van der Waalsovými, dipól-dipólovými, elektrostatickými interakcemi a vodíkovými vazbami s rozpouštědlem)
- **molekulární objem** (dán M_R a tvarem molekuly)
- **pK_A** (dána sumou všech ionizovatelných skupin)
- **energie krystalové mřížky** (dána těsností uspořádání, vodítkem je teplota tání)

ROZPUSTNOST

Vliv rozpustnosti na orální biologickou dostupnost:

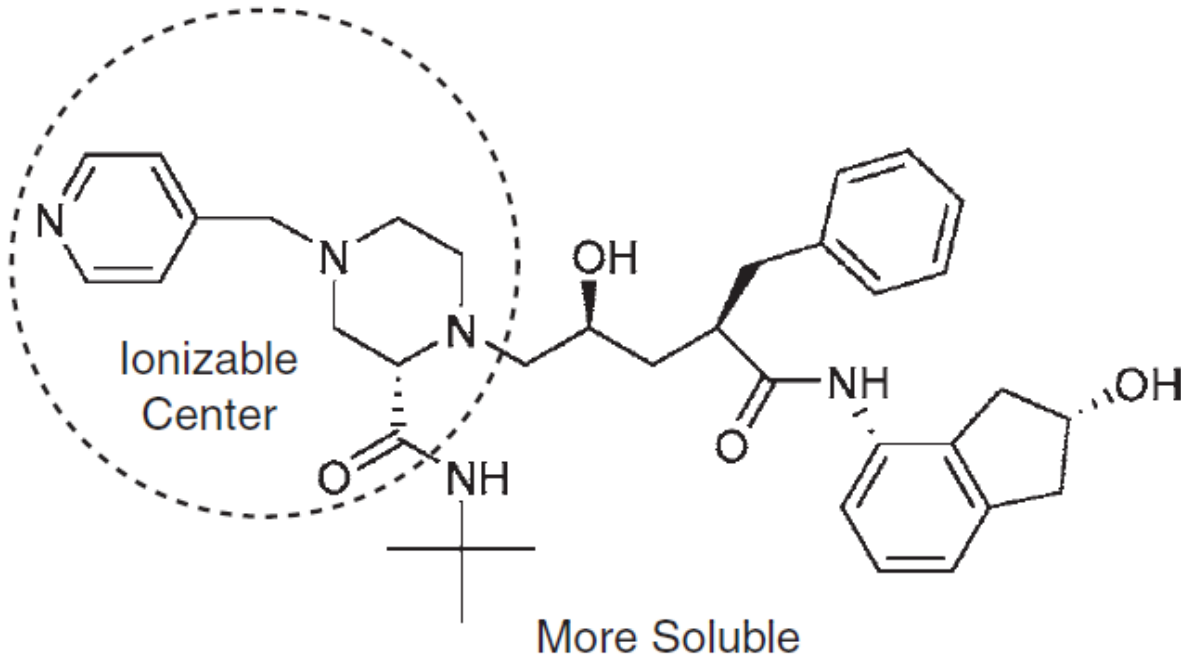


L-685,434

$IC_{50} = 0.3 \text{ nM}$

$ClC_{95} = 400 \text{ nM}$

No Oral Bioavailability



Indinavir

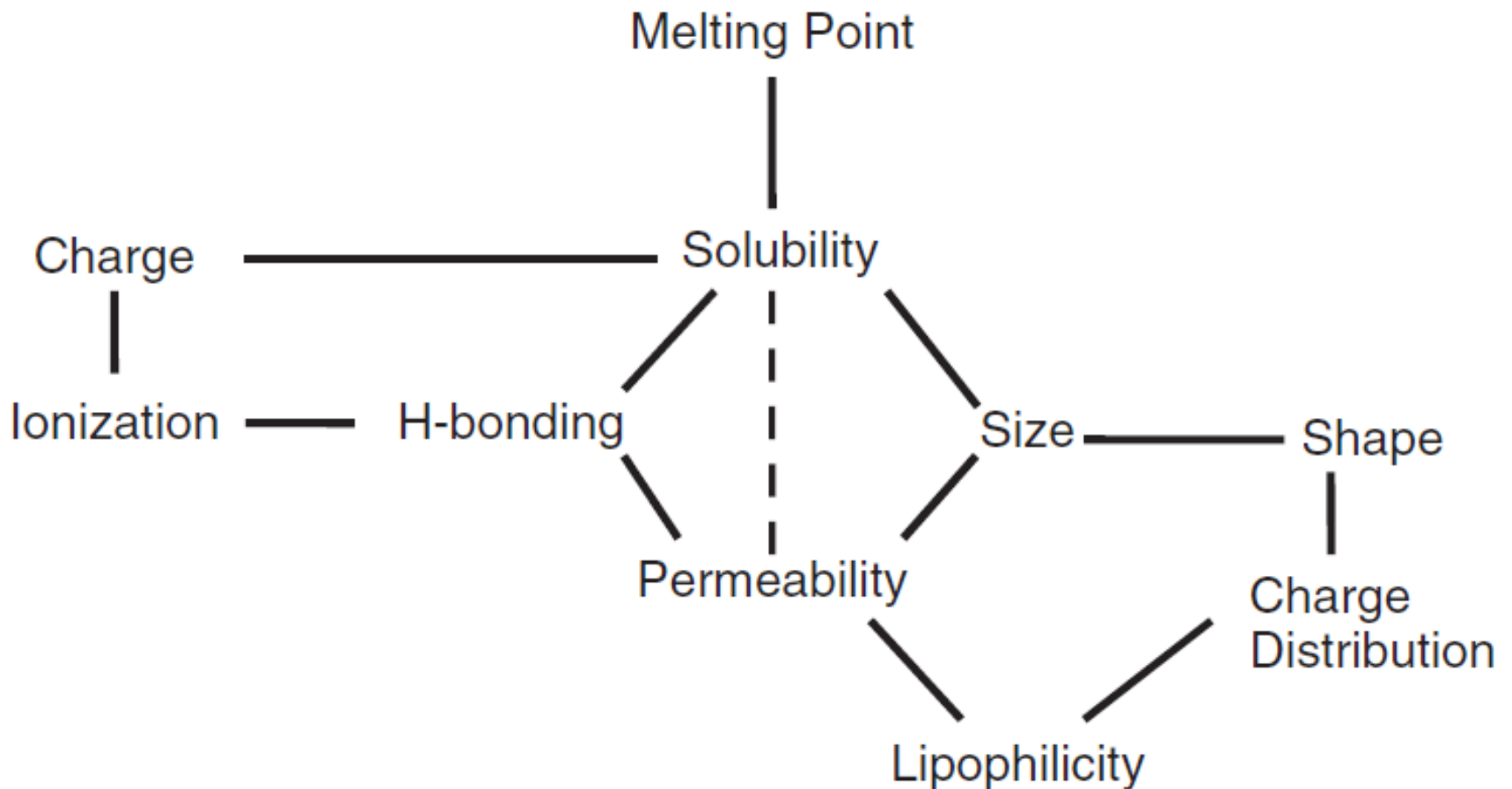
$IC_{50} = 0.41 \text{ nM}$

$ClC_{96} = 24\text{--}100 \text{ nM}$

Oral Bioavailability = 60% Human

ROZPUSTNOST

Změna jedné vlastnosti ovlivní i ostatní:



ROZPUSTNOST

Permeabilita nevykazuje takovou variabilitu jako rozpustnost.

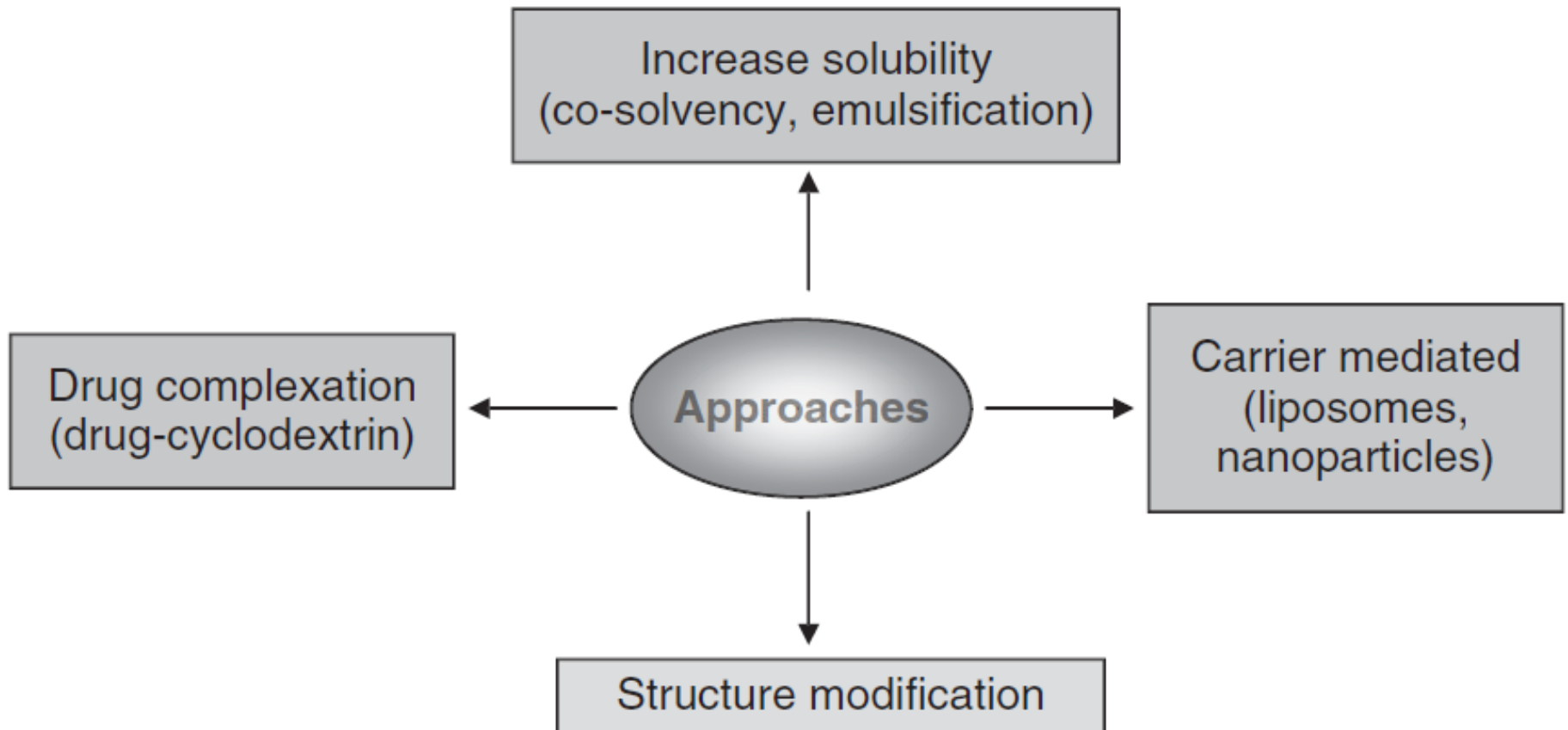
Rozdíl mezi vysoce a nízko permeabilní látkou může být přibližně 50-násobný ($0.001-0.05 \text{ min}^{-1}$)

Rozdíl mezi vysoce a nízko rozpustnou látkou může být až 1 000 000-násobný ($0.1 \mu\text{g/mL}-100\text{mg/mL}$)

Proto pokud strukturální modifikace přinese zlepšení rozpustnosti 1000-krát, tak i když se permeabilita sníží 10-krát, pořád získáme 100-násobný nárůst absorpce

ROZPUSTNOST

Přístupy ke zlepšení rozpustnosti:
obměna struktury je první volbou



ROZPUSTNOST

Obměny struktury pro zlepšení rozpustnosti:

- Zavedení ionizovatelné skupiny
- Snížení logP
- Zvýšení počtu vodíkových vazeb
- Zavedení polární skupiny
- Snížení molekulové hmotnosti a celkové velikosti molekuly
- Narušení planarity molekuly (snížení teploty tání a tvorby agregátů v roztoku)
- Konstrukce proléčiva

