

ANALIZA AZALIDA *IN SILICO* PRIMJENOM PROŠIRENOG SUSTAVA ZA KLASIFIKACIJU KLIRENSA

IN SILICO ANALYSIS OF AZALIDES BY USING OF EXTENDED CLEARANCE CLASSIFICATION SYSTEM

Tin Takač¹, Milena Jadrijević-Mladar Takač², Tomislav Jednačak¹

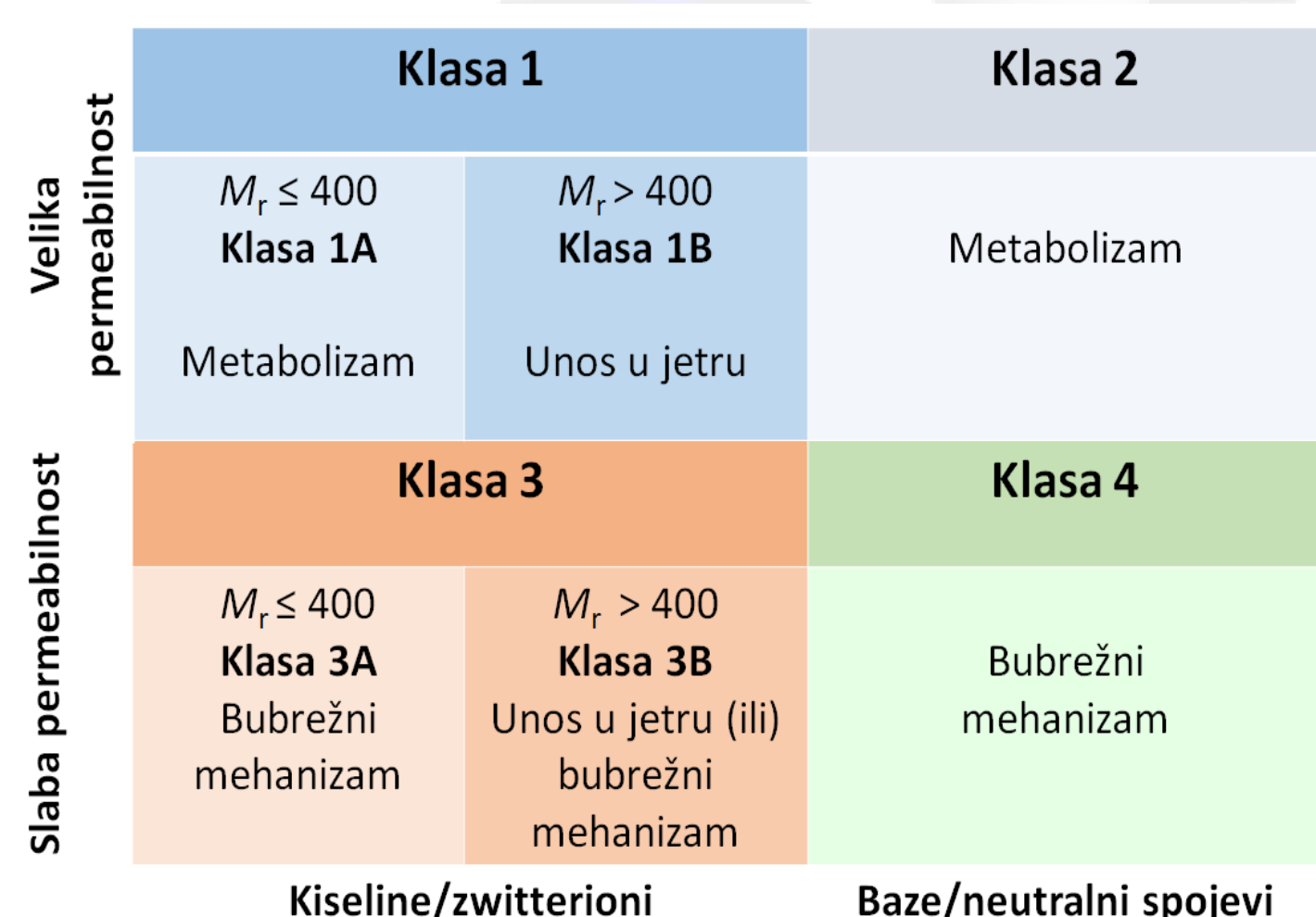
¹Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Horvatovac 102a, 10000 Zagreb, Hrvatska

