

Obecná farmaceutická chemie

Farmaceutická chemie

- Studuje léčiva a pomocné látky chemického charakteru
- Zabývá se:
 - fyz.-chem. vlastnostmi
 - modifikací struktury
 - strukturálními faktory ovlivňujícími účinek
 - vztahy mezi strukturou a biolog. účinkem

Vývoj léčiv

- Etapu přírodních léčiv (opium, med, česnek,... – sběrem, lidové léčitelství)
- Chemiatrická etapa – vychází z poznatků alchymie (jednoduché anorg. slouč. – Sb, Fe, As, Hg, Au,...)
 - org. slouč. izolací z přírodního materiálu (morfin z opia – Sertürner 1803-1806)
 - 2.pol. 19.stol. – modifikace struktur léčiv přírodního původu
 - příprava org. látek jako léčiv (např. kys. salicylová z fenolu)
- 20. a 30. léta – objev vitamínů a hormonů

Vývoj léčiv

- 2. svět. válka a období po ní – mnoho nových léčiv: Antibiotika, psychofarmaka, antihypertensiva, kortikoidy,...
- Chemicko-biologická etapa – biochemické pochody, metabolizace, interakce s receptorem
 - prekurzory léčiv (výhodnější vlastnosti)
- Zpřísnění požadavků na hodnocení nových léčiv (thalidomidová aféra)
- Etapa peptidů a bílkovin – biotechnologie, genetické inženýrství
 - inzulín, růstové hormony, erythropoetiny,...

Názvosloví léčiv

- Název má být jediný, jednoznačný a jednoduchý
- Chemické názvy - slouč. anorg. původu, jednoduché org. slouč. (kalium chloratum, kys. salicylová, chloroform)
 - triviální názvy přírodních látek (morfin, insulin, pepsin)
- Generické názvy - tvorba výzkumnými skupinami při vývoji, nebezpečí vzniku více názvů pro 1 látku
- INN názvy (mezinárodní nechráněné názvy) - obsahové látky, jednoslovné, odvozené od chem. struktury:
ISONikotinhydrAZID => ISONIAZID (antituberkulotikum)
- Chráněné firemní názvy (ochranné známky) – registrovány mezinárodní organizací, bez souhlasu majitele nesmějí být použity jiným výrobcem
 - název léčivého přípravku (na krabičce)

Zdroje nových chemických léčiv

- Nahodilý screening – sledování účinků rozsáhlých souborů látek, možnost objevu nového strukturálního typu léčiv, z 10000 látek 1 léčivo
- Objevování ztraceného – využití poznatků, které v době objevu nebyly doceněny (penicilin, lidové léčitelství)
- Obměna struktur stávajících léčiv – nyní téměř 90% ovlivnění farmakokinetiky, malá možnost objevení nových strukturálních typů
- Kombinatoriální chemie – základní vysoce reaktivní molekula reaguje s různými substráty => směs velkého množství produktů → testování účinnosti
- Využití poznatků příbuzných oborů (molekulární úroveň)

Strukturální faktory léčiv

Struktura je nositelem fyz.-chem. vlastností léčiv

- Velikost molekuly – ovlivnění průchodu přes membrány, rozpustnost, skupenství
- Tvar a prostorové uspořádání (Izomerie optická, cis/trans) – interakce s receptorem (ibuprofen – S-forma účinná, R-forma neúčinná)
- Pořadí a způsob vazby atomů – izomerie
- Organické x anorganické sloučeniny

- Lipinského pravidlo pěti: $\log P < 5$
 - molekulová hmotnost < 500 g/mol
 - < 5 donorů H-vazeb (OH a NH skupin)
 - < 10 akceptorů H vazeb (atomů O a N)

Uhlíková složka

- Současná léčiva – převážně l. organické => základní kostra – uhlovodíková část (tvar molekuly a vzdálenost míst důležitých pro interakci s receptorem)
- Alkany – stabilní, málo reaktivní, tekutý parafín – projímadlo
- Alkyly – zvýšení lipofility, při substituci aktivního vodíku snížení kyselosti
- Alkeny – vznik izomerie cis/trans, náchylné k adičním reakcím (oxidace, polymerizace)
- Polyenové systémy – vyšší stabilita, barevnost (pyrvinium, betakaroten, ...)
– kalciferol, retinol

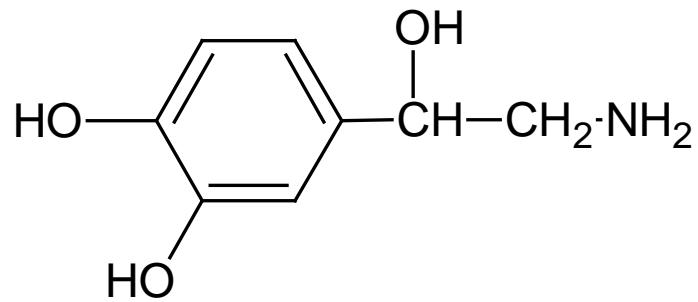
Uhlíková složka

- Alkiny – méně, při modifikaci struktury steroidních hormonů, vyšší náchylnost k adičním reakcím (v uzavřených nádobách, chránit před světlem)
- Aromatické uhlovodíky – vysoká stabilita,
– planární (skoro rovinné uspořádání), což je často důležité pro interakci s receptorem (i heterocykly s aromat. charakterem – pyridin, pyrimidin, thiofen, apod.)

