

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Липофилност молекула лекова

Четврта недеља наставе

Липофилност молекула лекова

- Параметри помоћу којих се најчешће описује липофилност молекула лекова су партициони коефицијент (**P**) и константа липофилности супституента (**π**).
- Партициони коефицијент се односи на целокупан молекул лека.
- Константа липофилности супституента се односи само на супституент (функционалну групу) у структури молекула.

Партициони коефицијент (P)

- Молекул лека пролази кроз многе биолошке баријере да би доспео до места дејства (циља).
- Партициони коефицијенти који се одређују помоћу смеше система - **органска средина : водена средина** су параметри који се користе као мера за процену лакоће кретања молекула лекова кроз биолошке баријере.
- Одабир система растварача као модел за биобаријеру директно утиче на прецизност односа активности молекула лека и његовог партиционог коефицијента.
- Различити органски растварачи (n -октанола, хлороформ или маслиново уље) користе се као модели за биолошку баријеру (органску средину), док се чиста вода или водени пуферовани раствор користе као модел за водену средину.

Партициони коефицијент (*P*)

- Партициони коефицијенти најчешће се одређују употребом система (смеше) *n*-октанол : вода, јер је поларност смеше врло слична поларности липида.
- Када се одговарајућа супстанца дода у смешу два растварача која се не мешају (*n*-октанол : вода) онда се она расподељује у растварачима према растворљивости.
 - На пример, поларне супстанце (дисахариди, аминокиселине или **јонизовани лекови**) биће више присутне у воденој фази, док неполарне супстанце (**нејонизовани лекови**) биће више присутне у органској фази.
 - У смеши *n*-октанол : вода, настаје водом засићен *n*-октанол који садржи 2,3 *M* воде, јер се мали молекули воде лако кластеризују око хидроксилне групе октанола.

Партициони коефицијент (P)

- Расподела супстанце између два растварача која се не мешају одвија се према закону расподеле, који гласи:

⇒ *"Посматрана супстанца (молекул лека), на одређеној температури, се расподељује између водене и органске фазе, које се не мешају, довођењем ових двеју фаза у контакт при чему се успоставља равнотежа расподеле при константном односу концентрација супстанце у обе фазе".*

- Константни однос концентрација се назива партициони коефицијент (P) и математички се изражава следећом једначином:

$$P = \frac{[\text{Молекул лека}]_{\text{орг}}}{[\text{Молекул лека}]_{\text{ақ}}}$$

$[\text{Молекул лека}]_{\text{орг}}$ - равнотежна концентрација супстанце у органској фази.

$[\text{Молекул лека}]_{\text{ақ}}$ - равнотежна концентрација супстанце у воденој фази.

Прецизност вредности партиционог коефицијента (P)

- Уколико органска фаза (средина, тј. растварач) система више одговара биоокружењу места дејства молекула лека, добијају се прецизније (реалније) вредности партиционог коефицијента (P):
 - *n*-Октанол највише одговара биоокружењу када се молекул лека апсорбује у гастроинтестиналном тракту.
 - Маслиново уље, као мање поларна органска средина највише одговара биоокружењу када молекул лека пролази крвно-моздану баријеру.
 - Хлороформ, као више поларна органска средина највише одговара биоокружењу када се молекул лека апсорбује букално (меко ткиво у устима).

Партициони коефицијент и активност молекула лека

- Однос партиционог коефицијента (P) и активности молекула лека ($1/C$) зависи од величине опсега вредности P .
- За мањи опсег вредности P , однос је линеаран и математички се изражава следећом једначином:

$$\log(1/C) = k_1 \log P + k_2$$

- k_1, k_2 - константе;
 - $1/C$ - биолошка активност;
 - C - концентрација лека потребна за постизање дефинисаног нивоа биолошке активности;
- Реципрочна вредност концентрације ($1/C$) се користи јер ће биолошки активнији лекови постићи дефинисану биолошку активност при нижим концентрацијама.

Партициони коефицијент и активност молекула лека

- За шири опсег вредности P , графичка зависност $1/C$ од P је у облику параболе, при чему максимална вредност износи $\log P^0$.
- Вредност $\log P^0$ указује да постоји оптимални баланс између растворљивости у води и липидима и максималне биолошке активности.
- Вредност $\log P^0$ представља оптимални партициони коефицијент за биолошку активност.
- При вредностима нижим од $\log P^0$ молекула лека ће слабије продирати у ћелијску мембрану, док при вишим вредностима молекула лека ће лакше продирати и теже напуштати ћелијску мембрану.

