

# Farmaceutsko-kemijsko oblikovanje biološki aktivnih supstancija

---

Maysinger, Dušica; Blažević, Nikola

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1980, 36, 113 - 124**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:651845>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-01-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



## Farmaceutsko-kemijsko oblikovanje biološki aktivnih supstancija \*

(Primljeno 11. II 1980)

### UVOD

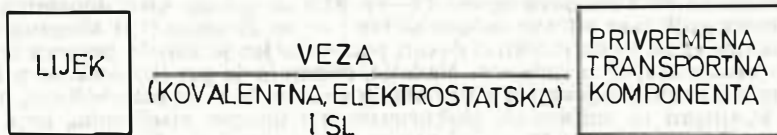
Kada se govori o oblikovanju lijekova obično se misli na farmaceutsko-tehnološko oblikovanje lijekova. Supstancija, koja posjeduje određeno biološko djelovanje obično se mora prije primjene, zavisno od fizičko-kemijskih svojstava te biološke aktivnosti, modificirati da bi se postigao optimalni efekt, odnosno da bi se eventualno prisutni nedostaci uklonili ili sveli na najmanju mjeru.

Značajan put u ovom traganju za novim oblicima lijekova predstavlja tzv. princip »pro-drug« ili prolijek supstancija. Ovdje se radi o modifikacijama osnovne aktivne molekule koje omogućavaju da se nakon aplikacije takvih derivata in vivo oslobađa djelotvorna tvar. U osnovi se ide za tim da se kemijskim modifikacijama jedne molekule optimiziraju njena fizička i kemijska svojstva uz zadržavanje optimalnih bioloških svojstava. Na taj način dolazi se do novih djelotvornih lijekova, koji najčešće imaju bolji biološki učinak nego što bi imao osnovni polazni spoj.

Mišljenja stručnjaka o ovako dobivenim novim lijekovima dijametralno se razlikuju, tj. o vrijednosti ovog pristupa sintezi novih lijekova postoje oprečna gledišta. Tako, npr., jedan dio znanstvenika smatra da je to jednostavan način kako se dolazi do novih paralelnih lijekova zaobilaznjem postojećih patenata, tzv. princip »me too drug«. Međutim, drugi smatraju da je rad na prolijek supstancijama vrlo značajan doprinos u traganju za novim lijekovima. I jedni i drugi moraju priznati da je rad na prolijekovima rezultirao čitavim nizom novih pogodnijih oblika lijekova i time obogatio riznicu biološki aktivnih supstancija te dao novi poticaj u traganju za novim lijekovima.

### POJAM I DEFINICIJA PROLIJEK SUPSTANCIJE

Pro-drug, pro-agens ili naš naziv prolijek je termin koji je uveo Albert (1) da bi opisao spoj koji prvo podliježe biotransformaciji, a onda dovodi do adekvatnog biološkog učinka. U literaturi se kao sinonimi za prodrug ili prolijek mogu još naći izrazi latentni lijek i bioreverzibilna supstancija (1—3). Shematski se prolijek može jednostavno predstaviti kao što je ilustrirano na sl. 1.

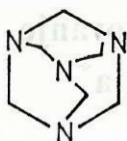


Ideja prolijeka nije nova, npr. heksametilentetramin (metenamin) i acetilsalicilna kiselina klasični su primjeri prolijekova:

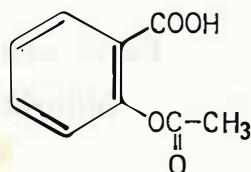
Heksametilentetramin i acetilsalicilna kiselina bioreverzibilni su derivati formalina odnosno salicilne kiseline. Formaldehid, iako koristan površinski antiseptik, neprikladan je za peroralnu primjenu kao uroantiseptik. Maskiran u heksametilentetraminu sa amonijakom, formaldehid je našao primjenu kao antiseptik urogenitalnog trakta. Slično tome, salicilna kiselina zbog kaustičnog djelovanja na gastrointestinalni trakt nepogodna je za peroralnu primjenu kao analgo-antipiretik. Njen acetilirani oblik, iako još uvijek djeluje dosta iritirajuće, mnogo je prikladniji oblik. Uostalom, golemo potrošnja tog preparata to najbolje potvrđuje.

\* Predavanje održano na Prvim farmaceutskim danima Udruženja farmaceuta regije Zagreb, Stubičke toplice, 18. 5. 1979.

U ova dva primjera išlo se za modifikacijom molekule u tom smislu da tek bioaktivacijom dođe do oslobađanja djelotvorne tvari uz manje neželjenih učinaka.



HEKSAMETILENTETRAMIN  
(METENAMIN)



ACETILSALICILNA KISELINA

### NEDOSTACI NEKOG SPOJA DA BUDE DOBAR LIJEK

Mnoge supstancije, iako biološki aktivne, ne mogu se upotrijebiti kao lijekovi, jer pokazuju niz ozbiljnih nedostataka od kojih su najčešći:

- prevelika toksičnost,
- premala specifičnost djelovanja,
- nestabilnost pri fiziološkim uvjetima,
- nedovoljna resorpcija iz gastrointestinalnog trakta, nemogućnost penetracije kroz moždanu barijeru, kožu, sluznicu i dr.,
- prebrza resorpcija, ili metabolička razgradnja na mjestu resorpcije,
- način apliciranja lijeka je nepogodan (parenteralna — oralna primjena)
- neprihvatanje lijeka od strane bolesnika zbog neugodnog mirisa, okusa ili boli na mjestu aplikacije.

