

Proléčiva

2019

Proléčivo – látka, která teprve po metabolické modifikaci struktury získává farmakologickou aktivitu

definice podle IUPAC:

Látka která vykazuje farmakologický efekt teprve po té, co projde biotransformací.

Problémy, které mohou být překonány formou proléčiva:

Problémy s permeabilitou:

- Špatná absorpce z GIT způsobená polaritou
- Neprostupnost přes hematoencefalickou bariéru
- Špatná prostupnost kůží

Problémy s rozpustností:

- Špatná absorpce z GIT a nízká perorální biologická dostupnost
- Nemožnost připravit intravenózní lékovou formu

Problémy s metabolismem:

- Látka je metabolizována hned v místě absorpce
- Biologický poločas je příliš krátký pro dosažení efektivní koncentrace

Problémy, které mohou být překonány formou proléčiva:

Problémy se stabilitou:

- Chemická nestabilita v GIT
- Chemická nestabilita při dlouhodobém skladování

Membránové transportéry:

- Aktivní eflux z cílových buněk
- Nedostatečná selektivita pro určitý typ buněk

Problémy s bezpečností:

- Intolerance / dráždivost v místě podání

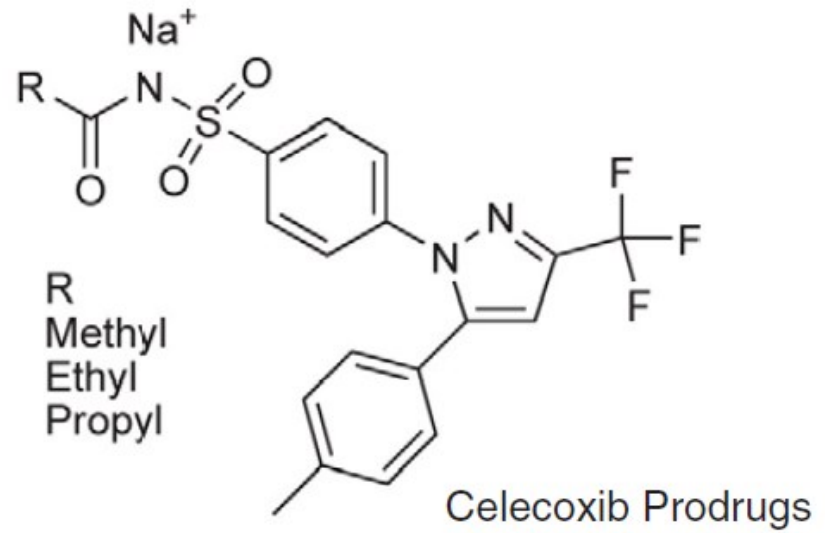
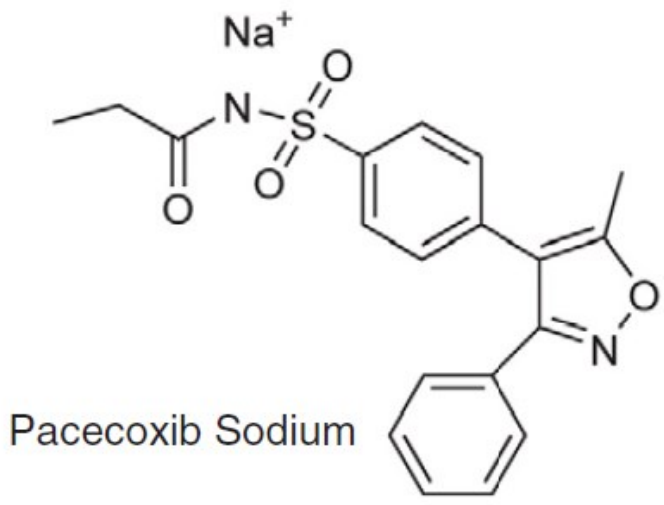
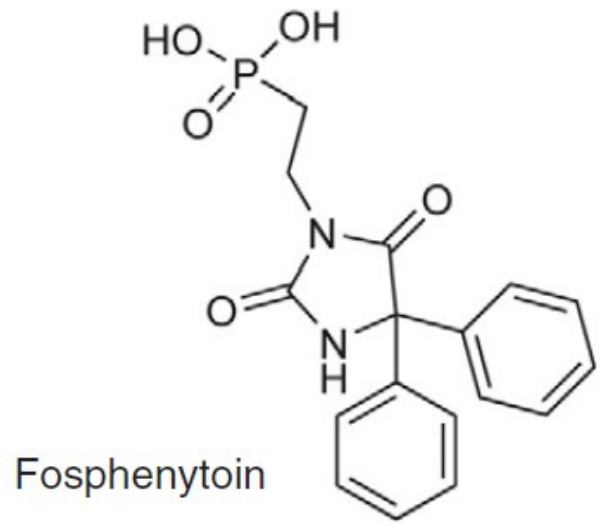
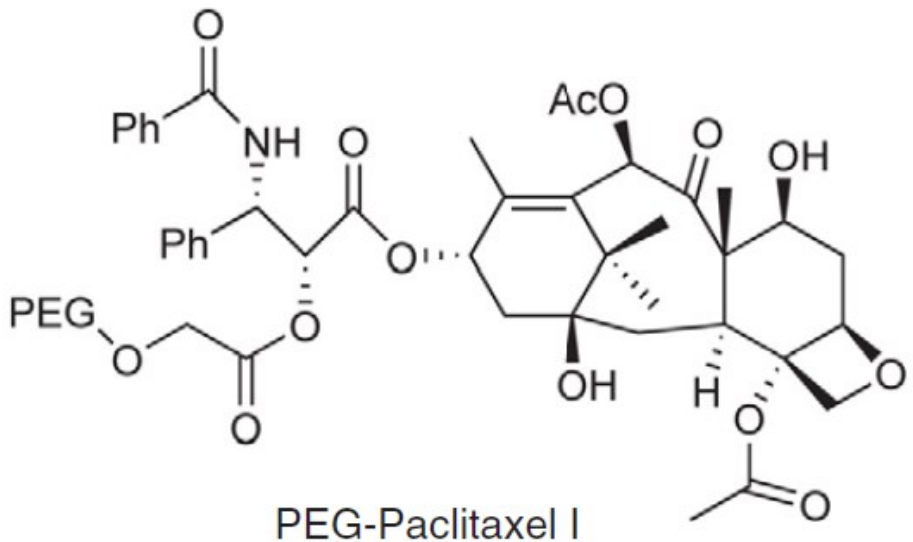
Problémy s lékovými formami:

- Nedůvěryhodný vzhled
- Odporná chuť či zápach
- Inkompatibilita s pomocnými látkami

Zlepšení rozpustnosti léčiv

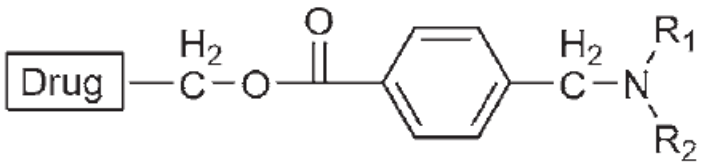
Name	Solubility in water (mg/mL)
Clindamycin	0.2
Clindamycin-2-PO ₄	150
Chloramphenicol	2.5
Succinate sodium	500
Metronidazole	10
<i>N,N</i> -dimethylglycinate	200
Phenytoin	0.02
Phosphate	142
Paclitaxel I	0.025
PEG-paclitaxel I	666
Celecoxib	0.05
Parecoxib sodium	15

Zlepšení rozpustnosti léčiv

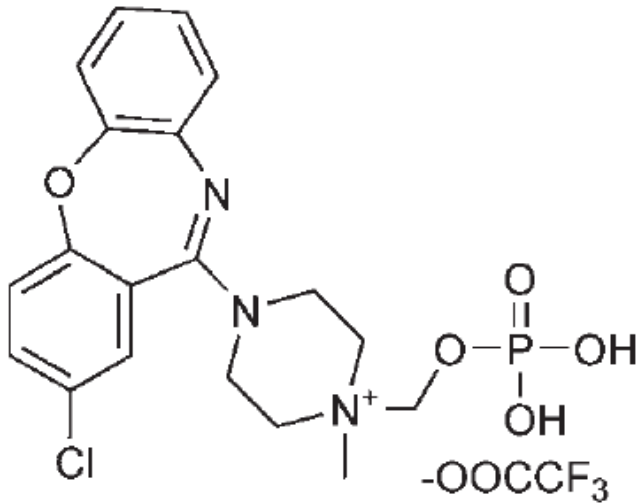
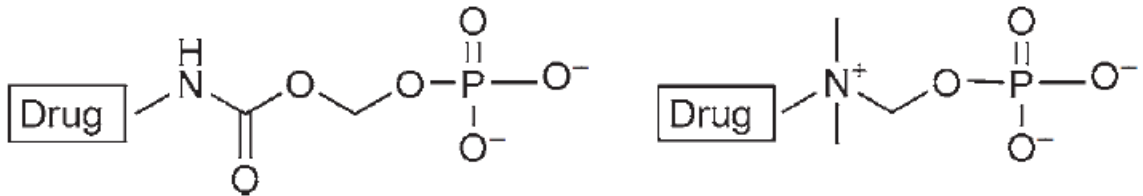


Zlepšení rozpuštnosti

Amino-acid Type



Phosphate Type

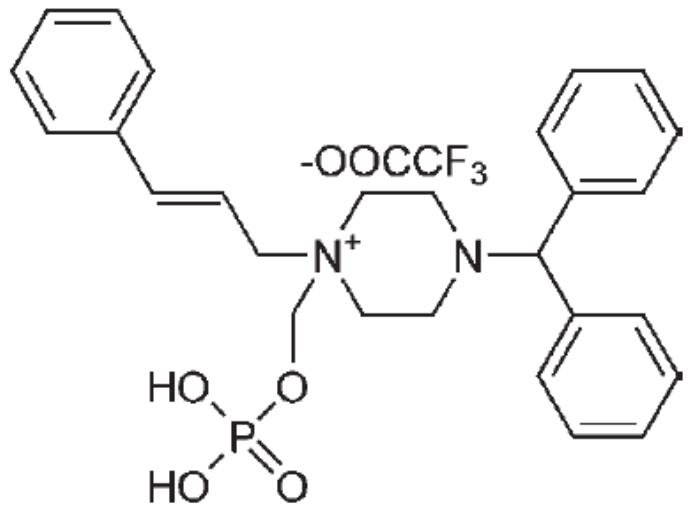


Loxapine

pKa₂ = 7.5

Free base solubility = 13 µg/mL

IM: 70% PG / 5% Tween 80



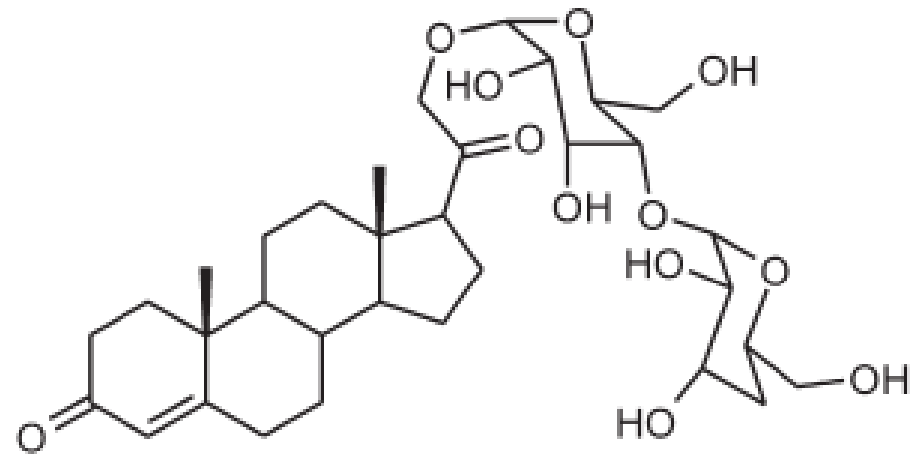
Cinnarizine

pKa = 1.95, 7.47

poor solubility

erratic oral bioavailability

Zlepšení rozpustnosti glykosidy



deoxycorticosterone β -maltoside

Deoxycorticosterone glycoside

Solubility in water

Glucoside

1.2‰

Galactoside

2.2‰

Lactoside

3.4‰

Lactosidoglucoside

Unlimited

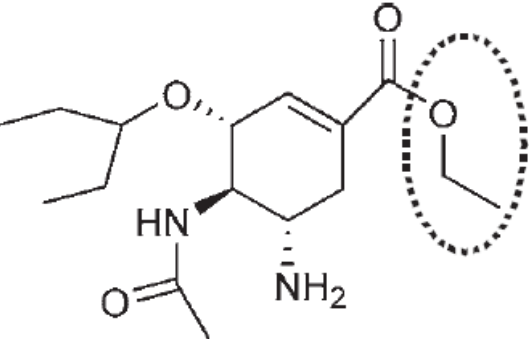
Zlepšení permeability

Ideální vlastnosti esterového/amidového proléčiva:

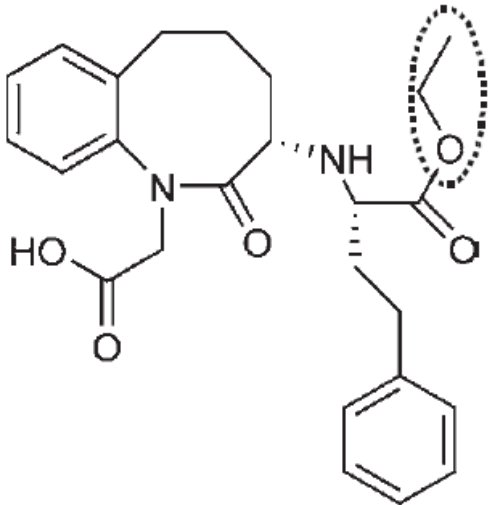
- Žádná nebo jen slabá biologická aktivita
- Dobrá chemická stabilita ve fyziologickém rozsahu pH
- Dostatečná rozpustnost ve vodě
- Vysoká pasivní permeabilita
- Odolnost proti hydrolýze v průběhu absorpce
- Rychlá a kvantitativní hydrolýza bezprostředně po absorpci
- Hydrolýzou odštěpená část není toxická a nemá žádnou biologickou aktivitu

Zlepšení permeability

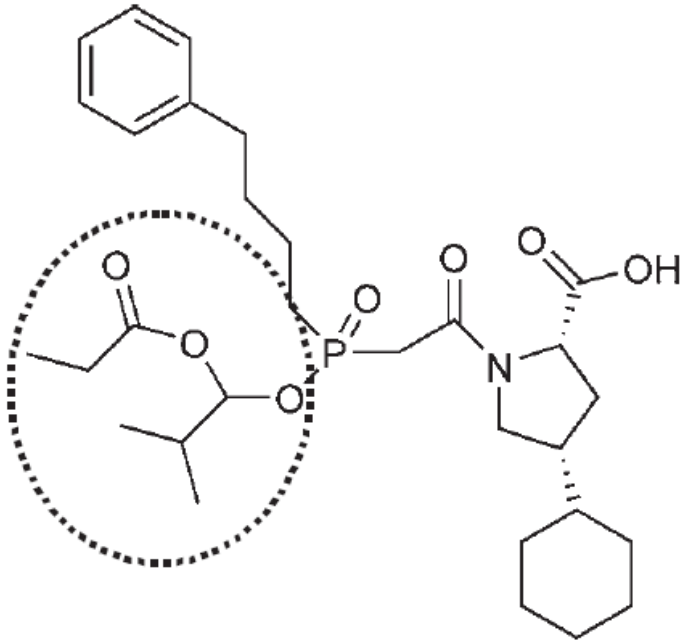
estery karboxylových kyselin



Oseltamivir, ethyl ester



Benazepril, ethyl ester

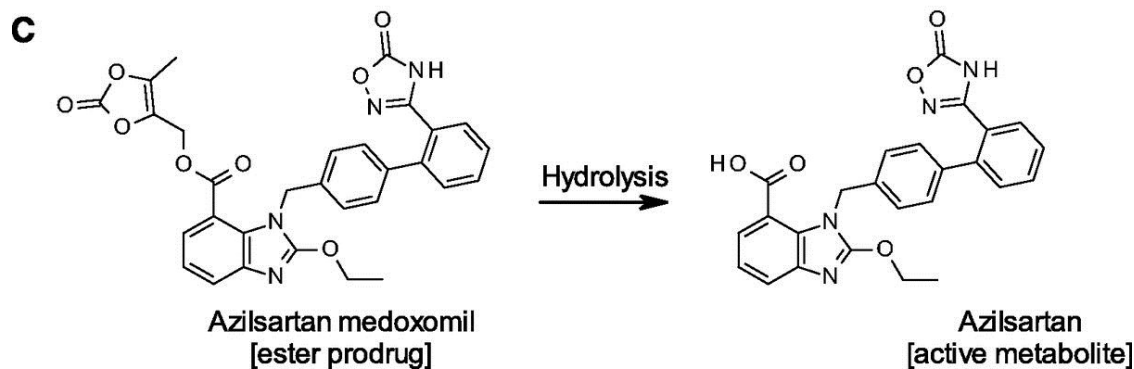
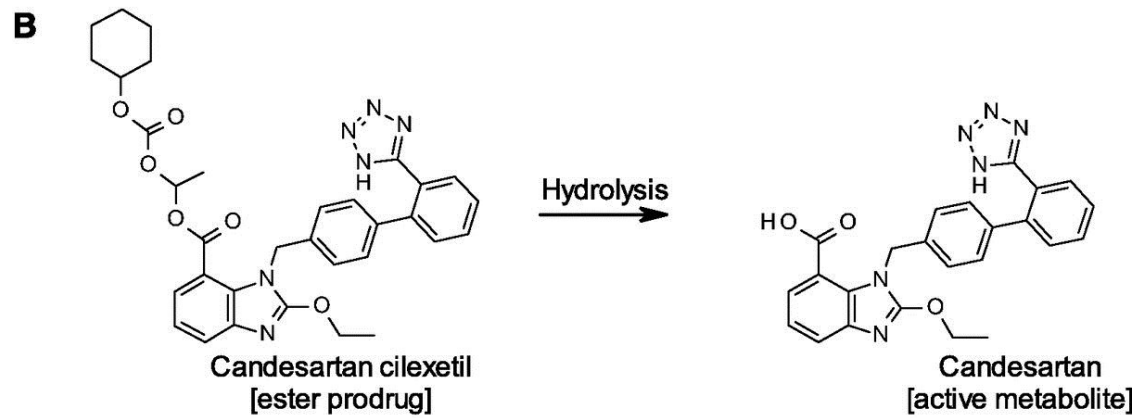
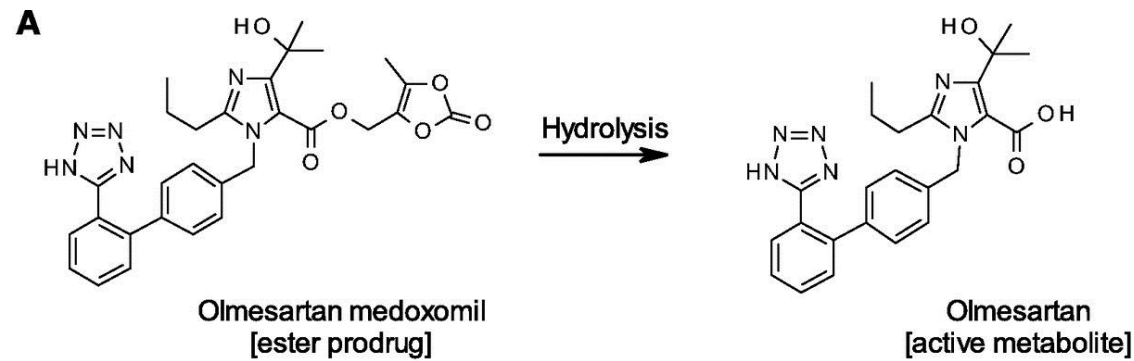