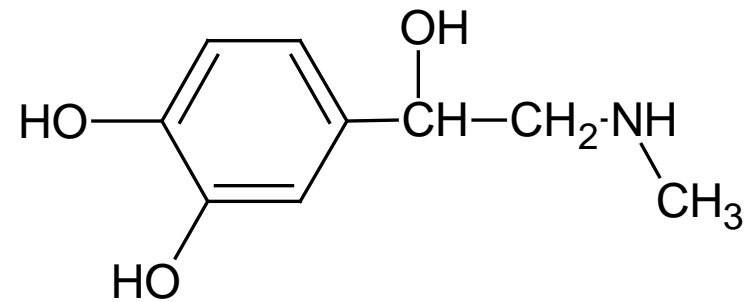
Dusíkaté funkční skupiny

- Aminy – velmi častá součást léčiv, tvoří bazickou část molekuly (tvorba solí s kys.)
 - nejčastěji **terciární**, často zabudována do heterocyklu
 - **primární** – toxičtější a dráždivější, její přítomnost často nutná, např. látky s α -adrenomimetickými účinky (noradrenalin, amfetamin,...)
 - **sekundární** je méně běžná, např. u β -adrenomimetik (antiastmatika) či β -adrenolytik (antihypertenziva)
 - působením kys. dusité \rightarrow nitrosaminy (kancerogen)
 - **kvarterní amoniové soli** – mediátor acetylcholin, antibakteriální účinnost (dezinficiencia – invertní mýdla)

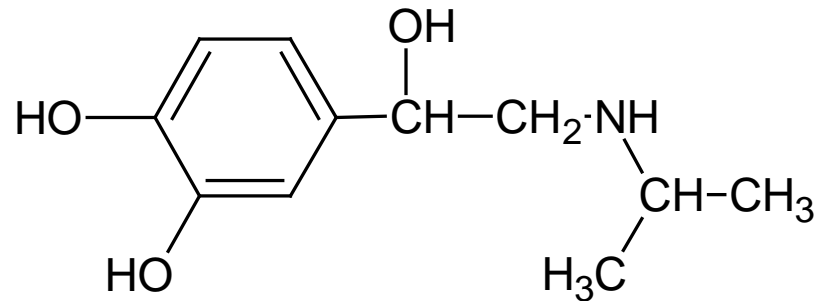
Dusíkaté funkční skupiny



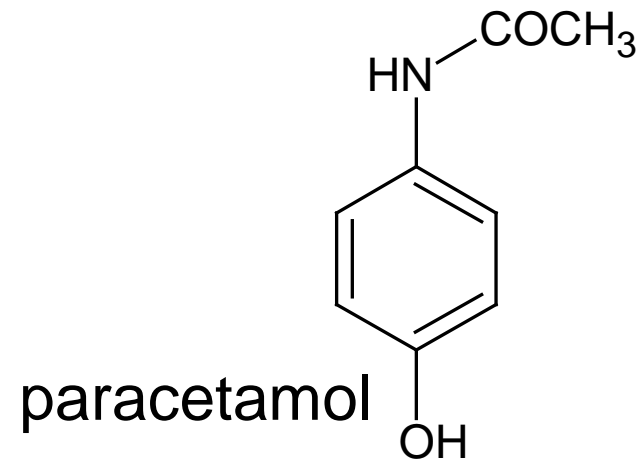
noradrenalin



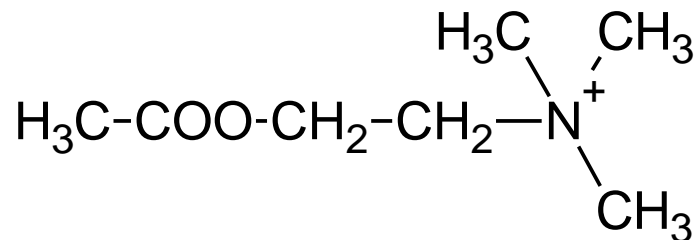
adrenalin



isoprenalin



paracetamol



acetylcholin

Dusíkaté funkční skupiny

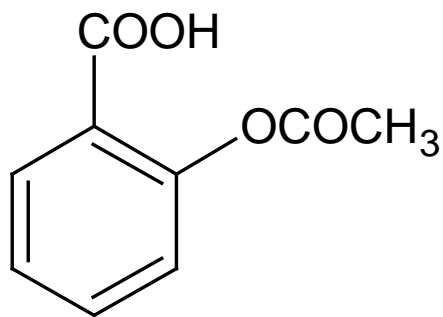
- Dusíkaté heterocykly – běžná součást moderních léčiv (1 či více N-atomů), aromatické jsou planární
 - alkaloidy, purinové a pyrimidinové báze NK
- Nitro-skupina ($-\text{NO}_2$)
 - **nitroderiváty** (R-NO_2) – jen aromatické, zvýšení toxicity (antimykotika, antibiotika), zvýšení lipofility
 - **estery kys. dusité** (R-O-N=O) a **dusičné** (R-O-NO_2)
 - vazodilatancia (glyceroltrinitrat)