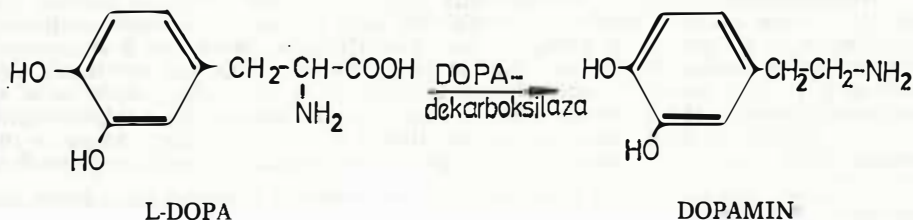
Polazeći od ovih nedostataka kemijskih supstancija koje se primjenjuju kao lijekovi pokušat će se ukazati na niz prolijevaka koji se susreću u praksi. Pri tome će se komentirati nedostaci osnovne supstancije, zbog kojih je i došlo do sinteze prolijevaka u konkretnom slučaju. Nadalje, iznijet će se i prednosti koje donosi primjena prolijevaka oblika.

### MODIFIKACIJA FIZIČKO-KEMIJSKIH OSOBINA

#### 1. Povećanje liposolubilnosti supstancija

Da bi se povećala lipofilnost nekog lijeka i time olakšala resorpcija iz gastrointestinalnog trakta, kao i prolaz kroz moždanu (hematoencefalnu) barijeru, učinjene su različite modifikacije nekih tvari. Karakterističan primjer kateholamina.

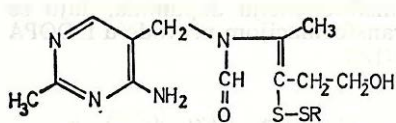
Nedostatak dopamina u mozgu odražava se nizom simptoma nazvanih zajedničkim imenom Parkinsonova bolest (4—6). Ako se poveća nivo dopamina u mozgu bolesnika koji pate od ove bolesti uklonit će se ili ublažiti ti simptomi. Međutim, dopamin se ne može direktno davati pacijentu jer je isuviše polaran te ne prolazi lako kroz stanične membrane. Nadalje, dopamin je pri fiziološkom pH u velikoj mjeri ioniziran, a utjecajem enzimatskih sistema brzo se metabolizira, pri čemu nastaju konjugati sa sulfatnom, glukuronskom i drugim kiselinama, koji se brzo eliminiraju iz organizma. Ove nedostatke nema prolijevak dopamina — L-DOPA (L-3,4-dihidroksifenilalanin). L-DOPA se u centralnom nervnom sistemu (CNS) dekarboksilira uz djelovanje enzima DOPA-dekarboksilaze u dopamin (7, 8):



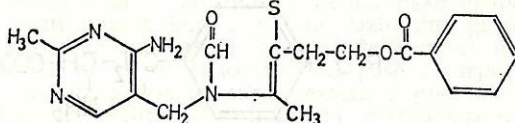
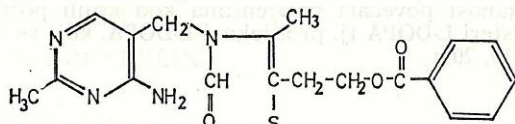
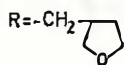
Budući da je L-DOPA zapravo jedna aminokiselina, resorpcija iz gastrointestinalnog trakta u CNS odvija se mehanizmom aktivnog transporta karakterističnog za prijenos aminokiselina.

Interesantna modifikacija kemijske strukture izvedena je na vitaminima B-kompleksa, koji se ubrajaju u vitamine topljive u vodi.

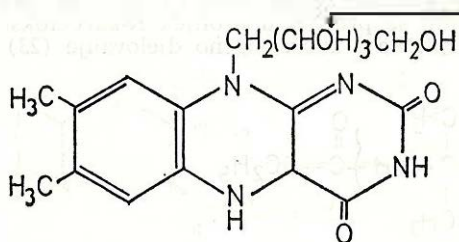
Vitamin B<sub>1</sub> ili tiamin dobro je topljiv u vodi zbog prisutnog kvaternog dušika. Zbog toga se tiamin slabo resorbira iz gastrointestinalnog trakta (GIT) u CNS mehanizmom aktivne resorpcije (9, 10). Aktivna resorpcija u ovom je slučaju limitirana, a lako može doći i do inhibicije resorpcije. Npr., kod kroničnih alkoholičara koji pate od Wernickeove encefalopatije dolazi do inhibicije resorpcije tiamina, pa je peroralna primjena tog vitamina bespredmetna. To se može popraviti primjenom prolijekova tiamina disulfidnog tipa ili diacil derivatima tiamina (11). Ovi su spojevi sintetizirani u Japanu s namjerom da služe kao aditivi u prehrambenim proizvodima, prvenstveno riži, koja ljuštenjem gubi vitamin B<sub>1</sub>. Sam vitamin B<sub>1</sub> nije se mogao upotrijebiti kao aditiv jer je dobro topljiv u vodi, pa se može lako saprati sa rižinih zrna, a pored toga je i kemijski nestabilan. Zbog toga su sintetizirani spojevi koji nemaju kvaterni dušik, pa se stoga mogu pasivno resorbirati iz GIT-a, a nisu ni tako topljivi u vodi. Budući da utjecajem tioesteraze i esteraze ove supstancije prelaze u tiamin (12–14), može se reći da se zapravo radi o prolijekovima vitamina B<sub>1</sub>. Njihove nove fizičke i kemijske osobine omogućile su primjenu i tamo gdje primjena vitamina B<sub>1</sub> nije dolazila u obzir.