Fosinopril, double ester

Podvojn  estery jsou hydrolyzov ny rychleji

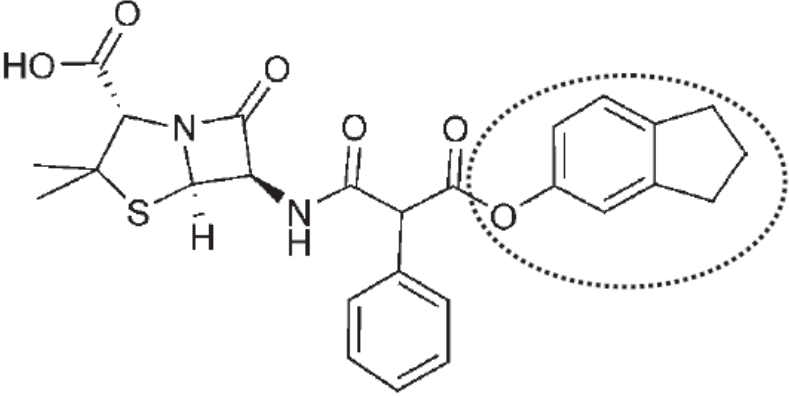
Zlepšení permeability

Estery karboxylových kyselin - sartany

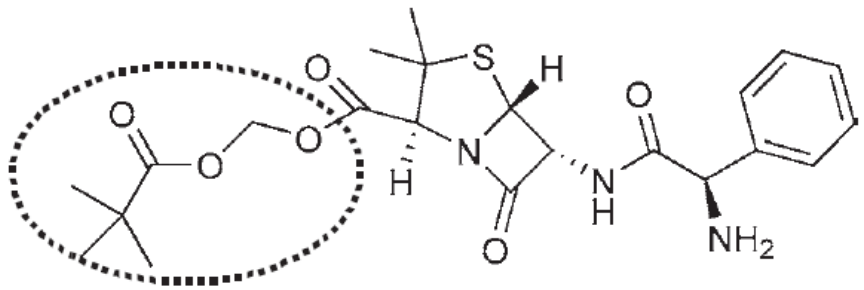


Zlepšení permeability

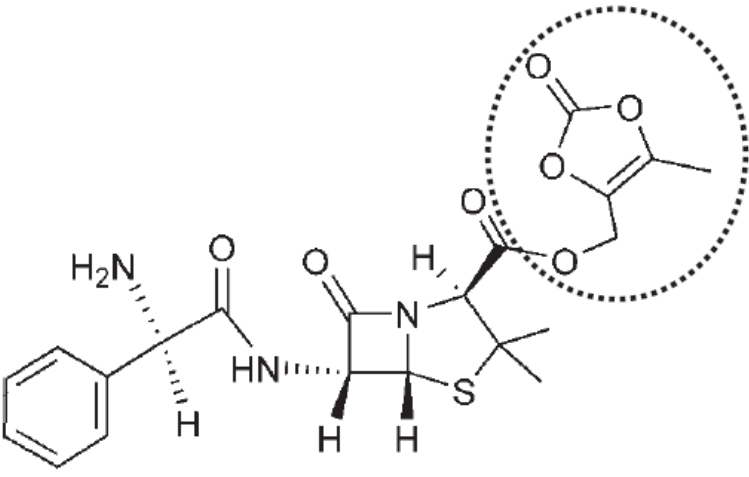
estery karboxylových kyselin



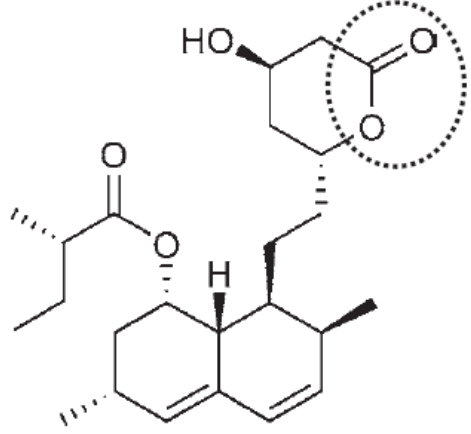
Carbinicillin indanyl ester, aryl ester



Pivampicillin, double ester



Lenampicillin, cyclic carbonate

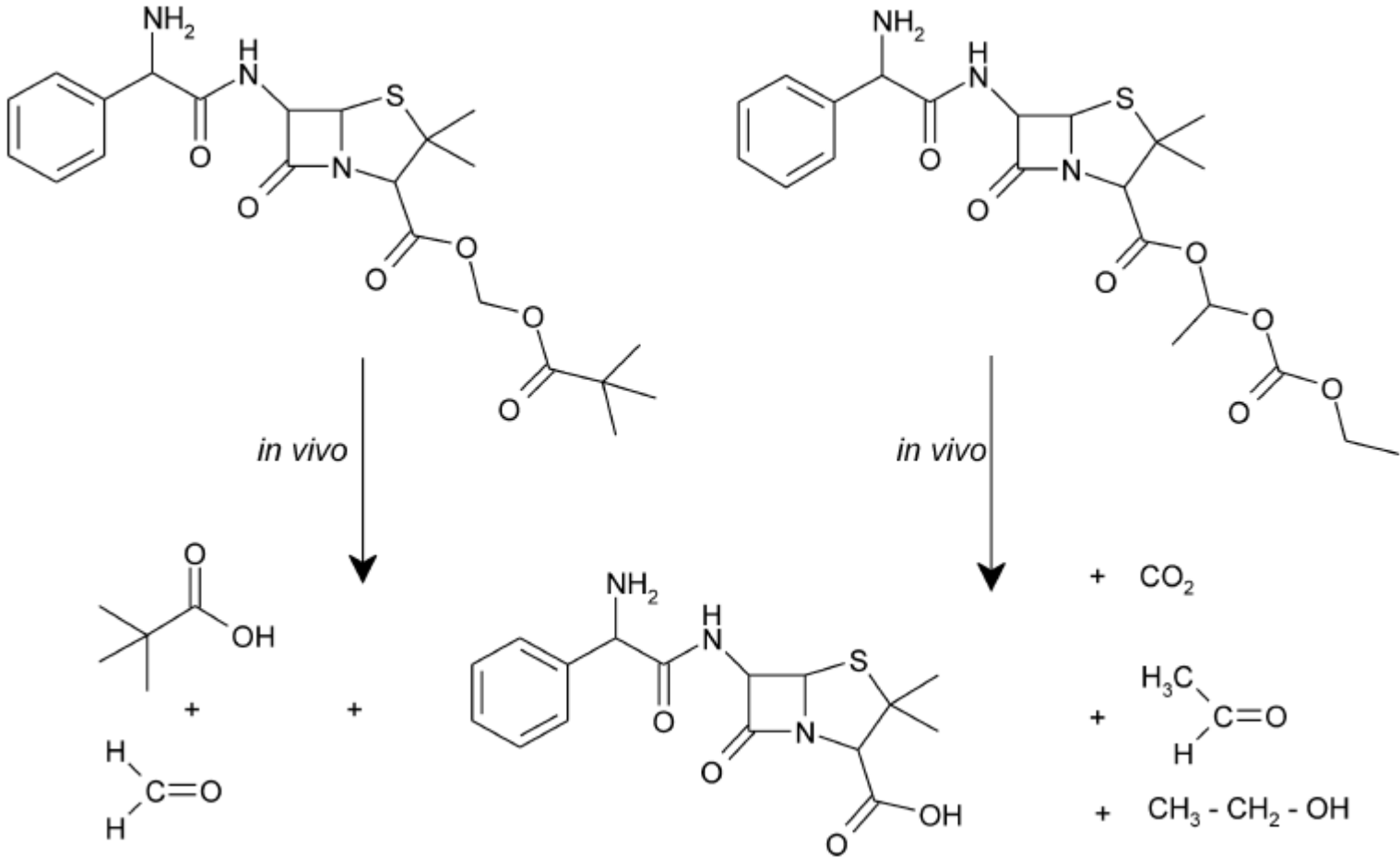


Lovastatin, lactone

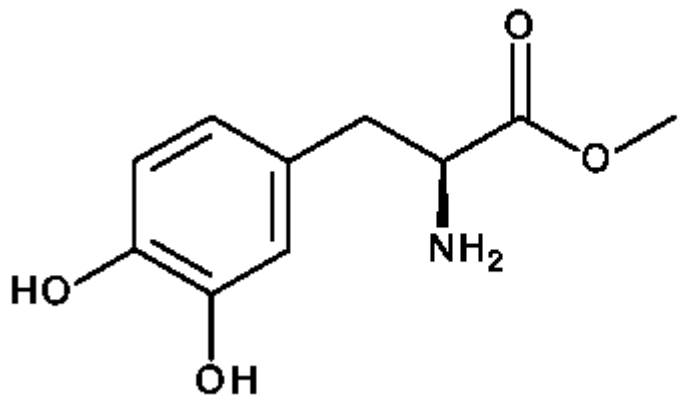
Zlepšení permeability

estery amplicilinu – bacampicilin, pivampicilin

98-99% perorální biologická dostupnost oproti původní 40% samotného amplicilinu

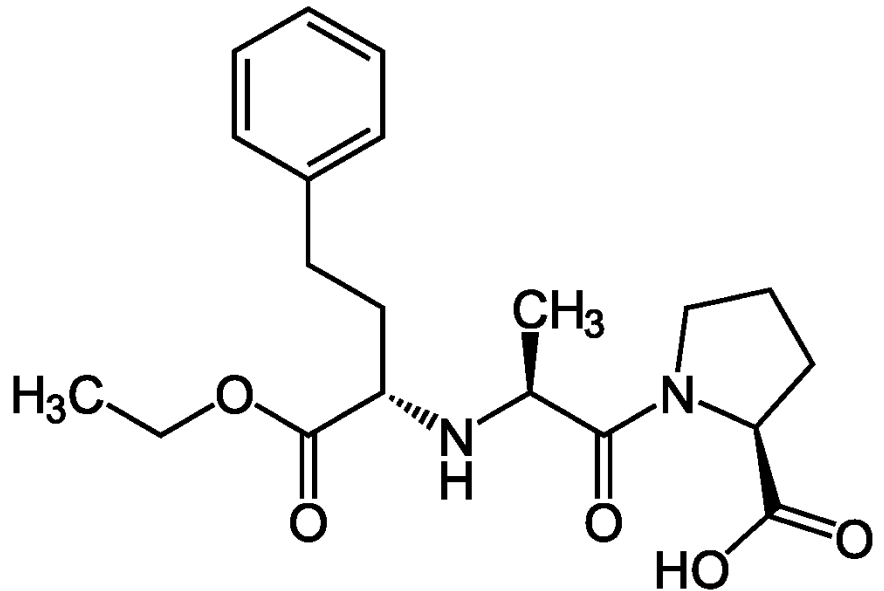


Zlepšení permeability
estery karboxylových kyselin
levodopa methylester,



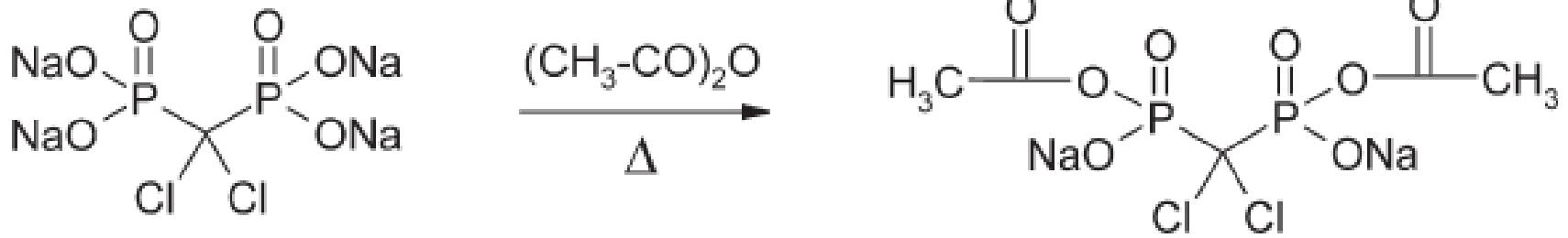
HCl

enalapril = ethylester

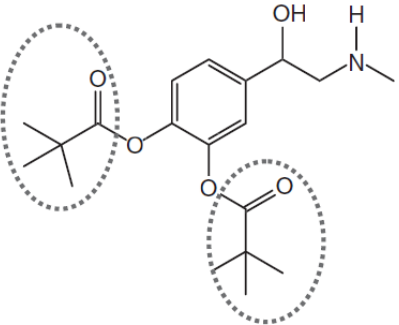
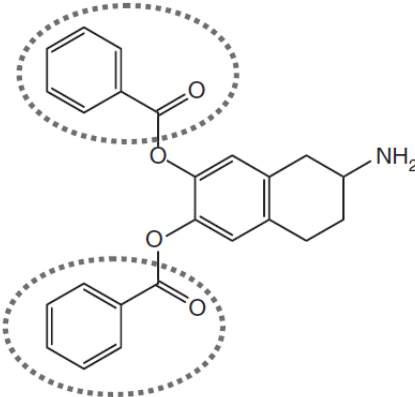
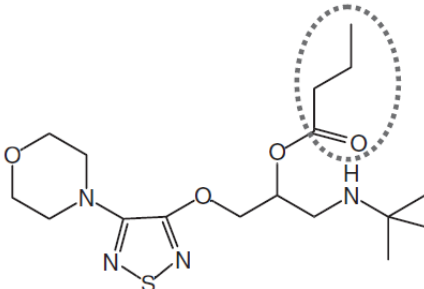


Zlepšení permeability

anhydridy karboxylových kyselin
klodronát anhydrid



Zlepšení permeability estery alkoholů a fenolů

Prodrugs	Limitations of parent	Benefits of prodrug
 <p data-bbox="672 435 966 471">Dipivaloyl-epinephrine</p>	<p data-bbox="1174 235 1487 307">Log P = -0.04 Low corneal penetration</p>	<p data-bbox="1547 235 1903 342">Log P = 2.08 Four- to six-fold increase in corneal penetration</p>
 <p data-bbox="672 928 1072 992">Dibenzoyle-Amino-Dihydroxy-tetrahydronaphthalene (ADTN)</p>	<p data-bbox="1174 735 1429 771">No CNS penetration</p>	<p data-bbox="1547 735 1709 771">Reaches CNS</p>
 <p data-bbox="672 1356 888 1392">Butyryl-Timolol</p>	<p data-bbox="1174 1199 1410 1235">Low oral exposure</p>	<p data-bbox="1547 1185 1835 1249">High oral exposure Enable IV formulation</p>