ROZPUSTNOST

1. Zavedení ionizovatelné skupiny

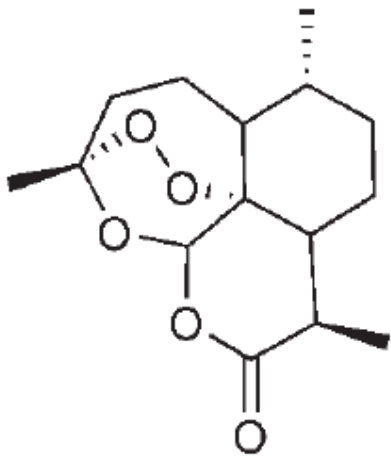
typicky bazická aminoskupina/karboxylová kyselina

Small groups or simple functionalities	Larger solubilizing moieties
$-\text{CO}_2\text{H}$	$\text{R}-\text{OH} \rightarrow \text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$
$-\text{SO}_3\text{H}, -\text{OSO}_3\text{H}$	$\text{R}-\text{NH}_2 \rightarrow \text{R}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$
$-\text{PO}_3\text{H}_2, -\text{OPO}_3\text{H}_2$	$(\text{R})_2\text{C}=\text{O} \rightarrow (\text{R})_2\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$
$-\text{NH}_2, -\text{NHR}, -\text{NR}_2$	$\text{R}-\text{OH} \rightarrow \text{O-morpholinylethyl}$
<i>N</i> -oxides	$\text{R}-\text{OH} \rightarrow \text{O-glucoside}$
<i>S</i> -oxides	$\text{R}-\text{OH} \rightarrow \text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$
Sulfones	$\text{R}-\text{OH} \rightarrow m\text{-O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3\text{H}$

ROZPUSTNOST

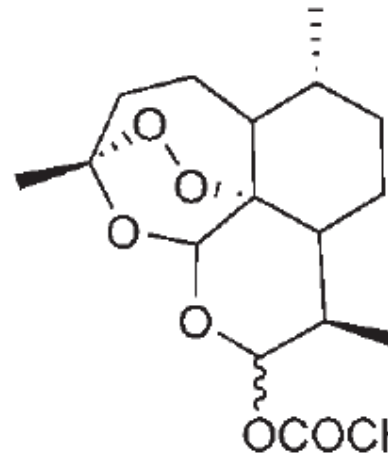
1. Zavedení ionizovatelné skupiny

typicky bazická aminoskupina/karboxylová kyselina



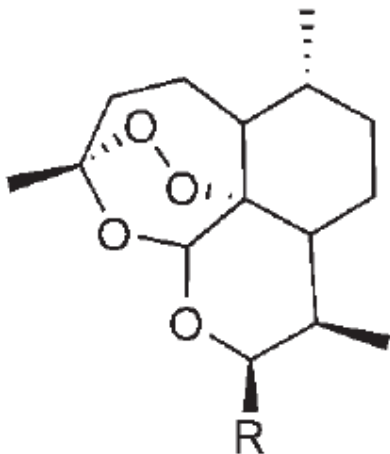
Artemisinin

- Low aq sol.
- Low oil sol.



Na-Salt

- Good aq sol.
- Unstable



- R = $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$
 $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{NR}_1\text{R}_2$
 $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_1\text{R}_2$

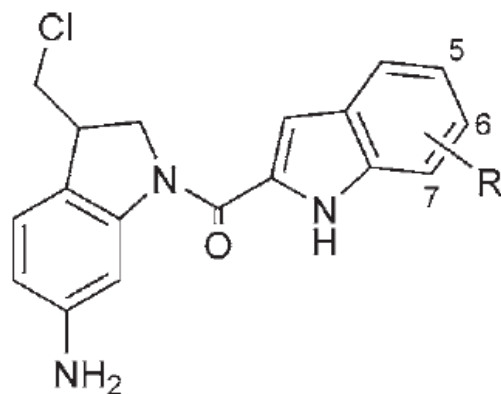
Amine Maleates or Oxalates

- Better aq sol.
- Good stability
- Active P.O.

ROZPUSTNOST

1. Zavedení ionizovatelné skupiny

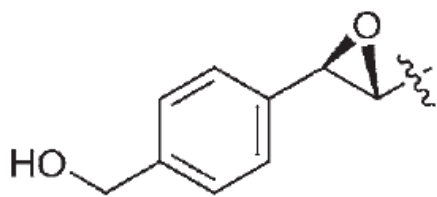
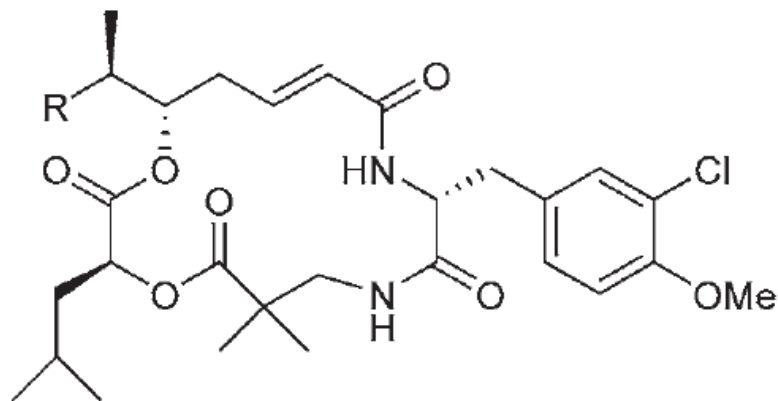
zvýšení rozpustnosti bez ztráty aktivity (antitumor)



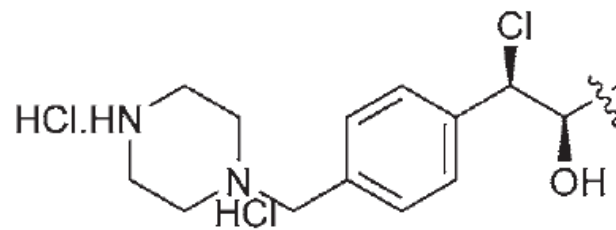
<u>R</u>	<u>Solubility (μM)</u>	<u>IC50 (μM)</u>			
		<u>AA8</u>	<u>UV4</u>	<u>EMT6</u>	<u>SKOV3</u>
5,6,7-triOMe	32	0.35	0.055	0.27	0.63
5-OMe	23	0.31	0.047	0.23	0.67
5-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	700	0.16	0.044	0.12	0.26
5-OMe, 6-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	>1200	0.22	0.039	0.11	0.15
5-OMe, 7-O(CH ₂) ₂ NMe ₂	47	0.14	0.029	0.09	0.16

ROZPUSTNOST

1. Zavedení ionizovatelné skupiny



$IC_{50} = 0.004$ nM, Low solubility
Weak activity *in vivo*

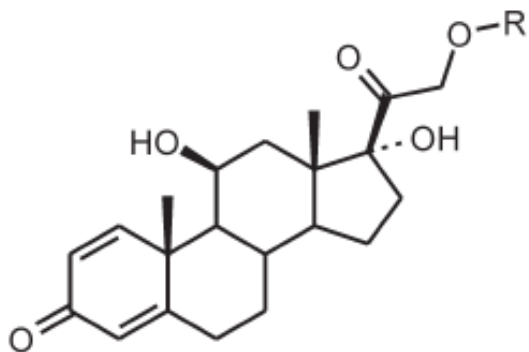


$IC_{50} = 0.021$ nM, Soluble
Very active *in vivo*

Figure 7.17 ► Series compounds that are more active *in vitro* and have low solubility may not be as active *in vivo* as series analogs that have lower *in vitro* activity but are soluble and, thus, better absorbed.

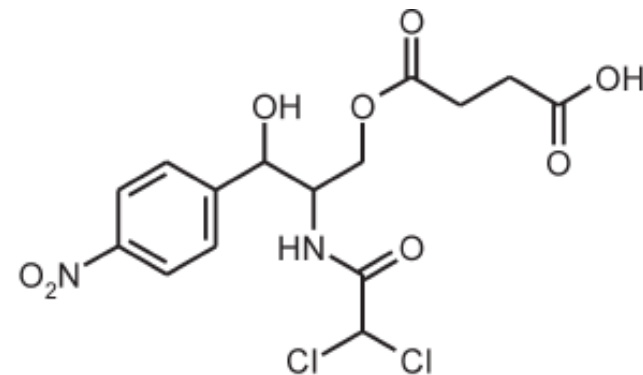
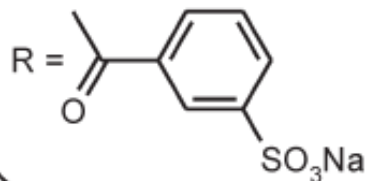
ROZPUSTNOST