R = -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>



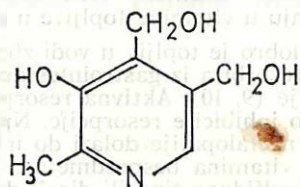
Slično je i kod vitamina B<sub>2</sub> — riboflavina. Kod kroničnih alkoholičara opet se susreće smanjena resorpcija ovog vitamina (15, 16). Kao posljedica smanjene resorpcije riboflavina pojavljuju se ekcemi, upalni procesi na koži i na sluzokoži probavnog trakta. Da bi se povećala resorpcija vitamina B<sub>2</sub>, priređeni su tetra-estri riboflavina sa palmitinskom, kaprionskom, maslačnom i propionskom kiselinom. Utjecajem lipaze iz pankreasa hidroliziraju se ti spojevi natrag na vitamin B<sub>2</sub> i odgovarajuću masnu kiselinu (17).



alkoholne -OH skupine, koje se mogu esterificirati masnim kiselinama

RIBOFLAVIN (VITAMIN B<sub>2</sub>)

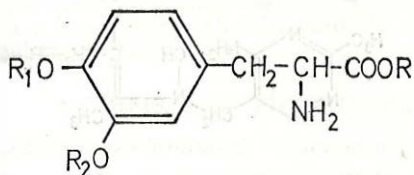
Priređeni su i di- i tripalmitati vitamina B<sub>6</sub> — piridoksina, te su primijenjeni kao prolijekovi. Shintani i suradnici našli su da se ovi prolijekovi moraju hidrolizirati prije resorpcije da bi resorpcija bila adekvatna a time i vitaminski učinak (18).



PIRIDOKSIN (VITAMIN B<sub>6</sub>)

## 2. Sprečavanje bioinaktivacije («first pass effect»)

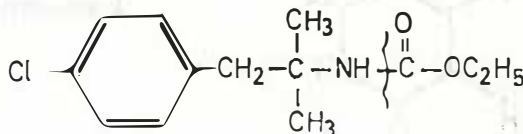
Prilikom peroralne primjene L-DOPA samo se 20% nađe u cirkulaciji, jer je ta kiselina nestabilna, brzo se oksidira, dekarboksilira i konjugira u probavnom traktu pod utjecajem enzima prisutnih u mukozi (first pass effect). Posljedica ovih kemijskih promjena na molekuli L-DOPA je smanjena biovaljanost. Enzimatska bioinaktivacija L-DOPA vrlo je ovisna o individualnim karakteristikama pacijenta, njegovoj starosti, genetskim svojstvima, prehrani i dr. Da bi se biovaljanost povećala pacijentima kod kojih postoji insuficijencija dopamina, daju se esteri L-DOPA tj. prolijekovi L-DOPA, koji se biotransformacijom prevode u L-DOPA (19, 20):



R = alkil  
 R<sub>1</sub> = -COCH<sub>3</sub> ili  
 -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

Zaštićivanjem fenolnih hidroksilnih skupina može se postići odgovarajući nivo lijeka u krvi, što je od posebne važnosti u šok terapiji. Kao posebno efikasna skupina prolijekova L-DOPA pokazali su se u terapiji šoka acetilirani derivati (21, 22).

Zbog ionizacije pri fiziološkom pH psihoanaleptik amfetamin također nije dovoljno lipofilan da bi prošao kroz stanične membrane živčanog tkiva. Osim toga, pod utjecajem enzimatskog sistema monoaminoooksidaze (MAO) brzo se metabolizira u kapilarama mozga. Da bi se smanjila hidrofilnost i istodobno spriječila metabolička bioinaktivacija, amfetamin se prevodi u prolijek N-karbetoksi-klorfentermin, koji pokazuje uz psihoanaleptičko i anoreksigeno djelovanje (23):

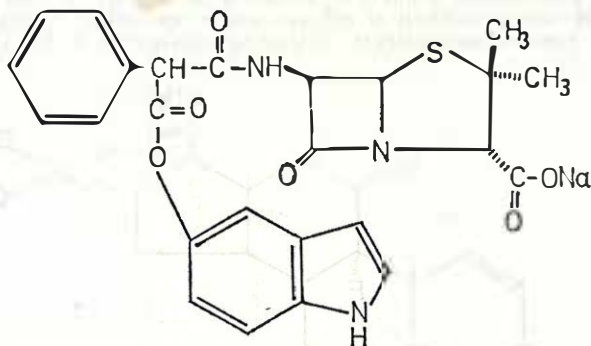


KLORFENTERMIN

### 3. Povećanje stabilnosti lijeka

Kod mnogih antibiotika koji se nalaze u primjeni potrebno je odgovarajućom tehnološkom obradom pripraviti takav oblik koji će pokazati željeni terapijski učinak.

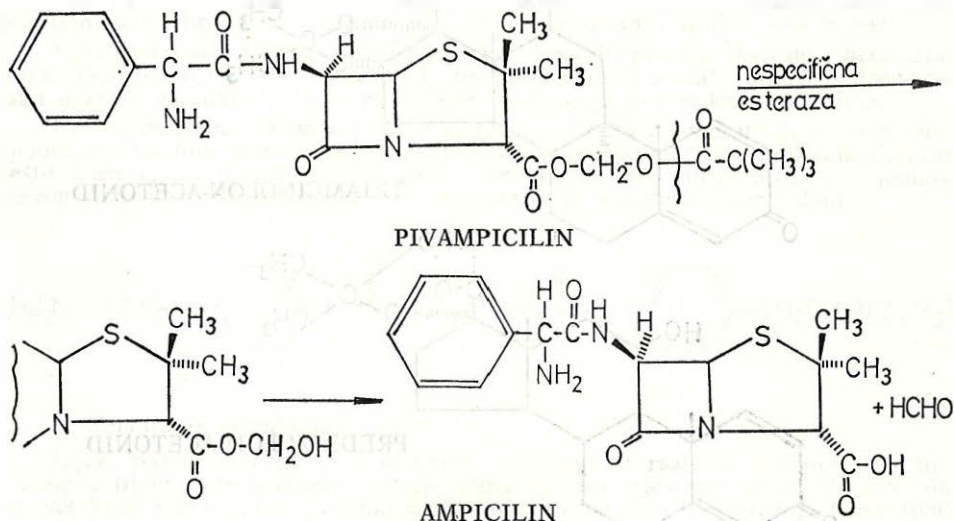
Karbenicilin ( $\alpha$ -karboksibenzilpenicilin) je važan analog penicilina, koji za razliku od ampicilina aktivan je protiv *Pseudomonas aureginosa* i indol-pozitivnih vrsta *Proteusa*. Uglavnom se primjenjuje parenteralno zbog nestabilnosti u kiselom želučanom soku. Međutim, esteri karbenicilina su acidorezistentni, a najaktivniji derivat je indanil-ester (24, 25):