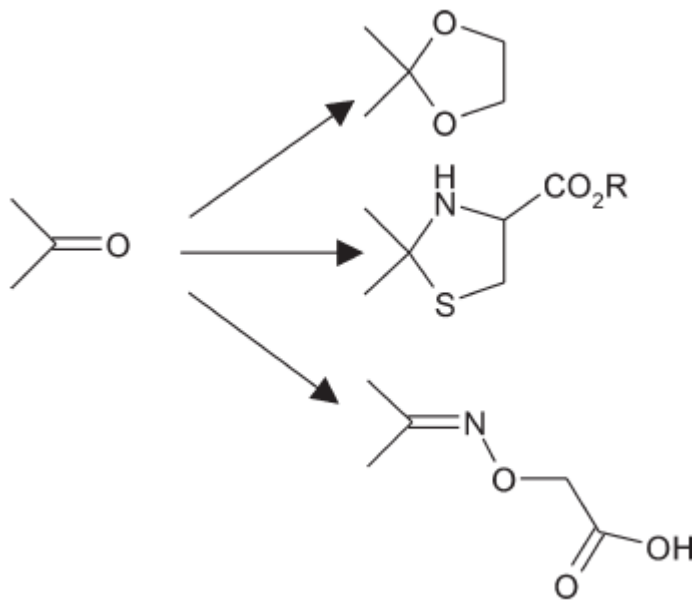
Zlepšení permeability

aldehydy a ketony:

ethylen-ketaly

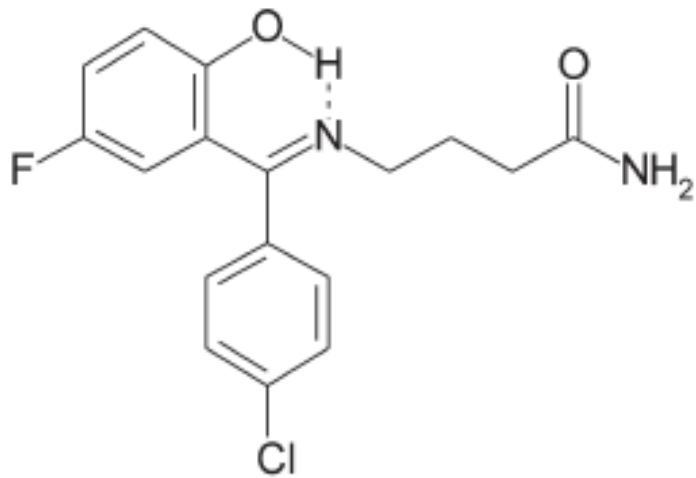
spirothiazolidiny

oximové deriváty

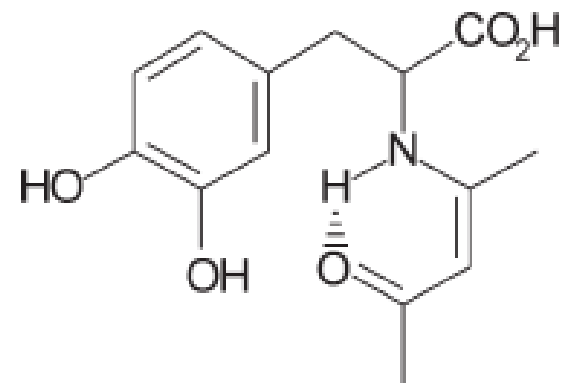


Zlepšení permeability

látky obsahující dusík
imidy, peptidy



progabide

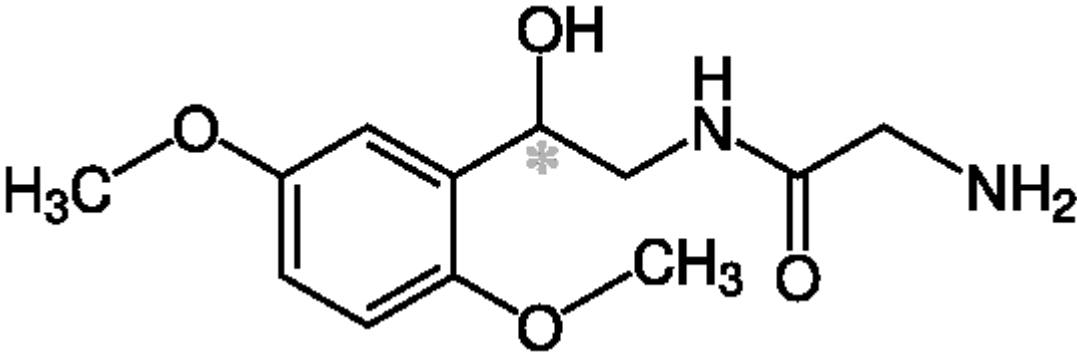


DOPA enamine

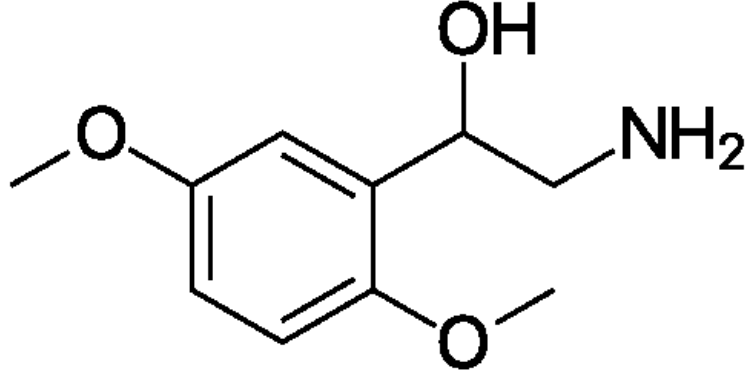
Zlepšení permeability

látky obsahující dusík

peptidové proléčivo α -adrenergního agonisty Midodrinu



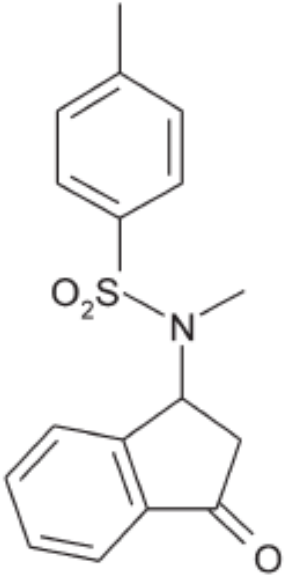
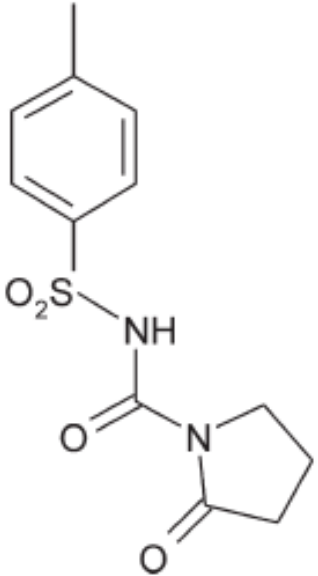
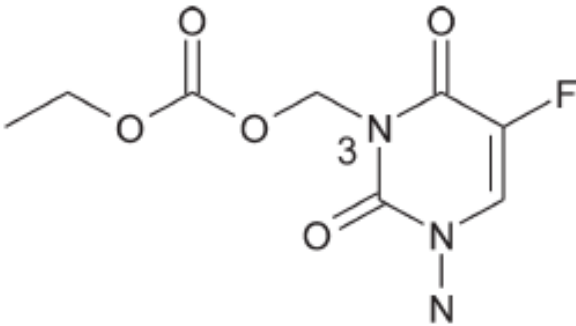
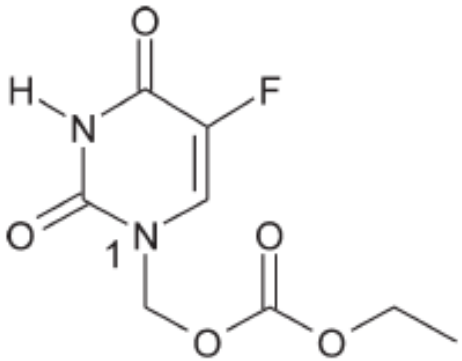
desglymidodrin = aktivní metabolit



Zlepšení permeability

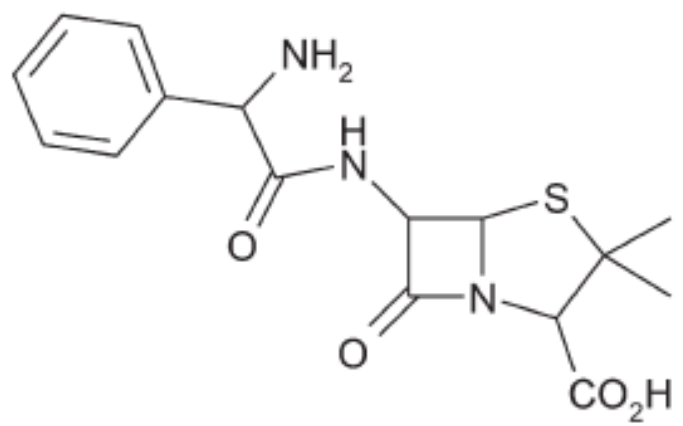
látky obsahující kyselý dusík

- nestabilní amidy fluorouracilu a sulfonamidů

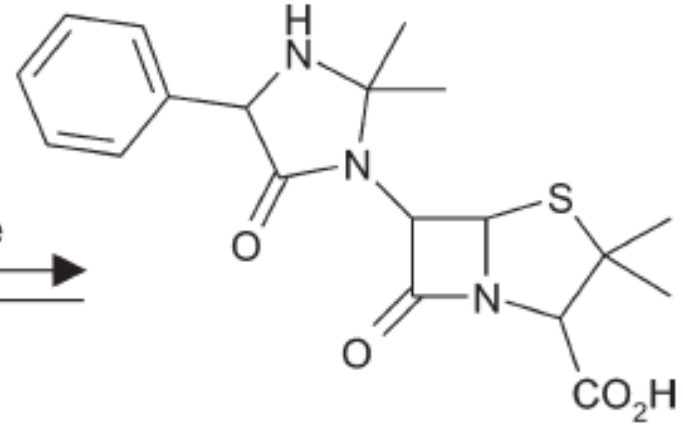
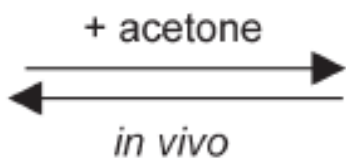


Zlepšení permeability

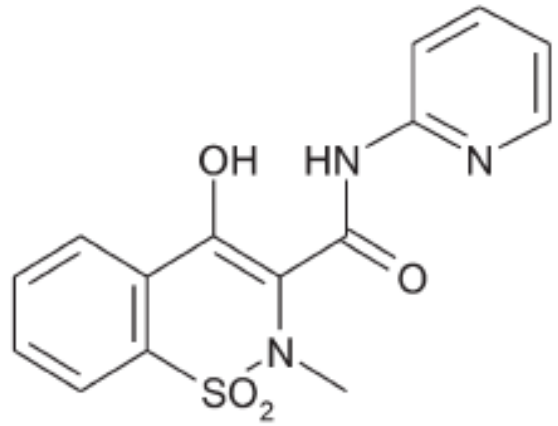
cyklická ochrana sousedících funkčních skupin