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

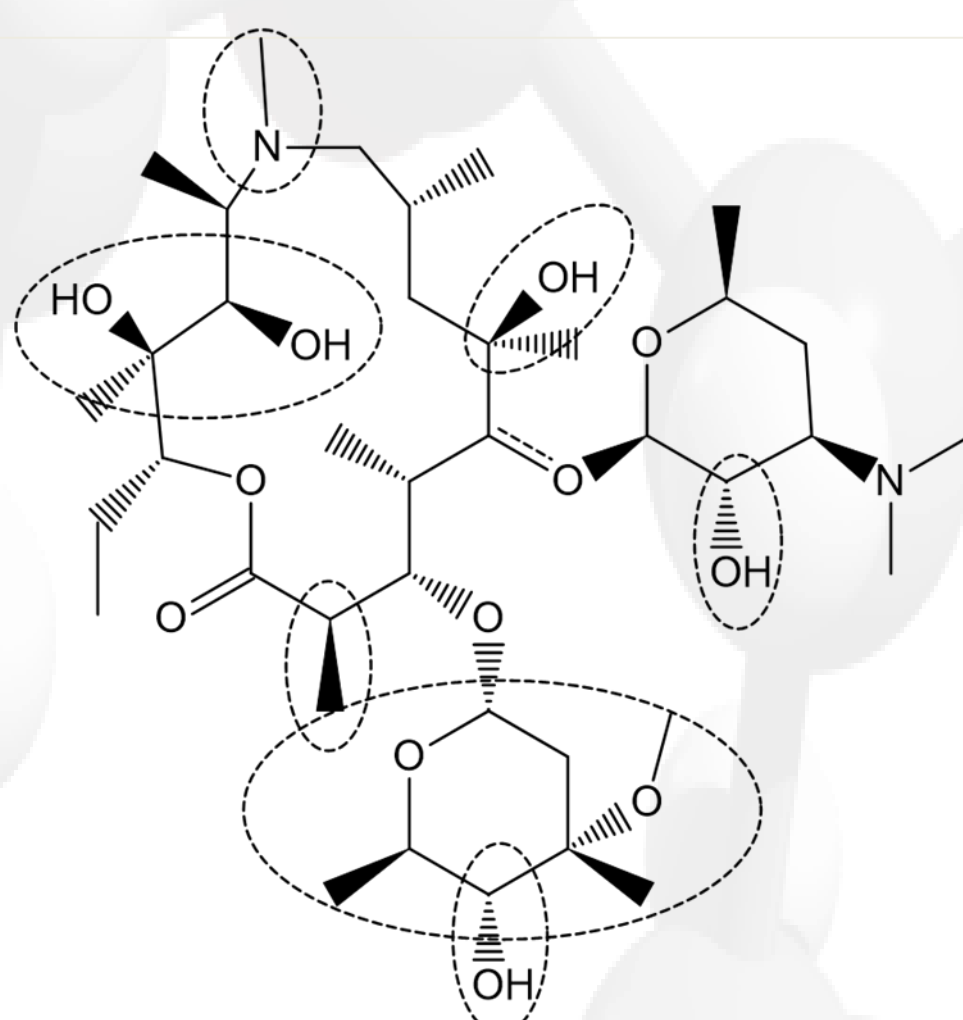
UVOD

Ključne riječi: azalidi, azitromicin, *in silico*, klirens, ECCS

Predviđanje mehanizama klirensa novih kemijskih entiteta (*New Chemical Entities*, NCE) omogućuje brži napredak u otkriću lijekova te olakšava procjenu rizika farmakokinetičke varijabilnosti povezane s interakcijama lijekova i farmakogenomikom. [1, 2]. Sustav ECCS razlikuje šest klasa na temelju primarnog mehanizma klirensa: 1A, 1B, 2, 3A, 3B i 4 (Slika 1). U klasi 1A nalaze se spojevi čiji je glavni mehanizam klirensa metabolizam (kiseline/zwitterioni velike permeabilnosti s $M_r \leq 400$), a u klasi 1B mehanizam unosa u jetru posredovan transporterom (kiseline/zwitterioni velike permeabilnosti s $M_r > 400$). U klasi 2, mehanizam je metabolizam (baze/neutralni spojevi velike permeabilnosti), a u klasi 3A bubrežni mehanizam (kiseline male permeabilnosti/zwitterioni s $M_r \leq 400$) te u klasi 3B mehanizam unosa u jetru posredovan transporterom ili mehanizam bubrežnog klirensa (kiseline slabe permeabilnosti/zwitterioni s $M_r > 400$). U klasi 4 do klirensa dolazi bubrežnim mehanizmom (baze/neutralni spojevi slabe permeabilnosti).