INDOLILKARBENICILIN

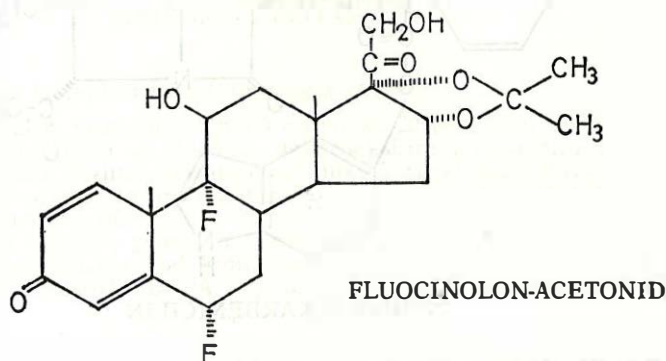
### 4. Poboljšanje resorpcije iz probavnog trakta

Danas je vrlo raširena upotreba ampicilina — antibiotika penicilinske grupe, širokog spektra djelovanja, koji se primjenjuje kod infekcija različitim gram-pozitivnim mikroorganizmima. Ampicilin je stabilan u kiselom želučanom mediju, ali se iz želuca slabo resorbira. Da bi se izbjegao problem loše resorpcije pri peroralnoj primjeni, sintetiziran je niz aciloksimetilnih estera i pivaloilnih derivata. Pivaloiloksimetil-D- $\alpha$ -aminobenzilpenicilin (Pivampicilin) biotransformacijom prelazi u ampicilin, kao što je prikazano na shemi:

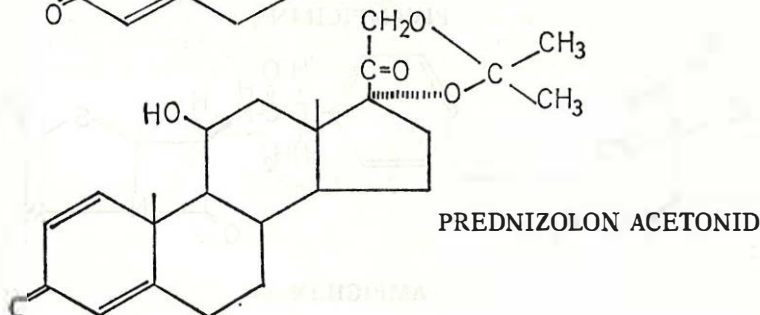
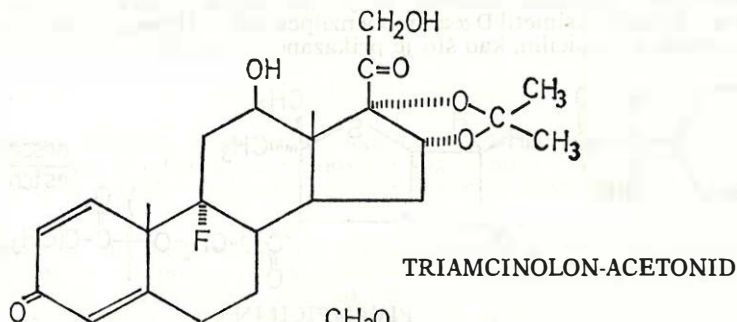


Pored penicilinskih antibiotika važno mjesto u kliničkom liječenju zauzimaju cefalosporinski antibiotici otporni na penicilinazu (26, 27). Kemijski su cefalosporini u osnovi vrlo slični penicilinima: obje grupe antibiotika imaju laktamski prsten, i to cefalosporini šesteročlani dihidrotiazinski prsten, a penicilini peteročlani tiazolidinski prsten. Dobra je osobina cefalosporina da ne uzrokuju alergiju interakcijom s penicilinima, ali im je veliki nedostatak slaba resorpcija iz probavnog trakta. Radi poboljšanja resorpcije sintetizirani su brojni derivati cefalosporina kao npr. C-3 esteri i C-4 amidi. Međutim, iako je došlo do poboljšanja resorpcije, ti novopripravljeni derivati nisu pokazali neku veću djelotvornost.

Mnogo uspješnije primijenjen je princip prolijeke supstancije u terapiji steroidima u cilju poboljšanja lokalne i perkutane resorpcije. U tom su smislu triamcinolon i fluocinolon prevedeni u odgovarajuće acetonide, a neki drugi steroidi u estere, npr. betametazon-valerat, hidrokortizon-acetat i fluorokortolon-pivalat (28).



Acetonidi i esteri su lipofilniji od nederiviranih steroida, pa je koeficijent raspodjele (log P) između stratum corneum i hidrofilne podloge veći. To uzrokuje povećanje konstante difuzije kroz stratum corneum i smanjenje topljivosti steroida u hidrofilnoj podlozi (29).

