

Tin Takač¹, Milena Jadrijević-Mladar Takač², Tomislav Jednačak¹

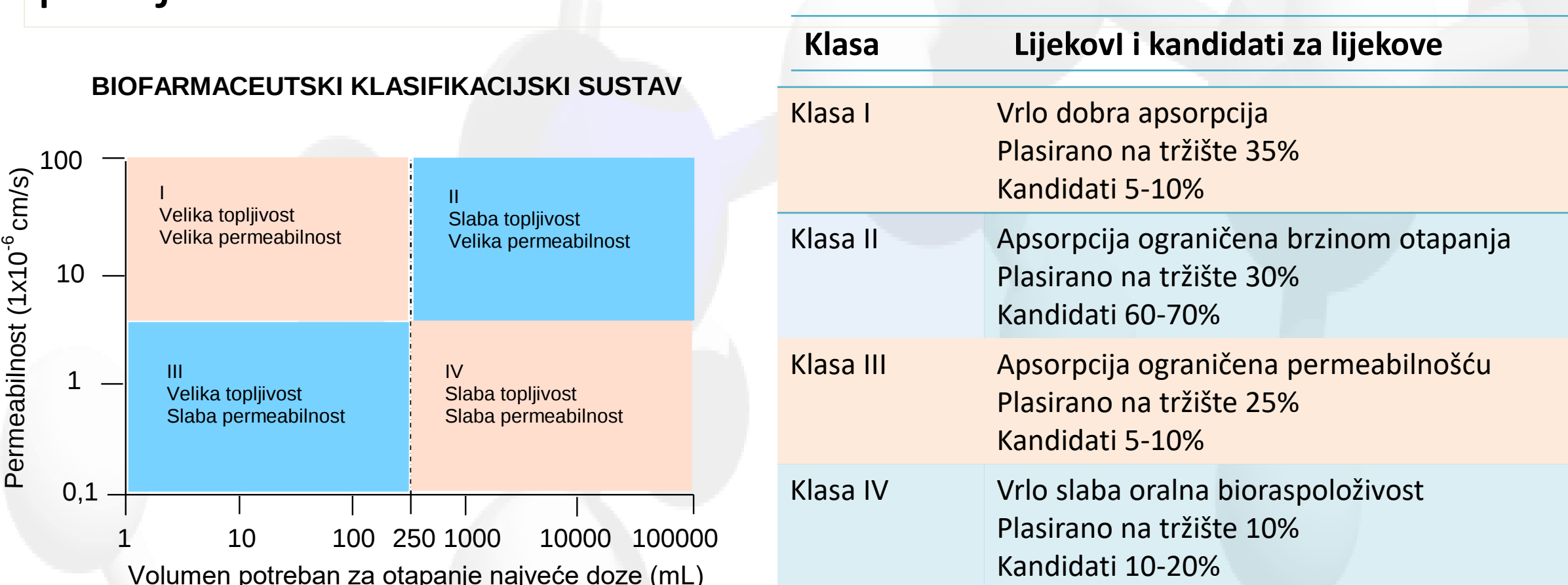
¹Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Hrvatska

² Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, A. Kovačića 1, 10000, Zagreb, Hrvatska

