

## ARENY JAKO PROLEKI

## ARENES AS PRODRUGS

**Urszula Guzik\*, Katarzyna Hupert-Kocurek,  
Agnieszka Nieć, Danuta Wojcieszynska**

*Katedra Biochemii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,  
Uniwersytet Śląski w Katowicach  
ul. Jagiellońska 28, 40-032 Katowice  
\*e-mail: urszula.guzik@us.edu.pl*

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Proleki i ich klasyfikacja
2. Aromatyczne proleki w farmakoterapii
3. Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**dr hab. Urszula Guzik**, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2014 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego na tej samej uczelni. Od wielu lat zajmuje się badaniami nad enzymatycznym i genetycznym podłożem mikrobiologicznej degradacji arenów.



**dr hab. Katarzyna Hupert-Kocurek**, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2014 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego na tej samej uczelni. Od wielu lat zajmuje się badaniami nad genetyczną regulacją degradacji związków aromatycznych.



**mgr Agnieszka Nieć**, absolwentka Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2014 roku uzyskała tytuł magistra biotechnologii na tej samej uczelni. Zajmowała się badaniami nad degradacją polietylenu modyfikowanego prooksydantami z udziałem zdefiniowanych kultur mikroorganizmów.



**dr hab. Danuta Wojcieszńska**, adiunkt Katedry Biochemii Uniwersytetu Śląskiego. W 2013 roku uzyskała stopień doktora habilitowanego na tej samej uczelni. Od wielu lat zajmuje się problemami związanymi z biodegradacją arenów ze szczególnym uwzględnieniem enzymów zaangażowanych w ich rozkład.

---

**ABSTRACT**

Nowadays, improvement of physicochemical, biopharmaceutical and pharmacokinetic properties of pharmacologically active compounds is connected with development of prodrugs. Prodrugs are defined as pharmaceutical compounds inactive in their parent form and converted either chemically or enzymatically to the active derivative in the organism. A lot of prodrugs are aromatic compounds because of benzene ring reactivity. There are two main classes of prodrugs. In the carrier-linked prodrugs, the active drug is linked to a carrier through bioreversible covalent bond removed by enzymatic or chemical reactions. The second class comprises bioprecursor prodrugs that are modified in the body to induce the functional groups. Additionally, based on the site of prodrugs conversion into their active forms, they are classified into two groups: prodrugs metabolized intracellularly and prodrugs metabolized extracellularly. Chemical or enzymatic transformation of prodrugs may occur through their reduction, decarboxylation, oxidative deamination, cyclization, phosphorylation and/or hydrolysis. These reactions enable to overcome different barriers in drug delivery through changes in aqueous solubility, chemical instability and insufficient oral adsorption. It may also cause prolonged duration of drug action. Moreover, the prodrugs strategy allows achieving brain and tumor specific targeting. Summarizing, the designing of the prodrugs seems to be one of the most promising strategies to enhance the therapeutic effect of drugs and reduction of their negative side effects.

Słowa kluczowe: prolek, związki aromatyczne, aktywacja proleku  
Keywords: prodrug, aromatic compounds, prodrugs activation

---

## WPROWADZENIE

W ostatnich latach obserwuje się gwałtowny rozwój medycyny i chemii leków. Obok leków pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub mikrobiologicznego na rynku pojawiają się także leki syntetyczne i półsyntetyczne. Obecnie w farmakoterapii uznanie zyskuje koncepcja proleków. U jej podstawy leży poprawa parametrów farmakokinetycznych, indeksu terapeutycznego i skuteczności działania leku macierzystego. Jedną z głównych grup związków chemicznych stosowanych w medycynie są areny, podlegające różnorodnym reakcjom, umożliwiającym syntezę szerokiej gamy pochodnych o dużym znaczeniu medycznym [1, 2]. Charakter pierścienia benzenowego związków aromatycznych odgrywa kluczową rolę w działaniu leków ze względu na jego strukturę przestrzenną i specyficzną reaktywność. Wprowadzenie odpowiednich podstawników do pierścienia aromatycznego, możliwość uzyskania szeregu izomerów oraz zmienne właściwości w zależności od liczby podstawników decydują o szerokim zastosowaniu arenów w produkcji leków [3]. Płaskość cząsteczki arenu, zdolność do wiązania się z receptorami komórkowymi za pomocą oddziaływań van der Waalsa, a także zdolność do przenoszenia ładunku powoduje, że pierścień benzenowy może służyć jako modulator, zwiększając lub zmniejszając intensywność odpowiedzi na cząsteczkę, która z natury jest inaczej bioaktywna [4].

W pracy wskazano udział arenów w produkcji i stosowaniu proleków. Do aromatycznych proleków zaliczono proleki zawierające pierścień aromatyczny w części aktywnej leku i/lub w prougrupowaniu. Przedstawiono klasyfikację proleków, zastosowanie, sposoby konstruowania oraz ich aktywację.