1. Zavedení ionizovatelné skupiny -kyseliny

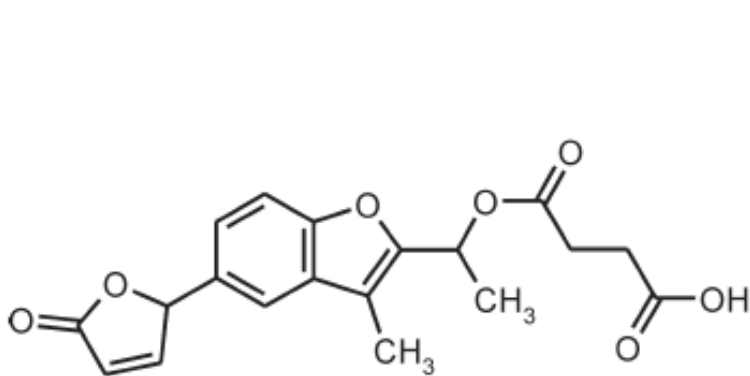


prednisolone derivatives

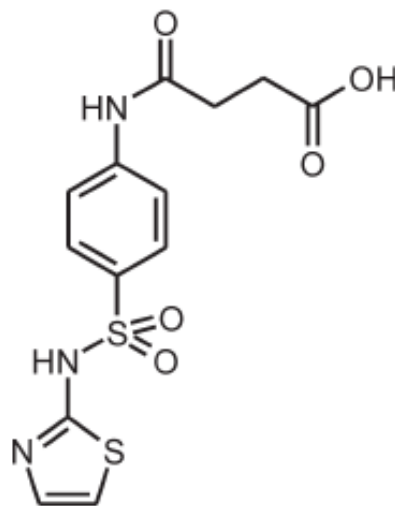
R = H
R = CO-CH₂-CH₂-CO₂Na
R = PO₃Na₂



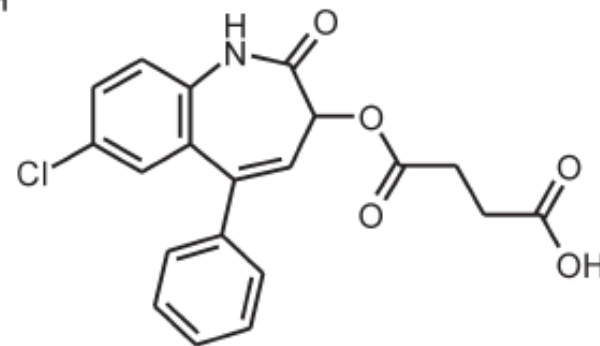
chloramphenicol hemisuccinate



benfurodil hemisuccinate



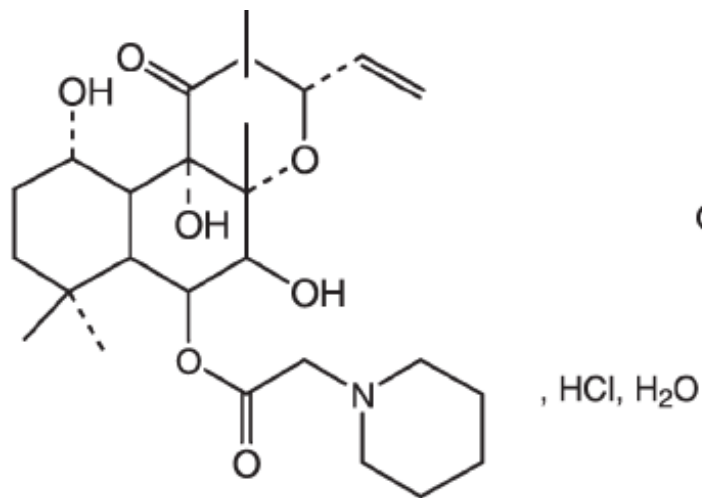
succinylsulfathiazole



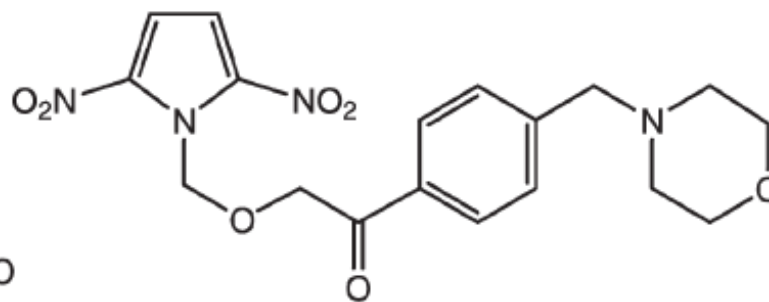
oxazepam hemisuccinate

ROZPUSTNOST

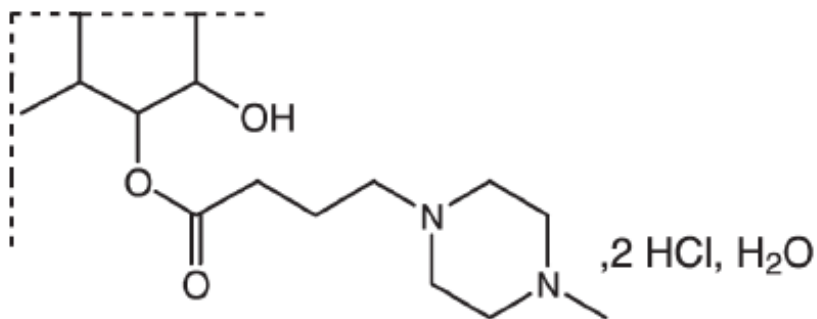
1. Zavedení ionizovatelné skupiny -baze



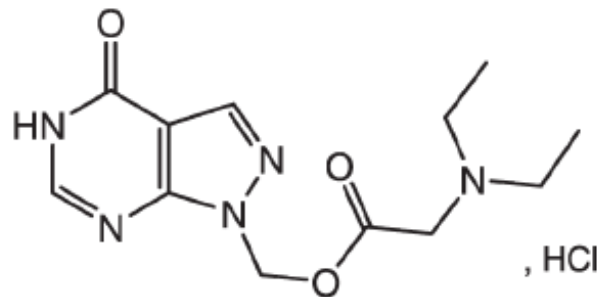
6-(piperidinoacetyl)-
7-deacetylforskolin hydrochloride



(4-morpholinylmethyl)-benzoate
of metronidazole



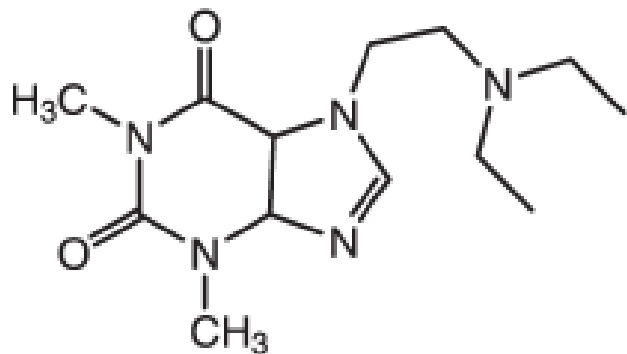
6-(4-methylpiperazinobutyryl)-
7-deacetylforskolin dihydrochloride



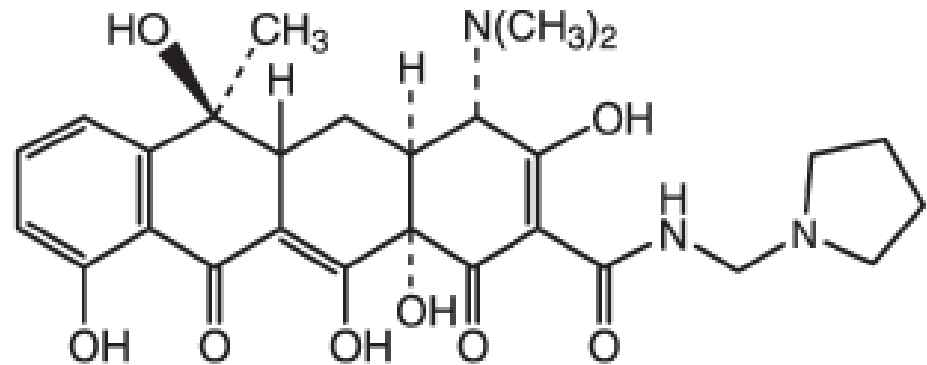
1-(N,N-diethylglycyloxymethyl)allopurinol
hydrochloride

ROZPUSTNOST

1. Zavedení ionizovatelné skupiny -baze



etamphyllin



rolitetracycline

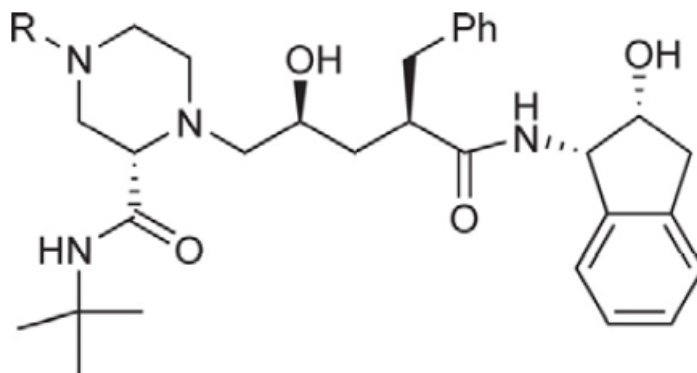
ROZPUSTNOST

Nejaktivnější látky *in vitro* (s nejvyšší afinitou k receptorům) většinou nebývají nejaktivnějšími *in vivo* (ať už na buněčných kulturách nebo na zvířecím modelu)

Aby látka mohla být považována za potenciální léčivo, musí mít vyvážený dostatečný účinek a zároveň vhodné fyzikálně-chemické vlastnosti

ROZPUSTNOST

2. Snížení logP



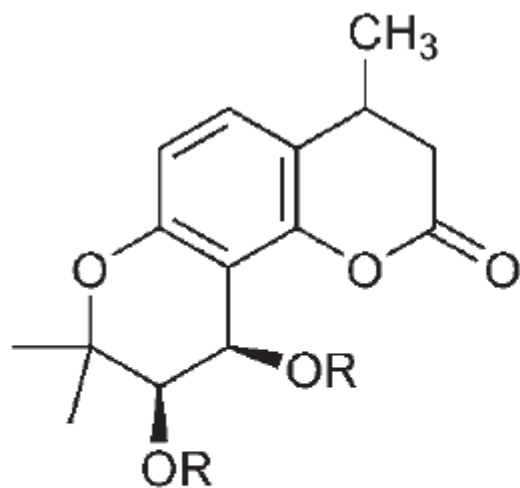
#	R	C _{max} (uM)	Solubility (mg/mL) at pH 7.4	Log P
1	benzyloxycarbonyl	<0.10	<0.001	4.67
2	8-quinolinylsulfonyl	<0.10	<0.001	3.7
3	2,4-difluorophenylmethyl	0.73	0.0012	3.69
4	3-pyridylmethyl	11.4	0.07	2.92

Figure 7.18 ► For a series of protease inhibitors, absorption increased (as indicated by C_{max}) as solubility increased. Compound 4 in the chart was developed into the commercial drug indinavir.

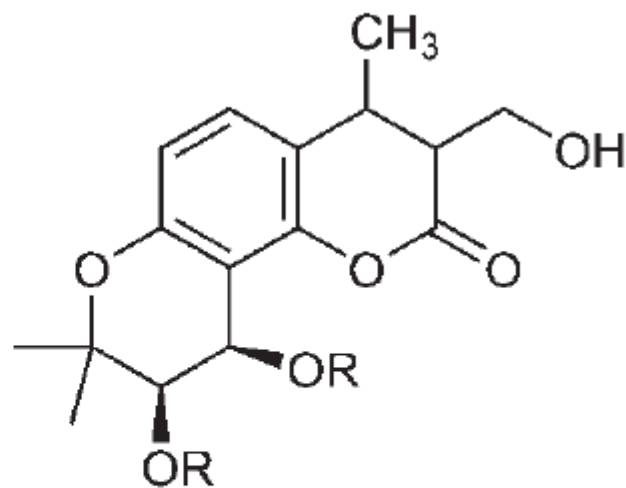
ROZPUSTNOST

3. Zvýšení počtu vodíkových vazeb

R = Camphanoyl



Low Solubility
Poor Bioavailability



More Soluble
Moderate Oral Bioavailability (15%)

Figure 7.19 ► Effects of H-bonds on solubility for anti-AIDS agents.

ROZPUSTNOST

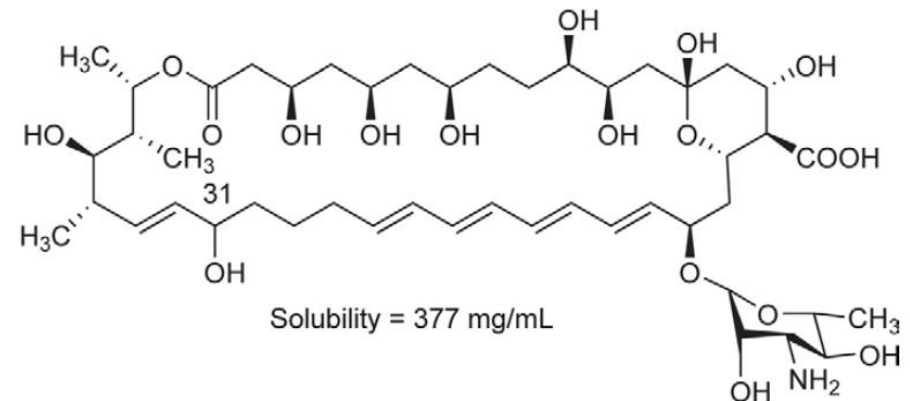
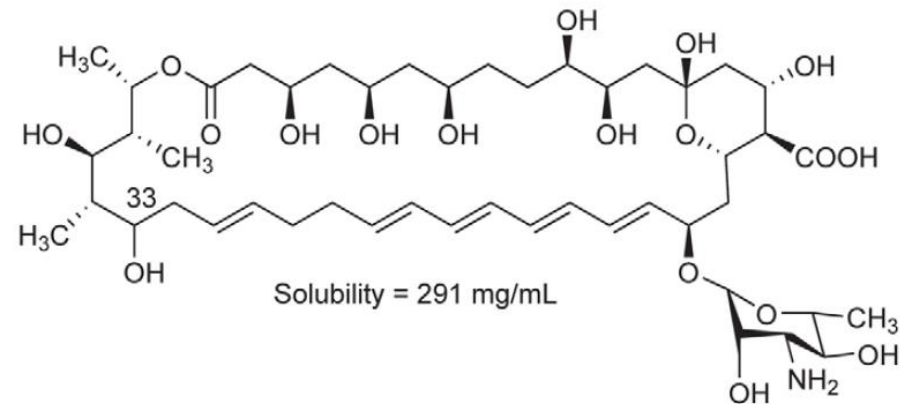
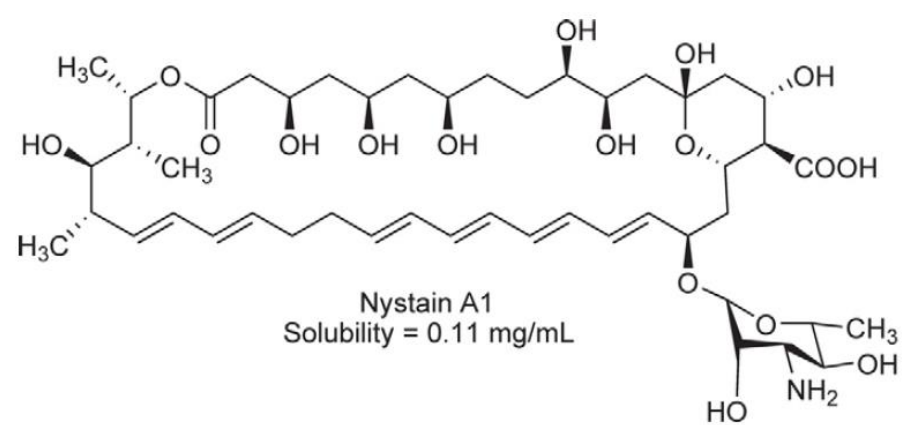
3. Zvýšení počtu vodíkových vazeb

