

**ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРОЛЕКАРСТВ НА ПРИМЕРАХ УСПЕШНЫХ
СТРАТЕГИЙ ПОВЫШЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ БИОДОСТУПНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Орлова А.Б., Иванов И.М., Никифоров А.С., Колесников А.М.

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, г. Санкт-
Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4,
e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Резюме. В обзоре рассмотрены подходы к повышению пероральной биодоступности физиологически активных веществ (ФАВ) за счет их химической модификации, направленной на оптимизацию физико-химических и фармакологических свойств. Для плохорастворимых веществ на примере тедизолида фосфата и изавуконазона сульфата рассмотрен подход присоединения полярных функциональных групп. Модификация, направленная на улучшение пассивной проницаемости, реализована при создании пролекарств осельтамивира карбоксилата и дабигатрана этексилата. Перенос полярных экзогенных молекул путем облегченной диффузии продемонстрирован при разработке валацикловира и валганцикловира. Стратегия модификации молекулы для ее защиты от пресистемного метаболизма применена при разработке бамбутирола - пролекарственного средства тербуталина.

Ключевые слова: пролекарства, пероральная биодоступность, химическая модификация.

**APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF PRODRUGS ON EXAMPLES OF
SUCCESSFUL STRATEGIES FOR INCREASING ORAL BIOAVAILABILITY OF
DRUGS**

(LITERATURE REVIEW)

Orlova A.B., Ivanov I.M., Nikiforov A.S., Kolesnikov A.M.

*FSBI «State Research Testing Institute of Military Medicine» of the Ministry of Defense of the
Russian Federation, 195043, Saint-Petersburg, Russia*

Summary. The review considers approaches to increasing the oral bioavailability of physiologically active substances (PAS) through their chemical modification aimed at optimizing the physicochemical and pharmacological properties. For poorly soluble substances, using the example of tedizolid phosphate and isavuconazonium sulfate, the approach of adding polar functional groups is considered. A modification aimed at improving passive permeability was implemented when creating prodrugs of oseltamivir carboxylate and dabigatran etexilate. The transfer of polar exogenous molecules by facilitated diffusion has been demonstrated in the development of valaciclovir and valganciclovir. The strategy of modifying the molecule to protect it from first pass metabolism was applied in the development of bambutirol, a prodrug of terbutaline.

Keywords: prodrugs, oral bioavailability, chemical modification

Введение.

Развитие современной биоинформатики значительно расширило возможности поиска новых лекарственных средств (ЛС), при этом важными этапами создания новых активных молекул считается не только подбор высокоселективной пары рецептор-лиганд, но и направленное изменение физико-химических характеристик ФАВ, достигаемое путем направленного изменения исходной молекулы. Концепция химической модификации активной молекулы подразумевает создание пролекарства с оптимизированными фармакокинетическими свойствами, которое в результате биотрансформации превращается в активное соединение [1]. Преобразование модифицированного соединения в организме осуществляется путём химического и/или ферментативного процессов, приводящих, например, к внутримолекулярным или окислительным реакциям [2].

Применение данного подхода, в первую очередь, связано с оптимизацией таких свойств активной молекулы, как абсорбция при пероральном приеме, специфичность к мишени, химическая стабильность, токсичность, подверженность пресистемному метаболизму, удержание в плазме и экскреция. Создание пролекарства основано на понимании процессов и реализуется за счет подбора функциональных групп, присоединение которых способствует изменению физико-химических характеристик и, как следствие, оптимизации фармакокинетических свойств ЛС.

Среди направлений в создании пролекарств одним из важнейших рассматривают улучшение пероральной биодоступности исследуемых соединений. Прежде всего это достигается путем улучшения абсорбции, снижения пресистемного метаболизма и улучшения растворимости молекулы. Представляется целесообразным рассмотреть успешные стратегии в создании пролекарств, реализованные при разработке ряда коммерчески доступных ЛС.

Цель исследования. Провести анализ эффективных способов повышения пероральной биодоступности ФАВ с использованием методов химической модификации лекарственных средств.