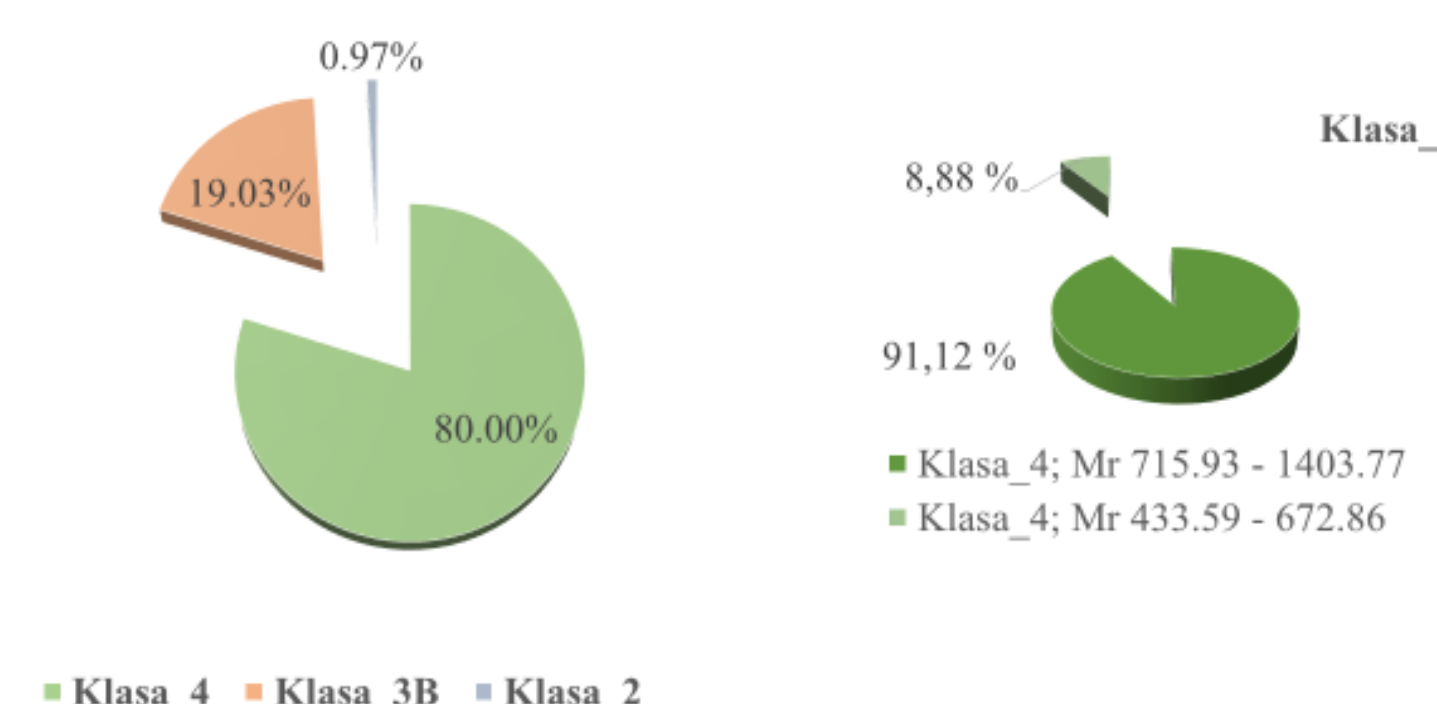
Slika 1. Prikaz ECCS klasa sa značajkama i primarnim mehanizmom klirensa u Proširenom klasifikacijskom sustavu za klirens, ECCS [1]