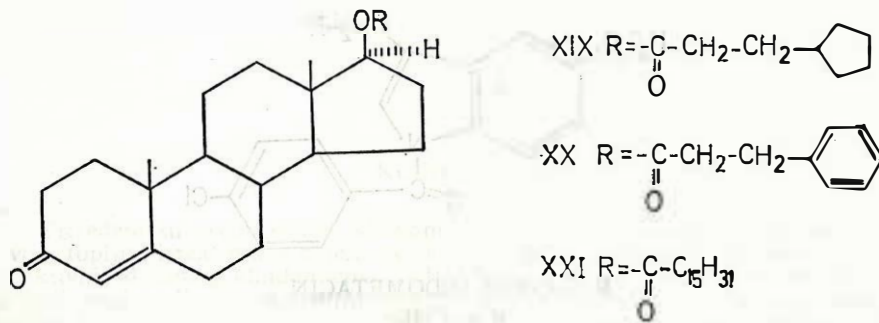


Od kortikosteroida 17 $\alpha$ - i 21 $\alpha$ -acetonidi mogu se primijeniti peroralno i kao takvi imaju bolje djelovanje nego ishodne supstancije. Kao primjer navodimo 16 $\alpha$ - i 17 $\alpha$ -acetonid triamcinolona i acetonid prednizolona (29):

### 5. Produženje djelovanja

Na području steroida mnogo je učinjeno da bi se produžilo djelovanje preparata, i to kako sa kemijskog tako i sa tehnološkog stanovišta. Acetiliranjem hidroksilne skupine u položaju C-17, a pogotovo produživanjem lanca acilne skupine produljuje se i vrijeme djelovanja. Nađeno je da u homolognoj seriji derivata testosterona (30) produženje djelovanja raste proporcionalno s povećanjem koeficijenta raspodjele (log P) u sistemu ulje—voda. Ova pojava primijećena je i kod drugih skupina lijekova i mnogo se primjenjuje u tzv. dizajnu lijekova o čemu će biti riječi u 5. poglavlju.

Tipični primjeri prolijejkova testosterona prikazani su na slici:

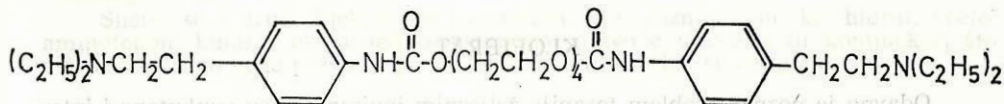


TESTOSTERON (R = — H)

Acetat i trimetilacetat dezoksikortikosterona pokazali su produženo djelovanje kod adrenalne insuficijencije. Dezoksikortikosteron je nestabilan, ali se u formi acetata može primijeniti parenteralno u terapiji Addisonove bolesti. Acetatni ester nije pogodan za peroralnu primjenu, jer se lako razgrađuje, međutim, primijenjen sublingvalno može se upotrijebiti u terapiji Addisonove bolesti.

Kortikosteroidi, koji se primjenjuju kod upalnih procesa, kao npr. betameta-zon-acetat, triamcinolon-heksacetonid, metilprednizolon-acetat, fluorokortizon-acetat i neki drugi imaju također produženo djelovanje u navedenim oblicima.

Nekim modifikacijama u smislu sinteze prolijejkova postignuto je i produženo djelovanje lokalnih anestetika. Tako, polietilenglikolski derivati prokaina djeluju nešto kasnije, ali je zato anestetsko djelovanje znatno dulje. Struktura jednog takvog derivata s polietilenglikolom prikazana je sljedećem formulom:



### 6. Smanjenje toksičnosti

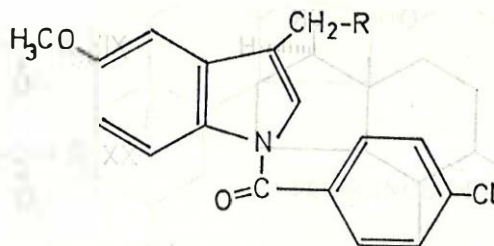
Lijek, nakon resorpcije, krvotokom dopijeva u različite dijelove odnosno organe u tijelu. Interakcijom s receptorima na tim mjestima, dolazi do izražaja farmakološki efekt lijeka. Pri tom djelovanju dolaze često do izražaja i negativni učinci lijekova, pa govorimo o toksičnim efektima. Interakcija lijek—receptor



ovisi o nizu faktora, a kada govorimo o toksičnim efektima od posebnog je značenja utjecaj količine lijeka, koji dođe u kontakt s receptorom i vremenski profil te interakcije.

Klasičan primjer lijekova, koji mogu dovesti do toksičnih efekata su analgo-antipiretici iz skupine derivata salicilne kiseline, koji dovode do ulceracije uslijed iritacije želučane sluznice. Da bi se umanjilo ovo nuzdjelovanje, sintetiziran je niz najrazličitijih derivata salicilne kiseline (esteri, amidi i dr.). Ipak je interesantno da niti jedan od tih preparata nije pokazao manje nuzdjelovanje i bolji učinak od acetilsalicilne kiseline.

Antiinflamatorni agensi nesteroidnog tipa također pokazuju jako iritirajuće djelovanje na sluznicu želuca. Tipičan primjer iz ove skupine lijekova je indometacin. Međutim, treba napomenuti da su svi pokušaji u smislu smanjenja iritirajućeg djelovanja istodobno rezultirali i smanjenjem farmakološkog učinka. Npr. spoj koji na C-3 umjesto karboksilne skupine ima aldehidnu daleko je manje djelotvoran od indometacina, a pokazuje samo slabo iritirajuće djelovanje.