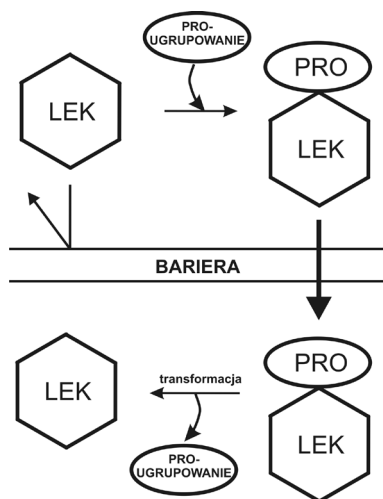
### 1. PROLEKI I ICH KLASYFIKACJA

Skuteczność działania leków zależy od wielu czynników, często ze sobą powiązanych. W badaniach nad ulepszeniem dotychczas znanych leków lub produkcją nowych, dąży się do zmniejszenia ich ogólnej toksyczności dla organizmu, przy jednoczesnym zwiększaniu skuteczności terapeutycznej oraz lepszego ukierunkowania leku do miejsca działania terapeutycznego. Skuteczny terapeutycznie lek powinien w całej dawce trafiać i działać dokładnie w miejscu schorzenia [3, 5]. Stąd też przeprowadza się modyfikacje substancji czynnych umożliwiające im osiągnięcie miejsca docelowego, podnoszące właściwości lecznicze lub polepszające ich cechy organoleptyczne [6, 7].

Modyfikacje leków zbyt szybko metabolizowanych polegają na opóźnieniu czasu aktywacji do momentu, w którym lek dotrze do odpowiedniego miejsca docelowego lub wydłużeniu czasu trwania przemiany metabolicznej. Pozwala to na stałe utrzymywanie niskiego stężenia leku w organizmie. Leki z grup onkostatycznych i immunosupresyjnych ze względu na mechanizm swojego działania często cechują się wysoką toksycznością. Aby zminimalizować uboczne skutki ich działania podaje się je w formie nieaktywnej i nietoksycznej. Przekształcenie takich leków do ich

form terapeutycznie czynnych zachodzi wówczas w miejscu działania terapeutycznego [1, 3, 8].

Dystrybucja leku w organizmie oraz jego dostępność zależy od rozpuszczalności. Transport leku może wymagać środowiska hydrofilowego, podczas gdy miejsce docelowe może mieć charakter hydrofobowy. Modyfikacja leku poprawiająca jego rozpuszczalność polega na przyłączeniu długiego, hydrofilowego lub hydrofobowego „ogona”. Powoduje to odpowiednio, zwiększenie czasu przebywania w krwioobiegu lub wzmacnia charakter hydrofobowy takich substancji, zwiększając tym samym ich możliwość przenikania przez błony komórkowe [1, 5]. Takimi zmodyfikowanymi substancjami mogą być proleki. Termin ten został po raz pierwszy użyty przez Alberta w stosunku do związku farmakologicznie nieaktywnego, który poprzez metaboliczną biotransformację ulega przekształceniu do aktywnego leku [1]. Zgodnie z definicją IUPAC z 1998 roku, prolek to każdy związek leczniczy posiadający nietoksyczne ugrupowania ochronne (pro-ugrupowania), które wprowadzane są w celu eliminacji niepożądanych właściwości związku macierzystego [1, 3]. Sposób działania proleków przedstawia Rysunek 1.



Rysunek 1. Mechanizm działania proleków [9]

Figure 1. Mechanism of prodrugs action [9]

Znanych jest kilka sposobów klasyfikacji proleków. Najpopularniejsze z nich przedstawiono w Tabeli I. Proleki związane z nośnikami aby ulec aktywacji muszą podlegać przekształceniu do formy wolnej na drodze hydrolizy, utleniania lub redukcji [1, 3, 10]. Wiązanie występujące między lekiem a nośnikiem powinno być na tyle nietrwałe, aby lek mógł się uwolnić *in vivo*. Jednocześnie pro-ugrupowanie nie może być toksyczne ani biologicznie aktywne po odłączeniu się od leku [1, 3].

Tabela 1. Klasyfikacja proleków [3, 6, 10, 11]  
 Table 1. Prodrugs classification [3, 6, 10, 11]

Klasyfikacja	Klasa	Podklasa	Opis
wg Wermutha	Proleki związane z nośnikiem	Proleki dwuelementowe	Pojedynczy nośnik związany z lekiem
		Proleki trójelementowe	Lek połączony z nośnikiem za pomocą łącznika
		Proleki wzajemne	Dwa współdziałające leki będące dla siebie wzajemnie nośnikami
	Bioprekursory		Związki aktywowane w wyniku jednej lub szeregu reakcji metabolicznych
Chemiczna	Proleki związane z nośnikami		
	Bioprekursory		
	Proleki makromolekularne		Nośnikiem jest makrocząsteczka, np. glikol polietylenowy
	Koniugaty lek-przeciwiało		Nośnikiem jest przeciwciało skierowane przeciwko odpowiedniemu antygenowi
Ze względu na miejsce przekształcenia proleku w aktywny lek	Typ I (aktywacja wewnątrzkomórkowa)	Podtyp IA	Przekształcenie w komórce docelowej
		Podtyp IB	Przekształcenie w komórkach organów podstawowej przemiany materii
	Typ II (aktywacja pozakomórkowa)	Podtyp IIA	Aktywacja w środowisku płynów żołądkowo-jelitowych
		Podtyp IIB	Aktywacja w układzie krążenia lub w innym przedziale płynów pozakomórkowych
		Podtyp IIC	Aktywacja w pobliżu komórki docelowej
	Typ mieszany		Proleki należące do wielu kategorii

