

Návrh léčiva

Ve fázi objevu byly identifikovány různé „hity“, molekuly s požadovaným účinkem a z nich byly vybrány nejvhodnější kandidáti pro pokračování ve výzkumu a vývoji nového léčiva.

Obvykle ještě nemůže jít o léčivo, protože **vybrané látky většinou ještě nemají charakter požadovaný pro léčiva** (drug-like character, druggability), tj. **chemické, fyzikální a zejména farmakokinetické vlastnosti požadované u léčiv**. V molekule potenciálního léčiva by také neměly být **žádné skupiny s vysokou chemickou reaktivitou a substrukturní, které se běžně vyskytují v dráždivých a vysoce toxických látkách nebo látkách s mutagenním, kancerogenním a vývoj embrya ohrožujícím charakterem**. Také by pokud možná neměly obsahovat skupiny, které nejsou v kyselém prostředí žaludečních šťáv dostatečně stálé. Nedostává-li se látka do buněk aktivním transportem, ale difuzí přes buněčné membrány, které mají lipidický charakter, měla by přitom být **přiměřeně lipofilní**. Kromě toho by měla mít pokud možná **malou molekulu**, protože s rostoucí velikostí molekul rychlost difuze klesá. Použitelné léčivo by ale současně mělo být **přiměřeně rozpustné ve vodě**. Špatná rozpustnost ve vodě může mít za následek pomalé vstřebávání ze zažívacího traktu a zdoluhavý nástup účinku. V organismu je léčivo transportováno ke svým cílovým strukturám krví, mezibuněčnou tekutinou a po průniku do buňky i cytoplasmou. Molekuly vhodného léčiva by také neměly být **příliš rychle, ale ani příliš pomalu metabolizovány** jaterními enzymy a **eliminovány** z organismu.

I když ještě nemají charakter finálního léčiva, využívají se nejlepší hity screeningu jako **vodítka** (vodítková látka, lead compound) pro další systematické studium obměn molekuly ve fázi **návrhu léčiva**. Přitom se hledají látky s vyšší požadovanou účinností a potlačenými nežádoucími vedlejšími účinky (toxicitou) a také i zlepšenými farmakokinetickými vlastnostmi. Vodítkem pro návrh nového léčiva může být i dosavadní léčivo, k němuž má být připraven analog „me too“ s vyšší účinností, nižšími nežádoucími účinky nebo jinými výhodnými vlastnostmi, popř. i látka se stejnou účinností, která ale není patentově chráněná. Vodítkem mohou být i léčiva s **využitelnými vedlejšími účinky**, které se dalšími modifikacemi molekuly posilují, zatímco se původní hlavní účinek naopak potlačuje. Vodítkem někdy dokonce může být látka s opačným účinkem, než má mít nové léčivo, např. při vývoji antagonistů určitého receptoru nebo inhibitoru enzymu může být vodítkem struktura příslušného přirozeného agonisty nebo substrátu.

Některé nevhodné vlastnosti léčiv lze někdy překonat způsobem podání léčiva nebo vhodnou úpravou lékové formy léčiva. Např. injekčním podáním lze řešit problém špatného vstřebávání léčiva v zažívacím traktu. Zabránit rozkladu v žaludku lze řešit „enterosolventním“ potahem tablet nebo tobolek s léčivem, který odolává kyselému prostředí v žaludku, ale v mírně alkalickém prostředí ve střevěch se rozpouští. Není to však možné vždy.

Základním způsobem, jak zlepšit charakteristiky látky a připravit použitelné léčivo, je **chemická modifikace molekuly vodítka**.

Tak např. rozpustnost látky ve vodě závisí na počtu polárních skupin, jehož odrazem je velikost plochy polárního povrchu molekuly (polar surface area, PSA, součet velikostí povrchu molekuly nad polárními atomy, jako je především kyslík nebo dusík). Zavedením dalších polárních skupin do molekuly se tento povrch zvětšuje. Neměl by ale přesáhnout 140 čtverečních Å, aby nebyla zhoršená prostupnost látky přes buněčné membrány. Má-li jít o léčivo onemocnění centrálního nervového systému, které musí proniknout přes hematoencefalickou bariéru, pak by polární povrch neměl být větší než 60 Å². Molekulová hmotnost látky by měla být menší než 500, molekula by měla být tvořena 20-70 atomy. Celkem asi čtyři pětiny známých léčiv má molekulovou hmotnost menší než 460.

V minulosti při hledání optimálního derivátu museli chemici pracně syntetizovat stovky sloučenin s různě obměněnou strukturou, u nichž pak byla zjišťována biologická účinnost. Převážná většina látek přitom byla připravena zbytečně, protože jejich testování ukázalo, že se vlastnosti nezlepšily žádoucím způsobem. Dnes lze k modifikacím vodítkové struktury s cílem připravit použitelné léčivo s co nejlepšími vlastnostmi přistupovat racionálně s využitím stále se prohlubujících znalostí **kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou účinností látek** (Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR). Důležitou roli přitom hraje počítačové modelování a navrhování léčiv.

QSAR spolu s využitím možností výpočetní techniky umožňuje snížit počet látek, které je třeba syntetizovat a ověřovat jejich účinnost a tím i snížit časovou i finanční náročnost výzkumu a vývoje léčiva. Počítač s vloženými údaji navrhne pomocí software pro CADD – tj. počítači podporovaný návrh léčiva (Computer Aided Drug Design), které využívá algoritmy založené na znalosti kvantitativních vztahů mezi strukturou látek a jejich a biologickou aktivitou (QSAR, Quantitative Structure-Activity Relationship), strukturu několika látek, které pak syntetik připraví.

Při biologickém testování se pak prověří správnost počítačového modelu. Ten se pak doladuje, aby další návrh vyprodukovaný počítačem poskytl látky s ještě lepšími vlastnostmi¹.

Vedle zvyšování hlavní účinnosti a zlepšování farmakokinetických parametrů umožňuje v současné době počítačové modelování i zlepšení některých dalších důležitých vlastností.

Přitom se např. vyhodnocují možnosti průniku léčiva přes hematoencefalickou bariéru (žádoucí u léčiv centrálního nervového systému, u některých jiných léčiv ale může být nežádoucí), vazby léčiva na bílkoviny krevní plasmy (serumalbumin, kyselý α_1 -glykoprotein a další) snižující koncentraci volného léčiva v krvi, na níž závisí účinek, interakce molekul léčiva s enzymy podílejícími se na jeho metabolických přeměnách (cytochromy, sulfotransferasy, UDP-glukuronosyltransferasy) interakce s transportními bílkovinami, které „pumpují“ léčiva ven z buněk, předpoklad inhibice draslíkového kanálu hERG (inhibice může být příčinou závažného vedlejšího účinku – srdeční arytmie) atd.

Kvantitativní vztahy mezi strukturou a biologickou účinností

Schopnost léčiva účastnit se interakcí s biomakromolekulárními strukturami organismu je určena strukturou jeho molekuly. To znamená, že účinnost i bezpečnost léčiva je funkcí jeho chemické struktury. Vztahům mezi strukturou a účinností byla věnována značná pozornost farmakochemiků již od přelomu 19. a 20. století. Studium **kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou účinností látek** (QSAR) přináší informace o tom, jak a jaké strukturální charakteristiky molekul ovlivňují jejich biologickou účinnost. Cílem tohoto studia je vypracovat algoritmy, které by byly použitelné pro předpověď biologické účinnosti a využít je k návrhu látek s optimálními terapeutickými vlastnostmi. Terapeutické účinky látek nejsou ale určovány jen schopností látky interagovat s určitými cílovými strukturami v organismu, ale i schopností k této cílové struktuře proniknout a po potřebnou dobu na ni působit v dostatečné koncentraci, tedy nejen farmakodynamickými, ale i farmakokinetickými parametry.

Klasický přístup ke studiu QSAR vycházel z přípravy řady látek se společným základním skeletem a rozdílnými substituenty a studia jejich účinnosti. Ze zjištěných vztahů se vyvodilo, jaké fyzikálně chemické charakteristiky substituentů jsou významné z hlediska žádaného účinku. To pak umožnilo navrhnout nové struktury látek s ještě lepšími účinky.

Ukázalo se, že účinnost látky závisí na její **hydrofobitě (= lipofilitě), elektronovém charakteru a na sterickém uspořádání molekuly a/nebo jejích funkčních skupin**. Moderní léčiva mají často velmi složitou strukturu, což predikci vlastností pomocí QSAR znesnadňuje. Jednotlivé funkční skupiny molekuly se vzájemně ovlivňují, změna charakteru jedné skupiny má dopad na parametry jiných funkčních skupin. Situaci navíc komplikuje i to, že účinnost sama není jediným faktorem ovlivňujícím úspěch léčiva, mnoho velmi účinných látek selhalo při zkouškách *in vivo* pro nevhodné farmakokinetické vlastnosti nebo závažné vedlejší účinky. Složitost příslušných korelačních algoritmů stále ještě limituje predikci vlastností a tedy i navrhování léčiv pomocí počítačů.

Již v r. 1863 zjistil A.F.A. Crois, že toxicita vyšších alkoholů roste s tím, jak se snižuje jejich rozpustnost ve vodě, v r. 1869 podobně zjistil Richardson, že hypnotické účinky alkoholů rostou s velikostí molekuly, ale jen do určité míry a že maxima dosahují pro C_6 - C_8 . Závislost toxicity organických látek na jejich hydrofobním charakteru byla obecněji potvrzena v 90. letech 19. století Meyerem a Overtonem. Význam hydrofobity pro biologickou účinnost byl později dokumentován výsledky řady dalších studií.

Jako míra hydrofobity se při studiu kvantitativních vztahů mezi strukturou a účinností používá logaritmus **rozdělovacího koeficientu** (partition coefficient) látky mezi *n*-oktanolem a vodou, $\log P$.

n-Oktanol má přibližně stejnou hydrofobitu jako lipidická dvojvrstva buněčné membrány a může proto sloužit jako její zjednodušený model. Pro většinu léčiv proto platí, že čím větší je při rozdělení látky mezi *n*-oktanolem a vodou koncentrace látky v *n*-oktanolové fázi, tj. čím větší je hodnota P resp. $\log P$, tím větší je aktivita. Lze to vysvětlit tím, že molekuly látek s vyšší hydrofobitou snáze pronikají přes buněčné membrány. Neplatí to však neomezeně. Z experimentů s přípravou a studiem aktivity řady analog určité výchozí struktury vyplývá, že po příliš velkém zvýšení hydrofobity (např. zavedením velkých objemných alifatických substituentů) se účinnost může naopak snížit.

Vztah mezi biologickou účinností a hydrofobitou látky může být popsán rovnicí:

¹ Praktickému využití QSAR při vytváření počítačových modelů pro optimalizaci farmakologických parametrů látek je věnován mimo jiné přehledný článek ze série stručných referátů o léčivech zmiňované již v minulém textu přednášky – viz *Chem. Listy* **111**, 11: 747-753 (2017).

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -k_1 \cdot (\log P)^2 + k_2 \cdot \log P + k_3,$$

kde k_1 , k_2 a k_3 jsou konstanty a C je koncentrace látky potřebná k tomu, aby se projevila definovaný účinek (např. byl z 50% inhibován určitý enzym). Čím je látka účinnější, tím je pro dosažení příslušného účinku zapotřebí menší koncentrace látky a hodnota logaritmu $1/C$ je tedy vyšší.

Je-li celková hydrofobita molekuly relativně malá, pak účinnost určuje především $\log P$. U vysoce hydrofobních látek určuje naopak výslednou hodnotu spíše hodnota výrazu $(\log P)^2$, který v rovnici vystupuje se záporným znaménkem. V takovém případě účinnost klesá. Protože hydrofobita odráží schopnost látky pronikat přes buněčné membrány, vztah mezi účinností a hydrofobitou molekuly se uplatňuje především *in vivo*, při sledování účinku látky na živé organismy, a to zejména u perorálních léčiv, které jsou absorbovány ze zažívacího traktu. Jsou-li cílové struktury na povrchu buněk, pak se při testech *in vitro* vztah mezi hydrofobitou a účinkem nemusí projevit. Vliv hydrofobity molekuly na účinek je nevýraznější u léčiv působících na centrální nervový systém, která musí překonávat hematoencefalickou bariéru. Čím je léčivo hydrofobnější, tím snáze přes tuto bariéru proniká. Heroin, diacetylderivát morfinu, proniká do mozku asi 100 x snadněji než morfin s 2 volnými hydroxylovými skupinami. Je proto mnohem účinnější, ale je i více návykový. U některých jiných léčiv může vyšší hydrofobita znamenat, že léčivo bude mít vyšší nežádoucí účinky na nervový systém.

Rozdělovací koeficient popisuje celkovou hydrofobitu molekuly. Tuto celkovou hydrofobitu molekuly je možné vyjádřit jako určitý součet příspěvků jednotlivých částí molekuly.

Měřitkem hydrofobity jednotlivých substituentů je konstanta π_x , kterou lze experimentálně stanovit porovnáním hodnoty $\log P$ standardní sloučeniny s derivátem, u něhož je vodík nahrazen příslušným substituentem (x):

$$\pi_x = \log P_x - \log P_H,$$

kde P_H je rozdělovací koeficient standardní sloučeniny a P_x rozdělovací koeficient derivátu s příslušným substituentem. Je-li hodnota konstanty π_x kladná, pak substituent je hydrofobnější než vodík, je-li záporná, je tomu naopak.

Znalost konstant π_x pro různé substituenty umožňuje získat informaci o celkové hydrofobitě látky výpočtem. Pro zjednodušené výpočty celkové hydrofobity látky lze použít vzorec:

$$\log P = \log P_H + \sum \pi_x$$

Např. $\log P_H$ benzenu má hodnotu 2,13 a π konstanty pro fluor +0,14, chlor +0,71, brom +0,86, hydroxyl -0,67, methoxyl -0,02, -CONH₂ -1,49, methyl 0,52, t-butyl 1,68. Pomocí těchto hodnot pak lze snadno vypočítat logaritmus rozdělovací konstanty pro různé deriváty, např. 2,97 pro p-bromanisol nebo 1,35 pro m-chlorbenzamid.

Situace je však složitější. V úvahu je třeba brát i sterické uspořádání substituentů a zejména pak kolísání hodnot π konstant pro různé systémy.

Např. výše uvedené hodnoty pro substituenty platí pro deriváty benzenu, ale již ne pro různé heteroaromatické látky. V ideálním případě by měly být používány π konstanty platné pro určitý systém. To však není v praxi vždy možné, takže je třeba počítat s větší nebo menší nepřesností předpovědi.