rapidní nárůst

rozpuštěnosti

kvůli narušení

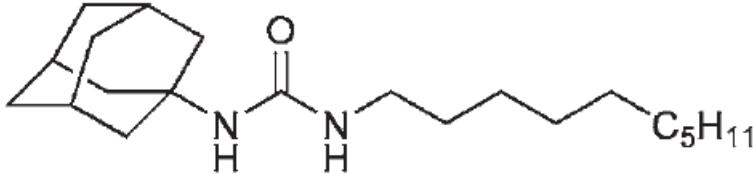
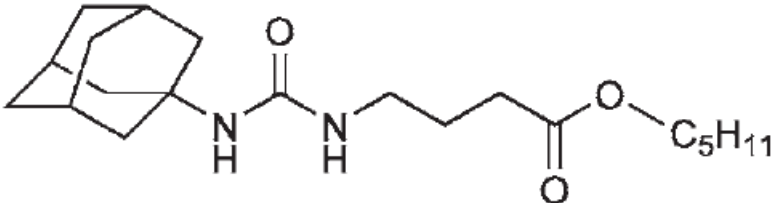
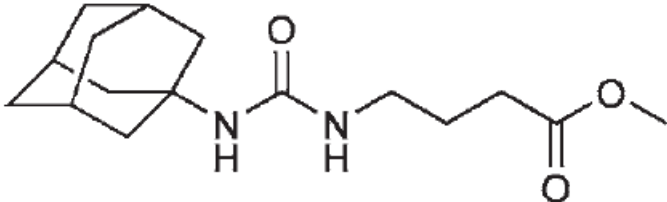
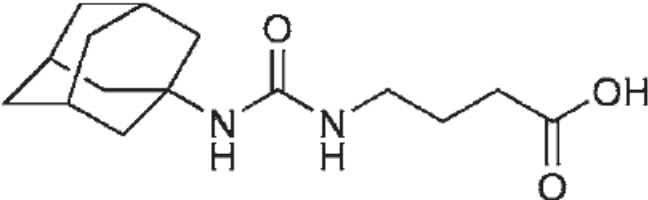
tvorby agregátů



ROZPUSTNOST

4. Zavedení polární skupiny

ester nebo
karboxyl
(inhibitory
epoxid
hydrolasy)

	<u>IC₅₀</u>	<u>Solubility</u>
	0.10 μM	0.62 mg/mL
	0.17 μM	1.69 mg/mL
	1.6 μM	1.66 mg/mL
	37 μM	7.06 mg/mL

ROZPUSTNOST

4. Zavedení polární skupiny glykol, glycerol

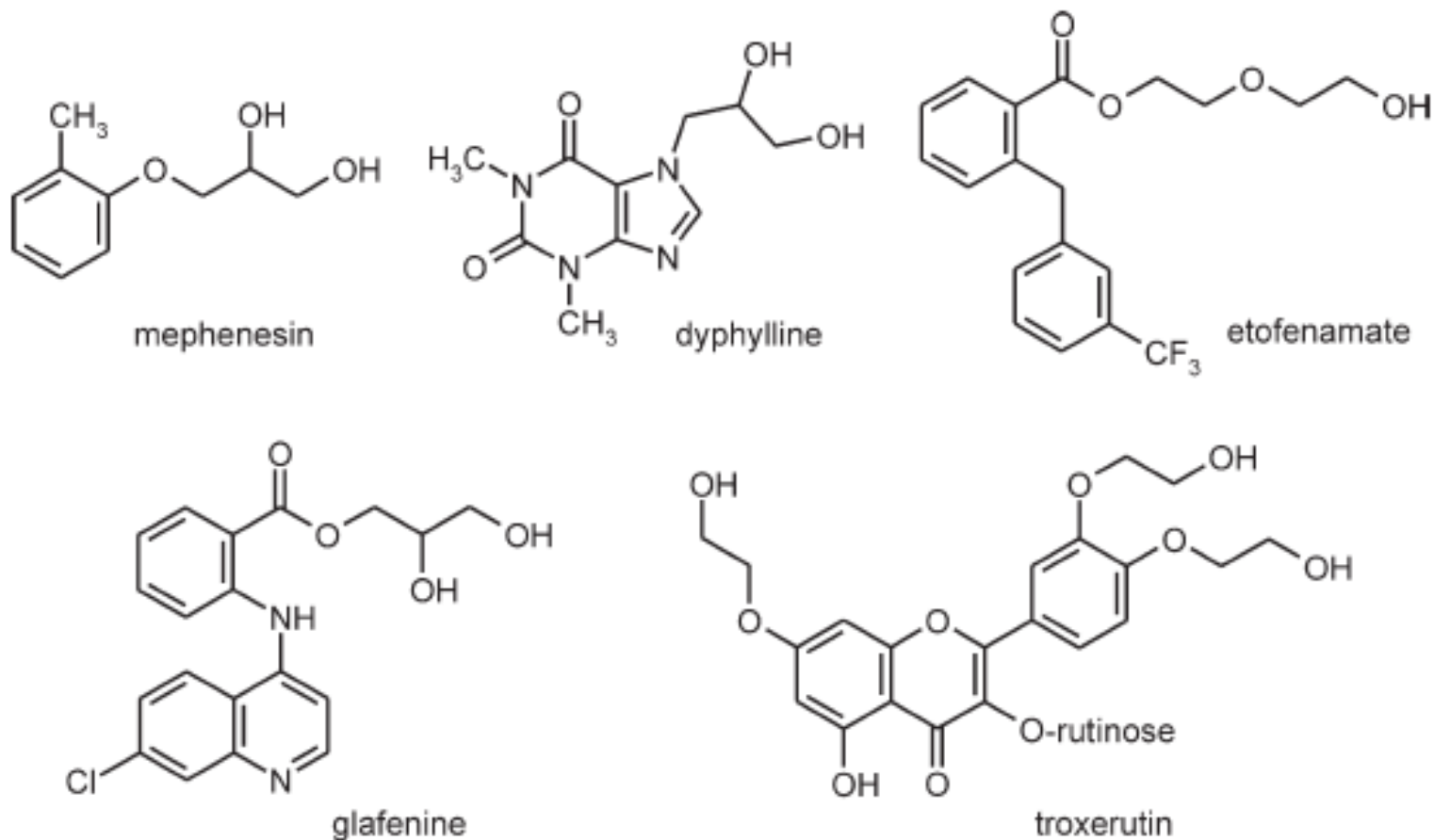
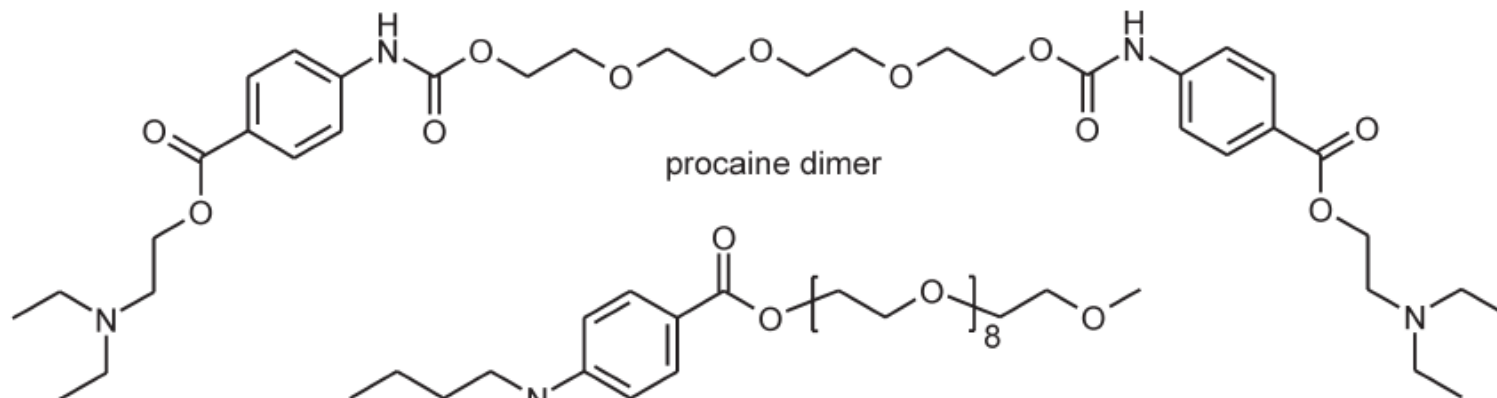


Fig. 36.19 Glycolyl and glyceryl side chains.