UVOD

Ključne riječi: azalidi, azitromicin, *in silico*, oralna bioraspoloživost, BCS

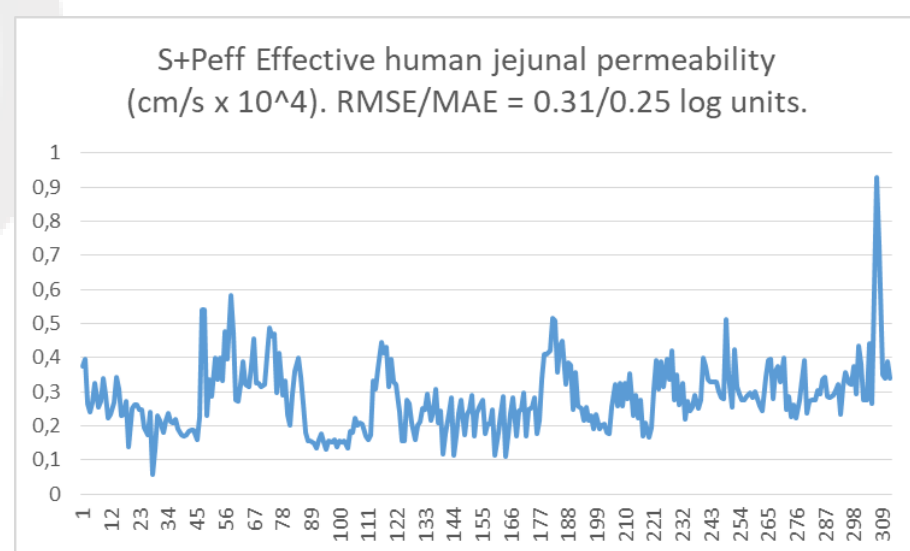
Tijekom rane faze otkrića i razvoja novih lijekova istraživači se uglavnom usredotočuju na djelotvornost novih kemijskih entiteta (*New Chemical Entities*, NCE), a razmatranja topljivosti/bioraspoloživosti često zanemaruju. Biofarmaceutski klasifikacijski sustav (*Biopharmaceutics Classification System*, BCS) je napredni alat koristan u otkriću i ranom razvoju novih lijekova, a koji se koristi za klasifikaciju ljekovitih tvari prema otapanju, crijevnoj propusnosti (permeabilnosti) i topljivosti u vodi. [1]. Teorijski pristup za usporedbu *in vitro* otapanja lijeka s *in vivo* bioraspoloživosti prvi su proveli Amidon i sur. 1995. [2] Sustav BCS razlikuje četiri klase: I. spojevi velike topljivosti i velike permeabilnosti koji se vrlo dobro apsorbiraju, II. spojevi slabe topljivosti i velike permeabilnosti čija je apsorpcija ograničena brzinom otapanja, III. spojevi velike topljivosti i slabe permeabilnosti čija je apsorpcija ograničena permeabilnošću i IV. spojevi slabe topljivosti i slabe permeabilnosti čija je oralna bioraspoloživost vrlo mala (Slika 1). Većina NCE nalaze se BCS Klasa II. i IV. [3] Cilj ovog istraživanja bio je pronaći učinkoviti azalid veće oralne biorasoloživosti od azitromicina (37%) primjenom analize BCS.



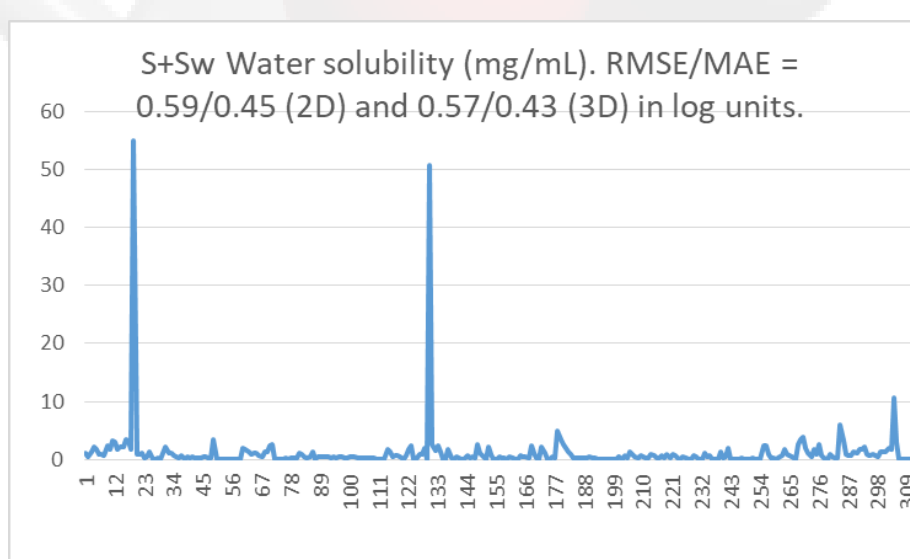
Slika 1. Biofarmaceutski klasifikacijski sustav (lijevo) [2] i postototci molekula plasiranih na tržištu i lijekova kandidata po BCS klasama, prilagođeno prema [3]

REZULTATI I RASPRAVA

Rezultati analize BCS na temelju *in silico* humane efektivne permeabilnosti ($S+P_{\text{eff}}$, Slika 3) i topljivosti u vodi ($S+S_w$, Slika 4) ukazuju da se analizirani azalidi uglavnom nalaze u klasama III i IV zavisno o dozi: u dozi od 5 mg 91,61% azalida nalazi se u klasi III, a tek 7.09% u klasi IV, u dozi od 50 mg se 69,03% azalida nalazi u klasi III, a 29,68% u klasi IV, dok je u dozi od 500 mg 8,71% azalida u klasi III, 90,00% u klasi IV (Slika 5 i Slika 7), a manje od 1% ispitivanih azalida u klasama I i II (Slika 6).