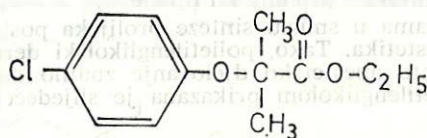


R = -COOH INDOMETACIN

R = -CHO

Fenilbutazon također izaziva iritaciju želučane sluznice, dok se njegov trimetoksibenzilni ester mnogo bolje podnosi i manje je toksičan od samog fenilbutazona.

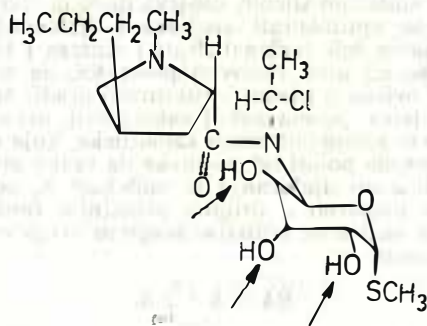
Klofibrat (etilni ester p-klorfenoksiizomaslačne kiseline), koji se upotrebljava kao lijek za povišeni kolesterol, zapravo je prolijek izveden od p-klorfenoksiizomaslačne kiseline. Naime, iako je djelotvorna, sama kiselina iritira probavni trakt, a esterifikacijom karboksilne skupine taj se nuzefekt znatno smanjuje.



KLOFIBRAT

Odavno je poznat problem terapije željeznim ionima, jer su supkutane i intramuskularne injekcije takvih preparata vrlo bolne. U traganju za prikladnijim aplikacijskim oblicima pripremljen je kompleks željeznih iona s dekstranom (Inferon), čija primjena nije tako bolna, a zadržano je dobro djelovanje. Slično se primjenjuju i kompleksi željeznih iona sa sorbitolom. Ideja vodilja u ovom radu bila je činjenica da se željezni ioni u ljudskom organizmu pohranjuju u obliku kompleksa feritina, a transportiraju se u kombinaciji s  $\gamma$ -globulinom. Dakle, pri sintezi ovih kompleksa oponašani su prirodni sistemi, jer polisaharidi, kao npr. dekstran, simuliraju makromolekule, koje čine transportne sisteme u ljudskom organizmu.

Ovaj problem, da se smanji pojava iritacije na mjestu aplikacije, susreće se i kod drugih skupina lijekova. Klindamicin je polusintetski antibiotik, koji se dobiva iz linkomicina. Bolje se resorbira iz probavnog trakta od linkomicina, ali je vrlo gorkog okusa. Ovaj se nedostatak pokušao otkloniti primjenom suspenzija ili parenteralno. Međutim, tada se otkrio novi nedostatak klindamicina — injekcije klindamicina vrlo su bolne. Zato se pristupilo modifikaciji molekule klindamicina. Mjesto mogućih modifikacija su tri hidroksilne skupine u šećernoj komponenti klindamicina:



KLINDAMICIN

Priručeni su alkilni esteri klindamicina, koji ne pokazuju gorkak okus, jer su u vodi topljivi ispod praga osjeta za okus. Na žalost, ovi esteri klindamicina manje su aktivni od samog klindamicina. Daljni korak bila je sinteza klindamicin-2-fosfata, koji predstavlja bioreverzibilni oblik tog antibiotika, a što je mnogo važnije ne izaziva bol na mjestu injiciranja. Smatra se da bol uzrokuje precipitacija klindamicina u obliku slobodne baze na mjestu aplikacije, odnosno razgradnja okolnih stanica u koje je lijek penetrirao. Nađeno je da se klindamicin-2-fosfat pri fiziološkom pH (7, 4) otapa više od 150 mg/ml, za razliku od klindamicin hidroklorida, koji se otapa svega 3 mg/ml. Posljedica dobre topljivosti klindamicin-2-fosfata je izbjegavanje precipitacije na mjestu primjene. Osim toga, klindamicin-2-fosfat znatno je hidrofilniji, pa ne penetrira kroz membrane okolnih stanica i ne dovodi do njihove lize. U krvi se relativno brzo hidrolizira ( $T_{1/2} = 9,6$  min), što je i poželjno jer je klindamicin-2-fosfat gotovo biološki inaktivan.

### 7. Maskiranje okusa i mirisa

Neugodan okus i miris česti su razlozi da pacijenti odbijaju lijekove. Tako npr. kloramfenikol, iako teško topljiv u vodi, ima gorkak okus kada se uzima per os. Njegov prolijek u formi palmitatnog estera nema gorkak okus, ali je od slabe koristi jer ima lošu biovaljanost. Ovaj se problem pokušalo riješiti tehnološkim postupcima, tj. pripremom metastabilnog oblika, koji sadrži čestice određenih dimenzija, ili pak kapsuliranjem, odnosno prevlačenjem tableta.

Slično se i drugi lijekovi gorkog okusa, npr. razni amini, klorhidrat, acetoaminofenon, kinin i niz drugih supstancija, prevode u estere ili komplekse, što nije ništa drugo nego prevodenje u odgovarajuće prolijek supstancije.

## DIZAJN LIJEKOVA

Poseban problem u farmaceutsko-kemijskom oblikovanju lijekova jest dizajn lijekova. Pri tome se misli na teoretski pristup u oblikovanju biološki aktivnih supstancija s ciljem da se put do otkrića novih lijekova racionalizira i skрати.