Rozdělovací koeficient P je hodnotou jednoznačně charakterizující rozdělení **neionizované** látky mezi vodnou a organickou fází.

Pro získání správné hodnoty P je proto třeba nastavit při měření rozdělovacího koeficientu pH vodné fáze pufrem na hodnotu, při níž v roztoku převažuje neionizovaná forma.

U látek s **charakterem kyselin nebo bází**, které mohou disociovat, **závisí rozdělení na stupni ionizace**, tedy na hodnotě pH prostředí. U kyselin a bází se proto používá k charakterizaci hydrofobity **distribuční koeficient** (distribution coefficient) D , který vyjadřuje při rozdělení ve dvoufázovém systému poměr koncentrací všech forem látky v obou fázích, tedy ionizovaných i neionizovaných molekul.

Závislost D resp. $\log D$ na pH vyjadřují tyto vztahy:

$$\text{Pro kyseliny:} \quad \log D_{kys} = \log P + \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$

$$\text{a pro báze:} \quad \log D_{baze} = \log P + \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

Pro kyseliny nebo báze, které jsou v daném prostředí převážně disociované ($pH - pK_a$ u kyselin, resp. $pK_a - pH$ u bází >1) pak přibližně platí

$$\log D_{kys.} \approx \log P + pK_a - pH,$$

resp. $\log D_{báze} \approx \log P + \text{pH} - \text{pK}_a$
 a pro látky převážně nedisociované $\log D \approx \log P$

Při uvádění hodnoty D nebo $\log D$ léčiva je třeba specifikovat hodnotu pH, při níž byl distribuční koeficient změřen. Pro léčiva je přitom důležitá zejména hodnota pH krevního séra, která činí 7,4. V některých tkáních může však být hodnota pH odlišná.

Látek, jejichž biologická účinnost závisí jen na hydrofobitě molekuly, je ale jen málo.

Jsou to např. systémová anestetika, která ovlivňují nervové funkce tím, že pronikají do buněčných membrán a tím mění jejich vlastnosti, neúčastní se však žádných specifických interakcí s receptory, enzymy nebo nukleovými kyselinami uvnitř buněk. Anestetická účinnost u nich proto dobře koreluje s hodnotou $\log P$. Ta je např. 0,98 pro ether, 1,97 pro chloroform a 2,3 pro halothan (2-brom-2-chlor-1,1,1-trifluor-ethan). Chloroform je proto asi dvojnásobně účinnějším anestetikem než ether. Halothan je pak ještě účinnější.

Schopnost molekul léčiva pronikat do buněk je sice důležitým parametrem, ale biologickou účinnost léčiv po proniknutí k cílové struktuře určují jejich vzájemné interakce, na nichž se podílejí různé nekovalentní interakce mezi cílovou strukturou a molekulou léčiva. Sílu těchto interakcí určují mimo jiné i **elektronické vlivy substituentů** v molekule léčiva.

Elektronické vlivy substituentů na sílu interakcí léčiv vyplývají z charakteru cílových struktur. Těmi jsou nejčastěji bílkoviny. Jejich biomakromolekuly obsahují skupiny, které při disociaci mohou vytvářet jak aniony, tak i kationty. Podobně tomu však je i u dalších cílových struktur, jako jsou nukleové kyseliny. Stupeň ionizace kyselých a zásadických skupin cílové struktury závisí na pH okolí. Fyziologickou hodnotou pH je 7,4, díky kooperativnímu efektu sousedních skupin může však být aktuální hodnota pH v aktivním místě cílové struktury odlišná. Při fyziologickém pH jsou disociovány fosfátové skupiny nukleových kyselin, téměř úplně jsou disociovány volné karboxylové skupiny bílkovin (-COOH skupiny kyseliny asparagové a glutamové s pK_a 4-4,5), ale částečně disociovány mohou být i SH skupiny cysteinu (pK_a 8,5-9) a dokonce i fenolická skupina tyrosinu (pK_a 9,5-10). Z zásadických skupin je prakticky úplně protonizován guanidinový zbytek argininu (pK_a 12-13), ve značné míře koncové aminoskupiny lysinu (pK_a 10-10,5) a částečně i imidazolový kruh histidinu (pK_a 6-6,5).

Jestliže molekula léčiva obsahuje skupiny, které také mohou disociovat, pak stupeň disociace (obsah ionizovaných skupin) ovlivňuje jeho interakce s aktivním centrem cílové struktury. Síla iontových interakcí při daném pH prostředí závisí tedy na hodnotě pK_a . Tu ovlivňují svými elektronickými efekty další substituenty v molekule.

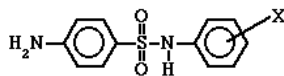
Fenylbutazon (butazolidin), lék proti dně, je účinný jen v ionizované formě, kdy blokuje reabsorpci kyseliny močové v ledvinách. Kyselina močová je pak ve zvýšené míře vylučována močí, což brání vzniku močových kamenů. Moč má pH 4,8, takže v močovém systému je jen malá koncentrace účinné ionizované formy fenylbutazonu, jehož pK_a je 4,5. Sulfinpyrazon, analog fenylbutazonu, který má v molekule místo butylu fenylsulfinyethylskupinu, má hodnotu pK_a 2,8. Koncentrace jeho aniontu v moči je proto podstatně vyšší a sulfinpyrazon je proto asi 20 x účinnější.

Elektronické efekty substituentů nemají však vliv jen na ionizaci, ale i na proton-donorový nebo proton-akceptorový charakter substituentů, na němž závisí síla vodíkových vazeb. Mírou elektronických vlivů substituentů na vlastnosti látky s aromatickým charakterem jsou **Hammettovy konstanty** σ .

Hammettovy konstanty byly odvozeny na základě porovnání disociačních konstant nesubstituované kyseliny benzoové a jejich substituovaných derivátů. Substituenty přitahující elektrony (např. nitroskupina nebo atom halogenu) disociaci zvyšují, jejich konstanty σ mají proto kladnou hodnotu. Substituenty, které naopak mají elektrondonorový charakter (např. alkylskupiny) disociaci potlačují a mají hodnoty σ záporné. Hodnoty Hammettových konstant neodráží jen induktivní charakter substituentů, ale i rezonanční efekty, závisí proto i na poloze substituentu – jiné jsou pro substituenty v poloze *para*, jiné pro polohu *meta*.

Hammettovy konstanty se běžně uplatňují v různých korelačních vztazích v organické chemii, z výše uvedených důvodů ale mají vztah i k biologické aktivitě látky.

Např. minimální inhibiční koncentrace C sulfonamidů obecného vzorce



vůči bakteriím *Escherichia coli* je určena vztahem:

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = 1,05 \sigma_X - 1,28$$

Deriváty se substituenty s elektronovým deficitem proto inhibují růst bakterií více než látky se substituenty s vlastnostmi elektron-donorů.

Vedle hydrofobity a elektronické struktury ovlivňují biologickou aktivitu i **sterické faktory**.

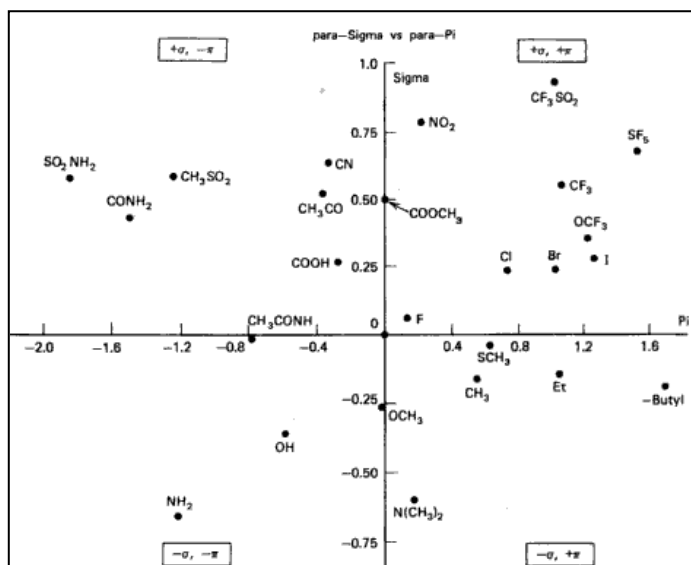
Objemné substituenty mohou snižovat biologickou účinnost tím, že brání molekule léčiva, aby správně „zapadla“ do vazebného místa své cílové struktury. V jiných případech však substituenty mohou stericky fixovat právě tu konformaci, která je pro interakci s cílovou strukturou nezbytná. K vyjádření sterických vlivů substituentů na účinnost se používají různé parametry. Nejčastěji to jsou Taftovy sterické faktory E_s odvozené ze vztahu mezi objemem substituentu v řadě příbuzných sloučenin a rychlostí určité základní reakce methylderivátu. Účinnost však může být korelována se sterickými efekty také pomocí molekulové refraktivity, která se vypočte z indexu lomu, hustoty a molekulové hmotnosti látky, nebo s využitím Verloopových sterických parametrů STERIMOL, které lze odvodit z údajů o vazebných úhlech, délce vazeb, van der Waalsových poloměrech a předpokládané konformaci substituentu.

Přímá korelace účinnosti s Hammettovými konstantami a sterickými faktory je možná tam, kde účinnost nezávisí na tom, zda látka proniká přes buněčnou membránu, např. při sledování účinků *in vitro* v bezbuněčných systémech. V reálných systémech s cílovými strukturami uvnitř buněk je samozřejmě třeba brát v úvahu jak transport látky přes buněčné membrány, tj. hydrofobitu látky, tak i pravděpodobnost jejich interakcí s cílovou strukturou, tj. elektronický charakter a prostorovou strukturu látky. Vztahem, který tak komplexně činí je **Hanschova rovnice**², základní rovnice QSAR a první rovnice, která umožnila předpovědi biologické účinnosti derivátů určité látky.

$$\log \left(\frac{1}{C} \right) = -k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3 \pi + k_4 \sigma + k_5 E_s + k_6.$$

Z Hanschovy rovnice vyplývá, že vyšší biologickou účinnost mají ty látky, které lépe pronikají do buněk a tam se účinněji váží na cílovou strukturu díky svému sterickému uspořádání a přítomnosti funkčních skupin lépe interagujících se skupinami cílové struktury. Uplatnění korelačních vztahů mezi strukturou a účinností usnadňuje vyhledávání, navrhování a dopracování struktury vodítka na léčivo s dobrými farmakodynamickými a farmakokinetickými vlastnosti, tedy s vyšší účinností *in vivo*.

Konstanty $k_1 - k_6$ se odvozují z údajů o aktivitě známých látek. Na výběru těchto látek pak závisí správnost předpovědi. Výběr usnadňuje pomůcka sestavená Craigem. Ten vynesl do grafu hodnoty σ a π pro různé substituenty. Osy x a y dělí substituenty podle hodnot σ a π do 4 kvadrantů ($+\sigma+\pi$, $+\sigma-\pi$, $-\sigma+\pi$, $-\sigma-\pi$). Připraví-li se látky se substituenty z jediného kvadrantu (např. Cl, Br, I, CF_3 a NO_2 , všechny s hodnotami $+\sigma+\pi$), bude předpověď aktivity pro látky s jinými substituenty pravděpodobně dosti špatná. Je-li to možné, měly by proto být k odvození konstant Hanschovy rovnice použity údaje pro látky se substituenty, jejichž hodnoty patří do každého ze čtyř kvadrantů, např. CF_3 ($+\sigma+\pi$), Et ($-\sigma+\pi$), CN ($-\sigma+\pi$) a OH ($-\sigma-\pi$).



Rozdělení substituentů do kvadrantů podle Craiga

²⁾ První rovnice formulovaná Hanschem a Fujitou v r. 1964 ještě nezahrnovala sterické parametry. Brzy se však ukázalo, že to nestačí a tak Hansch v r. 1969 rovnici rozšířil zahrnutím Taftových sterických parametrů.

Korelace mezi strukturou a aktivitou byly dále zpřesňovány rozšířením Hanschovy rovnice o další fyzikálně chemické parametry.

Zlepšení předpovědi přineslo např. modelování metabolismu léčiva a jeho interakcí s plasmatickými bílkovinami, na čemž závisí koncentrace volného léčiva v krevním oběhu a v cílových tkáních. Hlavním důvodem nepřesností ale bylo to, že starší předpovědní modely nebraly v dostatečné míře v úvahu vliv prostorového uspořádání molekul potenciálního léčiva a cílové struktury, s níž má interagovat.

Velký vliv jak na účinnost, tak i na selektivitu látek má nejen charakter funkčních skupin, ale i jejich prostorové uspořádání.

I látky s velmi podobnou chemickou stavbou mohou mít značně rozdílnou účinnost. Příkladem mohou být rozdíly v účinnosti geometrických isomerů, enantiomerů nebo i látek s rozdílnou (fixovanou) konformací, které budou zmíněné dále, velké rozdíly mohou být i mezi jinými látkami s navzájem poměrně blízkou strukturou. Takové velké rozdíly chemicky podobných látek, které jsou důsledkem diskontinuity SAR, začaly být označovány termínem **aktivní sráz** (activity cliff).

Zlepšení situace přineslo trojrozměrné počítačové modelování interakcí léčiva s cílovou strukturou. To bylo umožněno jednak výkonnějšími počítači a sofistikovanějším software, jednak prohlubujícími se znalostmi o prostorové struktuře různých cílových biomakromolekul.

Do r. 2000 byly známy detailní prostorové struktury jen u 460 enzymů, na konci roku 2003 to bylo už 1.900 struktur a červnu 2016 byla známa struktura u více než 100 tis. různých bílkovin. Z rentgenostrukturních nebo NMR měření jsou k dispozici nejen informace o struktuře samotných cílových biomakromolekul, ale stále častěji i o jejich komplexech s určitými léčivy. Problémem ale zůstává, že dosavadní výsledky popisují hlavně interakce za stacionárního stavu, zatímco reálné systémy se vyznačují velkou dynamičností. Rychle se zvyšující výkonnost počítačů dovoluje, aby do výpočtů bylo zahrnuto podstatně více parametrů než doposud a byly modelovány i jejich změny za různých podmínek. Provádět lze již i výpočty interakcí protein-ligand *ab initio*. Navržena byla řada nových metod trojrozměrného modelování vztahů mezi strukturou a účinností, které využívají k popisu vlastností látek různé další funkce a deskriptory³, např. srovnávací analýza molekulových polí (Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA), srovnávací analýza indexů podobnosti molekul (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis, CoMSIA), analýza vlastních hodnot (Eigenvalue Analysis, EVA) aj. V poslední době se do popředí dostávají i metody umožňující nacházení optimálních kompromisů při hledání látek splňujících současně co možná nejlépe různé požadavky na vlastnosti léčiva (MOOP, Multiple Objective Optimization), např. látek majících co možná nejvyšší aktivitu při co možná nejnižší toxicitě a přiměřené rychlosti eliminace.