Kyslíkaté funkční skupiny

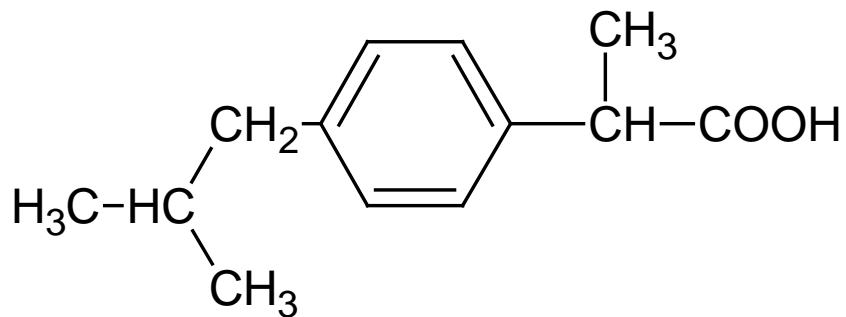
- Běžná součást molekul léčiv (– OH, –COOH, –CO –, ...)
- Hydroxysloučeniny – zvýšení rozpustnosti ve vodě bez podstatného ovlivnění účinku
 - **fenoly** – kys. => dezinfekční účinky, tvorba chelátů
- Aldehydy a ketony – značně reaktivní (aldehydy>ketony)
=> **aldehydy**: malá stabilita, vysoká toxicita – dezinficiencia, či vznik poloacetalů, acetalů (glykosidy)
 - **ketony** – častěji, např. steroidní hormony (testosteron)
- Karboxylové kyseliny – vysoká hydrofilita => snížení účinnosti i toxicity, dezinfekční a antiseptický úč. (kys. undecylenová – antimykotikum)
 - většina nesteroidních antiflogistik (ibuprofen, kys. acetylsalicylová)

Kyslíkaté funkční skupiny

karboxylové kys.



kyselina acetylsalicylová



ibuprofen

Kyslíkaté funkční skupiny

- Estery – lipofilnější, příprava derivátů alkoholů a fenolů – zvýšení lipofility – lepší transport a vstřebávání, proléčiva s protražovaným účinkem
- Amidy – lokální anestetika – vyšší stabilita oproti esterům
 - peptidová vazba ($-\text{CONH}-$) – proteiny (hormony, enzymy, některá antibiotika)
- Ethery – rozpouštědla (extrakce org. l.), zvýšení rozpustnosti v lipidech (inhalační anestetika – diethylether)
 - nasycené kyslíkaté heterocykly (morfin, skopolamin)

Sírné sloučeniny

- Thioly – méně rozpustné ve vodě než alkoholy, silnější kyseliny, oxidací tvorba disulfidů (antithyreoidní látky, disulfiram – odvykání alkoholismu)
- Sulfonové kyseliny - $R-SO_3H$, vyšší kyselost než karboxylové kys. , tvorba solí rozpustných ve vodě
- Sulfonamidy ($-SO_2NH_2$) – antibakteriální (sulfanilamid), diuretika (hydrochlorothiazid), p.o. antidiabetika (tolbutamid)

Halogenderiváty

- Zvýšení lipofility se využívá u mnoha skupin léčiv
- Plynné a kapalné – vysoká afinita k CNS – inhalační anestetika (chloroform)
- Stálé – perfluorované uhlovodíky – umělá krev (schopné přenášet kyslík)
- Insekticida – DDT, hexachlorcyklohexan
- Dezinficiencia, antiseptika – účinnost roste s počtem halogenů v molekule, také sloučeniny jodu
- Antineoplastika – alkylační působení
- Jod v rentgenkontrastních látkách (vyšší atomové č.)

Modifikace struktury

Homologie

- nejjednodušší obměna
- = změna délky uhlíkového řetězce

Alkylová h. – změna v postranním řetězci, kvant. změny účinku

- hypnotický účinek alkoholů

Alkylenová h. – změna délky spojovacího řetězce

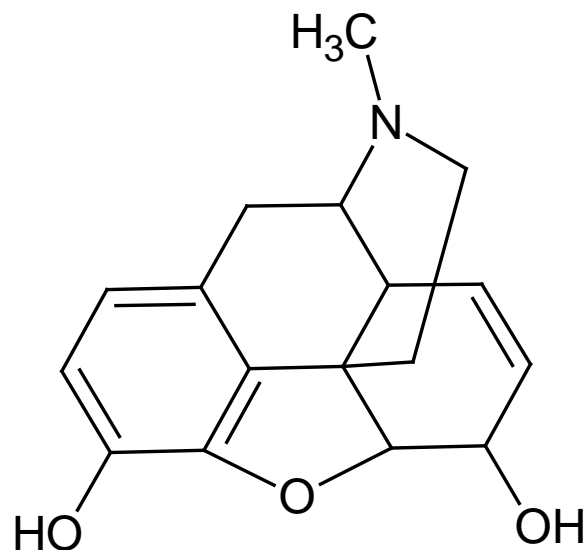
- Pro vazbu na receptor většinou nutné zachování vzdálenosti funkčních skupin => změna délky vede ke snížení až vymizení aktivity
- Může dojít k posunu účinku (dialkylaminofenothiaziny: H₁-antihistaminika → antipsychotika)