Материалы и методы. В исследовании выполнен обзор данных литературы, посвященных химической модификации активных молекул с целью улучшения их: растворимости, пассивной проницаемости, облегченной диффузии в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а также снижение их пресистемного метаболизма.

Результаты и их обсуждение.*Модификация плохорастворимых ФАВ*

При пероральном применении плохорастворимые в воде препараты, как правило, обладают низкой и вариабельной биодоступностью. Повышение растворимости таких

соединений преимущественно достигают присоединением к активной молекуле ионизированных или полярных функциональных групп, а также введением в структуру групп, нарушающих кристаллическую упаковку молекул [3].

Среди этих подходов введение ионизированной группы, наиболее эффективно способствует растворению вещества в просвете кишечника с последующим отсоединением защитной группы от ФАВ вблизи места абсорбции. При этом пролекарство в неизменном виде, благодаря своим физико-химическим свойствам, не абсорбируется и, как следствие, не проникает в системный кровоток, что исключает возможные побочные эффекты модифицированного соединения. Примером такой модификации служат фосфатные пролекарства с высокой химической стабильностью и способностью к быстрой биотрансформации мембраносвязанной щелочной фосфатазой на щеточной каемке кишечника с последующим высвобождением и абсорбцией активного вещества. Прототипом фосфатных пролекарств для перорального введения служит фосампренавир, который является фосфатным моноэфиром ампренавира [4]. Исходное соединение обладает плохой растворимостью (приблизительно 0,04 мг/мл при 25 °C), что затрудняет его применение и требует рецептурирования с солюбилизующей композицией в желатиновых капсулах. При этом кальциевая соль фосампренавира имеет примерно в десять раз более высокую растворимость в воде, что позволило разработать препарат в виде таблеток для приема внутрь с более высокой нагрузкой лекарственного средства. Также к группе пролекарственных препаратов с использованием модификации на основе фосфатных эфиров относятся: эстрамустина фосфат, флударабина фосфат, преднизолон натрия фосфат и тедизолида фосфат (рисунок 1).

В качестве другого примера модификации плохорастворимого препарата следует указать разрешенный для применения в клинической практике сульфат изавуконазона (рисунок 1). В пролекарственной форме к изавуконазолу через эфирный фрагмент присоединен аминокарбоксил (N-(3-ацетоксипропил)-N- метиламинокарбоксиметил) в виде триазоловой соли [5]. Сульфат изавуконазона обладает отличной растворимостью в воде благодаря положительно заряженному триазольному кольцу и саркозиновому элементу присоединяемой группы, а пероральная биодоступность препарата составляет 98% [6]. Первоначальный замысел получения пролекарства был направлен на получение формы изавуконазола для парентерального введения, однако улучшенные фармацевтические свойства соединения позволили применять его как парентерально, так и перорально. После введения изавуконазоний быстро гидролизуются эстеразами до активной формы изавуконазола.