Istraživanja novih lijekova postaju sve kompleksnija i skuplja. Put od sinteze jedne supstancije do njene primjene kao lijeka dug je i kompliciran proces,

traje godinama, zahtijeva ispitivanje nekoliko tisuća spojeva, a pri tome se troškovi penju na milione dolara. Koncern »Ciba«, kako je objavljeno u Angew. Chem. (30), uspijeva od 10 000 spojeva tek jedan dovesti na tržište kao komercijalni lijek. Te okolnosti prisiljavaju farmaceutsku industriju i stručnjake da traže načina kako da racionaliziraju put od sinteze do konačnog oblikovanja lijeka. Tako je započelo studiranje odnosa strukture i djelovanja, da bi se na temelju tako dobivenih rezultata pokušalo dizajnirati, tj. oblikovati molekulu lijeka s ciljem da se postigne što pogodniji biološki efekt. Do sada se razvilo mnogo različitih pristupa ovom problemu. Ipak za sve je zajedničko traženje tzv. »lead compound« — spoja uzora — pa da se onda sintezom sličnih spojeva dođe do eventualno aktivnijih analoga. Nadalje, nastoji se optimizirati svojstva i djelovanje unutar jedne serije spojeva, te se na taj način želi racionalizirati i sinteza i biološko djelovanje. Pri tom istraživanju ima se na umu osnovna postavka, da su i fizička i kemijska svojstva neke molekule ovisna o njenoj strukturnoj građi. Analogno tome neminovno je da i biološka svojstva, prema nekoj zakonitosti, ovisе o strukturi molekule. Od mnogobrojnih metoda spomenut ćemo samo neke, koje su možda najinteresantnije. Free-Wilsonova metoda polazi od postavke da svaka prisutna skupina u nekoj molekuli doprinosi biološkom djelovanju te molekule na određeni način ovisno o položaju u molekuli, a neovisno o drugim prisutnim funkcionalnim skupinama. To znači da je biološka aktivnost aditivno svojstvo strukture molekule i može se matematički opisati izrazom:

$$BA = A + \sum_{i=1}^n A_i$$

gdje BA znači biološka aktivnost,

A znači aktivnost osnovnog dijela molekule,

A<sub>i</sub> je doprinos pojedinih supstituenata u aktivnosti molekule.

Najviše je istraživana i razvijena tzv. Hanschova metoda linearne slobodne energije uz intenzivnu primjenu regresijske analize (31). To je zapravo primjena Hammettove jednadžbe iz fizičke kemije za hidrolizu estera benzojeve kiseline na biološku aktivnost organskih spojeva. Hansch je definirao ovisnost biološke aktivnosti o koeficijentu raspodjele P. Koeficijent raspodjele P ili često log P je definirana raspodjelom promatrane supstancije između oktanol i vode odnosno pufera. To je ujedno mjera za vjerojatnost da će neka molekula stići do mjesta djelovanja od mjesta aplikacije. Osnovna jednadžba ove metode glasi:

$$\log (1/C) = a\pi^2 + b\pi + \rho\sigma + cE_s + d$$

C = koncentracija tvari, koja pokazuje biološko djelovanje,

$\pi$  = hidrofobno-hidrofilni parametar,

$\sigma$  = elektronski parametar,

E<sub>s</sub> = sterički parametar,

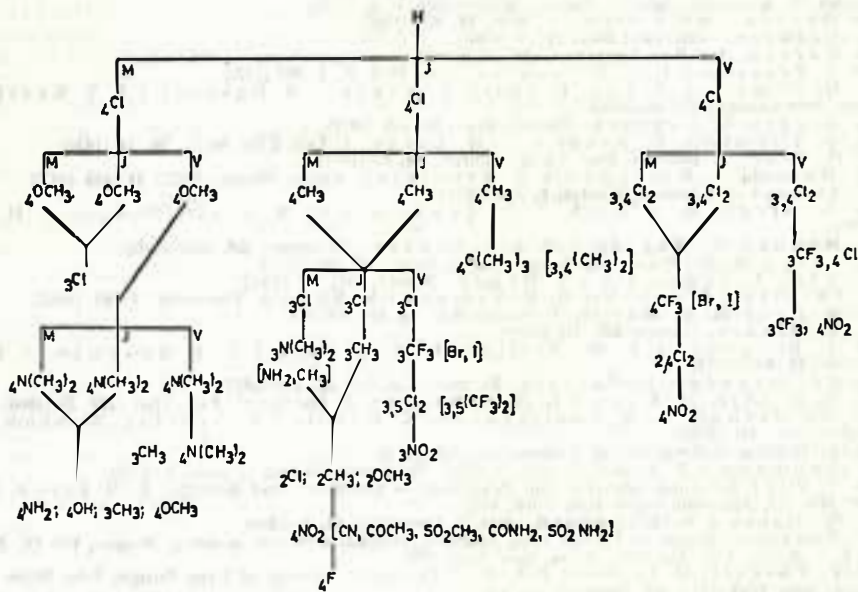
a, b, c, d, s, = konstante, koje se odrede regresijskom analizom.

Razvijen je i čitav niz tzv. polukvantitativnih metoda od kojih ćemo spomenuti Toplessovo stablo (32). Upotrebljavajući parametre  $\pi$  i  $\sigma$  koji se susreću u kod Hanscha, pokušava se teoretski najkraćim nematematičkim putem doći do optimalnog spoja. Metoda se može najlakše shvatiti na primjeru Toplessovog stabla (v. shemu str. 123).

Pogodnost je metode da zahtijeva sintezu minimalnog broja spojeva. Na shemi se vidi princip metode razrađen za utjecaje aromatskih supstituenata. Polazi se od jednog spoja uvođenjem supstituenata, koji mogu dovesti do veće, manje ili jednake biološke aktivnosti. Na temelju tako dobivenih podataka kreće se dalje po odgovarajućoj grani stabla sve dok se ne dođe do najaktivnijeg spoja iz te serije.