Modifikace struktury

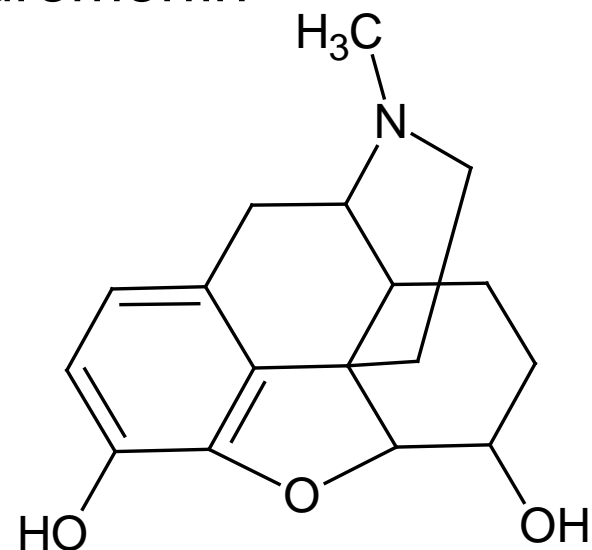
Analogie

1. Hydrogenace a dehydrogenace – přítomnost či nepřítomnost násobné vazby
 - hydrogenace – příprava polosyntetických derivátů přírodních látek (morfin a účinnější dihydromorfin)
 - dehydrogenace např. u steroidních hormonů (kortison → prednison)

morfin



dihydromorfin

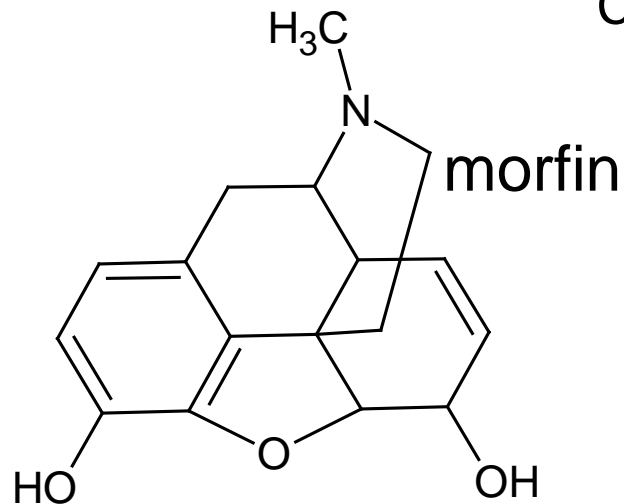
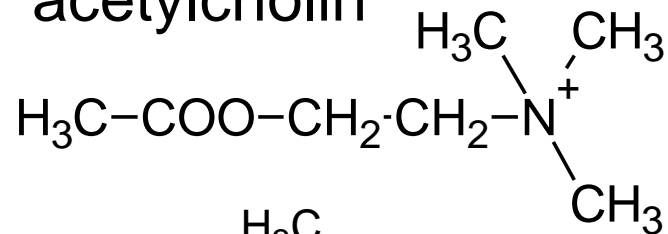


Analogie

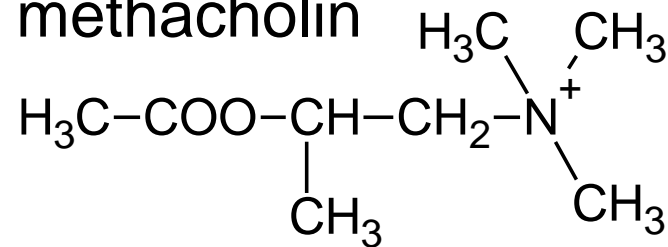
2. alkylová a. – náhrada vodíku či alkyly v molekule léčiva za jiný alkyl, cykloalkyl či alkoxyskupinu (sterické stínění snadno štěpitelné vazby, např. esterové – acetylcholin) a radikálová a. (náhrada arylem)

– snížení i zvýšení účinku, popř. inverze (antagonista)