Ani ty nejlepší počítačové modely zatím ještě neposkytují zcela spolehlivé výsledky. Často se proto navrhne určitý model, správnost jeho předpovědi se experimentálně ověří a podle výsledků se model doladí nebo navrhne nový.

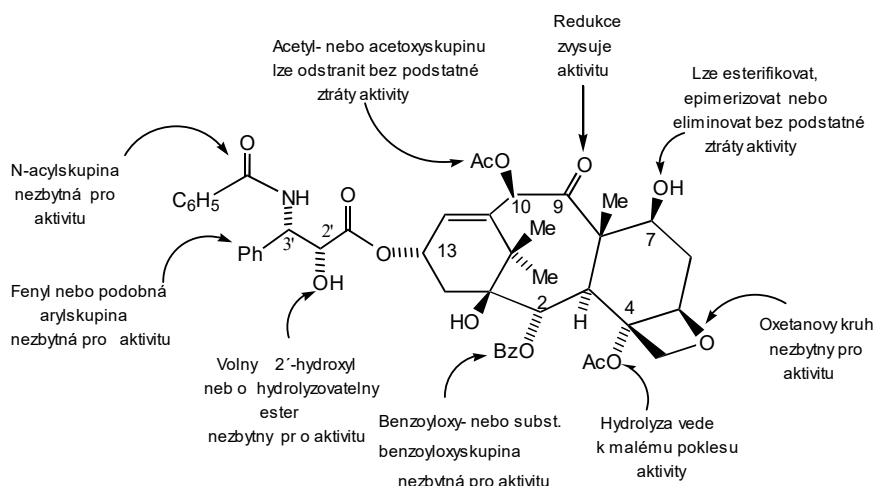
Nepřesné jsou zejména predikce vlastností látek, jejichž struktury se dosti liší od souboru použitého k návrhu počítačového modelu. I když se výsledky neustále zlepšují, zatím stále ještě nemohou počítači podporované návrhy nových léčiv (CADD – Computer-Aided Drug Design) plně nahradit experimentátory syntetizující a testující různé látky. Navzdory všem problémům, nepřesnostem výpočtů a určité nespolehlivosti predikcí se však počítačové modelování vztahů mezi strukturou a aktivitou stalo nezbytnou pomůckou pro zlepšení efektivity výzkumu a vývoje léčiv. Podle některých odhadů poradenských firem může v současné době uspořit počítačové modelování v krátkodobé perspektivě nejméně 10% nákladů na výzkum a vývoj léčiv⁴.

Experimentální studium vztahů mezi strukturou a aktivitou při vývoji léčiva začíná modifikacemi nebo záměnou funkčních skupin molekuly vodítkové látky a sledováním, jak se tyto změny projeví na účinku. Tím se zjistí, které funkční skupiny ovlivňují účinnost (tj. interakci s cílovou strukturou), jakým způsobem, zda pozitivně nebo negativně a v jaké míře.

Tento přístup je velmi starý, v podstatě byl využit již při přípravě aspirinu z kyseliny salicylové. Jeho nevýhodou je, že počet vhodných funkčních skupin látky je omezený a že u přírodních produktů mohou být mnohá analoga jen velmi obtížně dostupná. Přesto se však daří potřebné informace o vztahu mezi strukturou a aktivitou získávat. Tak např. studiem vlastností analogu protinádorového léčiva paklitaxelu bylo zjištěno, které skupiny a struktury jsou nezbytné, mají-li být zachovány léčebné účinky (podle Kingston D.G.I., *Trends in Biotechnol.*, **1994**, 12, 222-227):

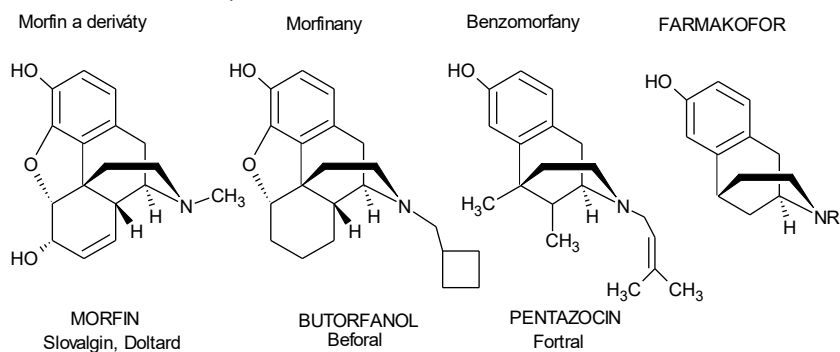
³ Přehledný článek věnovaný molekulárním deskriptorům – bohužel spíše obecného zaměření bez konkrétnějšího vztahu k problematice optimalizace farmakologických vlastností léčiv – viz *Chem. Listy* **111**, 11: 716-723, (2017)

⁴ Přehledu vývoje QSAR metodologie a jejímu aktualizovanému využití při modelování biologických vlastností látek je věnován obsáhlý referát: QSAR Modeling. Where have you been? Where are you going to? A. Cherkasov et al., *J. Med. Chem.*, **57**, 12: 4977-5010, (2014)



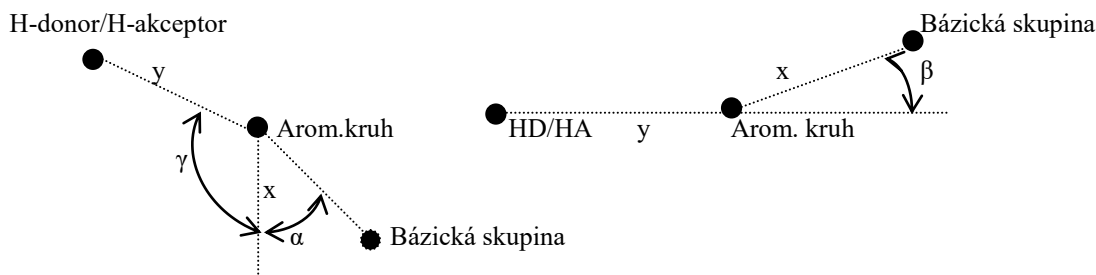
Souhrn požadovaných strukturálních (sterických a elektronických) charakteristik molekuly léčiva nezbytných pro účinnost, tedy pro zajištění požadované interakce s cílovou strukturou a tím pro ovlivnění její biologické odezvy se nazývá **farmakofor**. Strukturním rysům, které účinnost neovlivňují, se říká **auxofor**.

Farmakofor lze odvodit kromě zmíněného studia účinnosti různých speciálně připravovaných analogů i porovnáním struktur známých léčiv se stejným mechanismem účinku. Tak např. struktura farmakoforu opiátových analgetik vyplynula z porovnání struktur morfinu, morfinanů a benzomorfonů:



Pro farmakofor je důležitý především **charakter jeho funkčních skupin** - zda jsou schopné ionizace (aminodusík, karboxylová skupina apod.), zda při vytváření vodíkových můstků mají donorový nebo akceptorový charakter (některé skupiny, např. -OH, přitom mohou být jak donorem, tak i akceptorem vodíku, kyslík -CO- pouze akceptorem) nebo jsou hydrofobní. Neméně důležité ale je i **prostorové rozmístění funkčních skupin**.

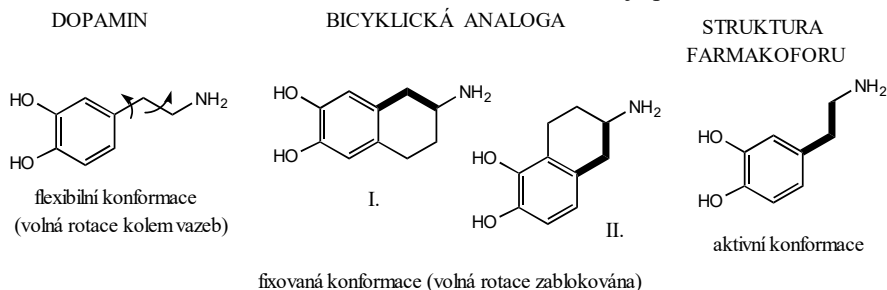
Např. u opiátových analgetik určuje strukturu farmakoforu také vzdálenost aminodusíku od středu aromatického kruhu a úhly, které svírá spojnice atomu a středu kruhu s osou nebo rovinou aromatického cyklu).



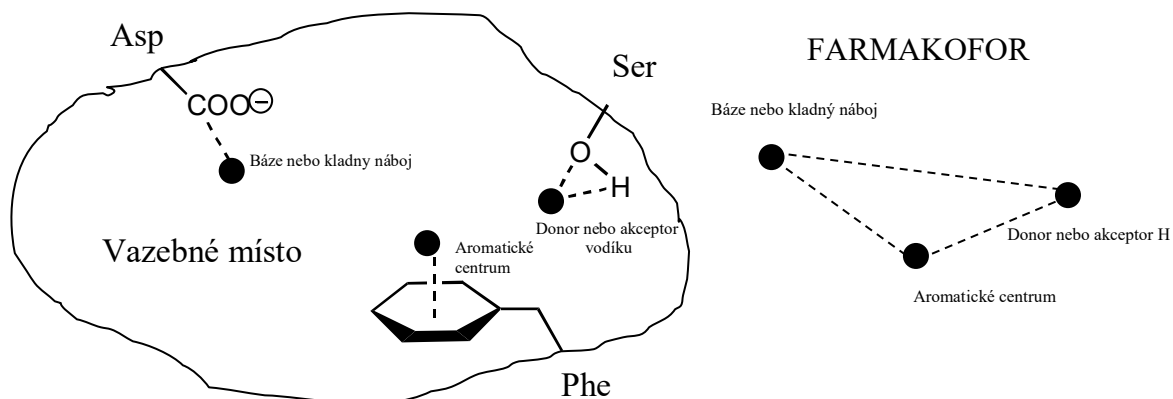
Kromě sterického uspořádání ovlivňuje biologickou účinnost i **konformační flexibilita molekuly**.

Konformace látky, která nejlépe odpovídá vazebnému místu cílové struktury, nemusí být nejstabilnější konformací. V takovém případě je třeba dodat látce určitou energii, aby místo stabilní konformace zaujala konformaci nejúčinnější, kdy molekula látky nejlépe zapadne do aktivního místa cílové struktury. To se pak projeví jistým snížením afinity léčiva a tím i jeho účinnosti. Někdy proto může být účelné fixovat aktivní konformaci molekuly.

Dosáhne se toho např. přípravou některých cyklických derivátů, zavedením substituentů bránících volné rotaci vazeb apod. Příkladem může být účinnost látek I a II odvozených od dopaminu. Při biologickém testování se ukázalo se, že látka II je účinná, látka I nikoliv. Aktivní konformace farmakoforu je proto odvozena od struktury II.:



K definování farmakoforu lze dospět nejen na základě znalosti vztahů mezi strukturou a účinností. Je-li známo prostorové uspořádání vazebného místa cílové struktury, pak farmakofor lze definovat jako jeho "negativ". Správnost navrženého farmakoforu se pak může ověřit porovnáním struktury a účinnosti látek, které se mohou vázat na aktivní místo cílové struktury. Předpokládejme, že cílovou strukturou je bílkovina a vazebné místo vytváří karboxylová skupina asparagové kyseliny (karboxylátový anion), hydroxylová skupina serinu, a aromatický kruh fenylalaninu. Léčiva, která mají interagovat s tímto vazebným místem, by měla obsahovat skupiny schopné vytvářet iontovou a vodíkovou vazbu a účastnit se hydrofobních nebo π - π interakcí s aromatickým jádrem, tj. aminoskupinu, skupinu působící jako donor nebo akceptor vodíku a hydrofobní skupinu (podle G. Patrick, Medicinal Chemistry. Instant Notes. BIOS Scientific Publishers Ltd., Oxford, UK, 2001)



Před několika lety se zdálo, že koncept farmakoforu již zastaral. V poslední době však prožívá svoji renesanci, protože počítačové modelování umožňuje snáze definovat struktury farmakoforu v trojrozměrném prostoru (3D farmakofor) a jejich znalost pak využít při „na farmakoforu založeném návrhu léčiva“. Přitom se uplatňují dva základní přístupy.

První je přístup, kdy se farmakofor odvodí z výsledků výše zmíněného studia interakcí cílové struktury s různými ligandy, kterými mohou být nově syntetizované látky nebo i již známá léčiva. Přístup se nazývá **na ligandech založený návrh léčiva** (ligand-based drug design). Prudce se rozvíjející disciplíny molekulární biologie, genomika a proteomika, umožnily i druhý přístup. Ten se opírá o identifikaci nových cílových biomakromolekul, které biochemici dovedou izolovat a fyzikální chemici pak umí z jejich krystalografických dat nebo NMR spekter odvodit prostorové charakteristiky jejich aktivního místa. Ty se pak využijí k definování komplementární prostorové stavby farmakoforu. Přírozené nebo syntetické ligandy s charakterem agonistů nebo antagonistů receptorů a inhibitorů nebo aktivátorů enzymů přitom nemusí ani být známy. Tento druhý přístup je nazýván **na struktuře založený návrh léčiva** (structure-based drug design).

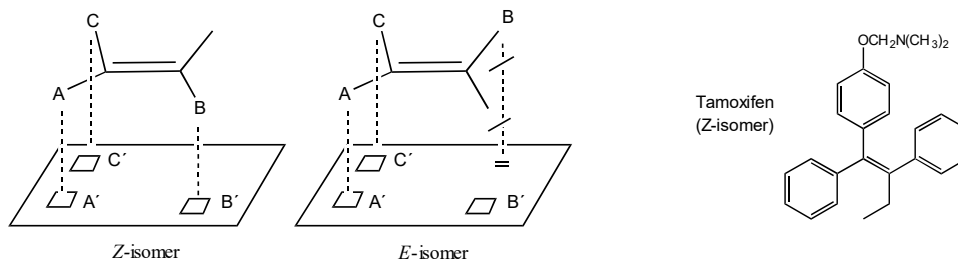
Podají-li se správně definovat farmakofor, pak lze navrhnout, připravit a testovat látky, jejichž molekuly mají požadované strukturní rysy.