Kao posljednju skupinu metoda spomenimo metode koje primjenjuju kvantno-kemijske parametre. Ove će metode vjerojatno dovesti do toga da će se razumijevanjem interakcija molekule lijeka i receptora moći fino modulirati djelovanje lijekova. Ovim metodama omogućit će se podešavanje interakcija na elektronskom nivou, a to bi bio novi kvalitativni korak naprijed u razumijevanju djelovanja lijekova.

Za razumijevanje i primjenu kvantno-kemijskih metoda potrebno je dobro poznavanje kvantne kemije, termodinamike i nekih složenijih matematičkih operacija. Današnji razvoj »umjetne inteligencije« s kompjutorima kao glavnim predstavnicima omogućava ipak relativno laku i jednostavnu primjenu i ovih metoda.



— Sheme aromatske supstitucije (M — manja aktivnost; J — jednaka aktivnost; V — veća aktivnost)

Važno je naglasiti da u svakoj od ovih metoda treba tražiti što veći broj uzoraka i podataka, da bi se mogao donijeti ispravan zaključak, jer se radi o statističkoj obradi podataka i mora se imati što je moguće više elemenata na temelju kojih se donosi odluka.

(Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb i Zavod za ispitivanje i kontrolu lijekova, Zagreb).

## Pharmaceutical and chemical modifications of drugs

by D. Maysinger and N. Blažević

### Summary

In attempt to obtain the drugs with optimal biological parameters, many different derivatives of the known drugs are synthesized recently. This principle known as prodrug concept is a very interesting pathway to better medicines.

In this paper we have discussed the definition of prodrug and some chemical modifications which can improve physico-chemical properties of the biological active compounds. Among others the methods to improve liposolubility, stability and resorption were discussed. How to prolong the action of drugs, to reduce the toxicity and irritation at the site of application was pointed out. Short survey dealing with the most popular methods to study structure-activity relationship and drug design were presented.

(Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb and Institute for the Control of Drugs, Zagreb, Yugoslavia)

## Literatura — References

- (1) A. Albert, *Nature*, **182**, 421 (1958).
- (2) N. J. Harper, *Progr. Drug Res.*, **4**, 221 (1962).
- (3) T. Higuchi i V. Stella, Ed.: *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, ACS Symposium Series 14, American Chemical Society, Washington D. C. 1975.
- (4) O. Harnykiewicz, *Pharmacol. Rev.*, **18**, 925 (1966).
- (5) A. Barbeau, *Rev. Can. Biol.*, **26**, 55 (1967).
- (6) G. Curzon, *Int. Rev. Neurobiol.*, **10**, 323 (1968).
- (7) M. J. Peaston i J. R. Bianchine, *Brit. Med. J.*, **1**, 400 (1970).
- (8) F. Mc Dowell, J. E. Lee, T. Swift, T. Sweet, J. S. Ogsbury i J. T. Kessler, *Ann. Intern. Med.*, **72**, 29 (1970).
- (9) G. Rindi i U. Ventura, *Physiol. Rev.*, **52**, 821 (1972).
- (10) A. D. Thomson, H. Baker i C. M. Leevy, *J. Lab. Clin. Med.*, **76**, 34 (1970).
- (11) J. H. Pincus, *Develop. Med. Child. Neurol.*, **14**, 87 (1972).
- (12) H. Nogami, J. Hasegawa i T. Riheshisa, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 858 (1973).
- (13) T. Iwasaki, *Vitamins (Kyoto)*, **9**, 525 (1955).
- (14) G. A. Grode, R. D. Falb, J. P. Crowley i E. B. Truit, *Pharmacology*, **11**, 102 (1974).
- (15) L. Howard, C. Wagner, i S. J. Schenker, *Nutrition*, **104**, 1024 (1974).
- (16) A. Levy i R. R. Heurtt, *Amer. J. Clin. Nutr.*, **24**, 401 (1971).
- (17) K. Yagi, I. Yamamoto i J. Okuda, *Nature*, **191**, 171 (1961).
- (18) S. Skintani, F. Tanaka, M. Nakamura i M. Sato, *J. Vitaminol.* **7** 182 (1961).
- (19) C. M. Lai i W. D. Mason, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 510 (1973).
- (20) R. M. Pinder, *Nature*, **228**, 358 (1970).
- (21) R. J. Borgman, J. J. Mc Philips, R. E. Stitzel i J. J. Goodman, *J. Med. Chem.*, **16**, 630 (1973).
- (22) C. Casagrande i G. Ferrari, *Farmaco Ed. Sci.* **28**, 143 (1973).
- (23) B. B. Brodie, H. Kurz, i L. S. Schanker, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **130**, 20 (1960).
- (24) W. von Daehne, W. O. Godtfredsen, K. Rokolt i L. Tybring, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **431** (1970).
- (25) D. C. Hobs, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **272** (1972).
- (26) P. Naumann i J. Fedder, *Int. J. Clin. Pharmacol. Beiheft Oracef.*, **6** (1970).
- (27) W. E. Wick in «Cephalosporins and Penicillins — Chemistry and Biology», E. H. Flynn, Ed., str. 515—517, Academic Press, New York, 1972.
- (28) B. W. Barry i R. Woodford, *Brit. J. Dermatol.*, **91**, 6 (1974).
- (29) B. Poulsen: *Design of Topical Drug Products: Biopharmaceutics u »Drug Design«*, Vol IV, Pogl. 5, E. J. Ariens, Ed., Academic Press, New York 1973.
- (30) W. P. Purcell, G. E. Boss i J. M. Clayton: *Strategy of Drug Design*, John Wiley and Sons, New York 1973, str. 59—65.
- (31) *Mixtura Mirabilis u Angew. Chem.* **87** (3) (1975).
- (32) J. G. Topless, *J. Med. Chem.*, **15**, 1006 (1972).