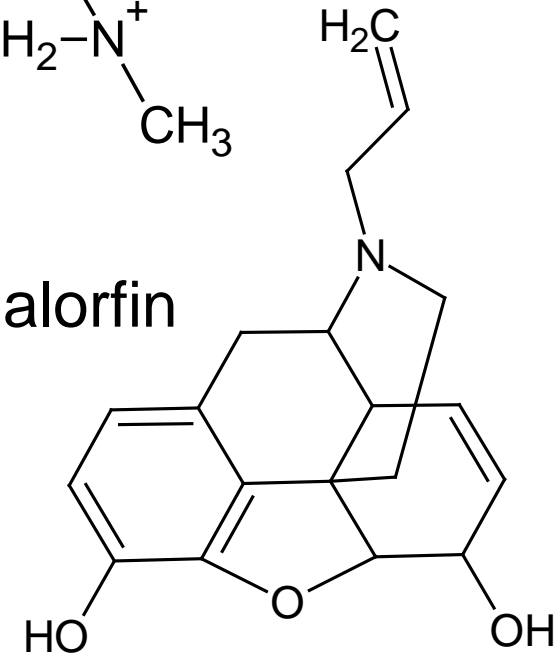
acetylcholin



methacholin

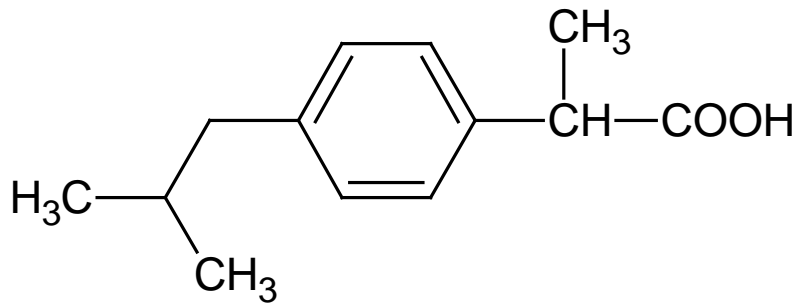


nalorfin

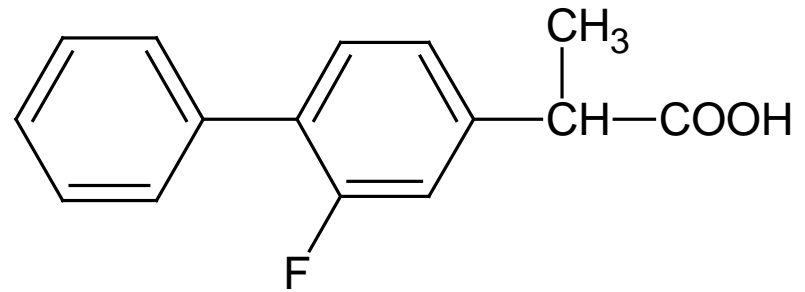


Analogie

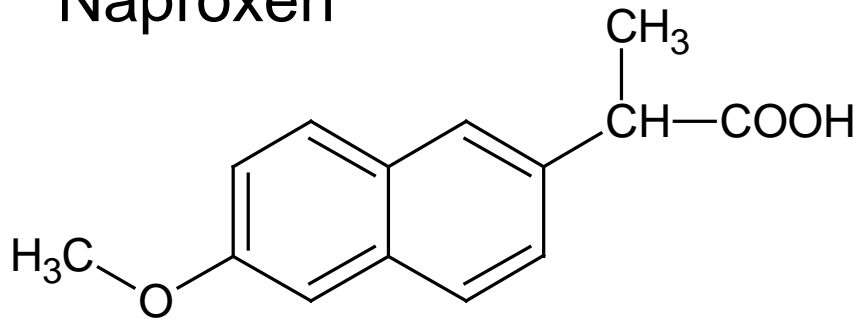
Ibuprofen



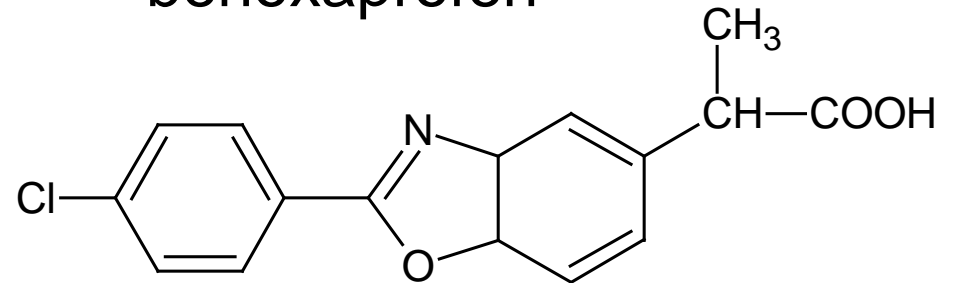
flurbiprofen



Naproxen



benoxaprofen

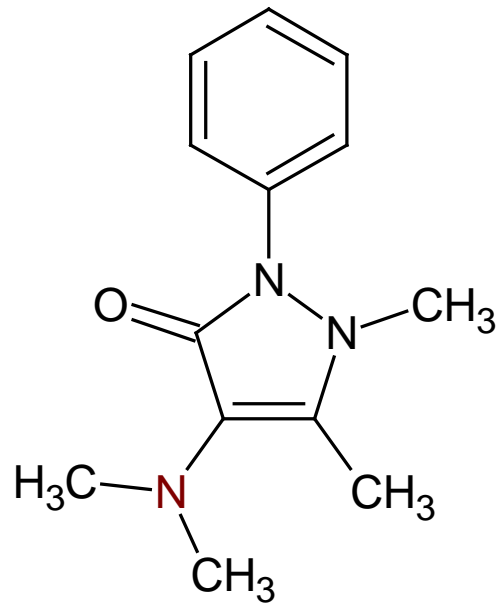


Analogie

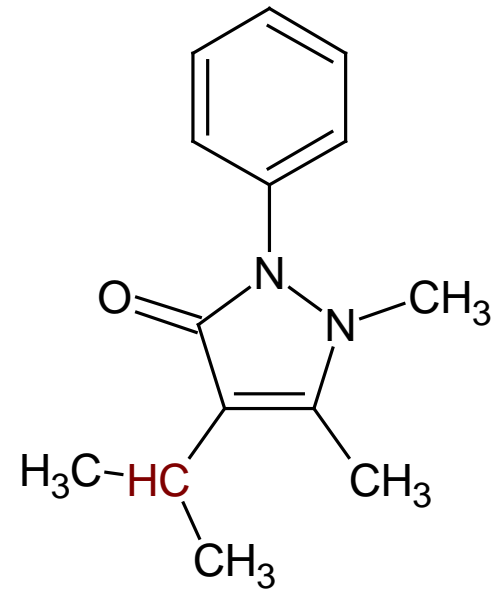
3. Izosterie – kvalitativně různé atomy či atomová seskupení při zachování stejného počtu elektronů ve valenční sféře
- **Izostery 1. řádu** – přiřazováním atomu H (např. $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$) = stejnovazná seskupení s prvky patřícími do různých skupin, ale jedné řady periodického systému
 - **Izostery 2. řádu** – stejnovazné atomy prvků téže skupiny, ale z různých řad ($-\text{O}-$, $-\text{S}-$; $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$)