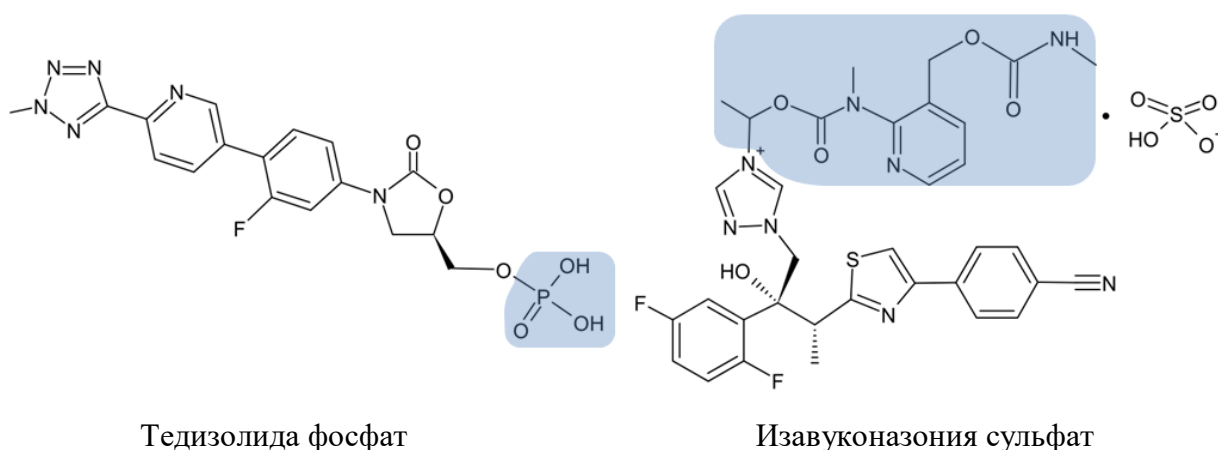


Рисунок 1. Структуры тедизолида фосфата и изавуконазония сульфата с выделенным фрагментом модификации

К другим модификациям, применяемым для увеличения растворимости ФАВ, можно отнести получение сложных эфиров аминокислот и присоединение полиэтиленгликоля (ПЭГ). Последний подход также способствует устойчивости получаемого конъюгата к действию ферментов и адресной доставке ЛС. Приведённые примеры основных стратегий модификации плохорастворимых препаратов обеспечивают увеличение их пероральной биодоступности в случае, если растворимость является единственным фактором, ограничивающим абсорбцию. В ряде работ показано, что физико-химические свойства пролекарственных средств и особенности высвобождения активного начала могут определять снижение биодоступности, что указывает на необходимость индивидуального подхода к химической модификации конкретного соединения.

Улучшение пассивной проницаемости ФАВ

Плохая проницаемость через биологические мембраны чаще всего характерна для полярных и заряженных молекул, что становится одной из причин их низкой пероральной биодоступности. Самым простым и распространённым подходом к созданию пролекарственных форм таких соединений считается увеличение липофильности молекулы, а также маскировка функциональных групп, ионизируемых при pH ЖКТ. Желаемый результат достигается путём присоединения короткоцепочечных углеводородных групп к гидрофильным участкам активной молекулы, например, к гидроксильным, карбоксильным, фосфатным или аминогруппам [7]. Применение небольших углеводородных групп обусловлено тем, что увеличение размера препарата приводит к уменьшению скорости его диффузии через мембраны, поэтому при подборе модификации следует минимизировать общий размер молекулы. Полученные липофильные пролекарственные средства достаточно быстро гидролизуются в организме эстеразами или пептидазами с образованием активной молекулы.

Показательным примером применения данной стратегии является осельтамивир - пролекарство осельтамивира карбоксилата, имеющего низкую пероральную биодоступность (<5%), в то время как его более липофильная модификация легко абсорбируется после перорального приема (биодоступность 80%) [8]. Осельтамивир всасывается в ЖКТ, после чего метаболизируется в печени в свою активную форму. Также к пролекарствам на основе этилового эфира в том числе относятся сакубитрил и телотристан этипрат (рисунок 2).