Takové látky lze někdy nalézt i při prohledávání databází známých sloučenin. Využití farmakoforu obecně definovaného pomocí počítačových modelů může (na rozdíl od starších přístupů založených na obměňování funkčních skupin) vést k tomu, že se najdou látky, které jsou sice chemicky značně odlišné, ale přesto mohou s určitou cílovou strukturou interagovat podobným způsobem. Potvrdí-li pak experiment účinnost těchto látek, mohou se stát novým vodítkem pro vývoj léčiva. Strukturní charakteristiky farmakoforu lze využívat i při objevech léčiv založených na již zmíněném kombinování fragmentů, při odhalování nových léčebných účinků známých léčiv a při počítačovém navrhování nových léčiv.

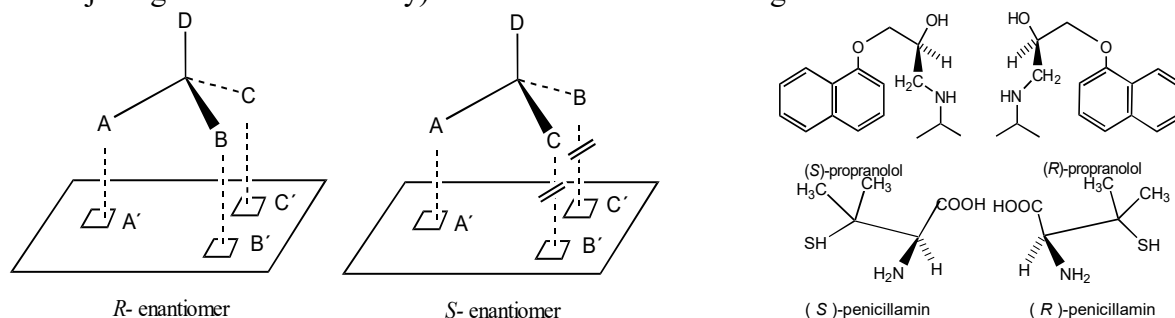
Stereochemické aspekty výzkumu a vývoje léčiv

Účinek léčiva je podmíněn interakcemi jeho molekuly s trojrozměrnými cílovými strukturami s charakteristickou prostorovou stavbou. Při výzkumu a vývoji léčiva proto nelze opomíjet stereochemické aspekty, protože na **prostorové stavbě jeho molekuly**, tj. na **konfiguraci** jejích funkčních skupin, **chiralitě**¹ a v neposlední řadě i na **konformaci** molekuly závisí, jak léčivo bude schopné s cílovou strukturou interagovat, tedy jaká bude jeho účinnost. Je-li prostorová stavba cílové struktury taková, že interakce se může účastnit jen jediný geometrický isomer léčiva, pak druhý geometrický isomer je méně účinný nebo zcela neúčinný, případně může mít zcela jiné účinky, a to i nežádoucí.

Např. účinnost tamoxifenu, léčiva používaného k léčbě nádorů prsu, závisí na jeho interakcích s estrogenními receptory. Z obou geometrických isomerů tamoxifenu se může na estrogenní receptor vázat (a tím jej zablokovat pro přirozené agonisty – estrogenní hormony) pouze *trans* (*Z*) isomer tamoxifenu. Druhý geometrický isomer – *cis* – není účinný a podle výsledků některých studií může dokonce být jeho přítomnost příčinou nežádoucích vedlejších účinků.



Cílové struktury v živých organismech jsou **chirální**. Je-li chirální i molekula léčiva a skupiny interagující s cílovou skupinou jsou součástí chirálního centra, pak jednotlivé enantiomery (podobně jako geometrické isomery) mohou mít odlišnou biologickou aktivitu.



Interakce enantiomerů s cílovými strukturami se mohou projevit různě:

1. Jeden enantiomer je účinnější než druhý. Např. u propranololu, léčiva poruch kardiovaskulárního systému, je účinný pouze (*S*)-enantiomer. Podání racemátu pak znamená, že pacient dostává 50% neúčinné látky. Naprostá neúčinnost jednoho enantiomeru je však výjimkou, účinné mohou být oba enantiomery, ale jeden je aktivnější než druhý.
2. Oba enantiomery mají stejnou nebo podobnou účinnost i toxicitu. Je to v případě, kdy se skupiny chirálního centra nepodílejí na interakcích s cílovou strukturou nebo když jsou enantiomery v organismu převáděny na achirální účinnou komponentu
3. Jeden nebo i oba enantiomery mají požadovanou účinnost, ale jeden enantiomer má nežádoucí účinek. Např. (*S*)-penicillamin může být použit jako chelatující látka k léčbě Wilsonovy nemoci, při níž tělo nedokáže metabolizovat měď. (*R*)-enantiomer je toxický a údajně může dokonce způsobit oslepnutí. U thalidomidu, léku proti nevolnosti, který při podání těhotným ženám způsobil, že se jim rodily deformované děti, se na základě pokusů na myších zdálo, že poškození embrya způsobil (*S*)-enantiomer. Pokusy s jinými zvířaty ale ukázaly, že nežádoucí účinek na rostoucí tkáň embrya může mít i (*R*)-enantiomer.
4. Enantiomery jsou metabolizovány odlišnou rychlostí nebo jeden enantiomer ovlivňuje rychlost metabolických přeměn druhého. To je většinou nežádoucí, ale někdy i výhodné (prodloužení doby účinku po podání racemátu).
5. Každý enantiomer reaguje s jinou cílovou strukturou. U dobutaminu, který zvyšuje sílu srdečního stahu, působí každý enantiomer na jiný receptor a jejich účinek se doplňuje. Používá se proto racemát. Někdy se každý enantiomer může dokonce použít v jiné indikaci – dextropropoxyfen (Darvon) je analgetikum, levopropoxyfen (Novrad) lék proti kašli.
6. Enantiomery mají opačné účinky – např. (*R*)-sopromidin je agonista H_2 receptoru, (*S*)-enantiomer je antagonist

¹⁾ Termín chirální pochází z řečtiny (chiros = ruka) a označuje takovou strukturu, která není totožná se svým zrcadlovým obrazem, podobně jako pravá ruka není totožná s levou. I když jsou zrcadlově symetrické, mohou mít takové struktury nazývané enantiomery rozdílné vlastnosti a interakce, podobně jako pro pravou ruku není vhodná levá rukavice. Bílkoviny, které představují nejčastější cílové struktury léčiv jsou chirální, protože jsou tvořeny levotočivými aminokyselinami, mohou proto různě interagovat s chirálními léčivy.

Enantiomer s vyšší biologickou účinností se nazývá **eutomer**, méně účinný enantiomer je **distomer**. Poměr mezi biologickou aktivitou eutomeru a distomeru je označován jako **eudismický poměr**.

Má-li eudismický poměr vyšší hodnotu (nad 2), pak je účelné se zaměřit na možnosti získání a podávání účinnějšího enantiomeru, aby organismus pacienta nebyl zbytečně metabolicky zatěžován neúčinnou nebo méně účinnou látkou. Neplatí to však obecně. Např. u antidepresiva fluoxetinu je o něco účinnější (*S*)-enantiomer. Současně je však tento enantiomer rychleji eliminován, takže pro zajištění dlouhodobého účinku je výhodnější podávat pacientům racemát. V případě antihypertensiva labetalolu, látky s dvěma asymetrickými uhlíky, musel být účinnější (*R,R*)-diastereomer, dilevalol, dokonce stažen z trhu (viz případovou studii Dilevalol). Důvodem bylo, že při podávání dilevalolu se v mnohem větší míře vyskytly závažné vedlejší účinky – narušení funkce jater, než v případě racemického labetalolu. Ten je přitom nadále používán jako přípravek Trandate, je-li třeba rychle snížit krevní tlak.

Chirální léčiva tvoří asi 25 % všech používaných léčiv. Mnohá léčiva přitom mají v molekule více chirálních center, takže pak nevytvářejí jen dva enantiomery, ale **2ⁿ diastereomerů**, kde *n* je počet chirálních center v molekule. Zatímco enantiomery mají až na otáčivost stejné fyzikálně chemické vlastnosti, vlastnosti diastereomerů se vzájemně odlišují i v dalších vlastnostech.

V případě přírodních léčiv je používání účinného enantiomeru nebo diastereomeru samozřejmé. V případě syntetických léčiv může někdy být uveden na trh nejprve racemát a teprve pak se přejde k použití čistého účinnějšího enantiomeru. Příkladem může být léčivo proti žaludečním vředům, racemický omeprazol. Ten je v posledních letech nahrazován účinným (*S*)-enantiomerem, esomeprazolem. V takových případech se hovoří o „chirální záměně“ (chiral switch). K té někdy dochází v době, kdy končí patentová ochrana racemátu. Důvodem přitom bývají lepší terapeutické vlastnosti účinného enantiomeru, často ale snaha výrobce o prodloužení patentové ochrany léčiva a znevýhodnění generické konkurence.

Produktem běžných syntéz bývá **racemická směs enantiomerů**. Má-li být připraven jediný enantiomer, je třeba takovou směs rozdělit, provést její **rezoluci**. Příprava a používání jednoho enantiomeru resp. diastereomeru přitom sebou přináší problém **kontroly optické čistoty produktů**.

Měření optické otáčivosti k tomu většinou nepostačuje, v případě malých hodnot je zatíženo velkou chybou. Otáčivost závisí na vlnové délce světla, při němž se měření provádí, protože se při průchodu polarizovaného světla látkou uplatňuje i absorpce světla. Moderní přístrojová technika umožňuje měření optické otáčivosti při různých vlnových délkách, popř. i měření optické rotační disperze a cirkulárního dichroismu, kdy se sleduje otáčivost v závislosti na vlnové délce. To sice umožňuje zvýšit přesnost stanovení enantiomerní čistoty látek, přednost při hodnocení chirálních léčiv ale dostaly spíše separační techniky, jako je plynová a vysoce účinná kapalinová chromatografie, kapilární elektroforéza a kapilární elektrochromatografie na chirálních fázích. Těchto fází je nyní na trhu kolem stovky. Patří mezi ně silikagel nebo inertní organické polymery s navázanými „chirálními selektory“, kterými jsou arylderiváty nebo kovové cheláty aminokyselin, cykloextriny, chemicky modifikované polysacharidy, glykoproteiny, peptidy a bílkoviny a případně i další biopolymery. K dělení enantiomerů lze používat i běžné stacionární fáze, ale mobilní fáze musí přitom obsahovat chirální aditiva nebo musí být dělené látky převedeny reakcí s chirálními činidly na diastereomerní produkty, které se pak rozdělí. Přímé separace na chirálních fázích však mají přednost, protože umožňují vyhnout se zdoluhavé úpravě vzorku, při níž může docházet k racemizaci, která pak zhoršuje přesnost a správnost stanovení.

Chirální chromatografické separace lze využívat nejen při analýze, ale i v preparativním měřítku.

Při preparativní chromatografii může být problémem omezená stabilita a zejména pak poměrně vysoká cena řady chirálních sorbentů. Existuje však několik relativně levných a poměrně stabilních sorbentů, které mohou v některých případech využity i pro preparativní účely. Přípravují se modifikací přirozených chirálních biopolymerů (triacyetyl- a další triacylcelulosity, některé deriváty amylosy, zesítený hovězí sérový albumin) nebo impregnací silikagelu vhodnou enantiomerní látkou, jakou je např. kyselina vinná, navázáním arylderivátů aminokyselin amidickou vazbou na aminopropylovaný silikagel (Pirkleovy fáze) a podobnými modifikacemi.

Někdy je možné výsledky chirální separace převést z analytického do preparativního měřítka prostým použitím větších preparativních kolon a technik zvyšujících jejich výkonnost, jako jsou kontinuální chromatografické metody simulující pohyb náplně kolony (simulated moving bed, SMB).

Kdyby se náplň kolony – stacionární fáze – skutečně pohybovala proti směru toku mobilní fáze, pak by se při kontinuálním procesu pohybovaly složky dělené směsi silněji náplní kolony zadržované ve směru pohybu stacionární fáze, zatímco látky s nižší retencí ve směru mobilní fáze. Pohyb náplně kolony je při technice SMB nahrazen použitím více vzájemně propojených kolon a vícecestných ventilů, které přepínají přívody dělené směsi, mobilní fáze a tok eluátu. Výhodou takového uspořádání ve srovnání se standardními postupy chromatografického dělení je úspora mobilní, ale i stacionární fáze, zkrácení doby dělení a možnost kontinuálního provedení. To přináší snížení výrobních nákladů, nevýhodou větší složitost separačního zařízení a tím i vyšší náklady na jeho pořízení a údržbu. Je proto třeba zvažovat, zda výhody této techniky převáží nad jejími nevýhodami.

Obecně jsou chromatografické separační techniky vhodné spíše pro **analytickou kontrolu čistoty chirálních látek** získávaných jinými postupy rezoluce, které obvykle jsou pro výrobu ekonomicky výhodnější. Nejčastěji se proto k rezoluci využívá **převedení racemátu na směs diastereomerních látek**. Ty na rozdíl od enantiomerů mají odlišné fyzikálně chemické vlastnosti, čehož lze využít k jejich rozdělení. Výhodné je, když můžeme připravit z racemátu a vhodné enantiomerní látky směs **diastereomerních solí**, které mají odlišné krystalizační schopnosti.

Má-li racemát kyselý charakter, pak se k tomu používají některé chirální přirozené (např. alkaloidy, jako je např. brucin – což je však vzhledem k jejich toxicitě u léčiv problematické) nebo (bio)syntetické aminy (např. (*S*)- α -methyl-benzylamin), z bázičkových racemátů lze připravovat diastereomerní soli chirálních kyselin jako je kyselina vinná a její O-acylderiváty (nejčastěji kys. dibenzoylvinná), nebo kafrsulfonová, v poslední době se podobnému dělení používá i kyselina 1,1'-dinaftyl-2,2'-fosforečná. Jestliže racemát neobsahuje žádné kyselé nebo bázičkové skupiny, pak musí být pro dělení modifikován, např. reakcí racemických alkoholů s chloridem kyseliny kafrsulfonové lze připravit diastereomerní estery, které lze opět dělit krystalizací. Po rozdělení se navázaná skupina odštěpí.