 - izosterie v kruzích = vzájemná záměna heterocyklů či záměna benzenového kruhu za heterocykl

Analogie

aminofenazon



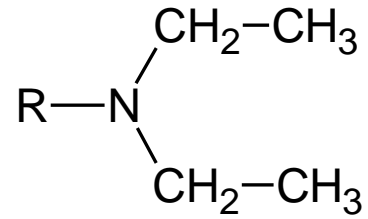
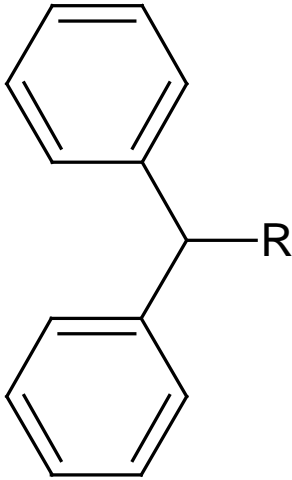
propyfenazon



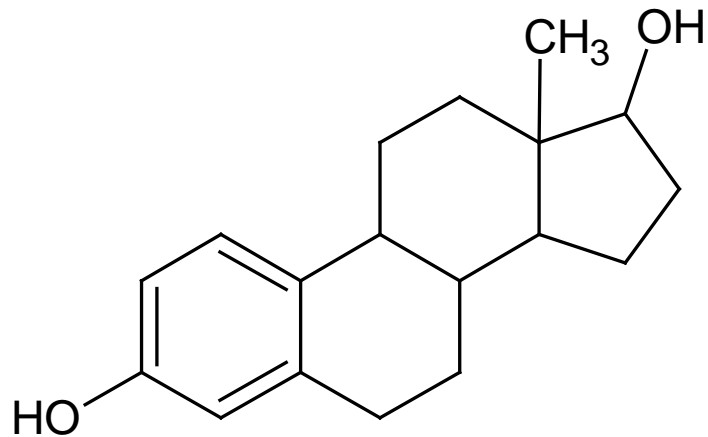
Analogie

4. Analogie funkčních skupin – často esterová za méně snadno štěpitelnou amidovou, ketonickou, etherovou, ... (lokální anestetika)
 - ketonická za sekundární alkoholickou (kortison → hydrokortison), karboxylová za sulfonovou, převrácené estery a amidy ($R-COO-$, $R-OCO-$; $R-CONH-$, $R-NHCO-$)
5. A. kruhů – a. cyklická (více kruhů), a. otevřená (méně kruhů), v postranním řetězci přemostěním
6. Modely – zjednodušování struktury přírodních látek (analgetika odvoz. od morfinu, atropin a jeho analoga)
7. Zdvojení molekul – zvýšení lipofility, vznik prekurzorů (sultamicilin – ampicilin + sulbaktam)