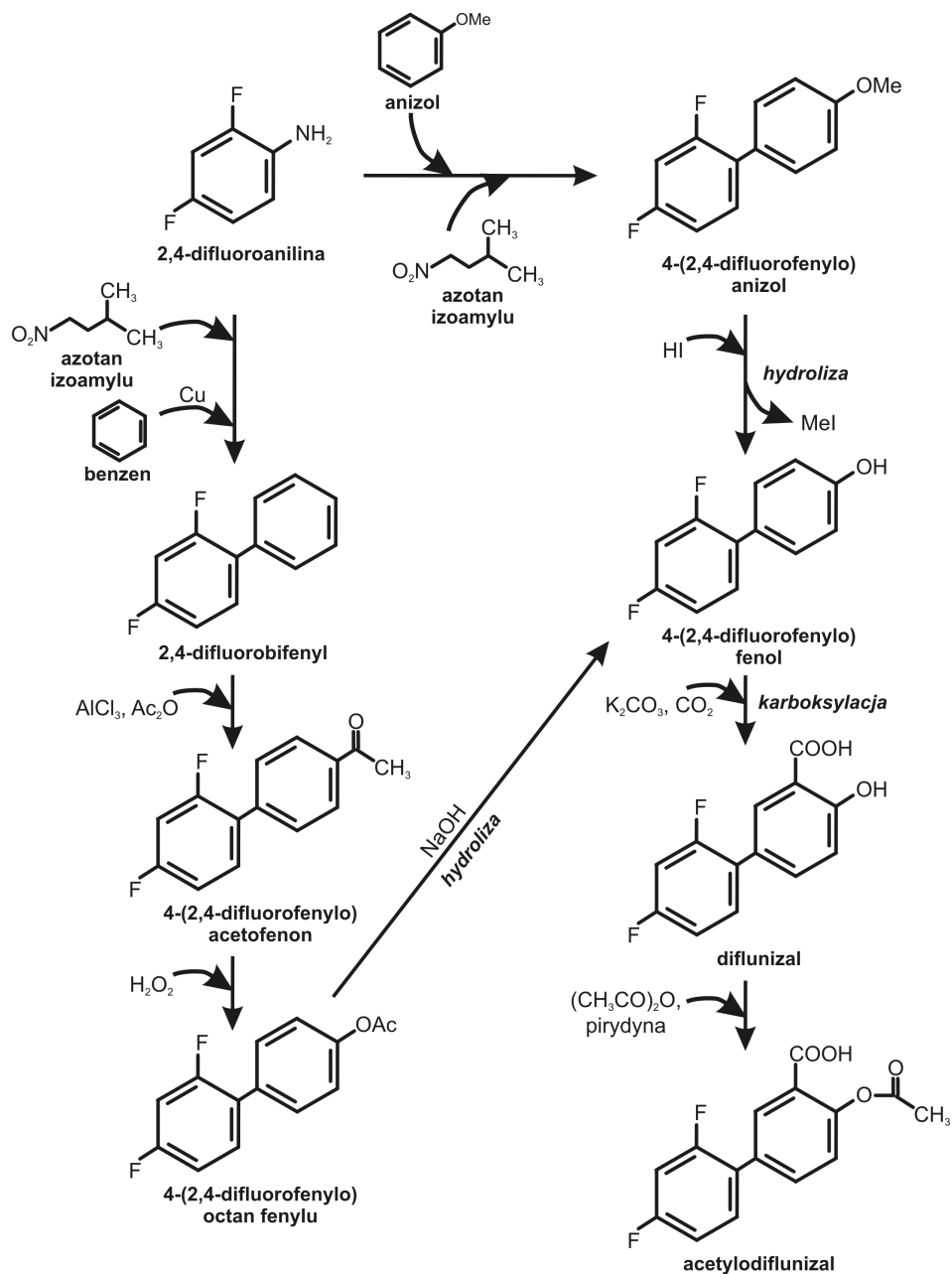
## 2. AROMATYCZNE PROLEKI W FARMAKOTERAPII

Pierwszym znanym prolekiem był acetanilid powszechnie stosowany w XIX wieku jako lek przeciwbólowy. Jego farmakologicznie czynną postacią jest aceta-minofen (paracetamol) powstały w wyniku hydroksylacji pierścienia aromatycznego acetanilidu [1]. Do jednych z najczęściej stosowanych proleków o strukturze aromatycznej należy również aspiryna (kwas acetylosalicylowy). Lecnicze działanie salicylanów znane było już w starożytności, kiedy to wyciąg z kory wierzby (*Salix* sp.) stosowano w celu łagodzenia bólów porodowych. Pierwszej chemicznej syntezy kwasu salicylowego (reakcja Kolbego) dokonano w 1859 roku. Jednak otrzymany związek charakteryzował się drażniącym działaniem na układ pokarmowy. W wyniku acetylowania kwasu salicylowego uzyskano aspirynę, która nie wykazywała już takiego efektu ubocznego [1, 2].

Obecnie jedną z najczęściej stosowanych reakcji w produkcji proleków jest reakcja estryfikacji. Otrzymane estry w organizmie ulegają hydrolizie z udziałem

esteraz do formy aktywnej. Pochodne estrowe o różnym stopniu lipofilowości, hydrofilowości oraz trwałości uzyskuje się poprzez oddziaływanie z czynnikami o różnej elektroujemności lub poprzez oddziaływania steryczne [1, 3]. Ze względu na niską specyficzność działania esteraz może dochodzić jednak do niepożądanych reakcji hydrolizy estrów. Przykładem może być hydroliza aspiryny w żołądku prowadząca do uwolnienia, drażniącego dla komórek błony śluzowej żołądka, kwasu salicylowego [2, 12]. Alternatywnym rozwiązaniem jest benorylat, prolek rozpuszczalny w tłuszczach będący estrem kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu (*N*-acetylo-*p*-aminofenol). Jest to bezwonny i pozbawiony smaku związek, dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, wykazujący działanie podobne do aspiryny [13]. Jego absorpcja po podaniu doustnym zachodzi w przewodzie pokarmowym, gdzie następnie jest hydrolizowany przez esterazy jelitowe [14].