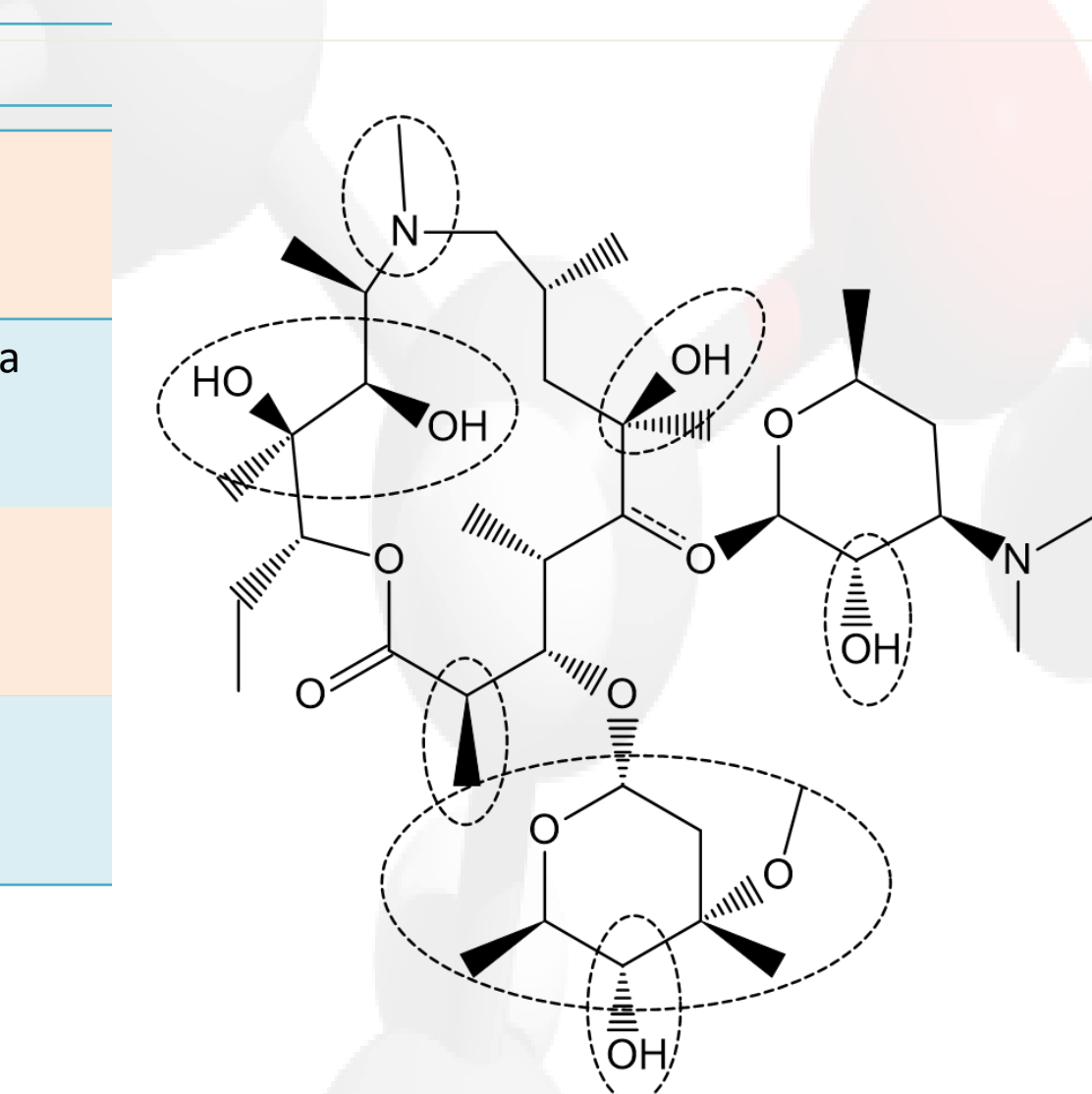


Slika 3. *In silico* efektivne permeabilnosti ($S+P_{\text{eff}}$) analiziranih azalida