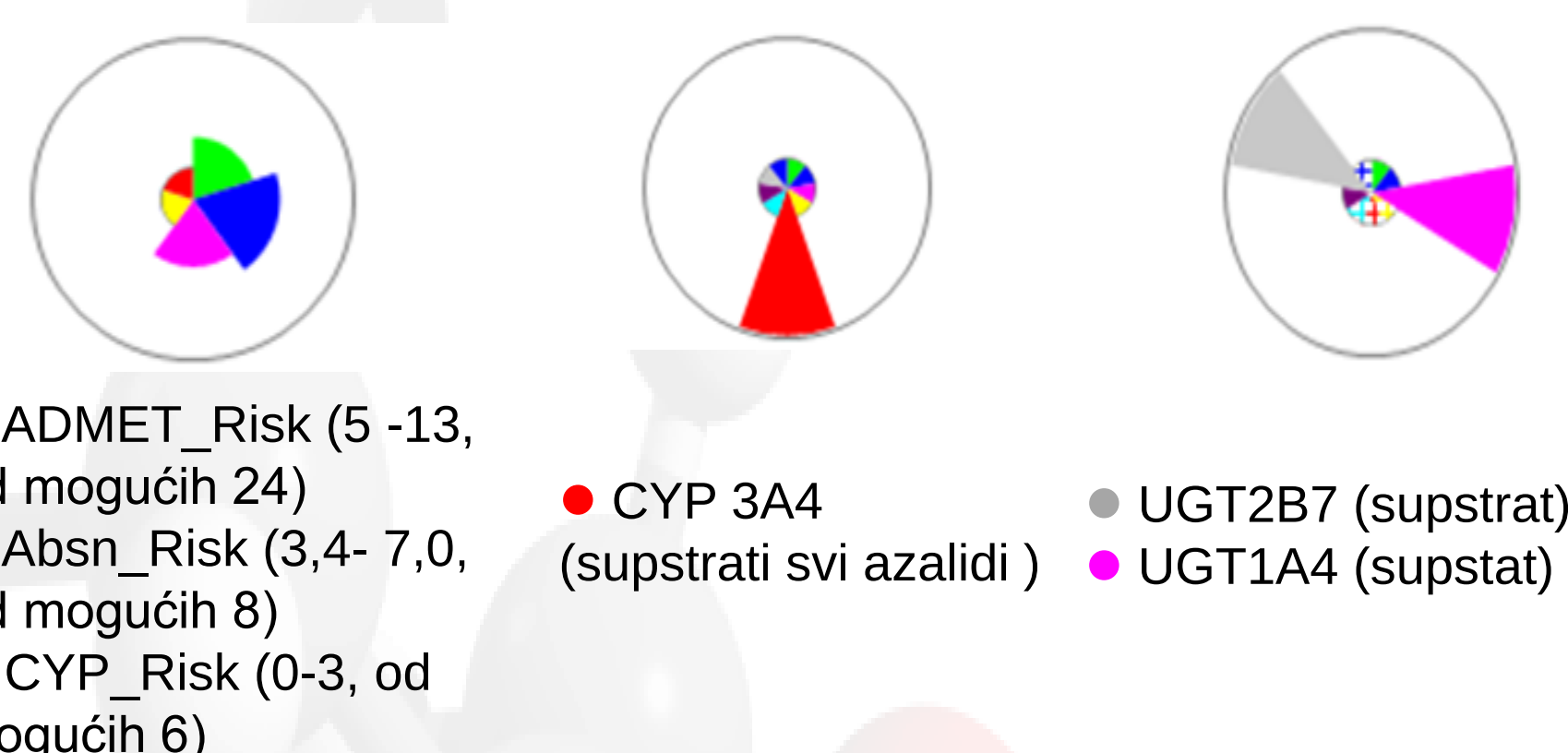
Slika 2. Struktura azitromicina s najčešćim položajima supstitucije analiziranih azalida

MATERIJALI I METODE

Azalidni antibiotici (Slika 2), $n = 310$, uključujući azitromicin (AZM) i njegove prekursore [3], analizirani su pomoću Proširenog sustava za klasifikaciju klirensa (*Extended Clearance Classification System*, ECCS) ADMET Predictor[®] na temelju njihovih ionizacija, molekulske mase i stanične permeabilnosti. [4]



Slika 3. Rezultati analize ECCS za ispitivane azalide i udio azalida u Klasi_ s obzirom na relativnu molekulsku masu



Slika 4. Predviđeni rizici za analizirane azalidne molekule: ADMET rizik, ABSN – apsolutni rizik, te supstrati CYP enzima, uglavnom CYP3A4, te i glukuronidaza, UGT2B7 i UGT1A4.