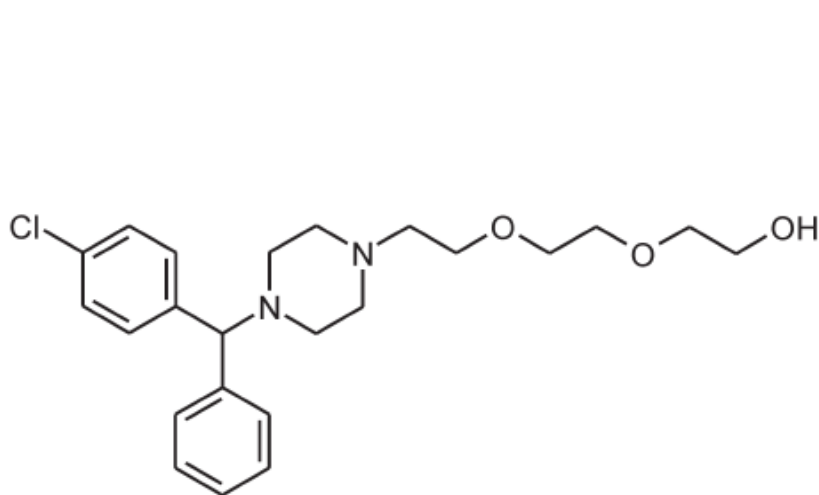
ROZPUSTNOST

4. Zavedení polární skupiny polyethylenglykol

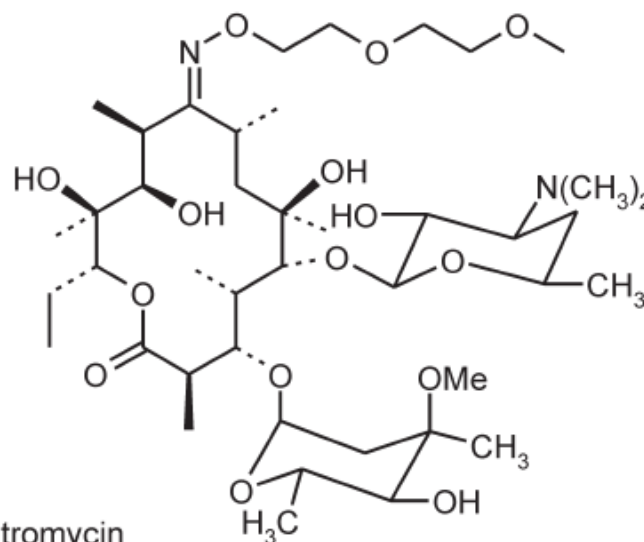


procaine dimer

benzonatate



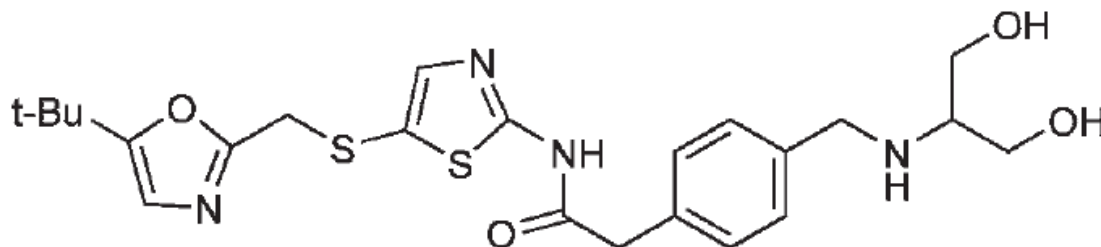
etodroxizine



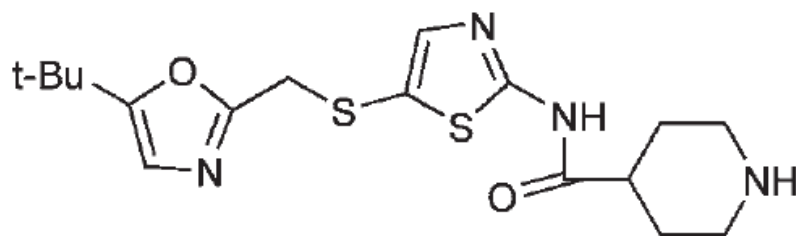
roxitromycin

ROZPUSTNOST

5. Snížení molekulové hmotnosti



CL = 0.22 nmol/min/mg % TIC (P388) = 140 LCK (A2789) = 3.3



CL = 0.05 nmol/min/mg % TIC (P388) = 140 LCK (A2789) = 3.6–5.0

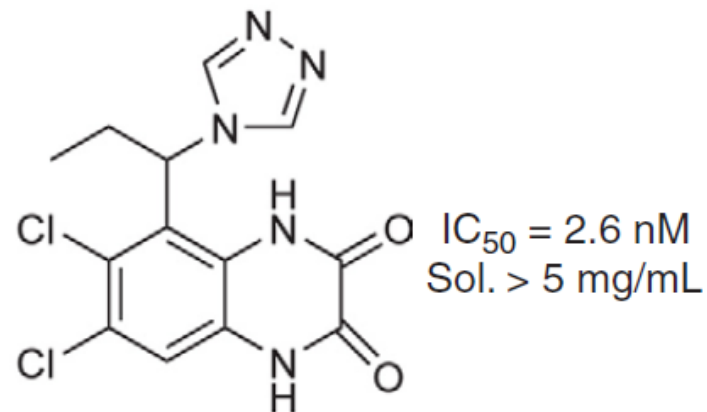
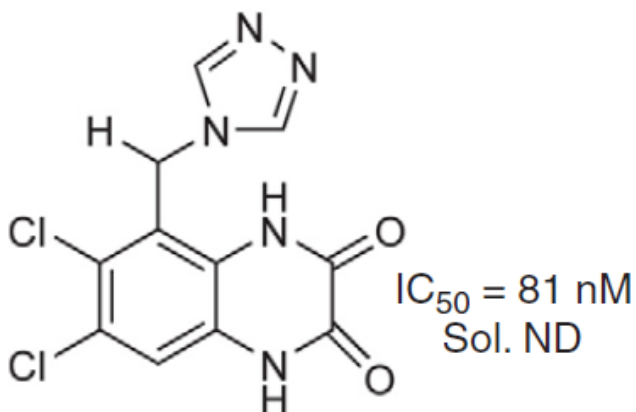
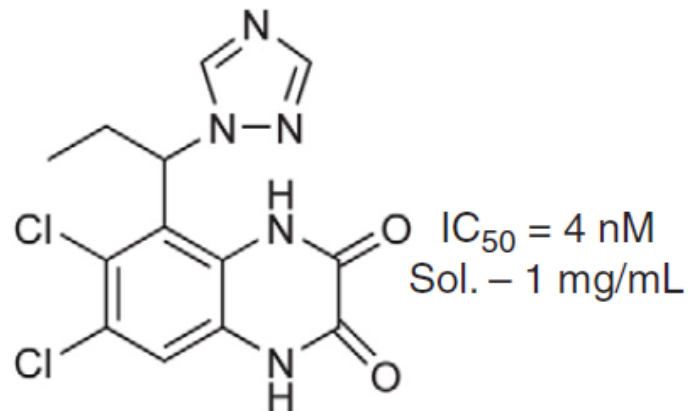
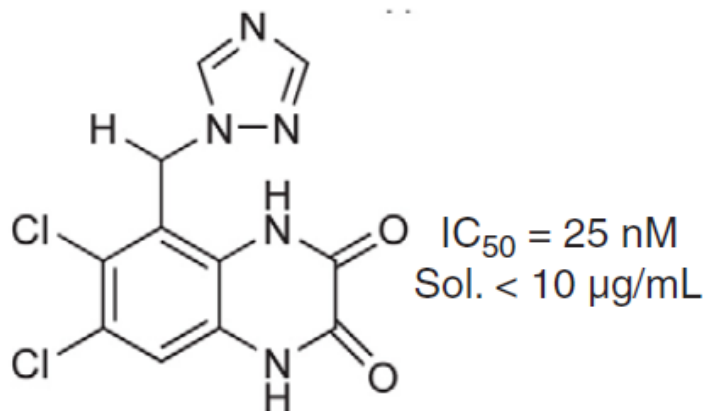
- Low MW
- More soluble
- Low CL
- More potent *in vivo*

Figure 7.22 ► Reduction in molecular weight for these CDK2 inhibitors resulted in increased solubility improved metabolic stability, and increased *in vivo* potency.

ROZPUSTNOST

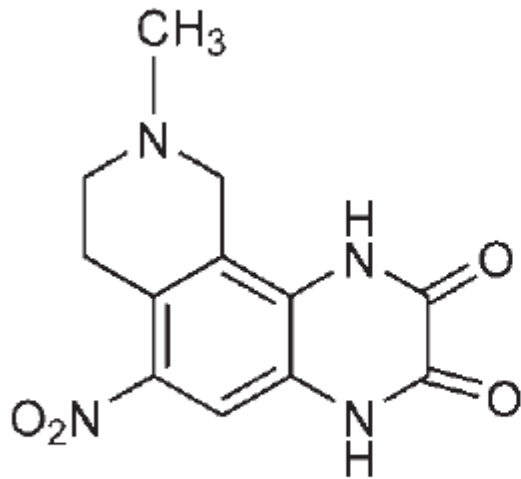
6. Narušení planarity molekuly

planární molekuly tvoří pevné krystalové mřížky a ve vodném prostředí agregáty

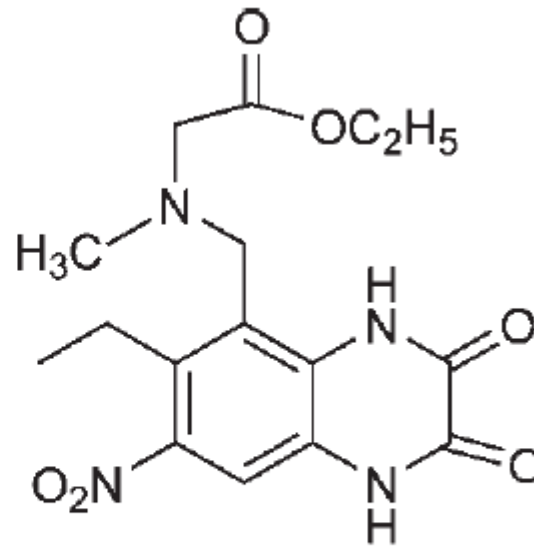


ROZPUSTNOST

6. Narušení planarity molekuly



PNQX
Solubility 8.6 $\mu\text{g/mL}$

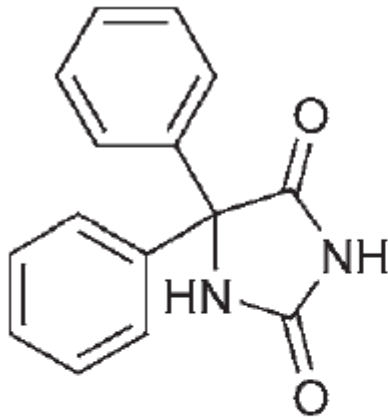


Solubility 150 $\mu\text{g/mL}$

ROZPUSTNOST

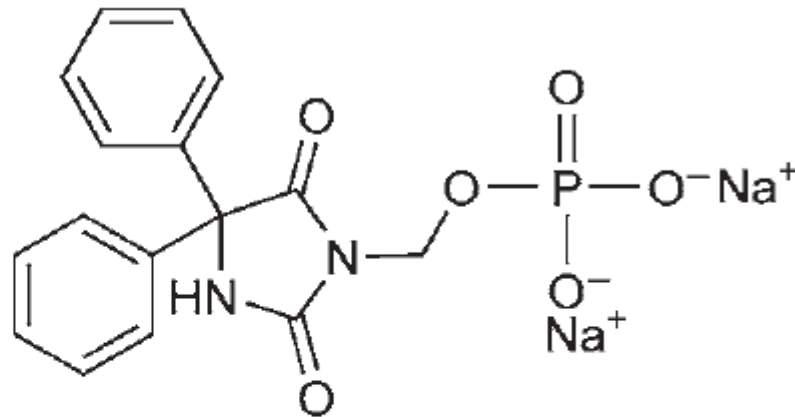
7. Konstrukce proléčiva

zavedení ionizovatelné nebo polární skupiny



Phenytoin

Solubility 20–25 $\mu\text{g/mL}$
Problematic Formulation



Fosphenytoin

Solubility 142 mg/mL
4400 fold increase!
Cerebyx™

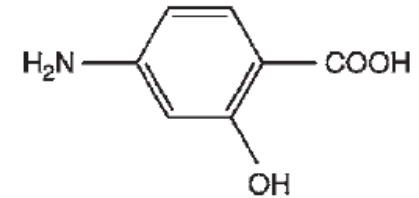
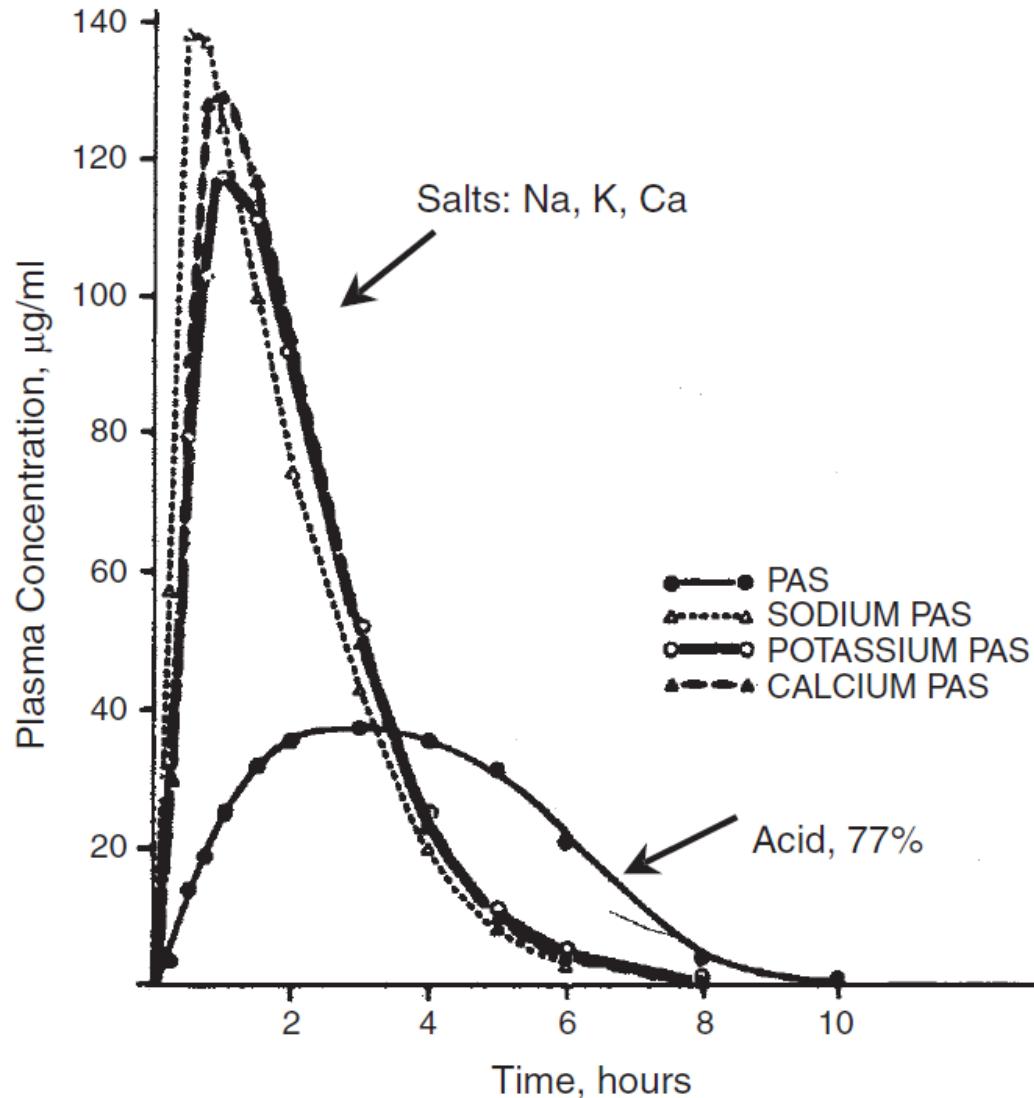
ROZPUSTNOST