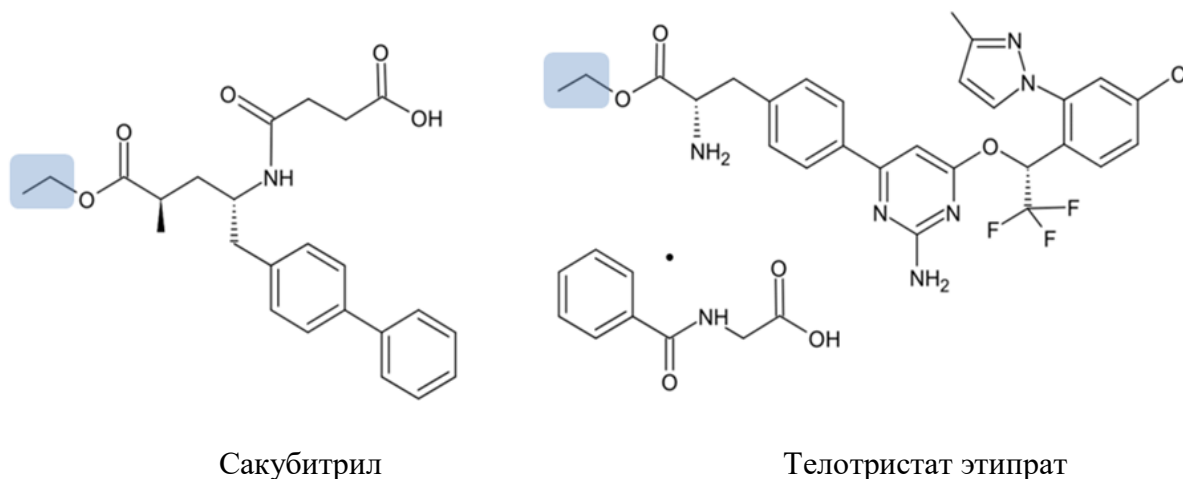


Рисунок 2. Структуры сакубитрила и телотристана этипрата с выделенным фрагментом модификации

Стоит отметить возможность присоединения углеводородных фрагментов сразу к нескольким функциональным группам активной молекулы. Например, ограниченная пероральная биодоступность дабигатрана обусловлена его гидрофильной и цвиттер-ионной природой. Модифицированная форма препарата, дабигатрана этексилат, представляет собой двойное пролекарство, в котором карбоновая кислота дериватизируется до этилового эфира, а N-гексилоксикарбонильный фрагмент присоединяется к амидину для маскировки ионогенных групп [9]. Следовательно, для образования активного метаболита в организме осуществляется: расщепление N-гексилоксикарбонила кишечной карбоксилэстеразой 2 (CES2) до амидинсодержащего промежуточного этилового эфира с последующим удалением этильной группы карбоксилэстеразой 1 (CES1) в печени [10].

Пролекарственные средства, разработанные на основе нуклеозидов, решают сразу несколько проблем, ограничивающих их применение в качестве противоопухолевых препаратов: введение в структуру монофосфорильных фрагментов для преодоления лимитирующей стадии активации, а также добавление липофильного фрагмента, улучшающего абсорбцию препарата. Таким образом, эти соединения способны эффективно проникать через биологические мембраны с последующим отщеплением липофильной части и высвобождением монофосфорилированной формы, которая подвергается внутриклеточному превращению с образованием активных нуклеозиддифосфатов или

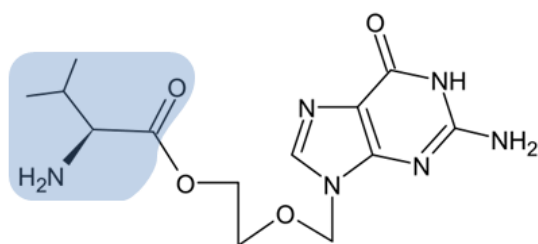
трифосфатов [11]. Примерами таких препаратов являются адефовир дипивоксил и тенофовир дизопроксил.

Таким образом, улучшение пассивной проницаемости полярных и заряженных молекул ФАВ, как правило, осуществляется добавлением липофильного фрагмента к одной или нескольким функциональным группам активного соединения. При этом важным условием такой модификации является своевременное снятие защитной группы, которое должно осуществляться после успешной абсорбции препарата и до момента взаимодействия молекулы с мишенью.