Při reakci racemátu s enantiomerním činidlem je k vzniku dvou různých diastereomerních přechodových stavů zapotřebí různá aktivační energie. Jeden diastereoisomerní produkt se pak tvoří a/nebo ze směsi vylučuje rychleji než druhý, čehož lze využít k dělení racemátů tzv. **kinetickou rezolucí**.

Podari-li se v systému současně s kinetickou rezolucí provádět racemizaci, pak je přednostně racemizován ten enantiomer z původního racemátu, z něhož vzniká diastereomerní produkt pomaleji. V takovém případě **dynamické kinetické rezoluce** je někdy možné získat téměř kvantitativní výtěžek požadovaného enantiomeru.

K dělení racemátů lze využít i **enzymatickou rezoluci**, při níž se využívá stereospecificity enzymů.

Např. D-fenylglycin, výchozí látka pro parciální syntézu ampicillinu, se připravuje působením enzymu aminopeptidasy na racemický fenylglycinamid. Enzym přitom katalyzuje pouze hydrolyzu L-enantiomeru, takže vznikne směs L-fenylglycinu a D-fenylglycinamidu, která se pak již dá snadněji rozdělit. Chemickou hydrolyzou amidu se pak získá žádaný produkt. Podobně lze rozdělit racemické estery pomocí acylas. Ty selektivně rozštěpí pouze jednu enantiomerní formu esteru na alkohol a kyselinu. Enzymy přitom nemusí jen enantioselektivně štěpit vhodné deriváty, ale také mohou katalyzovat jejich vznik. Např. některé lipasy ve vodném prostředí selektivně rozštěpí z racemické směsi esterů jen jeden, v nevodném prostředí ale mohou naopak katalyzovat vznik jen jednoho enantiomerního esteru z racemického alkoholu nebo kyseliny. Získaná směs se pak snadno rozdělí.

Jiné možnosti dělení racemátů představuje **tvorba inkluzních komplexů** s látkami, které mají ve své molekule chirální dutiny, jakými jsou např. cykloextriny.

V dutinách molekul cykloextrinů a podobných látek může být uzavřen pouze jeden enantiomer. Přitom vznikne inkluzní komplex, který může být např. krystalizací oddělen od druhého enantiomeru, který komplex netvoří. Je-li cykloextrin navázan na nerozpustný nosič, může být druhý enantiomer oddělen chromatograficky nebo při vsádkovém provedení i pouhou filtrací.

Obecnou nevýhodou přípravy enantiomerů rozdělením racemátů je, že se (s výjimkou dynamické kinetické rezoluce) získává nanejvýš **poloviční výtěžek** účinné enantiomerní formy léčiva.

Ztráta poloviny produktu tvořeného nežádoucím enantiomerem rezoluci racemátů prodražuje. Hledají se proto cesty, jak ztráty eliminovat. Někdy lze odpadní enantiomer převést na žádaný produkt nukleofilní substitucí probíhající s Waldenovým zvratem, např. odpadající *R*-alkohol se tosyluje a *R*-tosylát podrobí hydrolyze S_N2 mechanismem na *S*-alkohol. Jindy lze odpadající enantiomer racemizovat a rezoluci opakovat. Výše zmíněný L-fenylglycin odpadající po enzymatické rezoluci se racemizuje působením kyseliny sírové. Racemát se pak převede na amid, který se znovu dělí pomocí aminopeptidasy. Jindy může být racemizace prováděna přes achirální meziproduct, např. oxidací enantiomerního alkoholu na keton a jeho zpětnou redukcí na racemický alkohol. K racemizaci také dochází, když jako meziproduct vzniká planární karbokation.

Ekonomicky výhodnější než rezoluce racemátů mohou být postupy **asymetrické** neboli **enantioselektivní syntézy chirálních produktů**, při nichž žádaný enantiomer přednostně vzniká přímo v reakční směsi. Aby asymetrická syntéza úspěšně proběhla, musí být v reakčním systému přítomna určitá složka přinášející chirální informaci.

Chirální musí být buď výchozí látka, nebo reakční činidlo, popř. se použije chirální katalyzátor. To je zvláště výhodné, protože katalyzátoru se na rozdíl od chirálního činidla obvykle použije jen relativně malé množství. Vzhledem k vysokým cenám chirálních katalyzátorů mohou ale být i takové asymetrické syntézy značně nákladné.

Relativně levnými a přitom vysoce účinnými chirálními katalyzátory jsou enzymy. Ty se při průmyslové výrobě enantiomerně čistých látek nevyužívají pouze k rezoluci racemátů, ale i k syntéze.

Příkladem může být výroba L-asparagové kyseliny, složky umělého sladidla aspartamu, z kyseliny fumarové pomocí enzymu aspartasy. Enzym se přitom nemusí ani izolovat, stačí místo něho používat mikrobiální buňky vyšlechtěné tak, aby obsahovaly aspartasu ve velké koncentraci, s výhodou imobilizované na vhodném nosiči.

Dobrý postup asymetrické syntézy musí poskytovat žádaný produkt nejen ve vysokém chemickém, ale i **optickém výtěžku**. Optický výtěžek je mírou enantioselektivity reakce.

Optický výtěžek nazývaný také enantiomerní přebytek (v reakčních schématech označovaný jako e.e., podle enantiomeric excess) je poměrem mezi naměřenou otáčivostí produktu reakce a hodnotou otáčivosti čistého enantiomeru. Hodnota optického výtěžku odráží poměr obou enantiomerů v produktu reakce. Např. e.e. 40% znamená, že ve směsi je 40% čistého enantiomeru. Zbývajících 60% je racemát nevykazující žádnou optickou aktivitu, tedy směs obsahující 30% *S*- a 30% *R*- formy. V produktu reakce pak je 70% jednoho enantiomeru a 30% druhého. V ideálním případě by e.e. měl být vyšší než 98%, což odpovídá obsahu čistého enantiomeru v produktu nad 99%. V praxi se však při asymetrické syntéze tak vysoké enantioselektivity většinou nedosahuje a je nutná další purifikace produktu.

Řadu chirálních produktů lze připravit modifikacemi vhodných výchozích chirálních látek.

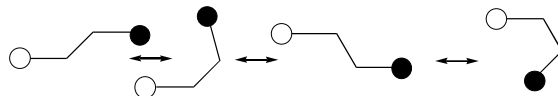
Takovými výchozími látkami mohou být přirozené aminokyseliny, cukry nebo jiné přírodní látky. Nevýhodou je, že se přitom někdy syntéza prodlouží o několik reakčních kroků a že musí být při syntéze vyloučeny faktory, které by mohly být příčinou racemizace (zahřívání na vyšší teploty, přítomnost silných kyselin nebo zásad apod.).

V případě, že v molekule výchozí látky je již přítomno jedno nebo více chirálních center, pak při reakci, při níž se vytváří další chirální centrum, bývá u vznikajícího diastereomerního produktu preferována určitá konfigurace.

Dochází k tomu např. při parciálních syntézách léčiv modifikací přírodních látek (alkaloidů, steroidů, cukrů apod.). Přítomnost chirálního centra ale nemusí vždy vést ke vzniku jen jednoho diastereomeru. Je-li nově vznikající chirální seskupení vzdálené, pak může být vliv původního centra chiralilty na stereochemický průběh reakce a konfiguraci produktu jen velmi malý.

Vedle **správné geometrické a chirální struktury** je předpokladem vysoké účinnosti, tj. silné interakce molekuly léčiva s jeho cílovou strukturou, i zaujetí správné „**aktivní**“ **konformace molekuly**.

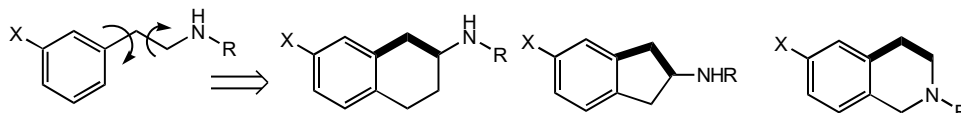
Je-li molekula látky příliš rigidní, pak její skupiny nemusí zaujmout přesně tu konformaci, která je pro interakci s cílovou strukturou nejvýhodnější. Nevýhodná však může být i značná flexibilita molekuly, tj. přítomnost velkého počtu jednoduchých vazeb, kolem nichž mohou funkční skupiny volně rotovat. V takovém případě mohou molekuly látky zaujímat řadu různých konformací, mezi nimiž se ustaví rovnovážný stav. Pravděpodobnost, že v okamžiku „setkání“ s cílovou strukturou bude molekula zaujímat právě jen „aktivní“ konformaci se tím snižuje. Interakce s cílovou strukturou sice posouvá rovnováhu mezi různými konformacemi látky žádoucím směrem, změny konformace však probíhají určitou rychlostí a vyžadují dodání energie, což se pak může projevit sníženou účinností.



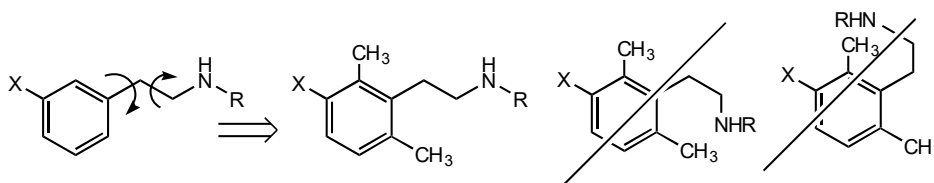
Fixováním aktivní konformace flexibilní molekuly, tj. omezením volné rotace skupin, je proto možné zvýšit biologickou účinnost látky.

Aktivní konformaci lze fixovat:

- zavedením cyklických struktur do molekuly, např.:



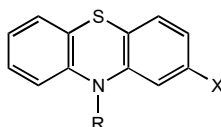
- náhradou flexibilní jednoduché vazby rigidnější skupinou, např. dvojnou nebo trojnou vazbou, aromatickým kruhem, amidovou skupinou apod.
- zavedením substituentů, které stericky brání molekule, aby zaujala určitou pro interakci s cílovou strukturou nevýhodnou konformaci. Např. ve výše uvedeném příkladu lze fixovat požadovanou konformaci nejen vytvořením připojeného cyklu, ale i zavedením methylskupin do *o*-poloh. Sousedící methylskupiny pak omezují volnou rotaci flexibilního bočního řetězce, čímž je upřednostněna aktivní konformace látky:



Optimalizace farmakodynamických a farmakokinetických parametrů léčiva – zásady praktického přístupu

Po nalezení vodítka a zjištění, jaké strukturální charakteristiky musí látka mít, aby měla požadované účinky, je dalším úkolem farmakochemiků navrhnout nebo provést takové modifikace molekuly, aby byla zvýšena účinnost látky a současně eliminovány nebo alespoň zmírněny nežádoucí vlastnosti.

Z existence aktivitních srázů vyplývá, že modifikace molekuly vodítka je třeba provádět opatrně. I při zdánlivě malých změnách molekuly se může zcela výrazně změnit účinnost, protože různě obměněná molekula může odlišně interagovat s různými cílovými strukturami. Příkladem mohou být různě substituované 10-aminoalkylfenothiaziny:



U hydrochloridu promethazinu, ($X=H$, $R=2$ -dimethylaminopropyl) převládají protikřečové a antihistaminové účinky. Promazin, ($X=H$, $R=3$ -dimethylaminopropyl) má zklidňující účinky, trimeprazin, ($X=H$, $R=3$ -dimethylamino-2-methylpropyl) má protiprurertický účinek (potlačuje svědění). Chlorpromazin, 2-chlorderivát promazinu, ($X=Cl$, $R=3$ -dimethylaminopropyl) má zklidňující účinek, zatímco prochloroperazin, derivát, který má dimethylaminoskupinu v postranním řetězci nahrazenou N-methylpiperazinem ($X=Cl$, $R=3$ -[4-methylpiperazin-1-yl]propyl) potlačuje zvracení a tlumí psychózy.

Při obměnách vodítka se obvykle nejprve **optimalizují farmakodynamické charakteristiky látky**. Při návrhu analog vodítkové molekuly musí být zachovány strukturální charakteristiky potřebné pro účinnost. Není-li již znám farmakofor, pak se při studiu vztahů mezi strukturou a účinností nejprve zjišťuje, které skupiny nebo místa molekuly nelze nebo naopak lze pozměnit bez ztráty základního účinku, tj. zda jsou součástí farmakoforu nebo auxoforu.

K modifikaci struktury vodítka se využívají běžné reakce, jako je esterifikace alifatických alkoholů a fenolů, vznik etherů, alkylace a acylace aminů, esterifikace karboxylových kyselin nebo naopak zmydelnění esterů, redukce dvojných a trojných vazeb, ketonů, esterů, substituce funkčních skupin apod. Někdy je třeba před modifikaci molekuly určité funkční skupiny chránit a po provedení modifikační reakce chránicí skupiny odštěpit.

Totální syntéza přirozených látek a jejich analog bývá obtížná, protože tyto látky mohou mít několik center chiralit a na jejich konfiguraci závisí účinnost. Je-li vodítkem přirozená látka, bývá proto optimálním způsobem přípravy analog parciální syntéza, tj. modifikace základní struktury izolovaného produktu chemickými reakcemi.

Takto byly např. připraveny prakticky použitelné deriváty protinádorového alkaloidu kamptothecinu, který je sice velmi účinný, ale má nepříjemnou toxicitu. Kromě syntézy se při přípravě analog mohou využívat i biotransformace - přeměna látek pomocí mikroorganismů nebo enzymů. Např. penicilin G se připravuje tak, že se při výrobě do fermentačního média přidává kyselina fenyloctová, pokud se ta nahradí kyselinou fenoxyoctovou, je produkován penicilin V. Ampicillin se připravuje z přirozených penicilinů odštěpením acylskupiny působením enzymu penicilinacylasy a acylací volné aminoskupiny v poloze 6 β -laktamového kruhu D-fenylglycinem, podobně se mohou připravovat další polosyntetické peniciliny. Na rozdíl od chemické hydrolyzy není při enzymatické hydrolyze katalyzované penicilinacylasou štěpen β -laktamový kruh antibiotika, jehož přítomnost v molekule je nezbytná pro antimikrobiální účinnost.

V minulosti představovaly modifikace vodítkové struktury provádění obrovského množství rutinálních syntéz stovek příbuzných derivátů. Jak již bylo zdůrazněno, část zdlouhavé laboratorní práce při optimalizaci struktury léčiva lze dnes nahradit počítačovým modelováním s využitím znalostí vztahů mezi strukturou a účinností. Syntetizují a testují se pak jen počítačem navržené nejslibnější deriváty. Zcela nahradit experimentální práci chemika počítačovým modelováním ovšem zatím není možné.