8. Tvorba solí

- rozpustnost solí je obecně vyšší než odpovídajících kyselin nebo bazí
- po rozpuštění může vlivem pH prostředí vykrytalizovat volná kyselina nebo baze. Často však zůstává nějaký čas ve formě přesyceného roztoku a nevykrytalizuje ihned
- tvorba soli zvyšuje biologickou dostupnost zvýšením rychlosti disoluce – zvýšením koncentračního spádu a vytvořením přesyceného roztoku

ROZPUSTNOST

8. Tvorba solí



Salts

- Increase dissolution rate
- Slow precipitation
- Precipitates as amorphous

ROZPUSTNOST

8. Tvorba solí

Counter anions	Percent
Chloride	48
Sulfate	5.8
Bromide	5.2
Mesylate	3.2
Maleate	3.1
Citrate	2.8
Tartrate	2.7
Phosphate	2.5
Acetate	2.1
Iodide	1.2

ROZPUSTNOST

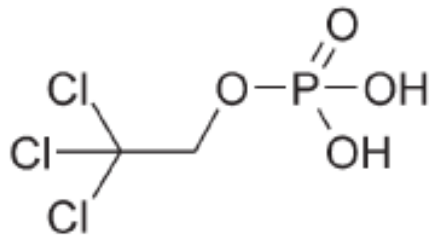
8. Tvorba solí

Counter cations	Percent
Sodium	58
Calcium	12
Potassium	9.8
Magnesium	4.5
Meglumine	2.4
Ammonium	2.0
Aluminum	1.4
Zinc	1.1
Piperazine	0.90
Tromethamine	0.90

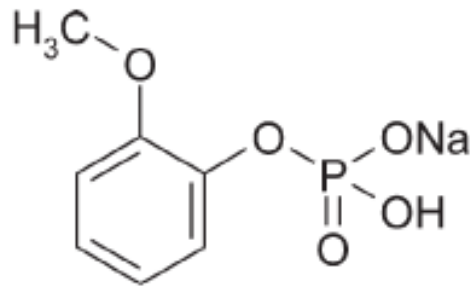
ROZPUSTNOST

8. Tvorba solí

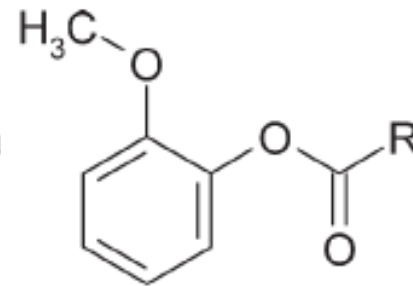
- modifikace molekuly vede k získání krystalických derivátů kapalných látek, případně k zvýšení t.t. u látek s příliš nízkou t.t.



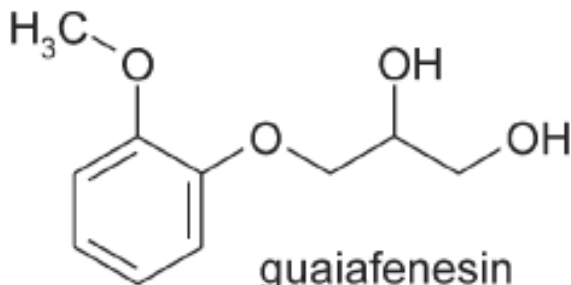
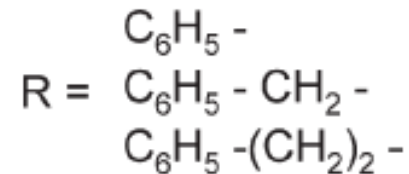
trichloroethanol
monosodium phosphate



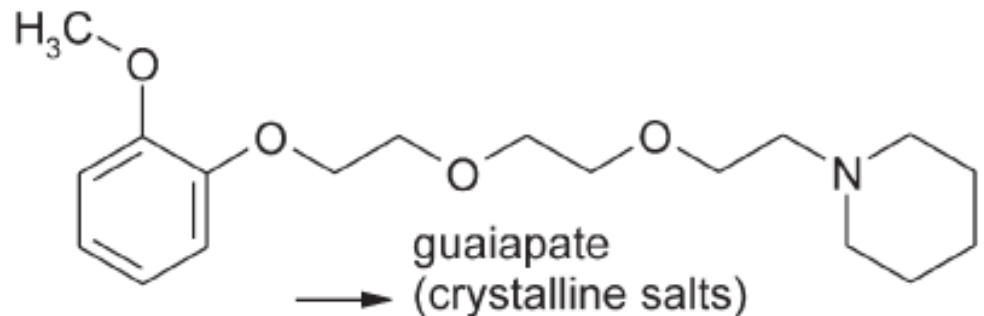
guaiacol
monosodium phosphate



guaiacol esters



guaiafenesin



guaiapate
(crystalline salts)

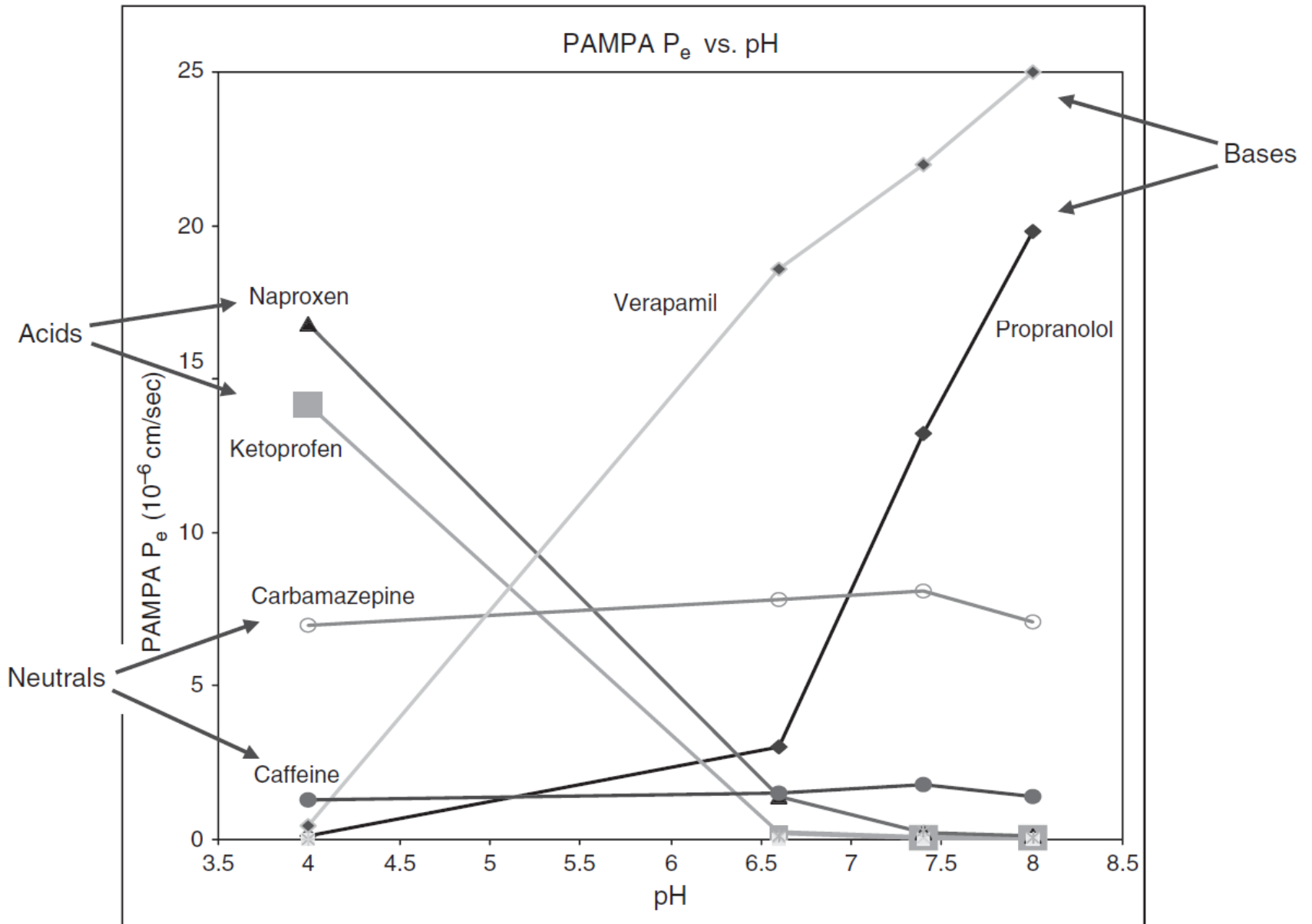
PERMEABILITA

95% léčiv přechází přes membránu pasivní difuzí

většinou prostupují pouze neionizované molekuly

ale i malé množství ionizovaných molekul
prostupuje membránou ve formě neutrálních
iontových párů s odpovídajícími proti-ionty

PERMEABILITA



PERMEABILITA

Jedinou cestou ke zvýšení permeability je **obměna struktury**

Lékové formy nejsou efektivní ke zlepšení permeability

Structure modification strategy

Ionizable group to non-ionizable group

Add lipophilicity

Isosteric replacement of polar groups

Esterify carboxylic acid

Reduce hydrogen bonding and polarity

Reduce size

Add nonpolar side chain

Prodrug

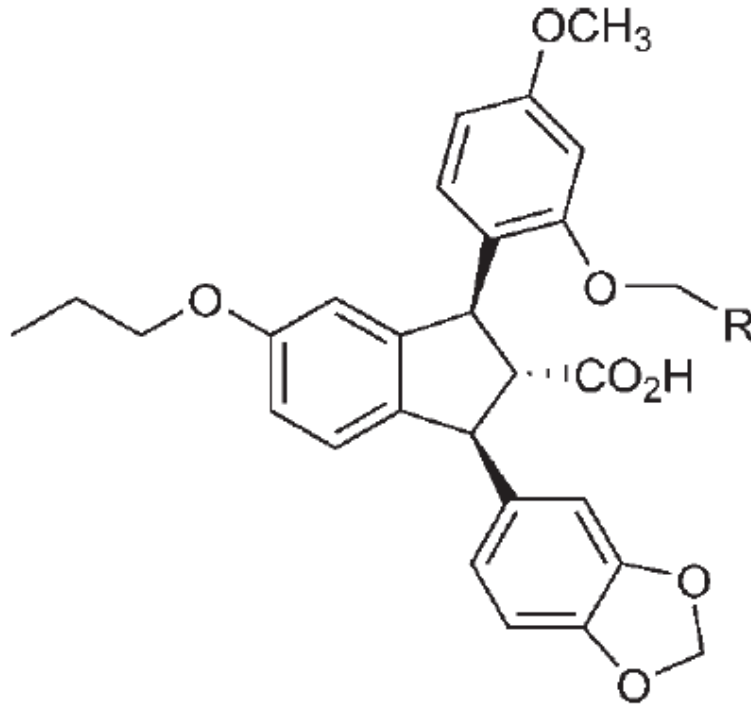
PERMEABILITA

Obměny struktury ke zvýšení permeability:

- nahrazení ionizovatelných skupin neionizovatelnými
- zvýšení lipofility
- izosterická nahrazení polárních skupin
- esterifikace karboxylových kyselin
- snížení počtu vodíkových vazeb
- změna velikosti
- zavedení nasyceného řetězce
- konstrukce proléčiva

PERMEABILITA

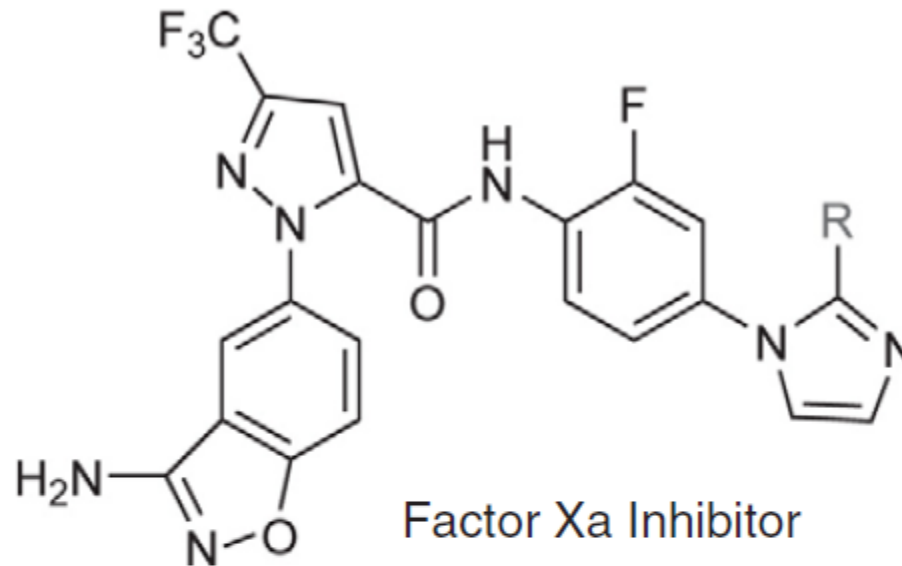
1. Nahrazení ionizovatelných skupin



R	ETA, Ki (nM)	Caco-2 (cm/h)	% F (rat)
CO ₂ H	0.43	0.0075	4
CH ₂ OH	1.1	0.2045	66

PERMEABILITA

2. Zvýšení lipofility

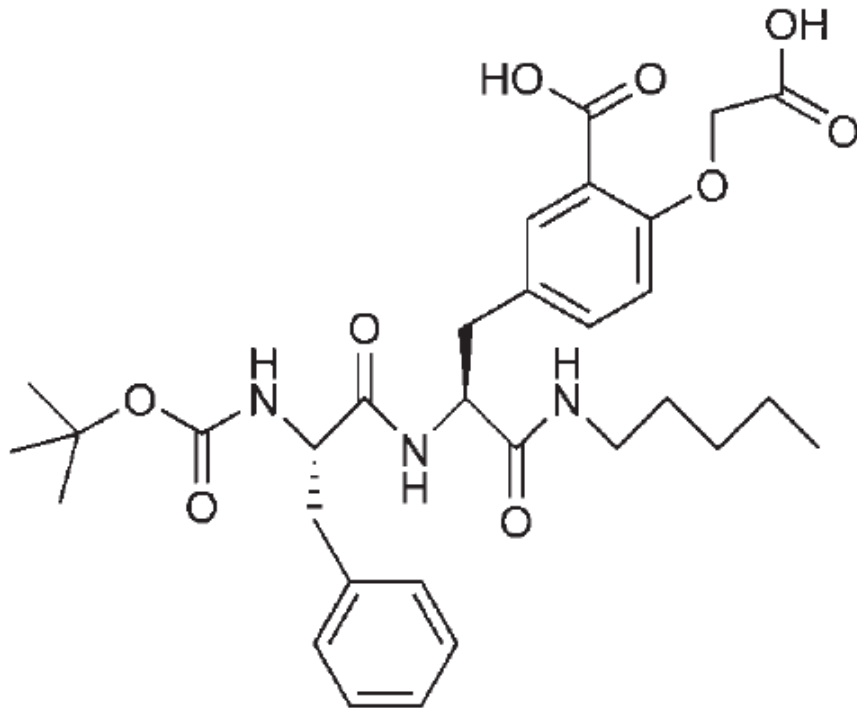


R	FXa K_i (nM)	Caco-2 P_{app} ($\times 10^{-6}$ cm/s)	CL (L/h/Kg)	$T_{1/2}$ (h)	Vdss (L/Kg)	F (%)
CH ₂ NHMe	0.12	0.2	1.1	3.7	4.6	24
CH ₂ NMe ₂	0.19	5.6	1.1	3.4	5.3	84

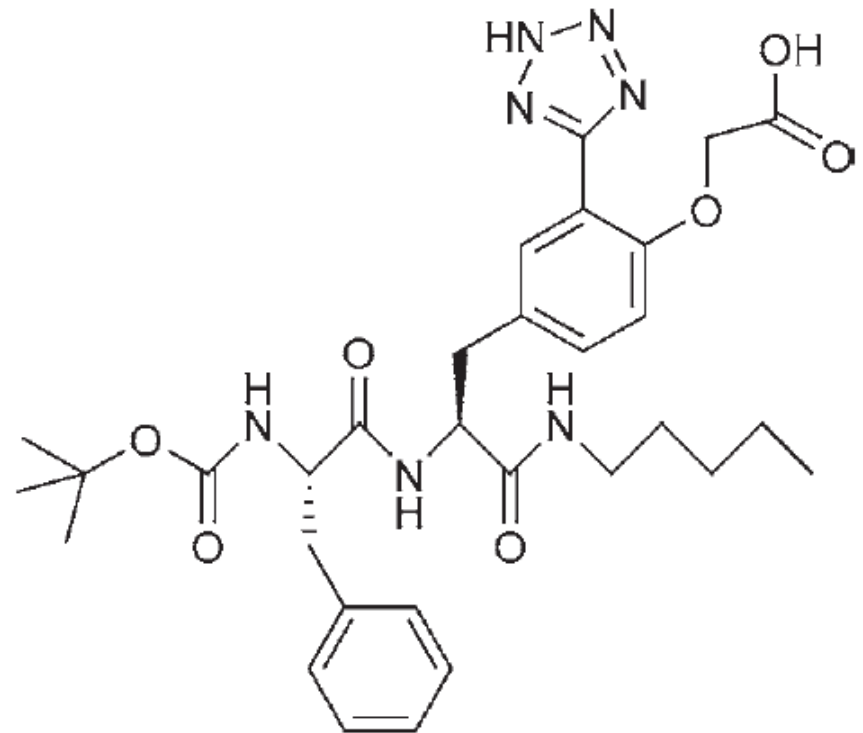
PERMEABILITA

3. Nahrazení polárních skupin

tetrazol za karboxylovou kyselinu



K_i (PTP1B) = 2 μ M
Caco-2 < 1×10^{-7} cm/s
No Cellular Activity

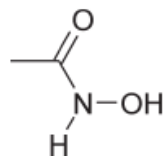


K_i (PTP1B) = 2 μ M
Caco-2 = 1.9×10^{-7} cm/s
Positive Cellular Activity

PERMEABILITA

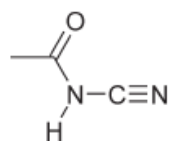
3. Nahrazení polárních skupin

izosterní
nahrazení
karboxylové
skupiny



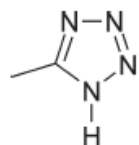
hydroxamic acids

High chelating power



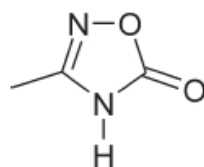
acyl-cyanamides

Mainly academic interest



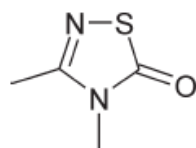
tetrazoles

Very popular
Great number of publications.
Recent in use. $pK_a = 6.6$ to 7.2



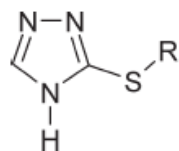
oxo-oxadiazoles

Lipophilic bioisosteric
replacement for tetrazoles



oxo-thiadiazole

Lipophilic bioisosteric
replacement for tetrazoles



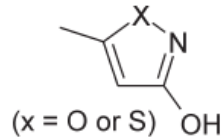
mercaptoazoles
+ sulfinylazoles
+ sulfonylazoles

Phosphonate isosteres
 pK_a mercapto: 8.2–11.5
 pK_a sulfinyl: 5.2–9.8
 pK_a sulfonyl: 4.8–8.7

PERMEABILITA

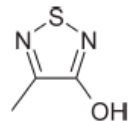
3. Nahrazení polárních skupin

izosterní
nahrazení
karboxylové
skupiny



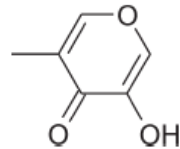
isoxazoles
isothiazoles

GABA and glutamic acid analogues



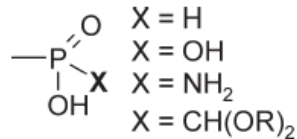
hydroxy-thiadiazole

Isoxazole isostere pK_a # 5



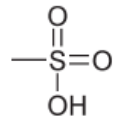
hydroxy-chromones

Kojic acid derivatives: As GABA agonists



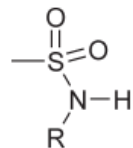
phosphinates
phosphonates
phosphonamides

Many examples in the glutamate antagonist series and in the GABA_B antagonists



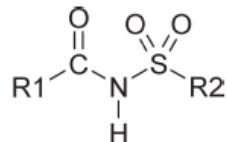
sulphonates

Sulphonic analogues of GABA and glutamic acid



sulphonamides

Weak acids, used rather as equivalents of phenolic hydroxyls: catecholamine analogues