Difluorofenylową pochodną kwasu salicylowego, stosowaną jako niesteroidowy lek przeciwzapalny, jest diflunizal, syntetyzowany z 2,4-difluoroaniliny przez dwuazowanie azotynem izoamylu i kondensację z anizolem. Powstały 4-(2,4-difluorofenylo) anizol podlega hydrolizie do 4-(2,4-difluorofenylo) fenolu, a następnie karboksylacji w obecności  $\text{CO}_2$  i  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Inną metodą otrzymywania jest dwuazowanie 2,4-difluoroaniliny azotanem izoamylu, a następnie kondensacja z benzenem w obecności miedzi, w wyniku czego powstaje 2,4-difluorobifenyl, który jest acetylowany do 4-(2,4-difluorobifenilo) acetofenonu. Ulega on utlenianiu do 4-(2,4-difluorobifenilo) octanu fenylu, a następnie hydrolizie do 4-(2,4-difluorofenylo) fenolu [15]. Diflunizal charakteryzuje się wyższą skutecznością i dłuższym działaniem niż aspiryna, jest jednak wiązany przez ludzką albuminę, co ogranicza jego transport do miejsca docelowego działania. Do tkanek może być bowiem transportowana tylko wolna frakcja leku. Wysokie powinowactwo diflunizalu do ludzkiej albuminy powoduje, że musi być on stosowany w wysokich dawkach, co może prowadzić do nasilenia efektów ubocznych ze strony układu pokarmowego. Rozwiązaniem tego problemu jest synteza acetylodiflunizalu. W organizmie w obecności acetylodiflunizalu oraz ludzkiej albuminy dochodzi do reakcji transacetylacji. Prowadzi to do uwolnienia diflunizalu i acetylacji albuminy, która charakteryzuje się znacząco niższym powinowactwem do diflunizalu [16]. Drogi otrzymywania acetylodiflunizalu przedstawiono na Rysunku 2.



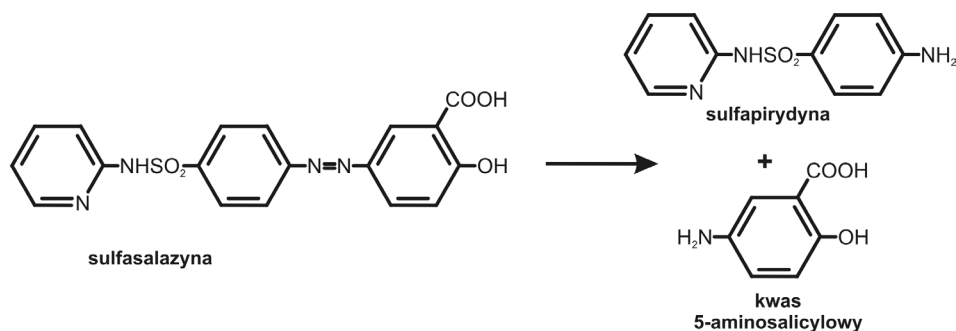
Rysunek 2. Drogi otrzymywania acetyldiflunizalu [15, 16]

Figure 2. Acetyl diflunizal synthesis pathway [15, 16]

Powszechnie stosowanymi w leczeniu zapalenia okrężnicy jest kwas 5-amino-salicylowy (mesalazyna) o działaniu przeciwzapalnym oraz sulfapirydyna wykazująca właściwości przeciwbakteryjne [17]. Leki te zostały połączone poprzez wiązanie



dwuazowe w pozycji piątej pierścienia kwasu 5-aminosalicylowego, co doprowadziło do uzyskania makrocząsteczkowego układu transportującego sulfasalazyny. Prolek ten jest metabolizowany w okrężnicy przez bakterie beztlenowe do aktywnych form leków. Pozwala to na uzyskanie wysokiego stężenia leku w błonie śluzowej okrężnicy [18, 19]. Rysunek 3 przedstawia składowe sulfasalazyny.



Rysunek 3. Transformacja sulfasalazyny do form aktywnych leków [18, 19]

Figure 3. Transformation of sulfasalazine to active forms [18, 19]

Poznanie mechanizmów transportu poprzez barierę krew-mózg umożliwiło syntezę proleków docierających do miejsc docelowych w ośrodkowym układzie nerwowym, wykorzystujących białka transportujące [20]. Przykładem takiego proleku jest L-DOPA (L-3,4-dihydroksyfenyloalanina), polarny prekursor dopaminy, który stosowany jest w leczeniu choroby Parkinsona, związanej z niedoborem dopaminy w istocie czarnej mózgu [17, 21, 22].

Dopamina nie może być stosowana w terapii leczniczej ze względu na swoją polarność i brak zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg. L-DOPA pomimo wyższej polarności może być wykorzystywany jako prolek, gdyż białko transportujące rozpoznaje go jako aminokwas i w tej postaci przenosi przez barierę krew-mózg [21, 22]. Po przekroczeniu bariery krew-mózg L-DOPA jest transportowana do neuronów dopaminergicznych, gdzie ulega przekształceniu do dopaminy [20]. Jednak ze względu na obecność dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych w błonie śluzowej jelita oraz w wątrobie i nerkach, część proleku ulega przekształceniu zanim dotrze do miejsca docelowego [17]. Ze względu na częściową dekarboksylację L-DOPA w układzie pokarmowym często stosuje się zmodyfikowaną formę tego proleku – D-fenyloglicyno-L-DOPA. Forma ta ulega szybszej absorpcji w jelicie z udziałem jelitowego transportera peptydowego I (PepT1) [22].