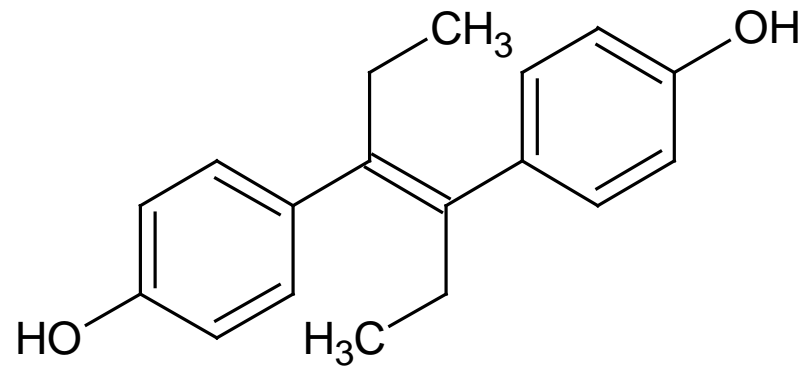
Analogie - cyklická



estradiol

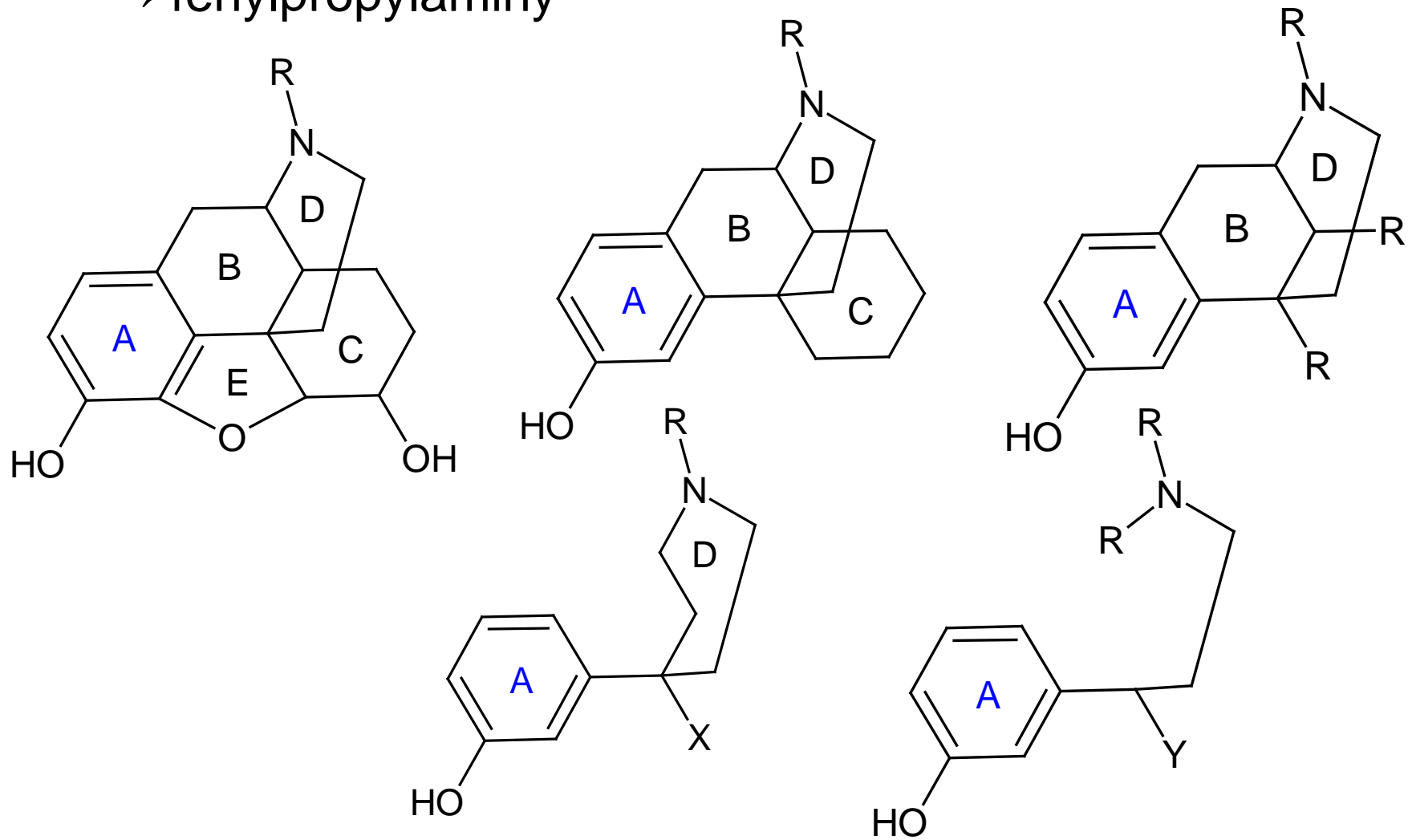


diethylstilbestrol



Analogie - modely

Morfiny → morfinany → benzomorfaný → fenylpiperidiny
→ fenylpropylaminy

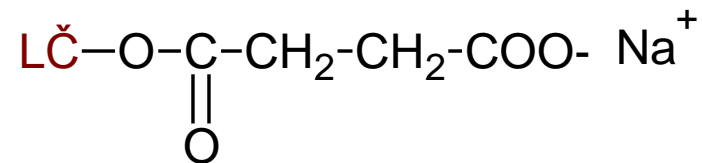


Modifikace struktury

Prekurzory léčiv (prodrugs)

- In vitro neúčinné, biologickou aktivitu získá až po biotransformaci v organismu (enzymaticky)
 - Cílem je potlačení či odstranění nevhodných vlastností
 - Transportní forma léčiv
 - Mezi složkami vazba kovalentní, snadná hydrolýza (esterová, amidová sk., azoskupina – prontosil)
1. Prekurzory se zvýšenou rozpustností ve vodě – parenterální aplikace (steroidy, vitaminy, atb.)
– často soli poloesterů dikarboxylových kyselin

hemisukcinát sodný



Prekurzory léčiv (prodrugs)

2. P. se zlepšeným vstřebáváním – k prostupu přes biologické bariéry nutná vyšší lipofilita (esterifikace)
3. P. se specifičtější distribucí – nahromadění léčiva v určitém orgánu (důl. např. u cytostatik)
 - rozdíly v enzymovém vybavení tkání
 - vstup přes hematoencefalickou bariéru (levodopa)
4. P. se sníženou toxicitou – blokování dráždivých skupin (prim. aminoskupina, aldehyd, fenol – estery, glykosidy)
5. P. s protrahovaným účinkem – lipofilní, ve vodě špatně rozpustné deriváty, i.m. podání v olejových roztocích
 - estery s delšími karbox. kys. (propionová a vyšší, špatně rozpustné soli s org. bazemi, komplexy insulínu)