Партициони коефицијент и активност молекула лека

- То значи да аналози који имају вредност партиционионог коефицијента близу тог оптимума највероватније су и најактивнији, а тиме и значајни за даља истраживања.
- Овај однос се изражава једначином:

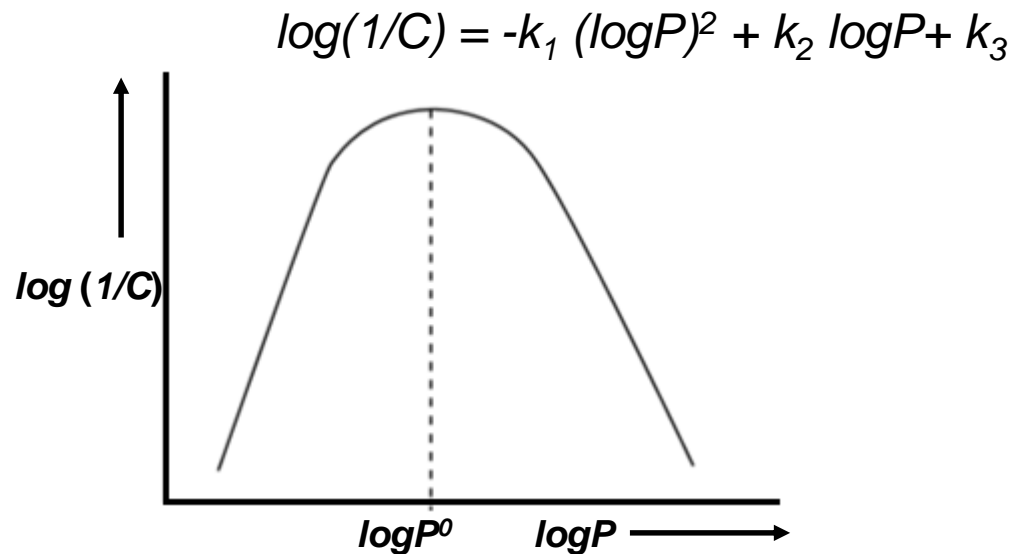


График зависности $\log(1/C)$ од $\log P$

Партициони коефицијент и активност молекула лека

- Биолошка активност расте са порастом вредности $\log P$, до оптималне (максималне) вредности ($\log P^0$) и даље, са порастом вредности $\log P$ опада.
- Партициони коефицијент је важан параметар јер се може користити за предвиђање апсорпције, дистрибуције и елиминације молекула лекова.
- Вредности P могу се користити за предвиђање:
 - почетка дејства лекова
 - дужине трајања дејства лекова
 - биолошке активности лекова.

Константа липофилности супституента (π)

- Константа липофилности супституента је такође позната као константа хидрофобности супституента.
- Представља утицај функционалне групе на вредност партиционог коефицијента.
- Дефинисана је једначином (*Hansch* и сарадници):

$$\pi = \log P_X - \log P_H$$

P_H - партициони коефицијент стандардног једињења;

P_X - партициони коефицијент моносупституисаног деривата стандардног једињења.

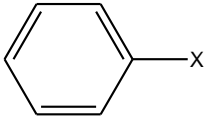
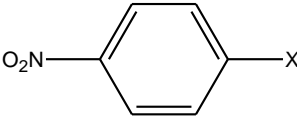
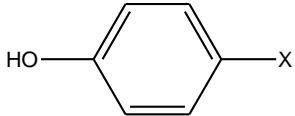
Константа липофилности супституента (π)

- Вредности константе липофилности супституента (π) зависе од система (смеше) растварача који се користе за експериментално одређивање партиционих коефицијената.
- Већина вредности π се одређују коришћењем система (смеше) растварача *n*-октанол/вода:
 - Позитивне π вредности указују да супституент има већу липофилност од водоника и да ће повећати концентрацију једињења у органском слоју (*n*-октанол), а самим тим и његову концентрацију у липидном садржају биолошких система.
 - Негативне π вредности указују да супституент има нижу липофилност од водоника и да ће повећати концентрацију једињења у воденом слоју, а самим тим и његову концентрацију у воденој средини биолошких система.