Při chemických modifikacích látek záměnou jejich funkčních skupin je třeba brát v úvahu:

- **Místo v molekule**, kde modifikace může být provedena.

Měnit nelze ty funkční skupiny, které jsou nezbytnou součástí farmakoforu. Zavedení nových nebo záměna dosavadních funkčních skupin v určitých (farmakoforových) místech molekuly může negativně ovlivnit interakce léčiva s cílovou strukturou.

- **Polohu funkčních skupin**

Požadovanou nebo i nežádoucí účinnost může ovlivnit změna polohy funkčních skupin podílejících se na interakci s cílovou strukturou. Přitom se mohou zkracovat nebo prodlužovat alifatické řetězce, na nichž jsou skupiny navázány. Jsou-li skupiny vázány na cyklický systém, dochází ke změnám jejich polohy při kontrakci nebo naopak rozšíření kruhu, jindy je možné dosáhnout lepšího přizpůsobení molekuly léčiva prostorové stavbě cílové struktury změnou pozice funkčních skupin. Skelet molekuly se přitom nemění, interagující skupiny se jen buď vzájemně přiblíží, nebo naopak oddálí. Polohu funkčních skupin lze ovlivnit i fixací aktivní konformace.

- **Typ zaváděné skupiny nebo modifikace.**

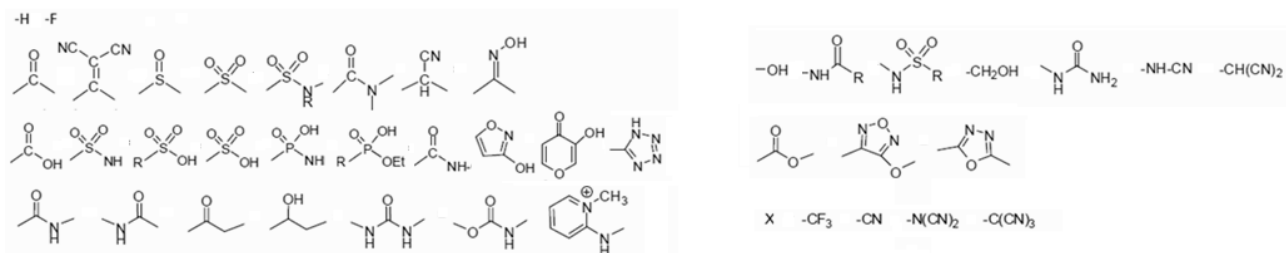
Zavedením polárních skupin jako je hydroxylová, aminová, amidová nebo karboxylová skupina do molekuly lze zvýšit rozpustnost látky ve vodě. Velmi silně polární skupiny, jako je sulfonová, fosfátová nebo fosfonátová skupina, sice zvyšují rozpustnost ve vodě nejvíce, avšak jejich přítomnost může bránit průniku molekuly léčiva přes buněčné membrány. Málo polární skupiny (halogen, etherová, esterová, aldehydická a ketonická skupina) rozpustnost ve vodě významněji neovlivňují, mohou však zlepšit penetraci molekuly přes lipidickou dvojvrstvu buněčných membrán. Rozpustnost ve vodě lze zvýšit také narušením planarity molekuly (zamezení π - π interakcí) a zvýšením její flexibility. Při těchto všech modifikacích je třeba mít na paměti, že změny polarity, planarity apod. sice mohou zlepšit rozpustnost, ale přitom současně mohou více či méně narušit interakce molekuly léčiva s cílovou strukturou. Záměna nebo zavedení nových funkčních skupin mění rozložení elektronů v molekule, což se může projevit zesílením nebo zeslabením iontových a dipólových interakcí látky s cílovou strukturou, zesílením nebo zeslabením vodíkových vazeb apod. a tím i změnami účinnosti. Vazebné π - π interakce aromatického systému mohou být zesíleny přípravou analog obsahujících kondenzované aromatické kruhy. V případě hydrofobních interakcí lze modulovat aktivitu změnou velikosti hydrofobních skupin léčiva. Je-li hydrofobní vazebné místo cílové struktury velké, může záměna methylové skupiny za ethylovou, isopropylovou nebo *tert.*-butylovou vést ke zvýšení aktivity, protože objemnější substituent vyplní aktivní místo lépe než methylskupina. Jindy se naopak účinnost může snížit při rozvětvení alifatického řetězce nebo záměně primární aminoskupiny za sekundární nebo terciární, protože se přitom zhorší sterické podmínky pro interakci.

- **Isosterii a bioisosterii skupin**

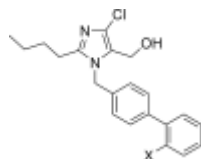
V původním pojetí mají chemicky isosterní skupiny stejný počet atomů a na svém povrchu stejný počet elektronů, např. isosterní je CO a N₂. Ve farmakochemickém pojetí mají sice stejně elektronů, ale nemusí mít stejný počet atomů – např. isosterní jsou atomy chloru nebo fluoru s hydroxylovou skupinou, primární aminoskupinou a methylskupinou, ale i s methylenovou skupinou sousedící s kyslíkovým můstkem v etherech nebo s -NH- skupinou v sekundárních aminech. Vzhledem k odlišnému chemickému charakteru ale takové isostery nemívají stejnou biologickou účinnost. Thymidin je substrátem thymidinkinasy, kterou je fosforylován. Analogický derivát, který má deoxyribofuranosu nahrazenou isosterním derivátem cyklopentanu, není kinasou fosforylován, není však ani inhibitorem enzymu. Důvodem přitom není původně předpokládaná interakce kyslíku furanosového kruhu s aktivním místem enzymu, ale odlišná prostorová stavba molekul: konformace cyklopentanového kruhu je jiná než furanosová konformace.


Bioisostery sice nemají stejný počet atomů ani povrchových elektronů jako původní skupina, mohou dokonce mít alifatický řetězec nahrazený kruhem apod., ale mají podobnou biologickou účinnost. Příkladů bioisosterických skupin je velká řada: např. s karboxylovou skupinou je bioisosterní skupina sulfinylová a sulfoxylová, s karboxylem skupina amidofosfonová, 3-hydroxy-5-thiazolyl-, 5-tetrazolyl- nebo 3,5-difluor-4-hydroxyfenylskupina, s hydroxylem hydroxymethyl- nebo ureidoskupina atd. Bioisosterická záměna funkčních skupin může mít za cíl zachování, popř. i zvýšení účinnosti při zlepšení biologické dostupnosti jako souhrnného parametru závisujícího na rozpustnosti, schopnosti pronikat přes buněčnou membránu a procesech eliminace. Tak např. náhrada karboxylu za tetrazolylskupinu (telmisartan → kandesartan) může zvýšit biologickou dostupnost při zachování přibližně stejné acidity. Bioisosterní záměna může zlepšit metabolickou stabilitu a snížit vedlejší účinky (např. po záměně benzenového kruhu v klozapinu za bioisosterní methylthiofenový kruh v olanzapinu nedochází k metabolické epoxidaci).

Příklady bioisosterních skupin



Za příklad mohou sloužit výsledky testování náhrady karboxylové skupiny u antagonistů receptoru typu 1 pro peptidický hormon angiotensin. Interakce receptoru s angiotensinem II vyvolává kontrakci cév, což má za následek zvýšení krevního tlaku. Antagonisté receptoru mohou naopak krevní tlak snížit. Všechny testované látky byly účinné *in vitro*, ale pouze tetrazolový bioisoster losartan (Cozaar, Merck) byl dostatečně účinný *in vivo* při orálním podání.



X	pK _a (odhad)	IC ₅₀ ^[a] [μM]	Dávka ^[b] [mg kg ⁻¹]	
			iv	po
COOH	5	0.23	3	11 ^[c]
CONHOH	10.5	4.1	3	>30 ^[d]
CONHOCH ₃	10.9	2.9	10	neúčinný ^[e]
CONHSO ₂ Ph	8.4	0.14	>3 ^[d]	30
NHSO ₂ CF ₃	4.5	0.083	10	100
	5–6	0.019	0.80 ^[c]	0.59 ^[c]

Antagonisté receptoru pro angiotensin Aktivita látky s karboxylovou skupinou a jejich bioisosterů

[a] inhibice vazby angiotensinu II na mikrosomata kůry nadledvinek potkana

[b] Dávka podaná intravenózně (iv) nebo perorálně (po) při níž bylo zjištěno významné snížení krevního tlaku u laboratorních potkanů (o nejméně 15 mm Hg)

[c] Dávka snižující krevní tlak o 30 mm Hg (ED₃₀)

[d] Při dávce 30 mg/kg nebylo pozorováno snížení krevního tlaku

[e] Látka významněji nesnížila krevní tlak ani v dávce 100mg/kg

Podle C. Ballatore, D.M. Huryn, A.B. Smith III, Carboxylic Acid (Bio)isosteres in Drug Design, Minireview. *ChemMedChem*, 2013, 8(3): 385-395

• Pořadí a způsob chemické modifikace

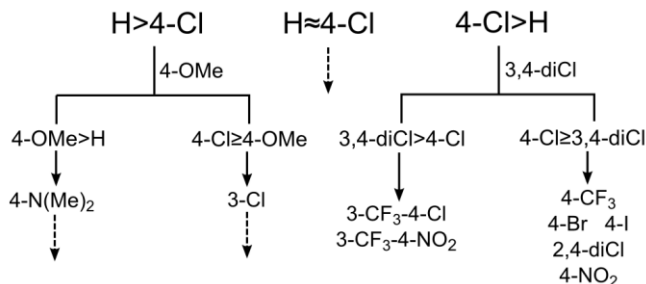
Obměnu funkčních skupin lze v zásadě provést v jakémkoliv kroku syntézy, pokud se však modifikace, při nichž může vznikat velké množství vedlejších látek a nečistot, provádí až v závěrečných stupních, nemusí být snadné připravit léčivo v dostatečné čistotě. Rovněž je třeba přihlížet k podmínkám modifikace a přítomnosti dalších reaktivních skupin v molekule, které je třeba blokovat zavedením vhodných chránících skupin.

• Stabilitu zaváděných skupin a vazeb.

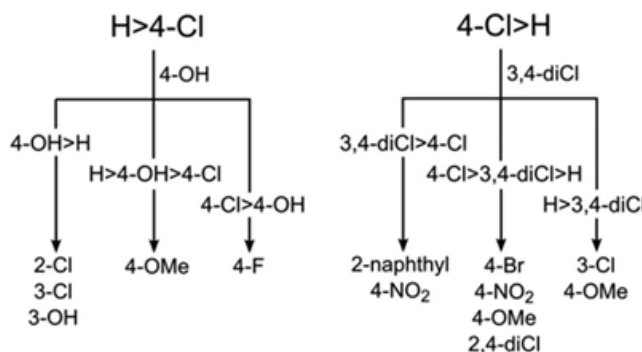
Léčiva nesmí obsahovat skupiny s vysokou reaktivitou vůči vodě, např. anhydridy, které by v biologických tekutinách rychle hydrolyzovaly. Jiné vysoce reaktivní skupiny a atomy, jako jsou alkylhalogenidy, oxirany, thiiirany nebo aldehydy sice mohou hydrolyze odolávat, mohou však reagovat s nukleofilními skupinami bílkovin, sacharidů nebo nukleových kyselin a tím pozměnit jejich vlastnosti. Léčiva s takovými reaktivními skupinami se v terapii uplatňují jen v omezené míře, protože se vyznačují vysokou systémovou toxicitou. Obecně přitom platí, že čím jsou chemicky reaktivnější, tím méně selektivní je jejich účinek. Používají se proto hlavně při léčbě život ohrožujících onemocnění, jako je rakovina (alkylační cytostatika). Většina běžných léčiv vysoce reaktivní skupiny neobsahuje, takže se u nich dostává do popředí metabolická stabilita. Skupiny navázané esterovou, amidovou, glykosidickou, sulfo- a fosfoesterovou vazbou mohou být snadno rozštěpeny enzymy. Takto modifikovaná léčiva v organismu přecházejí na původní látku, jsou tedy jejími profarmaky. Skupiny vázané přímo na uhlíkový skelet léčiva vazbami C-C, C-O a C-N jsou naopak metabolicky stálé.

Na základě zkušeností s ovlivněním účinnosti určitými obměnami základní molekuly lze vypracovat optimalizační schéma, pro něž ovšem platí totéž, co bylo řečeno o počítačovém modelování – že je třeba vždy kontrolovat, zda dosažené výsledky jsou v souladu s výchozími předpoklady a pak případně původně navržené schéma podle potřeby pro daný konkrétní případ obměnit.

Návrh takových optimalizačních schémat vycházející z Hanschových představ o tom, že aktivitu určují hydrofobní, elektronické a sterické efekty přednesl již v r. 1971 a o rok později opublikoval J.G. Topliss z tehdejší firmy Schering (Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design. *J. Med. Chem.* 1972, 15(10): 1006-1011). Návrh postupných optimalizačních změn substituentů na aromatickém jádře byl později nazván Toplissův rozhodovací strom. Níže je znázorněno jeho zjednodušené schéma:



Topliss navrhl, aby se připravil nejprve fenylderivát a 4-chlorfenylderivát. Substituce elektronegativním chlorem snižuje elektronovou hustotu v poloze 1 benzenového jádra, současně se ale zvyšuje jeho hydrofobita. Jestliže 4-chlorfenylderivát měl menší účinnost, než derivát s nesubstituovaným benzenovým jádrem, pak měla podle Toplisse následovat příprava 4-methoxyderivátu se stejnou hydrofobitou, ale nižší elektronegativitou substituentu. Jestliže byl methoxyderivát účinnější než nesubstituovaný fenyl, pak měla následovat příprava 4-dimethylaminoderivátu. Byl-li chlorderivát aktivnější, pak bylo účelné připravit derivát se dvěma chlory na aromatickém jádře a pak případně dále zvyšovat elektronegativitu, až byl připraven derivát s nejvyšší účinností. Během následujících let se ukázalo, že Toplissův rozhodovací strom je v zásadě správný. Na základě porovnání s databází ChEMBL (ta v r. 2014 shrnula údaje ze 1,1 mil. zkoušek biologické aktivity 1,4 mil. látek získané pro asi 10 tis. cílových struktur a popsané v 57 tis. publikacích) vplynuly pro asi 700 tis. látek menší úpravy rozhodovacího stromu:



Obecně platí, že rozsáhlé databáze korelující strukturální charakteristiky látek s jejich biologickou účinností, jako je zmíněná ChEMBL nebo britská canSAR, která shrnuje publikované údaje o interakcích více než 1 mil. protinádorových i některých dalších léčiv a chemikálií s lidskými bílkovinami a tato data kombinuje s poznatky genetiky a z klinických zkoušek, lze využít k počítačovým návrhům optimalizačních schémat, která se pak experimentálně ověřují

Účinnost navržených a připravených analog vodítka se testuje, nejprve *in vitro* na vhodných modelech. U vybraných látek následují zkoušky *in vivo*, u pokusných zvířat. Přitom se může ukázat, že látky s nejvyšší účinností *in vitro* nemají vlastnosti, které by umožňovaly jejich použití v terapii.