Slika 4. *In silico* topljivosti u vodi ($S+S_w$) analiziranih azalida

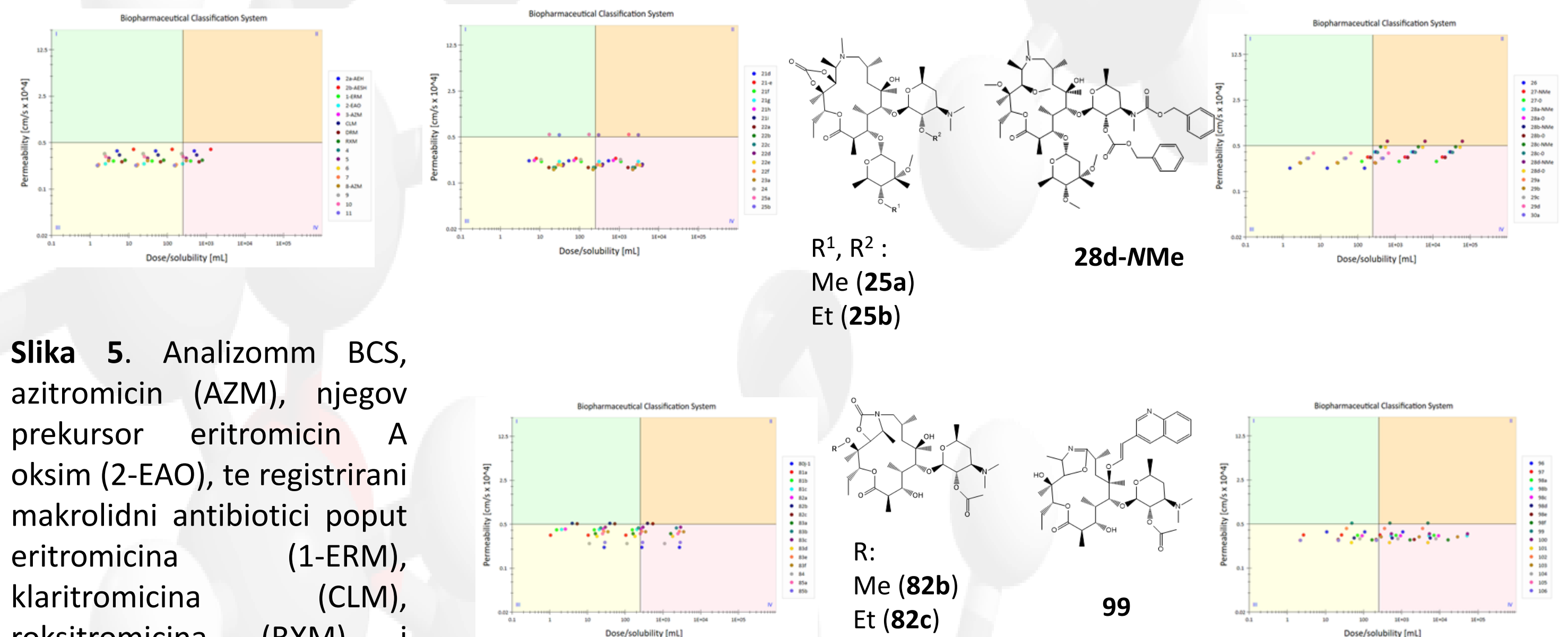
Slika 5. Analizomm BCS, azitromicin (AZM), njegov prekursor eritromicin A oksim (2-EAO), te registrirani makrolidni antibiotici poput eritromicina (1-ERM), klaritromicina (CLM), roksitromicina (RXM) i diritromicina (DRM), klasificirani su u dozama od 5 i 50 mg u BCS Klasai III, a u dozama od 500 mg u BCS Klasi IV.



Slika 2. Struktura azitromicina s najčešćim položajima supstitucije analiziranih azalida

MATERIJALI I METODE

Azalidni antibiotici ($n = 310$) [4], uključujući azitromicin (AZM) i njegove prekursore (Slika 2), analizirani su pomoću biofarmaceutskog klasifikacijskog sustava (*Biopharmaceutics Classification System*/BCS ADMET Predictor® na temelju njihovih *in silico* efektivnih permeabilnosti ($S+P_{\text{eff}}$) te topljivosti u vodi ($S+S_w$), za doze od 5, 50 i 500 mg [5].



Slika 6. Samo 1% analiziranih azalida klasificirano je prema analizi BCS u Klasu I i/ili II (25a, 25b, 28d-NMe, 82b, 82c, 99).

ZAKLJUČAK

Bioraspoloživost analiziranih azalida, u velikim dozama od 500 mg (BCS klasa IV) je vrlo slaba, a za doze od 5 mg i 50 mg je zavisna o permeabilnosti (BCS klasa III). Stoga optimiranje bioraspoloživosti ove klase antibiotika predstavlja velik izazov u daljnjim istraživanjima.

Reference

- [1] R. Samineni, J. Chimakurthy, S. Konidala, *Turk. J. Pharm. Sci.* 19 (2022) 706.
- [2] G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, J. R. Crison, *Pharm. Res.* 12 (1995) 413.
- [3] I. Nikolakakis, I. Partheniadis, *Pharmaceutics* 9 (2017) 50.
- [4] S. Mutak, *J. Antibiot.* 60 (2007) 85.
- [5] www.simulations-plus.com

Korespondencija: ttakac.chem@pmf.hr

Slika 7. Analza BCS različito supstituiranih azalida na temelju *in silico* efektivne permeabilnosti ($S+P_{\text{eff}}$) i topljivosti u vodi ($S+S_w$)