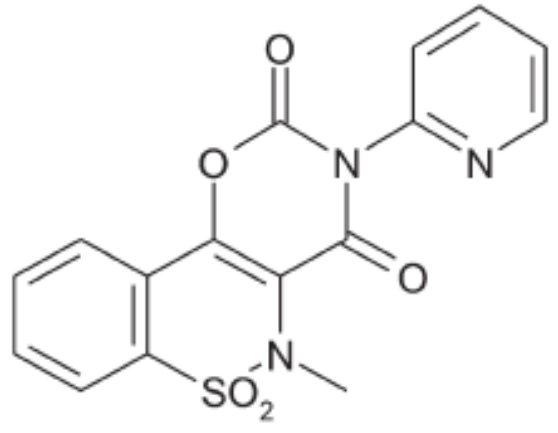
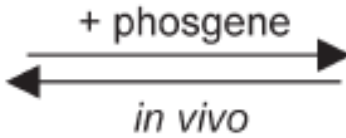
ampicillin



hetacillin

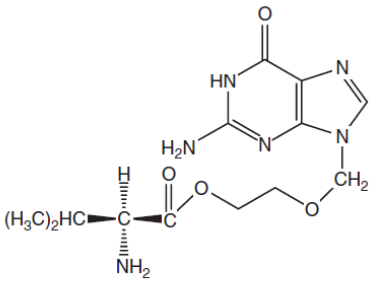
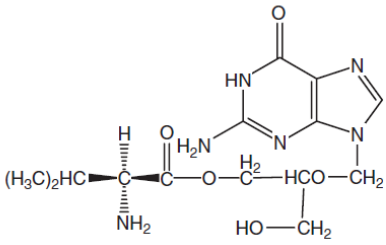
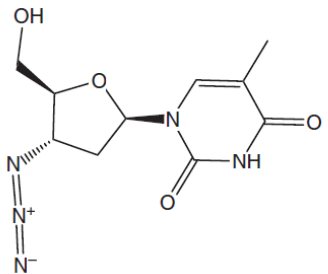
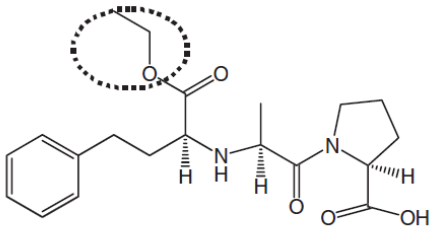


piroxicam



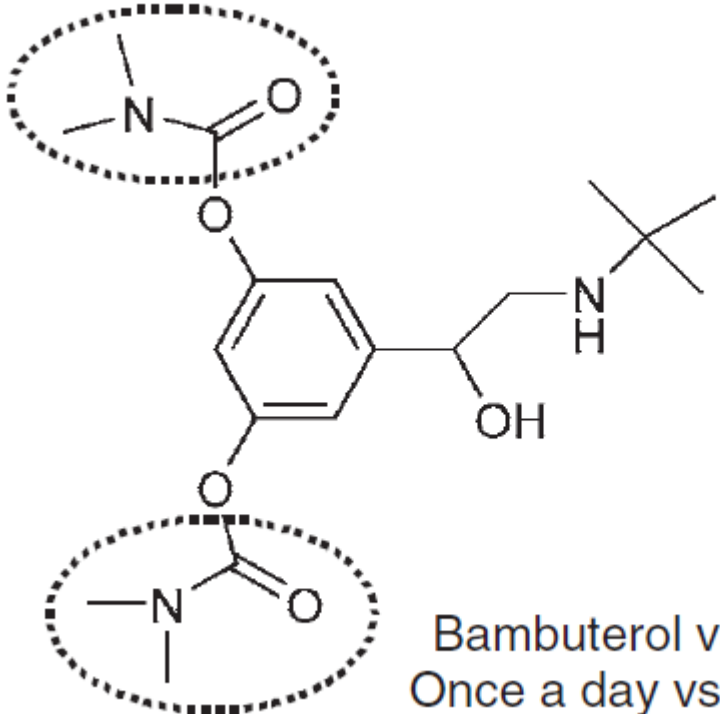
droxicam

Zlepšení permeability zacílení na membránové transportéry

Prodrugs	Transporters	Benefits of prodrug
 <p>Valacyclovir (Valtrex)</p>	PEPT1 and PEPT2 ^[10]	Oral bioavailability Three- to five-fold higher than acyclovir
 <p>Valganciclovir</p>	PEPT1 and PEPT2 ^[9]	Oral bioavailability Ten-fold higher than ganciclovir
 <p>Zidovudine (AZT, Retrovir)</p>	Nucleoside transporter ^[11]	Oral bioavailability 64% ^[14]
 <p>Enalapril</p>	PEPT1 ^[6]	Oral bioavailability is 36%–44% due to increase in lipophilicity and transporter-mediated absorption. Oral bioavailability of diacid parent is 3%.

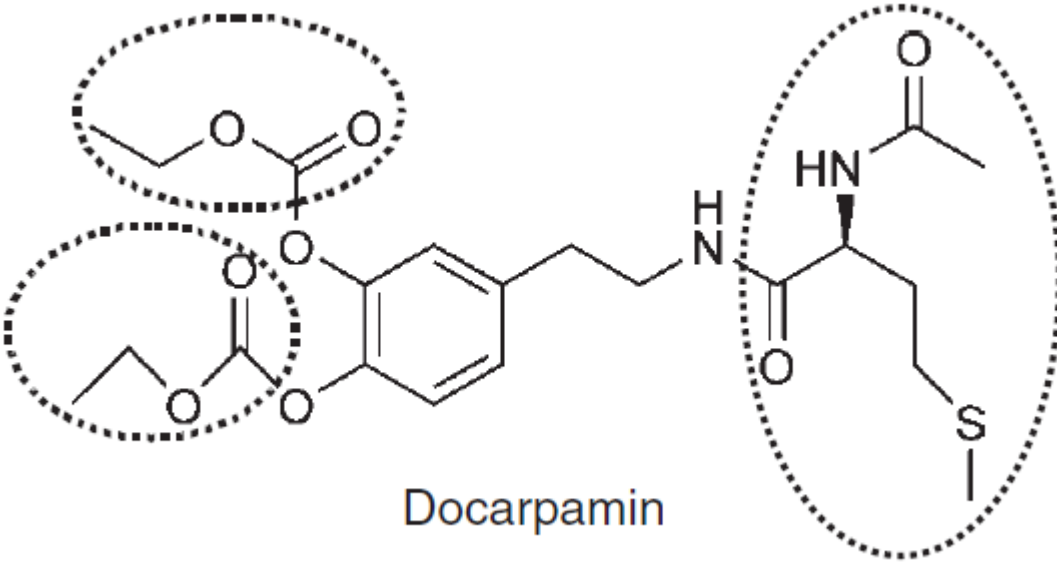
Proléčiva omezující metabolismus

karbamáty bambuterolu jsou pomalu hydrolyzovány na aktivní terbutalinu



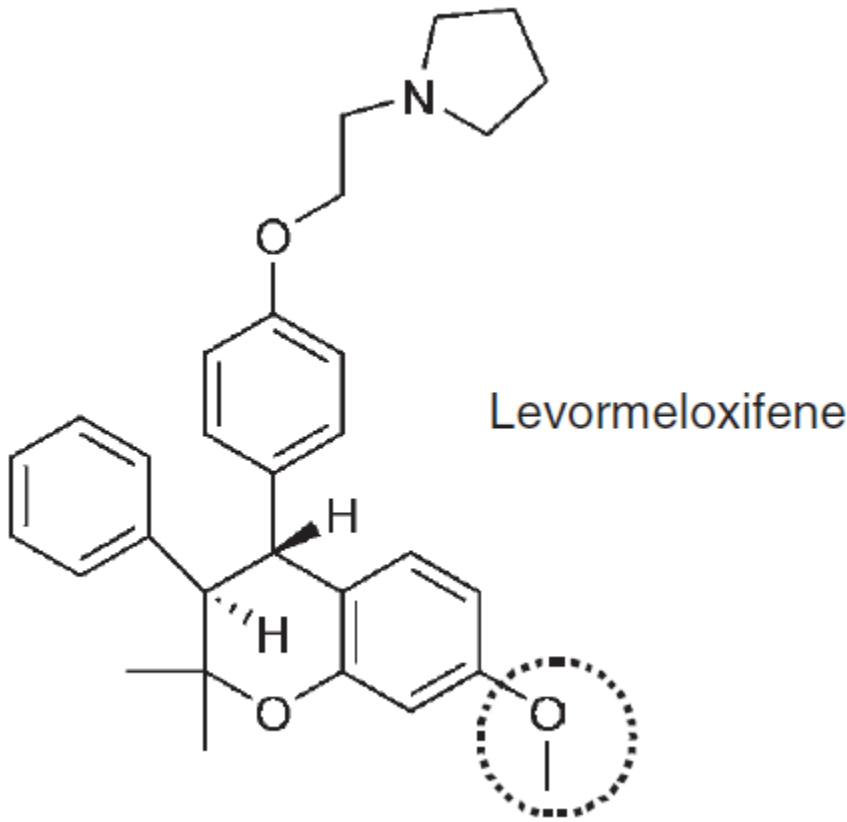
Proléčiva omezující metabolismus

dokarpamin – perorálně dostupná forma – uvolňuje dopamin po metabolizaci v játrech