Jak již bylo zmíněno, i když se podaří připravit látky, které mohou optimálním způsobem interagovat s cílovou strukturou, nemusí to znamenat, že již bylo nalezeno skutečně použitelné léčivo. Aby se stala léčivem, musí látka splňovat řadu dalších předpokladů. V první řadě se musí ke své cílové struktuře dostat v požadované koncentraci a nesmí mít závažné vedlejší účinky. Interakcím látek s cílovou strukturou *in vivo* může bránit nedostatečná rozpustnost v biologických tekutinách. U látek špatně rozpustných ve vodném prostředí biologických tekutin nelze dosáhnout potřebnou plasmatickou koncentraci látky. Koncentraci volného léčiva snižuje i příliš velká absorpce na plasmatické bílkoviny. Nevhodný je i příliš polární, tedy nedostatečně lipofilní (hydrofobní), charakter látky, který brání průniku molekul potenciálního léčiva buněčnými membránami. Látky mohou být chemicky nestálé nebo mohou být příliš rychle eliminovány. Jejich koncentrace v tělních tekutinách i cílových tkáních pak může být i při vyvážené polaritě molekuly příliš nízká. Jiné látky mohou být metabolickými procesy odbourávány příliš pomalu, v tkáních se pak hromadí a mohou proto vykazovat příliš vysokou orgánovou toxicitu.

Dalším úkolem chemiků vyvíjejících léčivo proto je provést takové změny struktury, aby látka měla při **optimálních farmakodynamických vlastnostech** také **dobré fyzikálně-chemické i farmakokinetické parametry**.

Rozpustnost a biologickou dostupnost látek lze zlepšovat úpravami jejich polarity a/nebo jejich acidobazického charakteru. Některé problémy špatné rozpustnosti nebo biologické dostupnosti lze také řešit přípravou **profarmak** (viz dále).

Biologickým rozpouštědlem léčiv jsou vodné systémy tělních tekutin. Rozpustnost léčiv v těchto systémech lze do jisté míry předpovědět s využitím počítačových modelů. Předpovědi ale zatím nejsou dostatečně přesné a obecně použitelné, takže experimentální měření je zatím nezbytné. Rozpustnost se obvykle vyjadřuje jako hmotnost (gramy) látky rozpuštěné buď ve 100 g (w/w) nebo 100 ml (w/v) rozpouštědla, ve druhém případě je však třeba počítat se změnami objemu rozpouštědla s teplotou. S teplotou se mění i rozpustnost. Ta se proto u léčiv obvykle měří jednak při 20°C nebo 25°C, jednak při teplotě těla (37°C). Se vzrůstající teplotou rozpustnost roste, jsou však i výjimky. U omezeně rozpustných solí se rozpustnost snižuje v přítomnosti protiiontů, jaké jsou obsaženy v soli léčiva. S tím je někdy třeba počítat u perorálně podávaných chloridů bazických léčiv, protože v žaludku je vysoká koncentrace chloridových iontů z kyseliny chlorovodíkové.

U látek bazického nebo kyselého charakteru závisí rozpustnost na stupni ionizace. Ionizované formy jsou polárnější a tedy ve vodě rozpustnější než neionizovaná látka.

Většina bazických léčiv se proto podává ve formě solí „s farmaceuticky akceptovatelnými kyselinami“, tj. kyselinami, které samy o sobě nejsou toxické ani nemají žádný jiný výrazný biologický účinek. Většinou to jsou soli s hydrofilními kyselinami (např. citráty, laktáty, maleáty, fumaráty, mesyláty, chloridy, bromidy a sulfáty), které jsou lépe rozpustné než soli kyselin s lipofilním charakterem. Podobně je tomu v případě solí léčiv s charakterem kyselin, kdy se jako báze používá „tromethamin“ (trihydroxymethylaminomethan), N-methylglukamin, diethanolamin nebo aminoethanol, popř. se připravují soli s anorganickými kationty (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}). Omezeně rozpustné soli jsou zpravidla méně účinné než soli dobře rozpustné, někdy však může být menší rozpustnost využita k tomu, aby se léčivo uvolňovalo v organismu postupně pomalým přechodem pevné látky do roztoku (např. depotní forma penicilinu G je tvořena intramuskulárními injekcemi suspenze jeho omezeně rozpustné soli s prokainem).

Stupeň ionizace určuje pH prostředí. Není-li možné zvýšit rozpustnost léčiva převedením na vhodnou sůl, která je při fyziologickém pH v dostatečné míře ionizována, přichází v úvahu navázání nových nebo obměna stávajících funkčních skupin molekuly léčiva chemickou modifikací.

Fyziologické hodnoty pH krve se pohybují kolem 7,4, v některých orgánech nebo při některých patologických stavech však mohou být odlišné – např. prostředí žaludku je výrazně kyselé ($\text{pH} < 2$).

Chemicky i metabolicky stabilní musí být zejména léčiva, která jsou podávána perorálně.

Perorálně podávaná léčiva musí nejprve odolat agresivnímu prostředí zažívacího traktu (silně kyselé prostředí žaludku, mírně alkalické prostředí ve střevech, přítomnost hydrolytických enzymů). Ze zažívacího traktu se pak léčivo dostává nejprve do jater, kde je vystaveno účinku metabolizujících enzymů a teprve pak přejde do krevního oběhu.

Různé skupiny léčiv mohou podléhat metabolickým přeměnám ochotněji než druhé. Znalost metabolických přeměn funkčních skupin je proto pro návrh léčiva velmi důležitá.

Při metabolické inaktivaci bývají např. methylové skupiny oxidovány na skupiny karboxylové, esterové a amidové skupiny hydrolyzovány, aromatická jádra oxidována na fenoly apod. Přitom se zvyšuje polarita molekuly, což pak vede ke zrychlené eliminaci (viz kapitolu o farmakokinetice).

Metabolické přeměny probíhají na specifických místech molekuly léčiva. Navázání metabolicky stálé skupiny nebo atomu na takové místo přeměnu zastaví nebo alespoň zpomalí. V takovém případě hovoříme o **metabolické blokádě**.

K metabolické blokádě může dojít, když se např. v aromatickém, alicyklickém nebo alifatickém zbytku, který podléhá metabolické oxidaci na hydroxyderivát, nahradí vodík atomem fluoru nebo chloru. Zvláště výhodná je substituce fluorem, kdy se prakticky nemění velikost molekuly a tedy ani její schopnost interagovat s cílovou strukturou. Na rozdíl od dalších halogenů, fluor většinou nemůže být snadno substituován. Metabolickou oxidaci methylové skupiny na karboxyl může zablokovat její náhrada za fluor, chlor nebo i vodík.

Metabolickou hydrolyzu esterových nebo aminových skupin lze také potlačit, jestliže se do jejich sousedství zavedou objemné skupiny, které vytvoří **sterický štít**.

Sterický štít znesnadňuje přiblížení labilní skupiny do aktivního místa enzymů. Příkladem může být potlačení hydrolyzy peptidasami a proteinasami tím, že se z léčiv peptidického charakteru připraví jejich N-methylderiváty.

K ovlivnění rychlosti chemické i enzymatické hydrolyzy esterových a amidových skupin lze využít i různé **elektronické efekty**.

U esterů, které jsou rychle štěpeny, lze snížit rychlost enzymatické hydrolyzy zavedením elektrondonorových skupin do zbytku alkoholové komponenty. Naopak, zavedením elektronakceptorových skupin se rychlost hydrolyzy zvyšuje.

Některá moderní léčiva mají charakter oligopeptidů nebo i bílkovin (např. protilátky). Tato léčiva jsou jednak metabolicky nestálá, jednak mohou po podání vyvolávat nežádoucí imunitní reakce organismu.

Navázáním vhodných biologicky inertních polymerů lze tato léčiva stabilizovat a současně potlačit vznik protilátek proti bílkovinnému léčivu a tak chránit organismus před anafylaktickým šokem, který cizorodé bílkoviny vyvolávají. Nejčastěji se v takových případech provádí „pegylace“, tj. navázání řetězců polyethylenglykolu (PEG). Molekuly vody vytváří kolem PEG hydratační obal, který chrání molekulu léčiva před atakem proteolytických enzymů a tím prodlužuje jejich plasmatický poločas. Současně snižuje hydratační obal imunogenicitu terapeutických bílkovin.

Optimalizace více různých parametrů látek je obtížná a zdlouhavá, ale při vývoji nových léčiv nezbytná.

Častým případem je situace, kdy změna jednoho parametru vyvolá současné zhoršení jiného parametru. Cílem optimalizace je přitom dosáhnout potřebného zlepšení důležitých parametrů, aniž by došlo k nežádoucímu zhoršení jiných, nebo alespoň, aby zhoršení bylo minimalizováno. Usnadnit situaci může počítačová analýza databází s údaji o známých látkách, z níž lze odvodit algoritmy pro vytváření optimalizačních schémat, např. **analýza vhodných molekulových párů** (MMPA – Matched Molecular Pair Analysis), která porovnává vliv záměny určité funkční skupiny v dvojicích látek za jinou na důležité farmakologické, fyzikální i chemické parametry, jako je účinnost, toxicita, rozpustnost, vazba na plasmatické bílkoviny, biologická dostupnost a eliminace.

Profarmaka

Jak bylo zmíněno, některé problémy způsobené špatnou biologickou dostupností a případně i jinými nevhodnými vlastnostmi lze řešit přípravou **profarmak** („proléčiv“, anglicky prodrugs). Profarmaka jsou biologicky neúčinné nebo jen málo účinné látky, které jsou v organismu působením enzymů metabolicky aktivovány, tj. převedeny na účinnou látku.

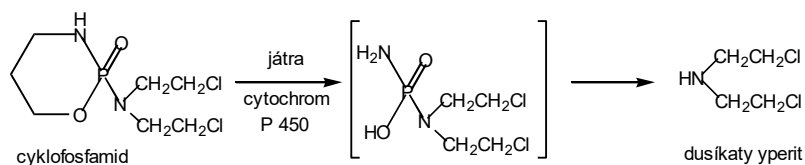
Profarmaka pomáhají překonávat problémy nevyhovující absorpce a distribuce, vysoké toxicity a jiných nežádoucích vedlejších účinků, příliš rychlé eliminace účinné látky, ale i nedostatečné rozpustnosti nebo stability, obtíží přípravy lékových forem i malého komfortu pacienta (nutnost injekčního podání, vysoká četnost podávání, apod.).

Profarmaka by měla splňovat tyto předpoklady.

- měla by mít vyšší biologickou dostupnost než samotná účinná látka
- účinná látka by z profarmaka měla vznikat požadovanou rychlostí
- odštěpené neaktivní složky molekuly by neměly být pro organismus toxické
- pokud možná by měla mít zvýšenou afinitu vůči cílovým tkáním nebo buňkám

Podle charakteru rozlišujeme **bioprekurzorová** a **transportní profarmaka** (carrier prodrugs), oba typy ale nejsou nijak ostře odlišené. **Bioprekurzorová profarmaka** jsou sloučeniny, které vznikají při modifikaci účinné látky jako takové. V organismu jsou převáděny na účinnou látku nejčastěji enzymatickou oxidací nebo redukcí.

Příkladem bioprekurzoru je např. první sulfonamid prontosil zmíněný v historickém úvodu, jehož účinným metabolitem je sulfanilamid. Jiným takovým profarmakem je protinádorové léčivo cyklofosfamid, které je oxidativním enzymatickým štěpením přeměněno na cytostaticky účinný dusíkatý yperit (který jako takový je velmi toxický).



Transportní profarmaka jsou připravována navázáním skupin, které usnadní účinné látce cestu z místa podání přes buněčné membrány k cílové struktuře.

Nejčastěji jde o deriváty silně polárních léčiv, které mají ve srovnání s původním léčivem sníženou polaritu (estery, amidy apod.), takže snáze pronikají přes buněčnou membránu. Naopak mohou někdy být z málo polárních, a tedy ve vodném prostředí biologických tekutin špatně rozpustných léčiv připravována polárnější a tím i rozpustnější profarmaka pro zajištění účinnější distribuce v organismu. Profarmaka jsou nejčastěji převáděny na účinnou látku hydrolytickými procesy.

Speciálními typy profarmak jsou „**polymerní léčiva**“, konjugáty léčiv a syntetických nebo přírodních polymerů, jako jsou např. již zmíněná „**pegylovaná**“ léčiva. Mezi profarmaka lze řadit i „**směřovaná léčiva**“ (targeted drugs) připravovaná navázáním léčiva na protilátky. Někteří autoři řadí mezi profarmaka i konjugáty dvou léčiv a nazývají je **vzájemná profarmaka** (mutual prodrugs).

K přípravě profarmak lze využít běžné chemické reakce probíhající na hydroxylových, aminových, karbonylových, karboxylových, popř. i fosfo- nebo sulfoskupinách. Způsob a typ modifikace při přípravě profarmak je určen přítomností funkčních skupin v molekule výchozí účinné látky a specificitou hydrolytických enzymů cílové tkáně.