Analogiem L-DOPA jest inny prolek –  $\alpha$ -Metyl-DOPA (kwas 2-amino-3-(3,4-dihydroksyfenylo)-2-metylopropanowy) stosowany powszechnie w latach 70. i 80. w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a obecnie wykorzystywany w leczeniu jego ciężkich postaci [23]. Jako cząsteczka pozbawiona ładunku, może być on transportowany za pomocą systemu transportującego L-aminokwas (system L) [21].  $\alpha$ -Metyl-DOPA charakteryzuje się podwójnym mechanizmem działania. Może ulegać

przekształceniu przez  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy do  $\alpha$ -metylonoradrenaliny, będąc jednocześnie substratem w szlaku biosyntezy katecholamin.  $\alpha$ -Metylonoradrenalina jest słabym neuroprzebieżnikiem odpowiedzialnym za stymulację presynaptycznych  $\alpha$ -adrenoreceptorów. Ich aktywacja w pniu mózgu hamuje współczulny układ nerwowy, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi [17]. Jednak  $\alpha$ -metyl-DOPA jest również kompetycyjnym inhibitorem dekarboksylazy L-DOPA. Stąd odpowiada za blokowanie powstawania dopaminy, co może prowadzić do depresji, apatii lub parkinsonizmu [24].

Pochodne związków aromatycznych są z powodzeniem stosowane w leczeniu infekcji bakteryjnych. Przykładem mogą być estry klindamycyny i chloramfenikolu, wykazujące działanie bakterioobójcze oraz bakteriostatyczne na wybrane bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, jak i bakterie z rodzaju *Mycoplasma* [25]. Wolny chloramfenikol jest gorzki, dlatego też w postaci doustnej podaje się jako palmitynian chloramfenikolu, który jako związek nierozpuszczalny w wodzie pozbawiony jest smaku. W antybiotykoterapii stosowany jest również dożylnie podawany bursztynian chloramfenikolu [3, 25]. Estry te podlegają w organizmie hydrolizie z udziałem odpowiednich esteraz [1].

Dużą grupą proleków stosowanych w zwalczaniu infekcji bakteryjnych są pochodne penicyliny. Ampicylina to kwasoodporny półsyntetyk penicyliny o niskiej biodostępności. Osiągnięcie wysokiego stężenia tkankowego wymaga stosowania wysokich dawek leku. Przyczynia się to do zmian mikroflory jelita grubego i w konsekwencji może być przyczyną biegunek. Modyfikacja polegająca na przyłączeniu grupy estrowej do terminalnej grupy karboksylowej ampicyliny zwiększa lipofilowość leku [17]. Ułatwia to wchłanianie nieaktywnego leku, który po hydrolizie w miejscu docelowym przechodzi w formę aktywną [26]. Aktualnie dostępne są trzy estry ampicyliny: piwampicylina, bakampicylina i talampicylina. Hydroliza piwampicyliny prowadzi do uwolnienia formaldehydu i kwasu piwalinowego, talampicyliny – 2-karboksybenzaldehydu, a bakampicyliny – aldehydu octowego, etanolu i dwutlenku węgla [17]. Stężenie ampicyliny w miejscu docelowym otrzymywane po podaniu tych estrów jest do pięciu razy wyższe niż to, obserwowane po podaniu czystej ampicyliny [26].

W badaniach nad komórkami nowotworowymi wykazano podwyższony poziom niektórych enzymów, między innymi  $\beta$ -glukuronidazy [27]. Zjawisko to wykorzystano w produkcji proleków aktywowanych przez  $\beta$ -glukuronidazę. W terapii nowotworowej niewielkich guzów stosuje się cytotoksyczną antracyklinę-doksorubicynę (DOX). Podawana jest ona w formie proleku z przyłączonym karbaminianem glukuronylu (DOX-GA3). Aktywacja proleku zachodzi pod wpływem  $\beta$ -glukuronidazy, która uwalnia DOX z koniugatu [5].

Hipoksja jest cechą, która odróżnia komórki nowotworowe od komórek zdrowych, dzięki czemu takie komórki mogą być obiektem terapii celowanej [28]. Większość proleków aktywowanych hipoksją podlega redukcji z udziałem reduktaz, co prowadzi do powstania cytotoksycznych produktów. W warunkach prawidłowego

utlenowania komórki pierwszy produkt redukcji ulega ponownemu utlenieniu do nieaktywnego proleku, co zabezpiecza zdrowe komórki przed cytotoksycznym działaniem leku [29]. Prolekami aktywowanymi hipoksją są związki o strukturze N-tlenku oraz związki nitroaromatyczne. Banoksantron (1,4-*bis*{[2-(dimetyloamino)etylo]amino}-5,8-hydroksyantracen-9,10-dion-*bis*-N-tlenek) w warunkach hipoksji ulega aktywacji do cytotoksycznego metabolitu alkiloaminoantrachinonu, analogu mitoksantronu. Powstały metabolit ma zdolność do wiązania się z DNA i działania jako inhibitor topoizomerazy II [7]. Prolekiem wykazującym identyczny mechanizm działania jak banoksantron jest tirapazamina, której aktywacja zachodzi na skutek redukcji z udziałem wewnątrzkomórkowej reduktazy-cytochrom P450 oraz syntazy tlenu azotu [30].