REZULTATI I RASPRAVA

Rezultati analize ECCS pokazali su da se 80,00% ispitivanih azalidnih antibiotika nalazi u klasi 4, od čega pretežito s relativnom molekulskom masom, $M_r > 700,00$ (91,13%), a 8,87% s $M_r \leq 700,00$ (Slika 3), te 19,03% od ukupno analiziranih azalida u klasi 3B, od čega 76,27% s $M_r > 700,00$ i 23,73% s $M_r \leq 700$ i to pretežito unosom u jetru posredovanim aktivnim transportom., te tek 0,73% u klasi 2. (Slika 3, Tablica 1). Azalidi iz klase 4 s bubrežnim klirensom, s $M_r > 700,00$ pretežito imaju unos u jetru posredovan transporterom (63,34%), dok je s mehanizmom metabolizma 23,29%. Azitromicin, registrirani azalidni antibiotik, nalazi se u Klasi 4 u skupini azalida s $M_r > 700,00$. Predviđeni ADMET rizici za analizirane azalide su od 5 do 13, od mogućih 24, a apsolutni rizik oralnoj bioraspoloživosti (Absn Risk) između 3,4 i 7,0, od mogućih 8, dok je CYP rizik između 0 i 3, od mogućih 6 (Slika 4).

Tablica 1. Detaljna analiza ECCS ispitivanih azalida

Ukupni broj ispitivanih azalida 310 (100%)											
Klasa 2				Klasa 3B				Klasa 4			
3 (0.97% od ukupno ispitivanih)				59 (19.03 % od ukupno ispitivanih)				248 (80.00 % od ukupno ispitivanih)			
Klasa 2; velika M_r		Klasa 2		Klasa 3B; velika M_r		Klasa 3B		Klasa 4; velika M_r		Klasa 4	
1 (33.33% od ukupno u Klasi 2)		2 (66.66% od ukupno u Klasi 2)		45 (76.27% od ukupno u Klasi 3B)		14 (23.73% od ukupno u Klasi 3B)		226 (91,13 % od ukupno u Klasi 4)		22 (8,87 % od ukupno u Klasi 4)	
HepUptake	Metabolizam	HepUptake	Metabolizam	HepUptake	Metabolizam	HepUptake	Metabolizam	HepUptake	Metabolizam	HepUptake	Metabolizam
	1 (33.33 % od ukupno u Klasi 2)		2 (66.66 % od ukupno u Klasi 2)		45 (76.27 % od ukupno u Klasi 3B)		13 (22.03 % od ukupno u Klasi 3B)		167 (67.34% od ukupno u Klasi 4)		59 (23.79 % od ukupno u Klasi 4)
							1 (1.69 % od ukupno u Klasi 3B)				9 (3.64% od ukupno u Klasi 4)
											1 (0.40 % od ukupno u Klasi 4)

HepUptake – mehanizam klirensa kroz unos jetrom posredovan transporterom

ZAKLJUČAK

Ispitivani azalidi, relativne molekulske mase M_r između 598,00 i 1405,77 prema provedenoj analizi ECCS, slabe su permeabilnosti, ne podliježu značajno biotransformaciji i izlučuju se urinom uglavnom nepromijenjeni ili u manjem postotku aktivnim unosom u jetru posredovanim transporterom.

Reference

- [1] M. V. Warma, S. J. Steyn, C. Allerton, A. F. El-Kattan, *Pharm. Res.* 32 (2015):3785
- [2] K. Umehara, C. Cantrill, M. B. Wittwer, E. Di Lenarda, F. Klammers, A. Ekciler, N. Parrott, S. Fowler, M. Ullah, *Drug Metab. Dispos.* 48 (2020) 849.
- [3] S. Mutak, *J. Antibiot.* 60 (2007) 85.
- [4] www.simulations-plus.com[2]

Korespondencija: ttakac.chem@pmf.hr