Amidy se obecně štěpí pomaleji než estery, ale např. u amidů aminokyselin může být rychlost enzymatického štěpení vyšší než u esterů. Příklady modifikací původních funkčních skupin léčiv jsou v tabulce:

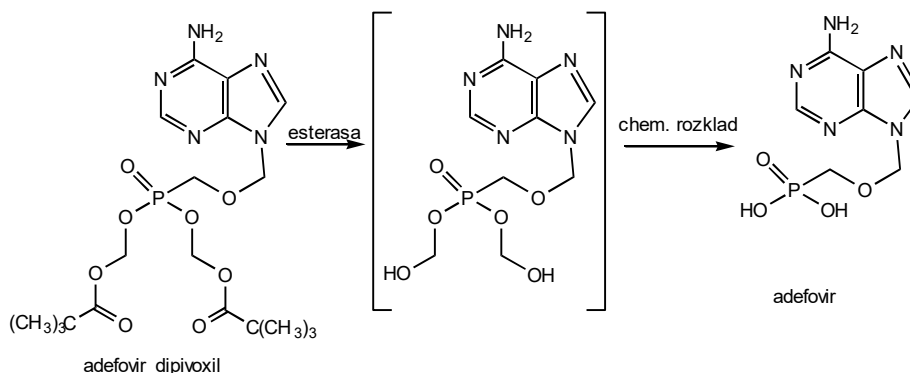
Výchozí skupina	Modifikovaná skupina	Účinek	Výchozí skupina	Modifikovaná skupina	Účinek
-OH	-OCOAlkyl acetylace, pivaloylace apod.	zlepšení průniku do buněk zvýšením lipofility zlepšení stability vůči enzymům	-NH ₂	-NHCOAlkyl	zvýšení lipofility a stability vůči enzymům
	-OCOCH ₂ NR ₂ , estery lysinu	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 8		-NHCONH ₂ , -NHCOOR	lze snadno rozštěpit enzymy obsaženými v krevní plasmě
	-OCH ₂ CH ₂ COO ⁻	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 5		Schiffovy báze	vyšší lipofilita (překonávají hemato-encefalickou bariéru)
	-OPO ₃ ²⁻	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 2 a 6	-SO ₂ NH ₂	-SO ₂ NH-acyl	zvýšení rozpustnosti ve vodě tvorbou sodných solí
	-OCOCH ₂ SO ₃ ⁻	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 1	-COOH	-COOR	methyl-, ethylester, zvýšení lipofility
diol	diester, acetal, ketal	zvýšení lipofility	-CO-	imin, oxim, acetal (ketal), enolester, oxa- a thiazolidin	

Transportní profarmaka mohou být **dvoudílná** (bipartate) a **trojdílná** (tripartate). Dvoudílná profarmaka jsou tvořena účinnou látkou a na ní přímo navázanou transportní skupinou. Trojdílná profarmaka obsahují mezi těmito částmi navíc spojovací řetězec (linker, spacer).

Dvoudílná profarmaka se obvykle připravují s cílem upravit rozpustnost léčiva v biologických tekutinách nebo naopak v lipidické dvojvrstvě buněčných membrán. Např. steroidní kortikoidní hormon prednisolon se jen velmi špatně rozpouští ve vodě. Jeho vysoká lipofilita je výhodná při použití v dermatologii, pro použití v očním lékařství je však třeba rozpustnost ve vodě zvýšit. K tomuto účelu bylo připraveno několik profarmak, jako jsou sodné soli prednisolon-21-fosfátu (Solucort), -21-hemisukcinátu (Solu-Decortin H) nebo -21-m-sulfobenzoátu (Solupred), nebo soli (acetát) 21-dimethylaminoprednisolonu. U některých protinádorových léčiv (etoposid, fludarabin, nově zkoušený kombretastatin A-4) se zlepšuje rozpustnost účinné látky fosforylací. Pokud by taková léčiva nebyla fosforylována, musela by být podávána v pro pacienta nepřijatelně velkých objemech infuzních roztoků. Syntetický kortikoid, fluocinolon, má v molekule 4 polární hydroxylové skupiny, což znesnadňuje jeho průnik pokožkou. Pro použití v dermatologii (k potlačení ekzémů a dalších kožních zánětlivých nebo alergických projevů) byla proto připravena profarmaka, u nichž byl transport přes pokožku usnadněn převedením na ketal, acetonid fluocinolonu (Gelargin), popř. acetylovaný acetonid (fluocinodid, Lidex).

Spojovacím řetězcem trojdílných profarmak je nejčastěji alkylenoxyskupina. V takovém případě po enzymatickém odštěpení acylskupiny navázané esterovou vazbou vznikne poloacetal nebo podobný derivát, který se pak snadno ve vodním prostředí biologických tekutin rozštěpí spontánní chemickou hydrolyzou na účinnou složku a aldehyd nebo keton.

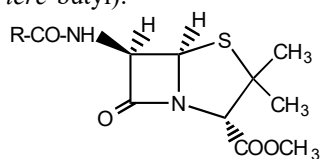
Příkladem takového trojdílného profarmaka může být adefovir dipivoxil (Hepsera), antivirotikum používané pro léčení žloutenky typu B. Adefovir objevil prof. Holý z ÚOChB AV ČR. Adefovir má v molekule vysoce polární fosfonátovou skupinu a nemůže proto pronikat přes buněčné membrány do buněk, takže není použitelný jako účinný perorální lék. Pracovníci americké firmy Gilead proto připravili jako profarmaka adefoviru jeho některé lipofilní estery. Z nich se osvědčil především pivaloyloxymethylester adefoviru, který začala firma Gilead prodávat pod názvem Hepsera.



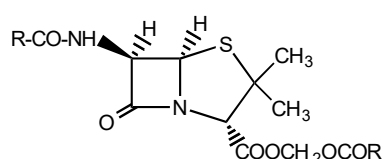
Hepsera se podává perorálně ve formě tablet. Biologická dostupnost adefoviru podaného ve formě profarmaka přitom dosahuje až 59%. Po absorpci profarmaka odštěpí esterasy krevní plasmy zbytek kyseliny pivalové. Vznikne hydroxymethylester, který se pak spontánně ve vodném prostředí rozloží na adefovir. Rozklad na účinnou látku je rychlý, maximum koncentrace adefoviru v krevní plasmě je dosaženo během 0,6-4 h po podání. U jiného antivirotika objeveného prof. Holým, tenofoviru používaného k léčbě AIDS, byl jako profarmakum používán nejprve tenofovir dipropoxil, později byl vyvinut lépe snášený tenofovir alafenamid, fenylfosfonátový amid s isopropylesterem α -alaninu.

Biologickou dostupnost i další vlastnosti transportních profarmak lze podle potřeby upravovat nejen volbou navázané skupiny, ale i spojovacího řetězce.

Např. methylester připravený esterifikací karboxylové skupiny penicillinu není ze sterických důvodů štěpen esterasy. Jako profarmakum proto není použitelný. Acyloxymethylestery enzymaticky hydrolyzovány jsou, protože mají esterovou skupinu, která je spojovací skupinou dostatečně oddálena od zbytku molekuly a je tedy pro esterasy přístupná. Příkladem může být profarmakum ampicillinu (polosyntetický analog penicilinu) pivampicillin ($R = \alpha$ -aminobenzyl, $R' = \textit{terc}$ -butyl):



methylester penicilinu
není štěpen esterasy



acyloxymethylester
je esterasy štěpen na hydroxymethylester,
který se spontánně rozkládá

„**Polymerní**“ léčiva jsou profarmaka tvořená konjugáty léčiv s přirozenými makromolekulárními látkami (dextran, kyselina hyaluronová, albumin) nebo syntetickými biokompatibilními polymery, jako je polyglutamová kyselina, polyethylenglykol (PEG), poly(N-hydroxypropylmethakrylamid) apod. Jejich farmakokinetické vlastnosti závisí spíše na charakteru použitého polymeru než na léčivu.

Polymer musí být ve vodě dobře rozpustný. Nemá-li požadovanou rozpustnost samotný polymer, může být modifikován navázáním vhodných hydrofilních nebo naopak lipofilních skupin. Vedle toho lze na polymer navázat i specifické protilátky, které léčivo nasměrují k cílovým buňkám. Důležitou skupinu polymerních léčiv tvoří konjugáty polyethylenglykolu, již zmíněná „pegylovaná“ léčiva. Připravují se z některých nízkomolekulárních léčiv s cílem zvýšit jejich rozpustnost v biologických tekutinách a/nebo prodloužit dobu účinku. Praktické uplatnění v terapii ale našly zejména již zmíněné pegylované terapeutické bílkoviny a oligopeptidy, jako je např. pegylovaný interferon α (Pegintron A, Pegasys) používaný při léčbě hepatitidy C a některých nádorových onemocnění. Navázáním polyethylenglykolu se zvyšuje biologická stabilita bílkovinného léčiva a současně snižuje jeho imunogenita, schopnost vyvolávat nežádoucí imunitní reakci organismu, které někdy způsobí i anafylaktický šok.

Zvýšenou stabilitu, malou systémovou toxicitu a zlepšenou rozpustnost mají i konjugáty některých léčiv s přirozenými biopolymery, jako je např. lidský albumin, který se často využívá k navázání protinádorových léčiv (např. Abraxane – konjugát albuminu s paklitaxelem) a virostatik.

Polymerní léčiva nemohou difundovat přes lipidickou dvojrstvu buněčné membrány. Nemohou proto být podávána perorálně, ale jen injekčně. Do buněk cílových tkání se krve dostávají **endocytózou** (pinocytózou), tj. vchlípením části buněčné membrány obklopené léčivem do buňky. Vchlípená část se může uzavřít, čímž se vytvoří v buňce jakési váčky s roztokem léčiva. Ty mohou splynout s lysosomy, buněčnými útvary obsahujícími hydrolytické enzymy, které pak v buňce odštěpí od nosiče účinnou látku.

To, že léčivo je uvolněno až v buňce, může být výhodné zejména u vysoce toxických nebo nestálých léčiv. Hydrolytické odštěpení léčiva může být v případě některých polymerních nosičů, např. u polymerních esterů nebo amidů kyseliny methakrylové, znesnadněno sterickou zábranou (např. polymethakryláty a polymethakrylamidy mají v sousedství esterové nebo amidové funkce kvartérní uhlík). Aby léčivo mohlo být v takovém případě uvolněno, vkládá se proto mezi polymerní skelet a léčivo štěpitelný spojovací řetězec. Takovými polymerními léčivy jsou např. konjugáty netoxického, vodorozpustného a biokompatibilního poly(N-hydroxypropylmethakrylamidu) a cytostatických antibiotik (daunomycin, doxorubicin) připojených přes tetrapeptidickou spojku, které byly řadu let studovány na Ústavu makromolekulární chemie a Mikrobiologickém ústavu AV ČR a pak klinicky testovány firmou Zentiva. Když se ale majitelem Zentivy stala francouzská firma sanofi, bylo klinické zkoušení zastaveno. Poly(N-hydroxypropylmethakrylamid je ve vodě rozpustný. Do buněk se jeho konjugáty dostávají endocytózou. Nádorové buňky nebo buňky infikované DNA viry jsou přitom více náchylné k takovému přijímání polymerních léčiv než buňky normální. Tím je dána vyšší selektivita účinku. Jakmile léčivo pronikne do buňky, rozštěpí lysosomální enzymy peptidickou spojku a cytostatické antibiotikum se uvolní a nádorovou buňku usmrtí.

Nerozštěpený konjugát je neúčinný a nemůže proto poškozovat buňky, do nichž se nepronikl. Polymer se hromadí v játrech, takže konjugát může být využit zejména k léčení jaterních nádorů. Jeho specifita je však poměrně malá. Jestliže se však kromě léčiva připojí na polymer ještě protilátka proti některému z tzv. nádorových antigenů – specifických glykoproteinů vyskytujících se na povrchu nádorových buněk, pak se takový trojitý konjugát hromadí i v jiných nádorech, pronikne do jejich buněk a začne je likvidovat. Výhodou je vysoká specifita účinku takto směřovaného polymerního léčiva, nevýhodou složitá struktura i příprava, a tedy i mimořádně vysoká cena.

Podobně směřovaný účinek jako polymery s navázaným léčivem a protilátkou mají **konjugáty léčiv s protilátkami** (ADC – Antibody Drug Conjugates), někdy nazývané **imunotoxiny**. Jde o vysoce toxické účinné látky, které jsou přímo nebo přes spojovací řetězce navázané na vhodnou protilátku.

Jako protinádorové léčivo byl např. zkoušen imunotoxin tvořený jednou z nejjedovatějších látek, ricinem, navázaným na protilátku proti nádorovým antigenům. Do terapeutické praxe se však nedostal. Jiné imunokonjugáty se však v terapii uplatňují, např. přípravek s poněkud složitým generickým názvem gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg, Wyeth), který je určený k léčbě leukemie. Jde o protinádorové endylinové antibiotikum kalicheamycin $\gamma 1$, které je navázané přes spojku tvořenou ω -hydroxymáselnou kyselinou na protilátku proti antigenu CD33 vyskytujícímu se na povrchu některých leukemických buněk. Samotný kalicheamycin $\gamma 1$ je natolik toxický, že bez nasměrování na nádorové buňky navázáním na protilátku by byl jako léčivo nepoužitelný, protože by poškozoval i zdravé buňky. Povolené zatím byly 4 podobné imunotoxiny, výzkum v této oblasti ale intenzivně pokračuje

Kontrolní otázky pro zopakování

1. Co to je Hanschova rovnice a s jakými parametry počítá?
2. K čemu mohou být využity výsledky studia kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou účinností?
3. Co je farmakofofor?
4. Proč může účinek léčiva záviset na prostorové struktuře jeho molekuly?
5. Jaké mohou být rozdíly v biologické účinnosti enantiomerů?
6. Kdy má význam podávat čistý enantiomer léčiva místo racemátu?
7. Jaké má chemik možnosti přípravy chirálních léčiv?
8. Jak můžete rozdělit racemickou látku na enantiomery?
9. Co to je a jak se zjišťuje optický výtěžek?
10. Proč může konformace léčiva ovlivnit jeho účinnost?
11. Jak se odlišuje vývoj léčiva závislý na ligandech a na struktuře?
12. Vodítková látka obsahuje ve své molekule karboxylovou skupinu, která však není součástí farmakofoforu. Jak se mohou změnit farmakokinetické parametry, když tato karboxylová skupina bude nahrazena (a) za methylovou, (b) za sulfonovou?
13. Proč je třeba optimalizovat více parametrů léčiva?
14. Proč mnoho léčiv obsahuje ve své molekule atomy fluoru?
15. Co je třeba brát v úvahu při chemických modifikacích molekuly léčiva?
16. Podařilo se nalézt látku se zajímavým účinkem, která je velmi špatně rozpustná ve vodě. Jak lze zvýšit její rozpustnost, aby se z ní stalo použitelné léčivo?
17. Jak je možné zpomalit eliminaci léčiva z organismu?
18. Co znamená pojem bioisosterie?
19. Jaký je význam metabolické blokády a jak se jí dosáhne?
20. Co jsou profarmaka?
21. Jak je možné dělit profarmaka podle charakteru?
22. Kdy je třeba nahradit účinnou látku profarmakem?
23. Co jsou polymerní léčiva a jak mohou pronikat do buněk