Związki aromatyczne są również substratami w produkcji proleków aktywowanych przez światło, wykorzystywanych w fotodynamicznej terapii nowotworowej. Polega ona na podaniu światłoczułych związków zwanych fotouczulaczami, które pod wpływem światła o odpowiedniej długości fali przekształcają się w reaktywne związki o działaniu cytotoksycznym, między innymi poprzez generowanie reaktywnych form tlenu [31]. Związki światłoczułe wykazują powinowactwo do komórek nowotworowych, po podaniu dożylnym wędrują i gromadzą się w zmienionych nowotworowo komórkach [32]. Większość eksperymentalnych oraz klinicznie stosowanych fotouczulaczy posiada w swojej strukturze naturalnie występujące w przyrodzie tetrapireole cykliczne, takie jak porfiryny, chloryny czy bakteriochloryny [8, 32].

Dotychczas opisano dwa mechanizmy aktywacji fotouczulaczy. Pierwszy z nich zachodzi, gdy stężenie tlenu w środowisku jest obniżone. Po wzbudzeniu fotouczulacza następuje przeniesienie wodoru lub elektronu między wzbudzonym fotouczulaczem a komórką nowotworową, co prowadzi do powstania form wolnorodnikowych bezpośrednio w komórce nowotworowej. Formy te reagują z tlenem molekularnym tworząc reaktywne formy tlenu (ROS), takie jak:  $O_2^{\cdot -}$  (anionorodnik ponadtlenkowy),  $HO_2^{\cdot}$  (rodnik wodoronadtlenkowy),  $\cdot OH$  (rodnik hydroksylowy), które utleniając biomolekuły niszczą tkanki nowotworowe. W mechanizmie drugim, wzbudzony tripletowy fotouczulacz przekazuje energię na tlen cząsteczkowy, powodując przejście z podstawowego stanu tripletowego do wzbudzonego stanu singletowego, który wykazuje silne właściwości utleniające. Oddziałuje on z lipidami, białkami oraz kwasami nukleinowymi powodując śmierć komórek. Czas życia tlenu singletowego, jak i jego zasięg jest niewielki, dzięki czemu uszkodzenia dotyczą tylko sąsiedztwa struktur, do których wprowadzono fotouczulacz [32, 33].

Pierwszym zastosowanym fotouczulaczem była hematoporfiryna, która dała początek pierwszej generacji związków należących do pochodnych hematoporfiryny. Otrzymywano je w wyniku traktowania związku wyjściowego – hematoporfiryny kwasem siarkowym oraz kwasem octowym. Pochodne hematoporfiryny zawierały porfiryny w postaci monomerów, dimerów oraz oligomerów. Po oczyszczeniu z nieaktywnych monomerów porfirynowych uzyskano najczęściej stosowany foto-

uczulacz – porfimer sodu [8, 34]. Prolekiem stosowanym w fotodynamicznej terapii nowotworowej jest również *m*-tetrahydroksyfenylochloiryna. Substancją aktywną tego proleku jest termoporfiryna, do której przyłączone są etanol oraz glikol propylenowy. Prolek ten znalazł zastosowanie w leczeniu nowotworów szyi i głowy [35].

Obecnie stosowane są również związki należące do II generacji syntetycznych fotouczulaczy, których budowa oparta jest na pierścieniach porfiryńowych i porfiryńopodobnych. Zaistnienie możliwości stworzenia substancji uczulających na światło powiązanych z przeciwciałami dało początek III generacji tych leków. Łączą one w sobie wysoką skuteczność związków II generacji z większym powinowactwem do receptorów komórek nowotworowych, czego efektem jest zmniejszenie uszkodzenia otaczających tkanek [8, 32]. Tabela 2 przedstawia proleki stosowane w fotodynamicznej terapii nowotworowej.

Tabela 2. Fotouczulacze lub ich prekursorzy stosowane w fotodynamicznej terapii nowotworowej [3, 8, 32]  
Table 2. Photosensitizers and their precursors in photodynamic anticancer therapy [3, 8, 32]

Nazwa chemiczna	$\lambda$ wzbudzenia [nm]	Wskazania
sól sodowa porfimeru	630	Leczenie paliatywne niedrobnokomórkowego raka płuc zamykającego światło oskrzeli, raka przełyku zamykającego światło przełyku oraz przełyku Barretta
ester metylowy kwasu acylofenyloalanino-aminolewulinowego	635	Rogowacenie słoneczne, powierzchowne i (lub) guzkowate postaci raka podstawnokomórkowego
werteporfina	689	Leczenie zwyrodnienia płamki związanego z wiekiem
temoporfin	652	Leczenie paliatywne zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi

Odmienne budowa i funkcjonowanie tkanek nowotworowych umożliwia projektowanie proleków wykorzystywanych w aktywnym i celowanym transporcie. Wykorzystują one różnego rodzaju nośniki, między innymi przeciwciała, które rozpoznają specyficzne antygeny lub ligandy mające wysokie powinowactwo do receptorów występujących na komórkach nowotworowych [8, 32]. Aktywacja takich proleków polega na rozpoznaniu antygeny lub receptora, który znajduje się na powierzchni komórki docelowej przez specyficzny nośnik połączony z lekiem, a następnie wchłonięcie takiego koniugatu. Koniugat jest wchłaniany przez wpuklającą się do wnętrza komórki błonę tworzącą endosom wczesny. Na skutek działania pompy protonowej następuje spadek pH do wartości 5, co prowadzi do hydrolizy wiązania kowalencyjnego występującego między lekiem a nośnikiem. Nośnik w postaci receptora lub antygeny powraca w pęcherzyku transportującym na powierzchnię błony, natomiast endosom wczesny wędruje do wnętrza komórki i przekształca się w endosom późny, do którego przyłączają się pęcherzyki hydrolityczne. Prowadzi to

do przekształcenia się endosomu w lizosom, w którym następuje hydroliza proleku i uwolnienie jego aktywnej formy do cytozolu [36, 37].