Промене вредности π са променом у хемијској структури

- Када је присутно више супституената, вредност π једињења представља збир вредности π сваког супституента понаособ:

$$\pi = \pi(\text{супституент } 1) + \pi(\text{супституент } 2) + \dots + \pi(\text{супституент } n)$$

Супституент X	Алифатични системи $R-X$			
-H	0,00	0,00	0,00	0,00
-CH ₃	0,50	0,56	0,52	0,49
-F	-0,17	0,14		0,31
-Cl	0,39	0,71	0,54	0,93
-OH	-1,16	-0,67	0,11	-0,87
-NH ₂		-1,23	-0,46	-1,63
-NO ₂		-0,28	-0,39	0,50
-OCH ₃	0,47	-0,02	0,18	-0,12

Константа липофилности супституента (π)

- Константа липофилности супституента може да се користи као алтернатива за партициони коефицијент, када се испитује серија аналога који се разликују само по супституентима.
- Заснива се на претпоставци да је липофилни ефекат непромењеног дела структуре сличан за сваки од аналога.
- Однос биолошке активности и константе липофилности указује да су супституенти важни у утврђивању липофилног карактера молекула лека.

Партициони коефицијент (P) vs. константа липофилности (хидрофобности) супституента (π)

- P је мера укупне липофилности (хидрофобности) молекула лека и стога представља значајну меру ефикасности транспорта молекула лека до циљног места и везивања за протеински ефектор (**одређује се експериментално**).
- π је мера хидрофобности супституента или специфичне регије у структури молекула лека. Свако хидрофобно везивање са протеинским ефектором у које је укључена таква регија је значајније него сам процес транспорта молекула лека (**одређује се теоријски**).
- π има значајнију улогу за предвиђање биолошке активности молекула лека у односу на партициони коефицијент, уколико је сам супституент укључен у процес хидрофобног везивања за протеински ефектор.

Коефицијент дистрибуције (D)

- Већина молекула лекова јонизује у воденим растворима.
 - Лекови, слабе базе (амини) су на физиолошкој pH вредности (7,4) јонизовани у значајном степену у облику катјона.
 - Лекови, слабе киселине (карбоксилати, сулфонамиди, имиди) су на физиолошкој pH -вредности јонизовани у значајном степену у облику анјона.
- Параметар помоћу којег се најчећшће описује липофилност јонизујућих лекова је коефицијент дистрибуције (D).
- Коефицијент дистрибуције (D) се дефинише као однос равнотежних концентрација нејонизованог облика молекула (у органској фази) и јонизованих облика молекула (у воденој фази).

Коефицијент дистрибуције (D)

- Коефицијент дистрибуције (D) за молекуле лекова, слабе киселине се израчунава помоћу следеће једначине:

$$D = \frac{[HA]_{org}}{[H^+]_{aq} + [A^-]_{aq}}$$

- С обзиром да јонизација киселина и база зависи од pH -вредности водене средине, логаритамски однос партиционог коефицијента (P) и коефицијента дистрибуције (D) може се приказати следећим једначинама:

$$\log(P/D - 1) = pH - pK_a \quad \text{За лекове слабе киселине}$$

$$\log(P/D - 1) = pK_a - pH \quad \text{За лекове слабе базе}$$

Коефицијент дистрибуције (D)

- Наведене једначине омогућавају израчунавање **ефективне липофилности** једињења на било којој pH -вредности при чему су вредности pK_a и P познате за исти систем растварача.
- Вредност коефицијента дистрибуције (D) се обично представља у облику његове логаритамске вредности ($\log D$).

Особине хидрофилних vs. липофилних лекова

- Хидрофилни лекови (негативне вредности $\log P$)
 - Везују се јаким везама за протеински ефектор.
 - Тешко пролазе кроз липидне ћелијске мембране.
- Липофилни лекови (позитивне вредности $\log P$)
 - Везују се слабирим везама за протеински ефектор.
 - Депонују се у масном ткиву.
 - Лако пролазе кроз липидне ћелијске мембране.

Lipinski-јево правило петице

- ☑ Релативна молекулска маса мања од 500 $g\text{mol}^{-1}$
- ☑ Ни превише липофилан нити хидрофилан $\log P < 5$
- ☑ Мање од 5 донора водоничних веза (-OH, -NH)
- ☑ Мање од 10 акцептора водоничних веза (-N-, -O-)
- ☑ Обавезно присуство функционалних група.
 - ➔ За једињење које не испуњава два или више правила сматра се да има врло слабу биорасположивост, а самим тим и слабу биолошку активност.