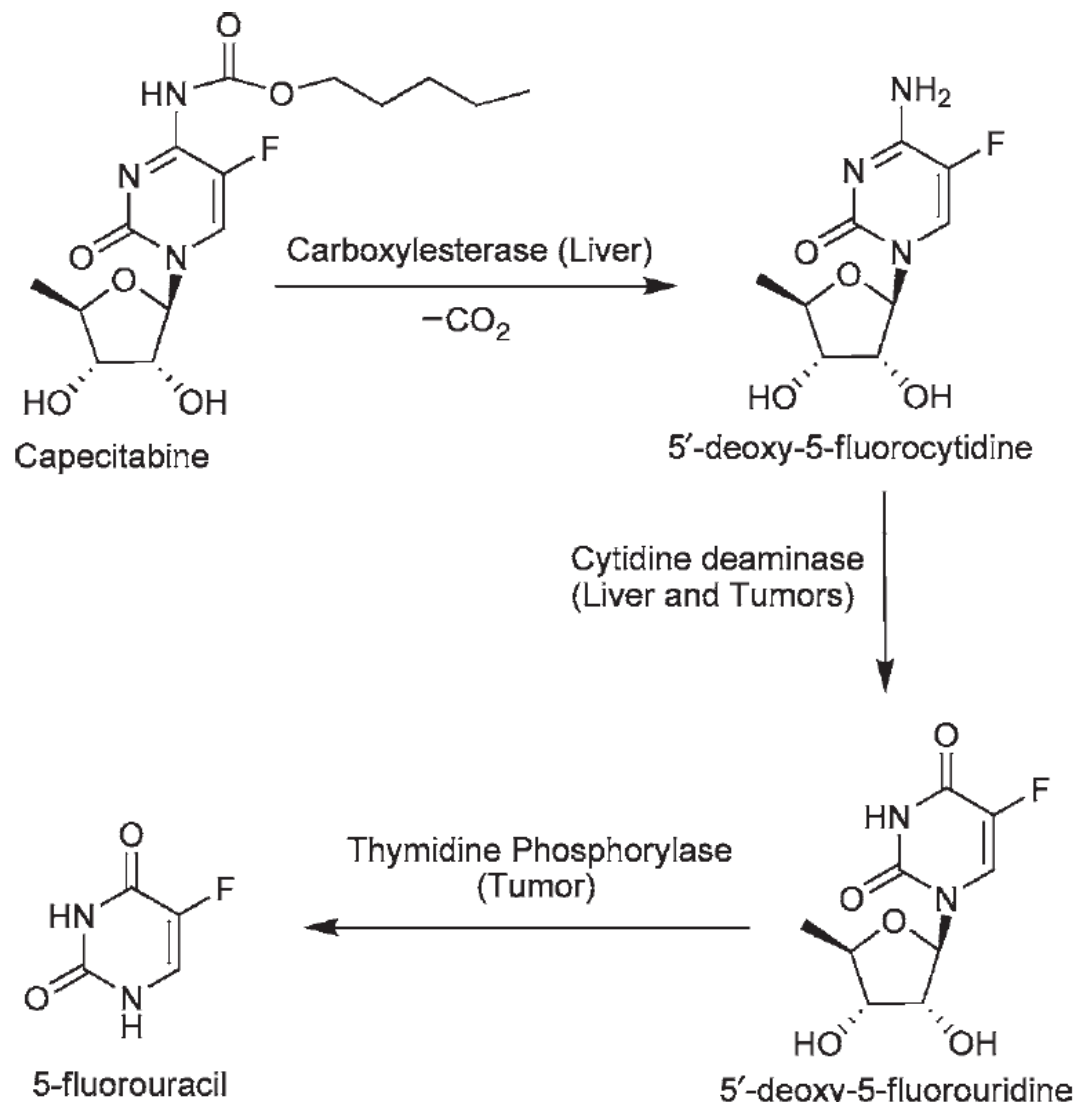
Proléčiva omezující metabolismus

levormeloxifen je demetylován na aktivní modulátor estrogenového receptoru



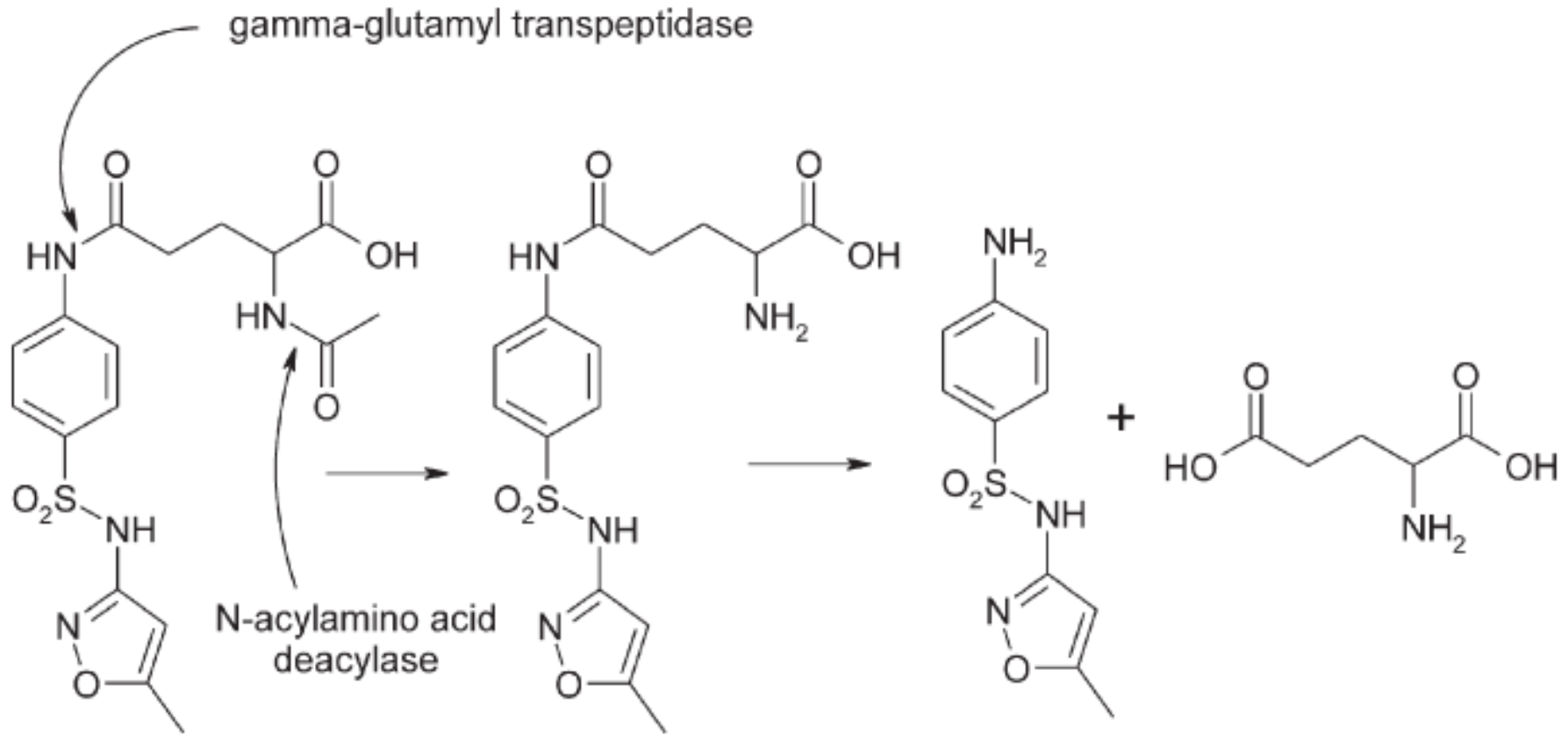
Proléčiva cílí určitou tkáň

capecitabin je dominantně metabolizován buňkami tumoru
16x vyšší koncentrace 5-FU v tumoru než v plasmě



Proléčiva cílicí určitou tkáň

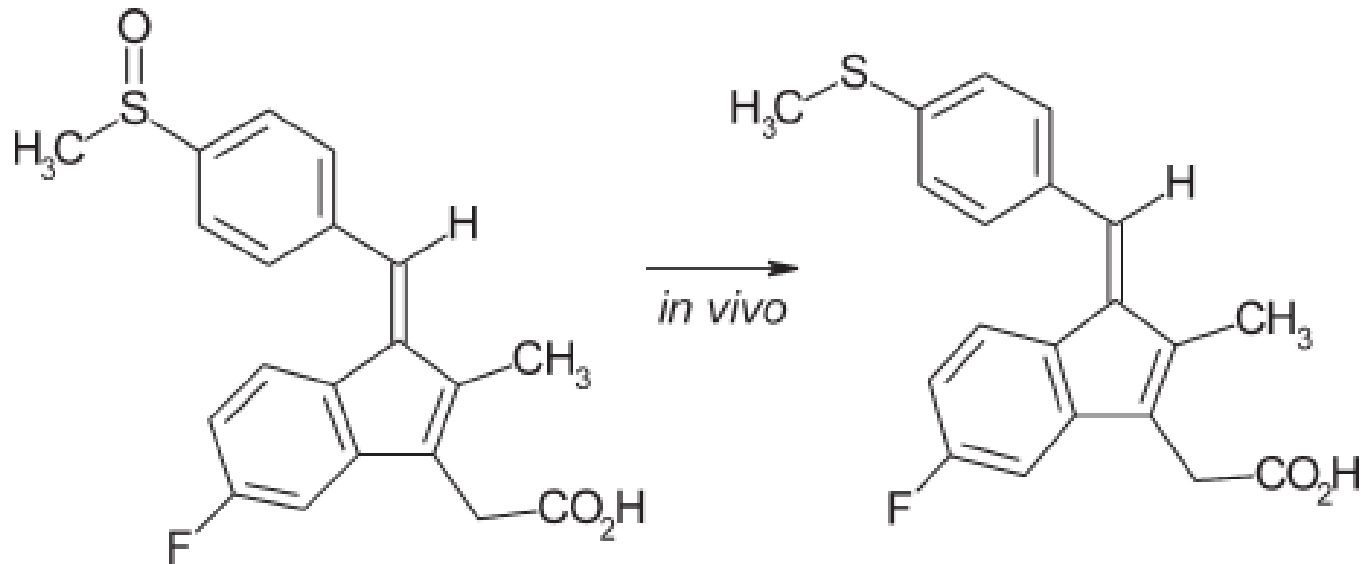
selektivní uvolňování sulfamethoxazolu v ledvinách
rozštěpení peptidu probíhá selektivně ledvinovými enzymy



Bioprekurzory

neaktivní látky metabolizované na aktivní látky odlišné chemické struktury

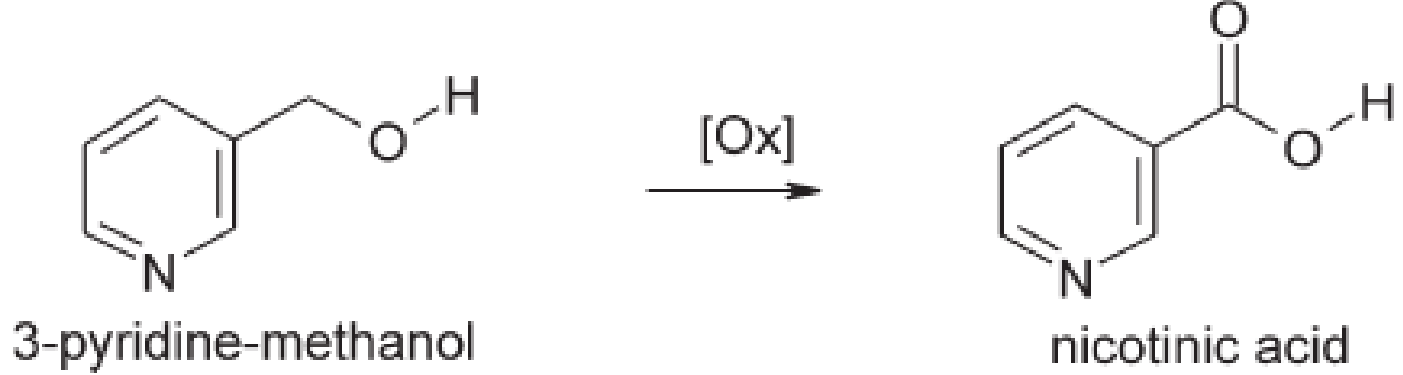
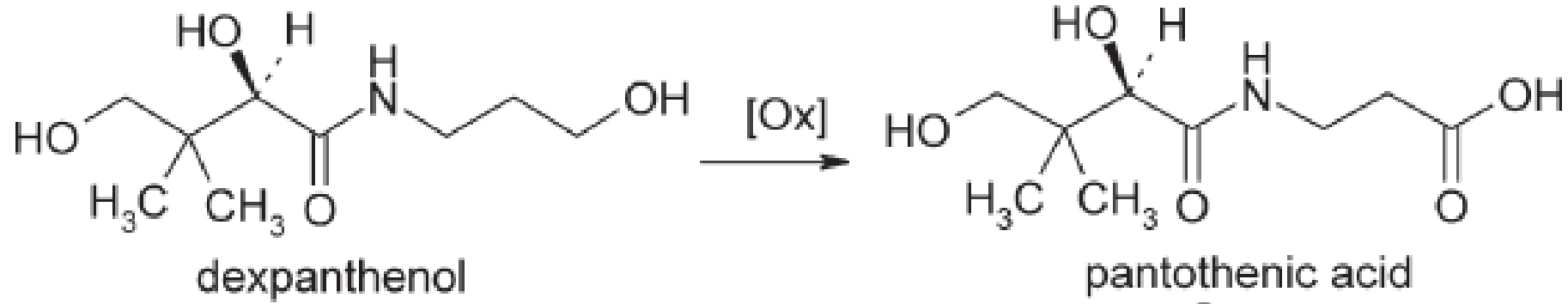
metabolická aktivace sulindaku