Przykładem ciała monoklonalnego stosowanego w produkcji immunokoniuatów może być gemtuzumab ozogamycyny. Jego kowalencyjne połączenie z pochodną kalicheamycyny stało się skutecznym lekiem, stosowanym w latach 2002–2010, w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u osób powyżej 60 roku życia, u których niemożliwe było zastosowanie standardowej chemioterapii [38, 39]. Kalicheamycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem mającym na celu zerwanie wiązań fosfodiesterowych w helisie DNA i indukowanie apoptozy [39].

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się syntezie leków antywirusowych, będących analogiami nukleozydów, hamujących replikację wirusów o ograniczonym negatywnym działaniu na zdrowe komórki. Wykazują one wysoką selektywność w stosunku do komórek zakażonych wirusem ponieważ nie stanowią substratu dla polimerazy DNA niezainfekowanych komórek [36]. Przykładem takiego leku może być acyklowir wykazujący dużą skuteczność przeciw wirusowi *herpes simplex* (wirus opryszczki) w infekcjach opryszczki, a także przeciw wirusowi *varicella zoster* wywołującego ospę wietrzną oraz półpaśca [40, 418].

Ze względu na niską rozpuszczalność oraz słabą przenikalność przez błony acyklowiru cechuje się jednak niską biodostępnością. W celu zwiększenia przyswajalności acyklowiru dokonuje się szeregu jego modyfikacji. Przykładem może być przyłączenie reszty waliny (Val) do grupy hydroksylowej acyklowiru, które zwiększa trzykrotnie biodostępność proleku [41]. Wykazano, iż przyłączenie dipeptydu Val-Val do acyklowiru umożliwia jego transport komórkowy z wykorzystaniem specyficznych transporterów oligopeptydów [40].

Inną modyfikacją acyklowiru jest jego fosforylacja, która może zachodzić w organizmie z udziałem kinaz: nukleozydodifosforanowej, pirogronianowej, kreatynowej, fosfoglicerynianowej, guanylanowej, jak również tymidynowej wirusa lub reszta fosforanowa może być przyłączana w procesie syntezy proleku [42].

Wprowadzenie w procesie syntezy grupy fosforanowej do acyklowiru poprawia jego właściwości terapeutyczne poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa HIV, który nie posiada własnej kinazy [43].

### 3. UWAGI KOŃCOWE

W ulepszaniu dotychczas stosowanych leków dąży się do zmniejszenia ich toksyczności, przy jednoczesnym zwiększaniu efektywności i specyficzności działania. W tym celu projektuje się zmodyfikowane leki (proleki), co prowadzi do zwiększenia lub zmniejszenia lipofilności, wydłużenia czasu trwania aktywacji, opóźnienia momentu aktywacji lub zwiększeniu skuteczności w pokonywaniu barier. Prolekiem jest każdy środek leczniczy, do którego wprowadza się nieaktywne i nietoksyczne ugrupowania mające na celu eliminację niepożądanych właściwości leku macierzystego. Szeroką grupę proleków stanowią areny. Idealny prolek ulega aktywacji

w miejscu docelowym poprzez fosforylację, dekarboksylację, redukcję, deaminację oksydacyjną lub cyklizację. Stosowanie proleków pozwoliło na ograniczenie skutków ubocznych przy jednocześnie zwiększonym efekcie terapeutycznym.