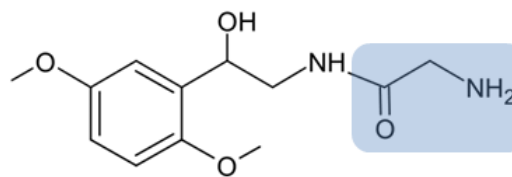
Облегченная диффузия пролекарственных средств

Перенос транспортными белками полярных эндогенных соединений через мембраны используют в качестве стратегии для увеличения пероральной биодоступности пролекарственных средств. Включение полярной экзогенной молекулы в транспортную систему может быть достигнуто путем придания ей структурного сходства с эндогенным субстратом, что значительно улучшает абсорбцию препарата, несмотря на его физико-химические свойства. Например, увеличение биодоступности небольших молекул пептидной природы объясняется их переносом белком PerT1 (SLC15A1), который локализуется преимущественно в щеточной каемке слизистой оболочки кишечника и распознает ди- и трипептиды [12], что используют в дизайне пролекарств, содержащих аминокислотные остатки. В качестве примера можно привести валацикловир (рисунок 3) и валганцикловир, представляющие собой сложные эфиры L-валиновой аминокислоты ацикловира и ганцикловира. Пероральная биодоступность модифицированного ацикловира повысилась с 10-20 до 55% [13], а ганцикловира с 6-8 до 60% [14]. Транспорт пролекарств происходит в основном за счет белка PerT1 и, в меньшей степени, с помощью других переносчиков (например, SLC6A14), с последующим гидролизом и преобразованием в их активные фосфорилированные формы.

Мидодрин (рисунок 3) представляет собой пролекарственную форму дезглимидодрина, в котором глицин присоединен через амидную связь. Облегченная диффузия этого препарата происходит в основном при помощи белка PerT1, что приводит к увеличению пероральной биодоступности соединения с 50 до 93% [15].



Валацикловир



Мидодрин

Рисунок 3. Структуры ваикловира и мидодрина с выделенным фрагментом модификации

Таким образом, облегченная диффузия, осуществляемая транспортными белками, является перспективной стратегией доставки соединений, физико-химические характеристики которых препятствуют их абсорбции путем пассивной диффузии. Как и в предыдущих стратегиях, данный подход к моделированию базируется на сохранении биологической активности соединения с учетом вносимых модификаций или введением удаляемой защитной группы, что в свою очередь осуществляется с учетом нацеливания на конкретный белок-переносчик.

Повышение метаболической стабильности пролекарственных средств

Пресистемный метаболизм ФАВ приводит к инаktivации препарата до его попадания в системный кровоток и, как следствие, к снижению пероральной биодоступности. В этом случае задачей разработки пролекарства становится подбор модификации для защиты фармакологически важных функциональных групп активной молекулы от метаболических превращений в кишечнике и печени. Подход, заключающийся в создании неактивного соединения, которое активируется в ходе метаболизма реализован при разработке бамбутирола (рисунок 4), пролекарственного средства тербуталина, в котором метаболически восприимчивый диоксифенильный фрагмент защищен диметилкарбаматными группами, предотвращающими биотрансформацию активного соединения в кишечнике и печени [16]. После перорального применения бамбутерола, происходит его преобразование в монокарбамат с последующим образованием тербуталина при воздействии неспецифической бутирилхолинэстеразы [17].

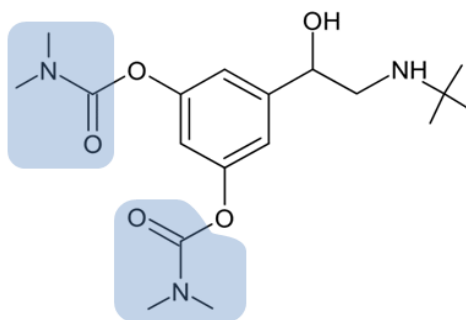


Рисунок 4. Структура бамбутерола с выделенным фрагментом модификации

Среди факторов, затрудняющих создание таких пролекарственных средств, отмечают межвидовые различия в активности ферментов человека и животных, как биоактивирующих, так и разрушающих исходную структуру, которые ограничивают использование скрининговых моделей изучения биологической активности, а также трудности в ферментативном удалении защитной группы у модифицированного соединения с

последующим немедленным метаболизмом активной молекулы, осуществляемым еще до ее попадания в системный кровоток. Одним из возможных путей решения последней проблемы является создание пролекарств, активация которых посредством отщепления защитных групп происходит после попадания в плазму крови.