Bioprekurzory

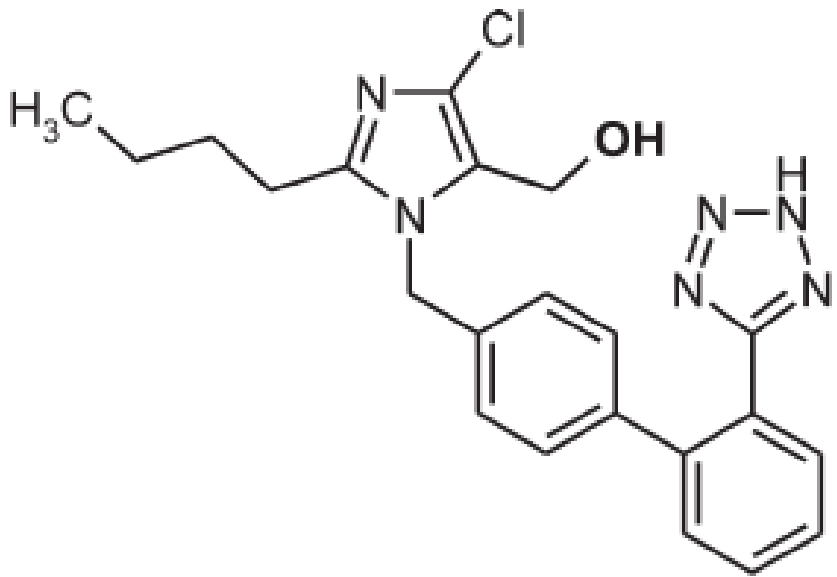
oxidativní metabolická aktivace provitaminů

provitaminy jsou chemicky stabilnější a mají větší perorální biologickou dostupnost

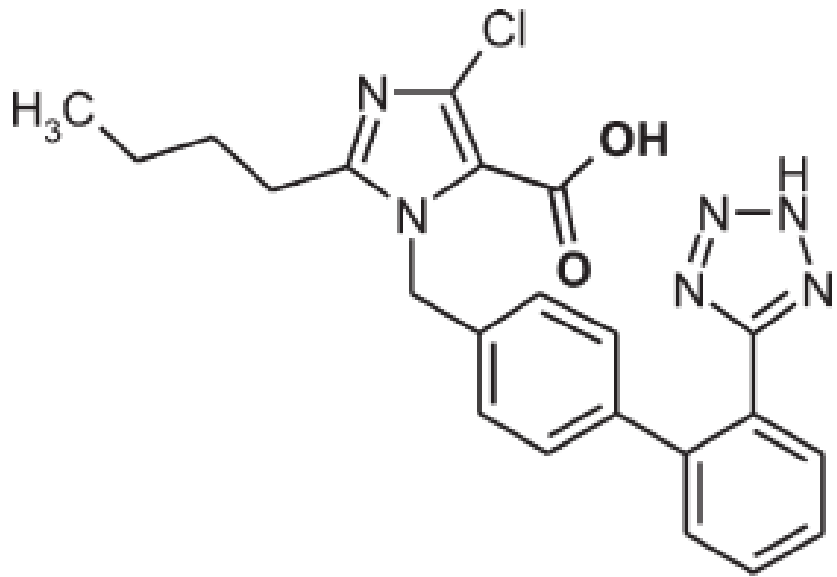


Bioprekurzory

oxidativní metabolická aktivace losartanu



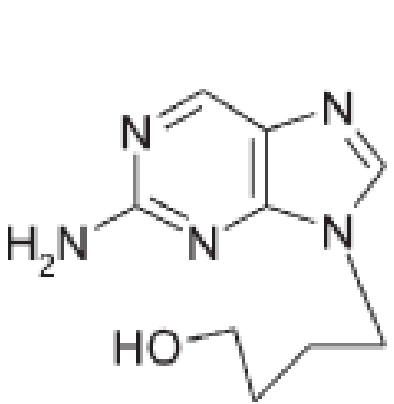
Losartan



Active metabolite

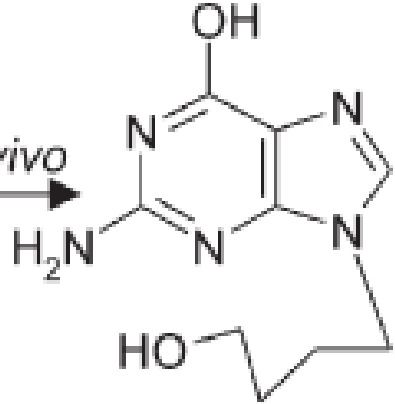
Bioprekurzory

oxidativní metabolická aktivace prekurzoru acykloviru
6-deoxyacyklovir má 6x lepší perorální biologickou
dostupnost



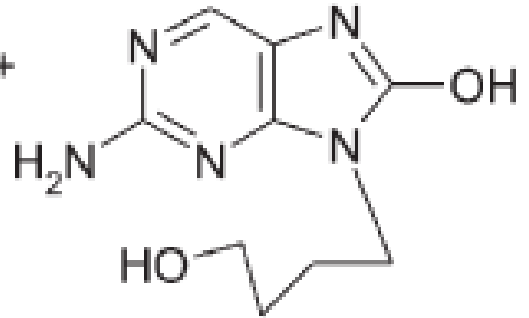
6-deoxy-acyclovir

in vivo



acyclovir

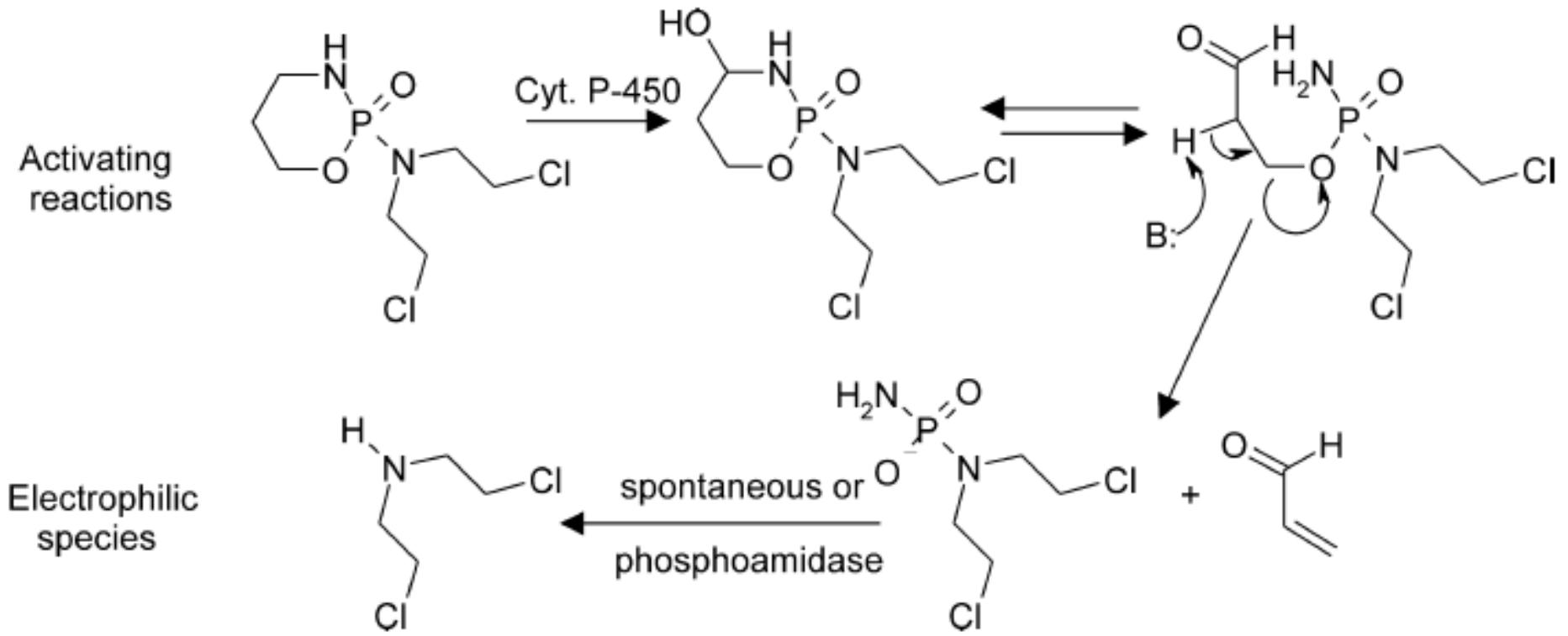
+



8-hydroxy-6-deoxy-acyclovir

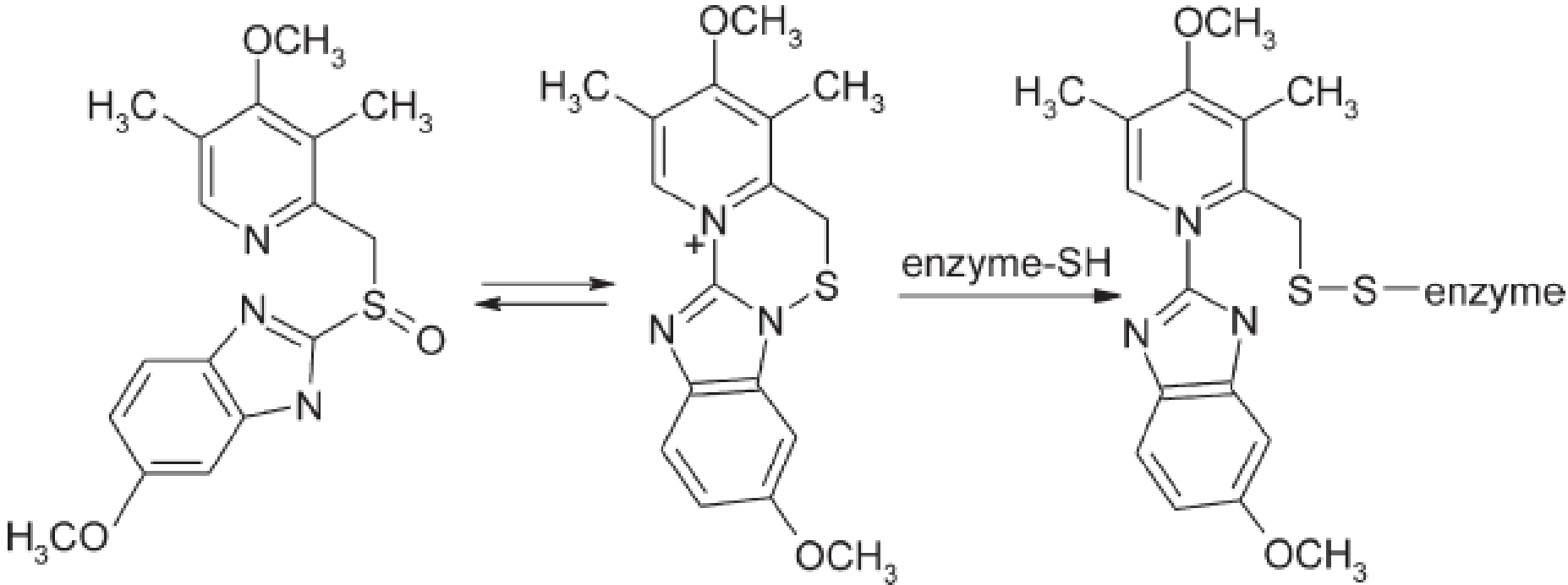
Bioprekurzory

oxidativní metabolická aktivace cyklofosfamidu –
aktivními metabolity jsou potom dva reaktivní elektrofilý:
fosfamid a akrolein