Fyzikálně-chemické vlastnosti

Rozpustnost

- Nutné alespoň částečné zachování rozpustnosti ve vodě – na místo účinku transport vodní cestou (krev)
- Vysoká rozpustnost ve vodě – rychlé vstřebávání, ale i rychlá eliminace (krátkodobý účinek)
- Rozpustnost v tucích ovlivňuje průchod membránami a biologickými bariérami
- Příliš vysoká lipofilita – kumulace léčiva v organismu (DDT)
- Rozdělovací koeficient $P = c_L / c_V$ (v praxi $\log P$), pro bezpečná léčiva $\log P$ max. 5 (Lipinski's rule of five)

Rozpustnost

Zvýšení rozpustnosti ve vodě

- Nutné u léčiv podávaných ve formě vodných roztoků (injekce, oční kapky apod.)
- **fyz.-chem.** – využití *solubilizérů* (l. s hydrofobním i hydrofilním charakterem – benzoan sodný, salicylan sodný, ethylendiamin) – tvorba rozp. komplexů s léčivem
 - *tenzidy* – koloidní micely kolem nerozp. léčiva (vhodné neionogenní – př. polysorbáty = tweeny)
- **chem. obměna struktury** – převedení na vhodnou *sůl* (snadnost krystalizace, toxicita,...) – snadnější technologické zpracování (soli pevnější, stálejší než volná léčiva)

Rozpustnost

Tvorba solí

- Řada léčiv - karboxylové kyseliny, slabě kyselé, ve vodě málo rozpustné → snadná tvorba solí, převážně sodných (nemá vlastní biologický účinek), draselných, vápenatých - I. s laktam-laktimovou a oxo-enolovou tautomerií, dostatečně silné N-kyseliny (sulfonamidy)
- Léčiva bazické povahy - ve vodě prakticky nerozpustné
 - silné baze – soli s anorg. kys. (převážně HCl, sírová, dusičná, fosforečná), u vícesytných použití kys. solí
 - slabé baze – slabší org. kys. (vinná, maleinová, jablečná, citronová, methansulfonová – mesylaty)

Rozpustnost

Zavedení hydrofilních skupin

- Chemický charakter neumožňuje tvorbu solí
- Zavedení skupin –OH, –COOH, terc. aminoskupina,...
- Může dojít ke snížení účinnosti
- Tvorba hydrofilních prekurzorů

Snížení rozpustnosti ve vodě

- zpomalit resorpci léčiva, prolongovaný účinek, hromadění v místě účinku, odstranění nepříjemné chuti
- buď příprava špatně rozp. solí nebo převedení na vhodný derivát

Rozpustnost

Zvýšení rozpustnosti v lipidech

- léčiva působící na nervovou soustavu (vysoký obsah lipidů v nervové tkáni, HEB)
- prolongovaný účinek, zlepšené vstřebávání
- substituce vhodným lipofilním substituentem (skupina alkylová, alkoxylová, trifluor(chlor)methylová, halogeny)
- dočasné blokování hydrofilních skupin (esterifikace, etherifikace – prekurzory)

Fyzikálně-chemické vlastnosti

Zásaditost a kyselost

- Důležitá hodnota pK_a – kyseliny: pK_a nízké => silná kys.,
 pK_a vysoké => slabá, u bazí naopak
- Většina léčiv pK_a v rozmezí 2,0 – 10,8
- Je-li $pK_a = pH$ prostředí, pak je látka z 50% disociována
 $pK_a = pH + \log c_n/c_d$ pro kys.
 $pK_a = pH + \log c_d/c_n$ pro zás.
- Při konstantním pH biologického prostředí (žaludek, tenké střevo), je stupeň disociace léčiva závislý na pK_a
- Přes biologické membrány difunduje léčivo pouze v neionizované formě, která je liposolubilní (prostá difuze)

Zásaditost a kyselost

Je-li pH na obou stranách membrány rozdílné, je ionizace na obou stranách odlišná, ale koncentrace neionizované látky musí být v rovnovážném stavu na obou stranách stejná => celková koncentrace je vyšší na straně ionizace

- Zásaditá léčiva se hromadí v kyselém prostředí (jsou zde více ionizována, nemohou tolik procházet membránou)
- Kyselá léčiva se hromadí na straně zásadité
- Kyseliny se dobře vstřebávají z žaludku, baze z tenkého střeva
- Silné kyseliny a silné baze se ze zažívacího ústrojí vstřebávají špatně

Adsorpce na rozhraní fází

- Děj, kdy se na rozhraní fází hromadí látka ve vyšší koncentraci než uvnitř fáze (pozitivní adsorpce)
 - Druhy: povrchová a. (rozhraní plyn-kapalina)
interfaciální aktivita (kapalina-kapalina)
vlastní adsorpce (kapalina-pevná látka)
 - V organismu především interfaciální aktivita a vlastní adsorpce
- = 1. stadium vstřebávání, ovlivňuje rychlost nástupu a intenzitu účinku