Заключение.

Описанные примеры демонстрируют возможность создания пролекарственных средств на основе метода химической модификации молекул, обладающих высокой пероральной биодоступностью. Относительная простота и эффективность применения данного подхода в отличие от многокомпонентных систем доставки, делают его широко востребовавшимся в фармацевтике. Среди недостатков подхода можно отметить многостадийный процесс биотрансформации пролекарства в активное начало, который при неполном деблокировании временных защитных групп молекулы определяет снижение биодоступности препарата. Вариабельность активности ферментов, активирующих модифицированные соединения из-за генетического полиморфизма, возрастных особенностей или взаимодействия с другими лекарственными средствами, также может приводить к ухудшению клинической эффективности пролекарств. Кроме того, межвидовые различия в ферментных системах требуют учета на этапе их доклинических исследований. Тем не менее, повышение пероральной биодоступности активных молекул путем разработки пролекарственных форм остается менее ресурсоёмким подходом в сравнении с поиском новых ФАВ с оптимальными физико-химическими характеристиками.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Rautio J. Prodrugs and Targeted Delivery. Life. 2011; 1: 5.
2. Stella V., Borchardt R., Hageman M. et al. (ed.). Prodrugs: challenges and rewards. – Springer Science & Business Media, 2007.
3. Stella V.J., Nti-Addae K.W. Prodrug strategies to overcome poor water solubility. Advanced drug delivery reviews. 2007; 59 (7): 677-694.
4. Sorbera L.A., Martin L., Castaner J. et al. Fosamprenavir. Anti-HIV HIV protease inhibitor. Drugs of the Future. 2001; 26 (3): 224-231.
5. Walker R.C., Zeuli J.D., Temesgen Z. Isavuconazonium sulfate for the treatment of fungal infection. Drugs Today (Barc). 2016; 52 (1): 7-16.
6. Schmitt-Hoffmann A., Roos B., Heep M. et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its

- prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006; 50 (1): 279-285.
7. Maag H. Overcoming poor permeability—the role of prodrugs for oral drug delivery. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2012; 9 (2): 121-130.
8. McClellan K., Perry C.M. Oseltamivir. *Drugs*. 2001; 61 (2): 263-283.
9. van Ryn J., Goss A., Huel N. et al. The discovery of dabigatran etexilate. *Frontiers in pharmacology*. 2013; 4: 12.
10. Laizure S.C., Parker R.B., Herring V.L. et al. Identification of carboxylesterase-dependent dabigatran etexilate hydrolysis. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014; 42 (2): 201-206.
11. Thornton P.J., Kadri H., Miccoli A. et al. Nucleoside phosphate and phosphonate prodrug clinical candidates: Miniperspective. *Journal of medicinal chemistry*. 2016; 59 (23): 10400-10410.
12. Brandsch M. Drug transport via the intestinal peptide transporter PepT1. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013; 13 (6): 881-887.
13. Soul-Lawton J., Seaber E., On N. et al. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995; 39 (12): 2759-2764.
14. Anderson R.D., Griffy K.G., Jung D. et al. Ganciclovir absolute bioavailability and steady-state pharmacokinetics after oral administration of two 3000-mg/d dosing regimens in human immunodeficiency virus—and cytomegalovirus-seropositive patients. *Clinical therapeutics*. 1995; 17 (3): 425-432.
15. Tsuda M., Terada T., Irie M. et al. Transport characteristics of a novel peptide transporter 1 substrate, antihypertensive drug midodrine, and its amino acid derivatives. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 318 (1): 455-460.
16. Tunek A., Svensson L.A. Bambuterol, a carbamate ester prodrug of terbutaline, as inhibitor of cholinesterases in human blood. *Drug metabolism and disposition*. 1988; 16 (5): 759-764.
17. Sitar D.S. Clinical pharmacokinetics of bambuterol. *Clinical pharmacokinetics*. 1996; 31 (4): 246-256.