Bioprekurzory

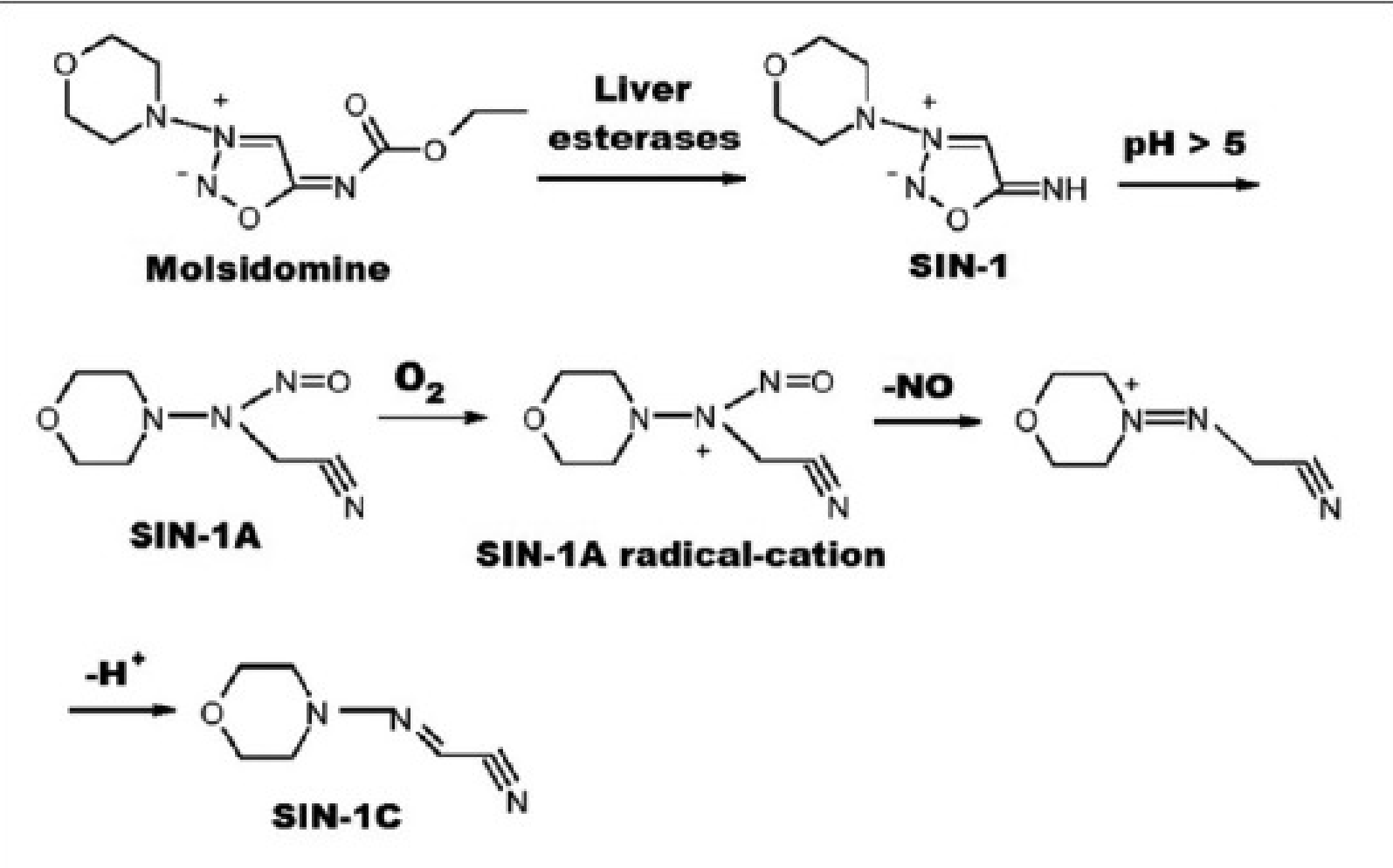
redukční metabolická aktivace omeprazolu v kyselém prostředí



Bioprekurzory

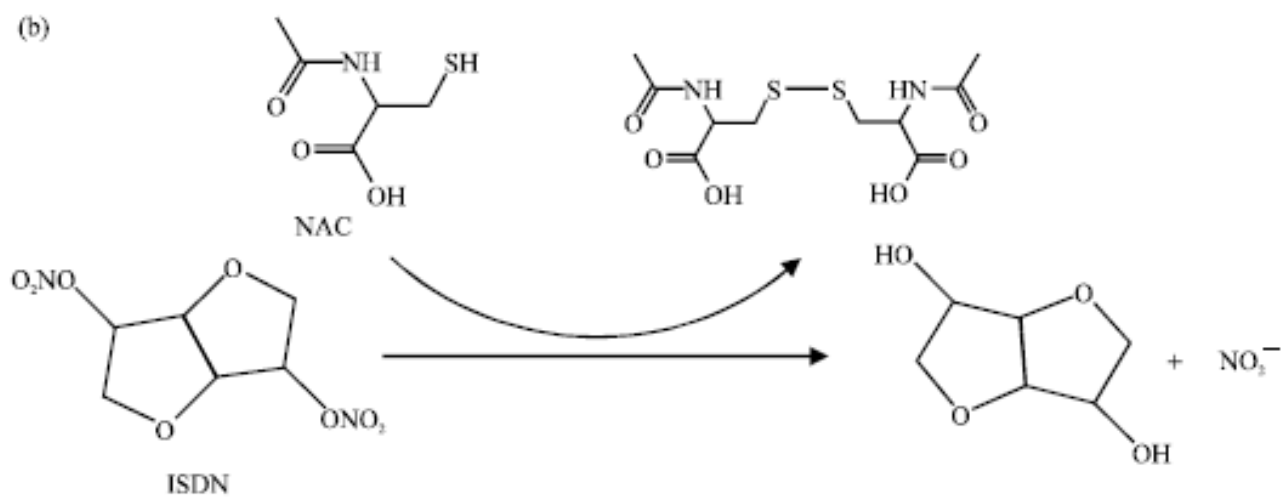
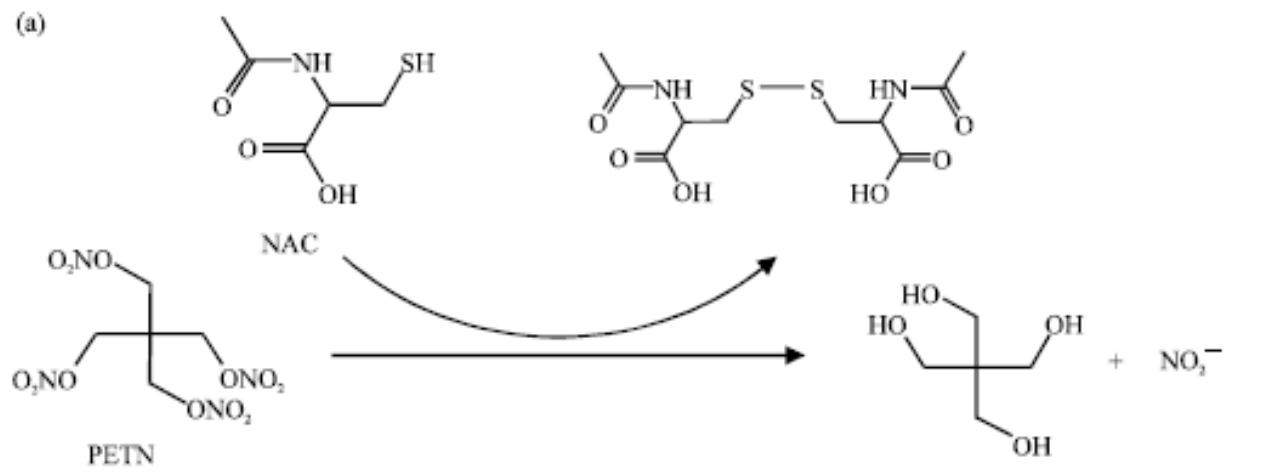
Molsidomin je v játrech oxidativně deesterifikován na linsidomin

Linsidomin je v plasmě nestabilní a uvolňuje NO



Bioprekurzory

Estery kyseliny dusičné jsou metabolizovány N-acetylcysteinem a glutathionem na dusitany, ty jsou redukovány na nitrosothioly a ty uvolňují NO



„Soft drugs“

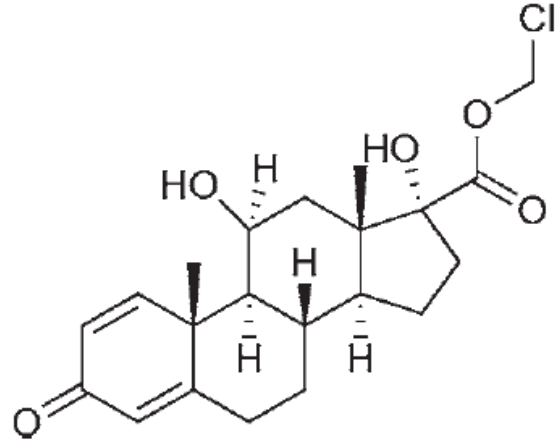
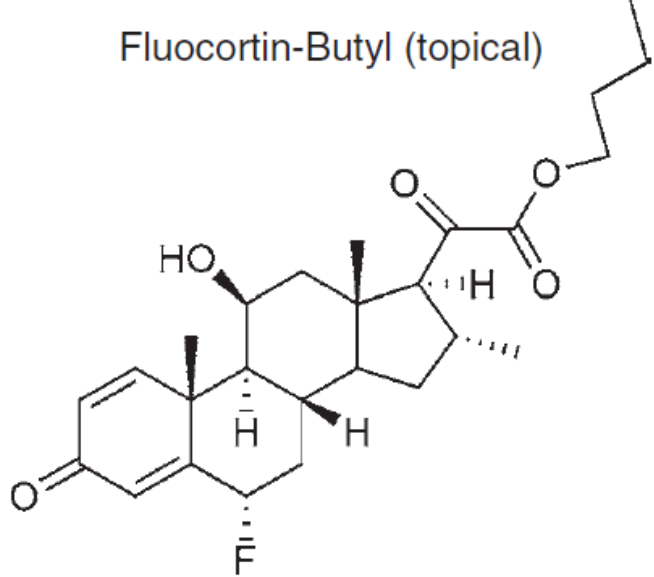
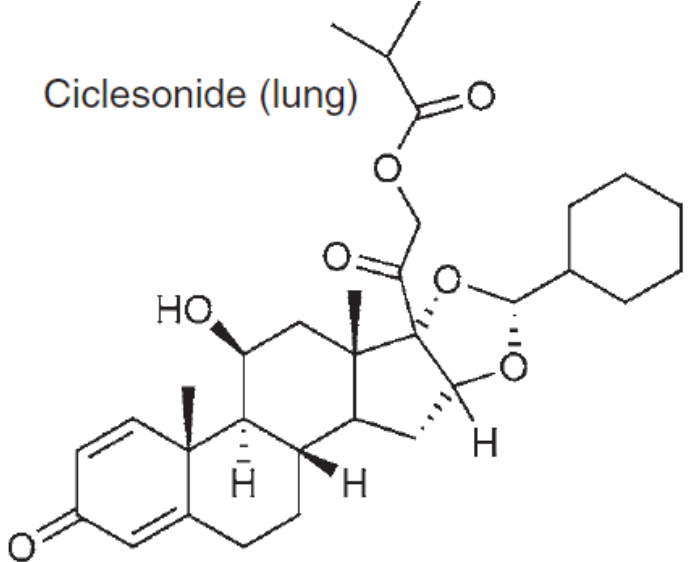
protipólem proléčiv

Struktura obsahuje metabolicky nestabilní skupinu, která zkracuje biologický poločas

- chrání před systémovým účinkem u lokálně působících léčiv
- cílení místa účinku a doby trvání účinku

Soft drugs

lokální kortikosteroidy jsou deaktivovány v krevní plasmě



Soft drugs: drugs for local delivery (skin, eyes, lungs), active locally and readily inactivated systemically.

Loteprednol Etabonate (eye)

Soft drugs

Esmolol je podáván v intravenózní infuzi.

V plasmě je deaktivován do 15 min.