## PODZIĘKOWANIE

Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2013/09/B/NZ9/00244.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Abu-Jaish, S. Jumaa, R. Karaman, *Prodrug overview [w:] Prodrugs design – a new era*, R. Karaman (Red.), Nova Publisher, USA, 2014.
- [2] P.K. Halen, P.R. Murumkar, R. Giridhar, M.R. Yadav, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2009, **9**, 124.
- [3] J.B. Zawilska, J. Wojcieszak, A.B. Olejniczak, *Pharmacol. Rep.*, 2013, **65**, 1.
- [4] W. Chen, Y. Han, X. Peng, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 7410.
- [5] M. Grzybek, P. Wyrozumska, K. Sdebelska, A.F. Sikorski, *Med. Weter.*, 2002, **58**, 420.
- [6] B. Testa, *Curr. Opin. Chem Biol.*, 2009, **13**, 338.
- [7] O. Tredan, A.B. Garbens, A.S. Lalani, I.F. Tannock, *Cancer Res.*, 2009, **69**, 940.
- [8] R. Musiol, M. Serda, J. Polanski, *Curr. Pharm. Des.*, 2011, **17**, 3548.
- [9] V.J. Stella, *Prodrugs: challenges and rewards*, part I, Springer, New York 2007.
- [10] B. Testa, *Biochem. Pharmacol.*, 2004, **68**, 2097.
- [11] KUEI-MENG WU: „A new classification of prodrugs: regulatory perspectives”-Pharmaceuticals, *2*(3), 77-81 (2009).
- [12] J. Choi, H.R.B. Raghavendran, N.Y. Sung, J.H. Kim, B.S. Chun, D.H. Ahn, H.S. Choi, K.W. Kang, J.W. Lee, *Chem. Biol. Interact.*, 2010, **183**, 249.
- [13] D.N. Croft, J.H.P. Cuddigan, C. Sweetland, *Br. Med. J.*, 1972, **3**, 545.
- [14] F.M. Williams, U. Moore, R.A. Seymour, E.M. Mutch, E. Nicholson, P. Wright, H. Wynne, P.G. Blain, M.D. Rawlins, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, **28**, 703.
- [15] H.D. Tabba, M.E. Abdel-Hamid, M.M. Al-Arab, M.M. Hasan, S. Abu-Lafi, N.M. Najib, *Int. J. Pharm.*, 1989, **54**, 57.
- [16] F. Yang, Z.Y. Ma, Y. Zhang, G.Q. Li, M. Li, J.K. Qin, O. Lockridge, H. Liang, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2013, **84**, 549.
- [17] D.G. Waller, C.F. George, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, **28**, 497.
- [18] K. Lingertat-Walsh, S.E. Walker, S. Law, M. Abesamis, P. Sales, *Can. J. Hosp. Pharm.*, 2006, **59**, 194.
- [19] S. Nikfar, R. Rahimi, A. Rezaie, M. Abdollahi, *Dig. Dis. Sci.*, 2009, **54**, 1157.
- [20] J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2008, **7**, 255.
- [21] H. Uchino, Y. Kanai, D.K. Kim, M.F. Wempe, A. Chairoungdua, E. Morimoto, M.W. Anders, H. Endou, *Mol. Pharmacol.*, 2002, **61**, 729.
- [22] Ch.L. Wang, Y.B. Fan, H.H. Lu, T.H. Tsai, M.Ch. Tsai, H.P. Wang, *J. Biomed. Sci.*, 2010, **17**, 71.
- [23] G.T. Mah, A.M. Tejani, V.M. Musini, *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2009, **4**, 1.
- [24] I.A.A. Ibrahim, N. Shahzad, F.S. Al-Joudi, S.S. Al-Ghamdi, M.A. Alshagga, N.M. Hammodi, *Clin. Exp. Pharmacol.*, 2013, **3**, 136.
- [25] M.J. Kasten, *Med. Prak.*, 2000, **10**, 71.

- [26] I. Paternotte, H.J. Fan, P. Screve, M. Claesen, P.M. Tulkens, E. Sonveaux, *Bioorg. Med. Chem.*, 2001, **9**, 493.
- [27] P.H.J. Houba, E. Boven, I.H. Van Der Meulen-Muileman, R.G.G. Leenders, J.W. Scheeren, H.M. Pinedo, H.J. Haisma, *Br. J. Cancer*, 2001, **84**, 550.
- [28] J.M. Brown, W.R. Wilson, *Nat. Rev. Cancer*, 2004, **4**, 437.
- [29] W.A. Denny, *Lancet Oncol.*, 2000, **1**, 25.
- [30] Y. Jounaidi, D.J. Waxman, *Cancer Res.*, 2000, **60**, 3761.
- [31] J.P. Celli, B.Q. Spring, I. Rizvi, C.L. Evans, K.S. Samkoe, S. Verma, B.W. Pogue, T. Hasan, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2795.
- [32] B. Moses, Y. You, *Med. Chem.*, 2013, **3**, 192.
- [33] A.P. Castano, T.N. Demidova, M.R. Hamblin, *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, 2004, **1**, 279.
- [34] T.J. Dougherty, C.J. Gomer, B.W. Henderson, G. Jori, D. Kessel, M. Korbelik, J. Moan, Q. Peng, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998, **90**, 889.
- [35] P. Cramers, M. Ruevekamp, H. Oppelaar, O. Dalesio, P. Baas, F.A. Stewart, *Br. J. Cancer*, 2003, **88**, 283.
- [36] C.P. Leamon, J.A. Reddy, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2004, **56**, 1127.
- [37] R.J. Lee, S. Wang, P.S. Low, *BBA-Mol. Cell Res.*, 1996, **1312**, 237.
- [38] M. Szwed, A. Marczak, A. Rogalska, A. Matusiak, Z. Jóźwiak, *Nowotwory-J. Oncol.*, 2010, **60**, 442.
- [39] B. Piątkowska-Jakubas, A. Nowakowska-Kopera, A.B. Skotnicki, *Acta Haematol. Pol.*, 2005, **36**, 5.
- [40] B.S. Anand, J.M. Hill, S.Dey, K. Maruyama, P.S. Bhattacharjee, M.E. Myles, Y.E. Nashed, A.K. Mitra, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003, **44**, 2529.
- [41] R. Karaman, K.K. Dajani, A. Qtait, M. Khamis, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2012, **79**, 819.
- [42] W.H. Miller, R.L. Miller, *Biochem. Pharmacol.*, 1982, **31**, 3879.
- [43] Ch. Vanpouille, A. Lisco, M. Derudas, E. Saba, J.Ch. Grivel, B. Brichacek, F. Scrimieri, R. Schinazi, D. Schols, Ch. McGuigan, J. Balzarini, L. Margolis, *J. Infect. Dis.*, 2010, **201**, 635.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 marca 2015