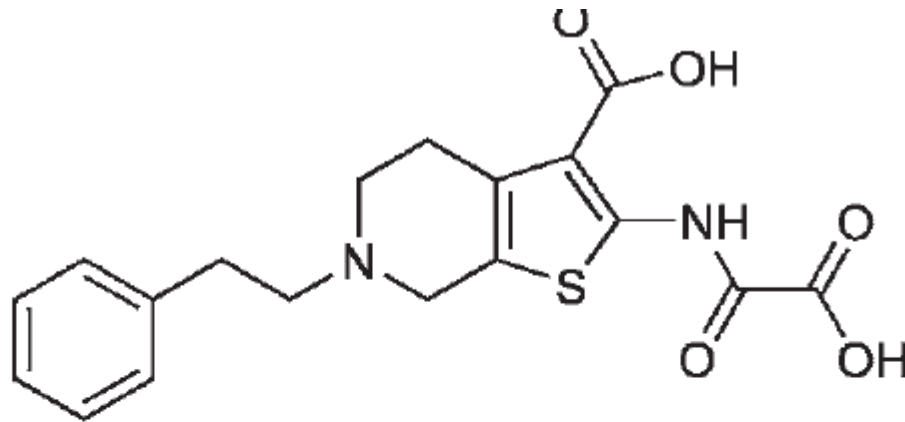


acyl-sulphonamides

Glycine GABA β -alanine antiatherosclerotics pK_a # 4.5

PERMEABILITA

4. Esterifikace karboxylových kyselin



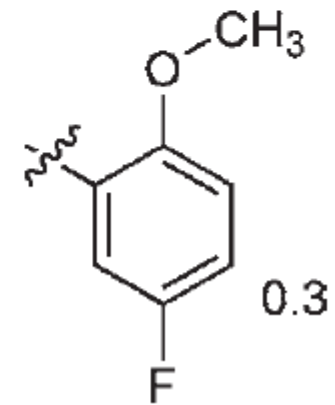
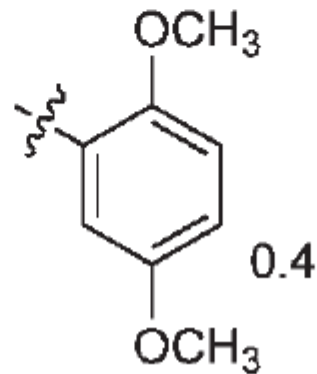
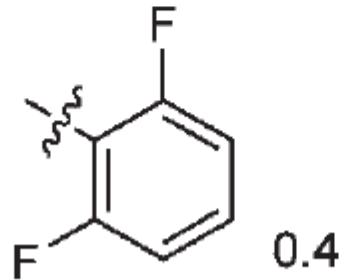
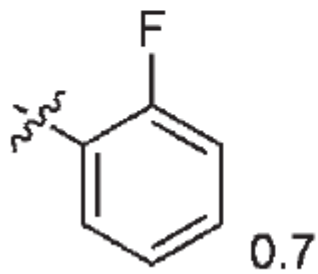
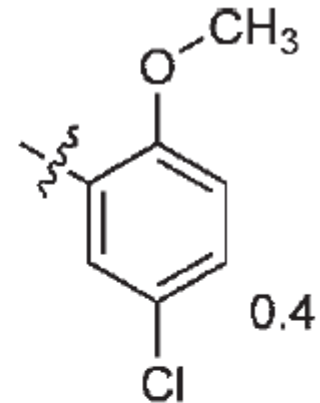
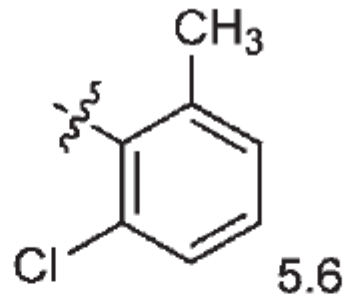
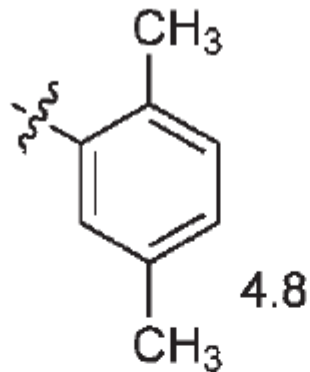
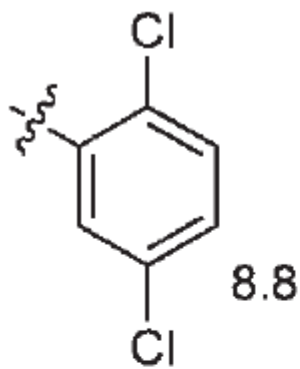
Diacids

Di-Ethyl Ester Prodrug

In vitro (PTP1B)	Potent & Selective	
Oral Bioavailability (Rat)	13%	Not Determined
Permeability (MDCK)	Low	High
2-DOG Uptake in C2C12 Cell	Inactive	70%

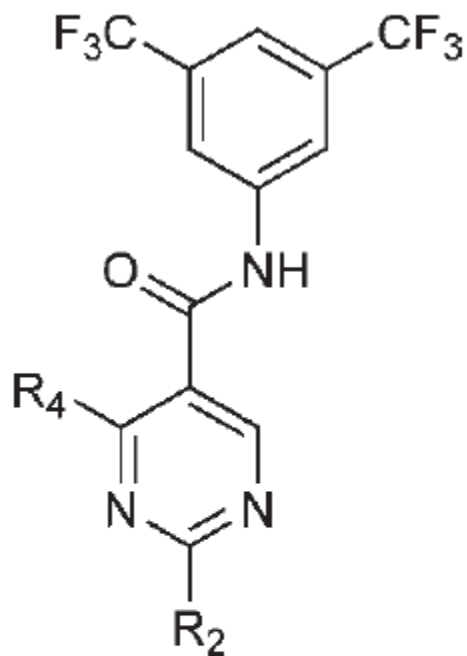
PERMEABILITA

5. Redukce počtu vodíkových vazeb a polarity



PERMEABILITA

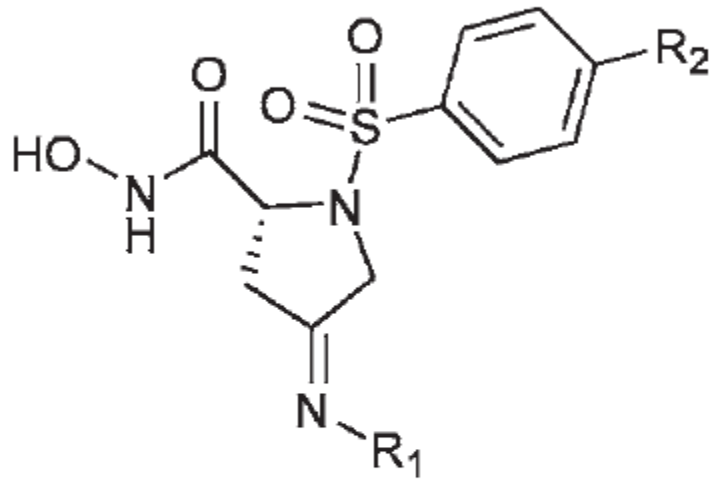
6. Redukce velikosti molekuly



<u>R4</u>	<u>R2</u>	<u>Caco-2 Permeability</u> <u>($\times 10^{-7}$ cm/s, n = 3, mean \pm SD)</u>
CF ₃	Cl	11 \pm 4
H	Cl	61 \pm 7
CH ₃	Cl	62 \pm 6
CH ₂ CH ₃	Cl	58 \pm 9
CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	31 \pm 9
CF ₂ CF ₃	Cl	9 \pm 9
Cl	Cl	31 \pm 6
Ph	Cl	9 \pm 7
CF ₃	F	19 \pm 6

PERMEABILITA

6. Redukce velikosti molekuly



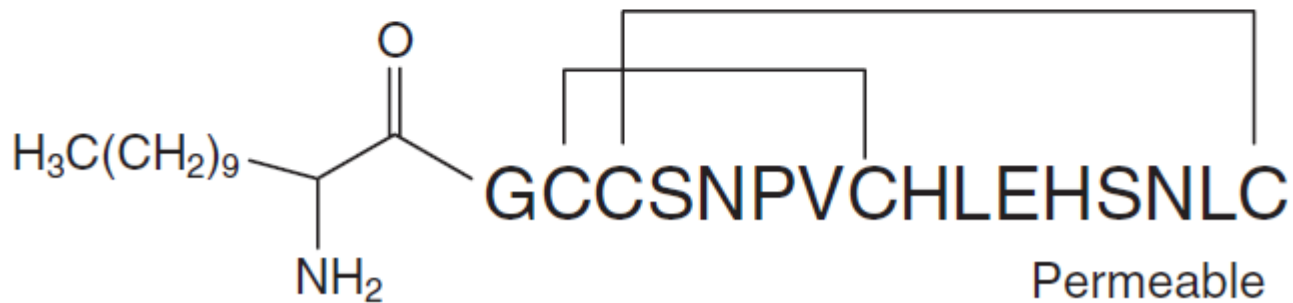
<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>% Dose Absorbed (rat ileum)</u>
OH	OMe	29–35
OH	O ⁿ Bu	2–5
OMe	O-4-Pyr	50–68
O ^t Bu	O-4-Pyr	10–18
OPh	O-4-Pyr	not detected
OMe	OMe	78–81
OMe	OEt	23–42
OMe	O ⁿ Bu	28–36
OMe	OPh	15–18

PERMEABILITA

7. Zavedení nasyceného řetězce

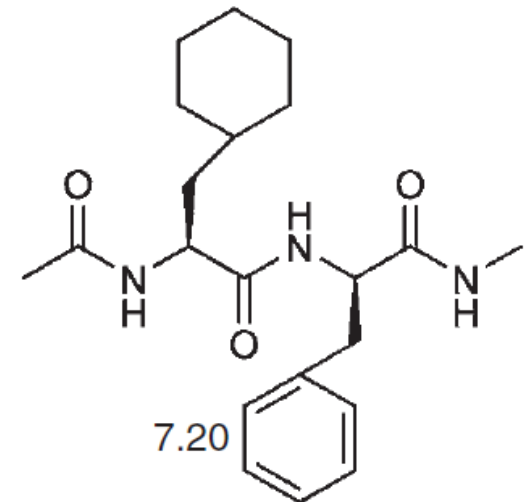
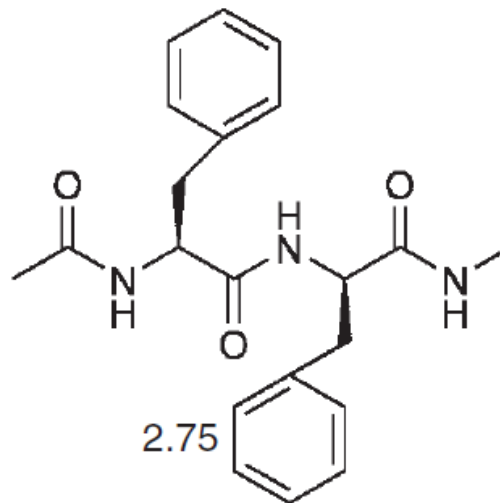
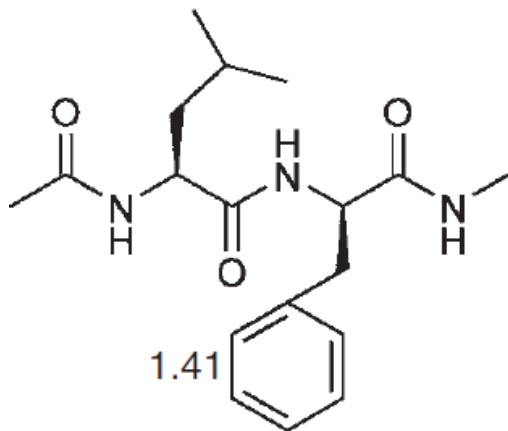
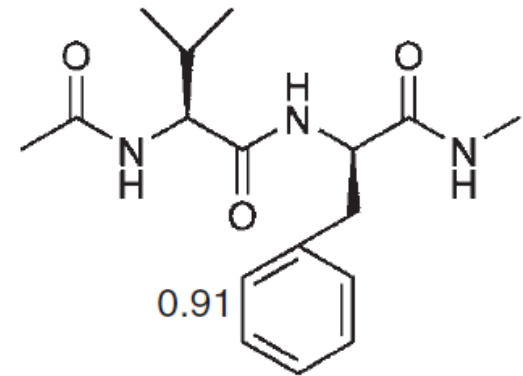
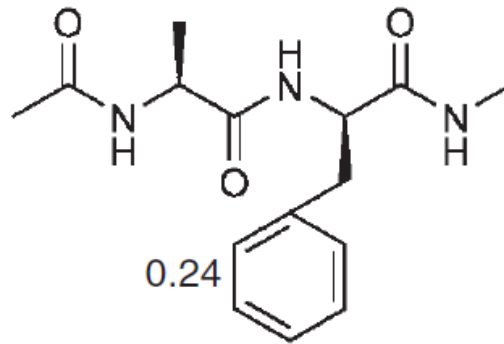
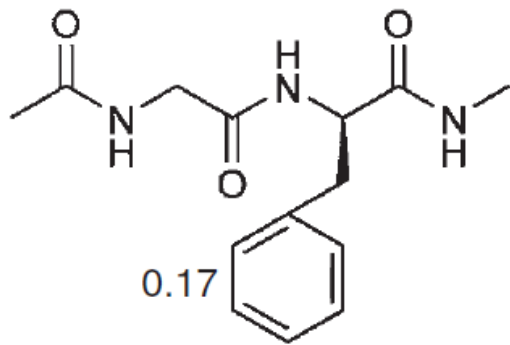
zvýšení afinity k membránovým fosfolipidům (délka cca 10 uhlíků)

příklad cyklický peptid:



PERMEABILITA

7. Zavedení nasyceného řetězce



PERMEABILITA

8. Konstrukce proléčiva

příklady zvýšení lipofility / snížení počtu ionizovatelných skupin

