

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації

Кваліфікаційна робота на здобуття ступеня вищої освіти «магістр» на тему: «Біотрансформація та біодоступність проліків: систематичний огляд механізмів»

Виконала: студентка заочної форми навчання
спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»
групи з 21.1

Овчиннікова Анастасія Сергіївна

Керівник: к.б.н., доцент В.Ю. Слесарчук

Рецензент: Кайдаш С.П.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 10 від 13.05.2026 р.
Завідувач кафедри
доцент Антон ЛЄВИХ

Захищено на засіданні ЕК №1
протокол №2 від «12» червня 2026р.
Оцінка Добре /172 / В
Голова ЕК доцент Антон ЛЄВИХ

Дніпро – 2026

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ ТА БІОДОСТУПНОСТІ ПРОЛІКІВ.....	6
1.1 Поняття проліків та їх місце у сучаній фармації.....	6
1.2 Біотрансформація лікарських засобів: фази та ферментні системи.....	7
1.3 Фармакокінетичні параметри та оцінка біодоступності проліків.....	11
РОЗДІЛ 2. МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ ПРОЛІКІВ ТА ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЇХ БІОДОСТУПНІСТЬ.....	15
2.1 Ферментативні та неферментативні механізми трансформації проліків.....	15
2.2 Роль ферментів СУР450,естераз, трансфераз та інших ферментних систем.....	18
2.3 Фізико-хімічні, біологічні та фармацевтичні фактори біодоступності проліків.....	26
РОЗДІЛ 3.СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ РОЗРОБКИ ПРОЛІКІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ.....	37
3.1 Раціональний молекулярний дизайн проліків.....	37
3.2 Сучасний стан клінічних випробувань проліків та аналіз причин їх відгуку.....	39
3.3 Проліки, орієнтовані на мікробіоту кішківника (Microbiota-responsive prodrugs) як інноваційний вектор сучасного дизайну ліків.....	41
3.4Транспортер-орієнтовані проліки та інноваційні системи доставки.....	44
3.5 Біотехнологічні підходи, комп'ютерне моделювання та штучний інтелект у розробці проліків.....	46
ВИСНОВКИ.....	54
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	58
АНОТАЦІЯ.....	64
ДОДАТКИ.....	66

ВСТУП

Сучасний розвиток фармацевтичної науки спрямований на створення лікарських засобів із високою ефективністю, безпечністю та прогнозованими фармакокінетичними характеристиками. Однією з актуальних проблем фармації залишається обмежена біодоступність, низька розчинність, швидкий метаболізм та ризик побічних ефектів лікарських засобів [33]. Перспективним напрямком вирішення цієї проблеми є використання проліків - фармакологічно неактивних або малоактивних сполук, які внаслідок біотрансформації в організмі перетворюються на активні лікарські речовини.

Актуальність теми полягає в тому, що технологія проліків дозволяє покращувати розчинність, проникність через біологічні мембрани, стабільність та біодоступність лікарських засобів, а також забезпечувати селективну доставку активних речовин до органів-мішеней. Для фармацевтичної галузі це має особливе значення, оскільки сприяє створенню інноваційних препаратів із підвищеною терапевтичною ефективністю, зменшеним ризиком побічних реакцій та можливістю персоналізації фармакотерапії. Крім того, розвиток молекулярного моделювання, нанотехнологій та методів штучного інтелекту відкриває нові перспективи для раціонального проектування проліків нового покоління.

Мета дослідження - аналіз сучасних наукових даних щодо механізмів біотрансформації проліків та факторів, які впливають на їх біодоступність, а також визначити перспективні напрями використання інноваційних технологій у розробці проліків.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі **завдання**:

1. проаналізувати сучасні наукові підходи до визначення поняття проліків та їх ролі у фармації;
2. дослідити основні механізми біотрансформації проліків;
3. охарактеризувати фактори, що впливають на біодоступність проліків;

4. розглянути сучасні технології та підходи до створення проліків;
5. оцінити можливості використання комп'ютерного моделювання та штучного інтелекту при розробці проліків.

Методи дослідження. Для підготовки систематичного огляду використано комплексний методологічний підхід. Систематичний пошук літературних джерел здійснювався у міжнародних (PubMed, Scopus) та національних наукових базах за ключовими словами: проліки, біотрансформація, біодоступність, цитохром P450 («*prodrugs*», «*biotransformation*», «*bioavailability*», «*CYP450*», «*rational drug design*», «*artificial intelligence in pharmacy*») з 2006-2026 рр. Відбір джерел проводився на основі їх актуальності, наукової новизни та відповідності темі механізмів біоактивації. Застосовано методи аналізу та синтезу для систематизації факторів біодоступності, бібліографічний метод для оцінки сучасної нормативної бази, а також структурно-логічний аналіз для прогнозування ролі штучного інтелекту у розробці лікарських засобів».

Практичне значення роботи полягає в узагальненні сучасних підходів та наукових відомостей щодо механізмів біотрансформації та біодоступності проліків, які можуть бути використані при розробці нових лікарських засобів і вдосконаленні існуючих фармацевтичних препаратів.

Отримані результати можуть бути використані:

- при розробці нових лікарських засобів із покращеною біодоступністю;
- для обґрунтування вибору проліків у клінічній практиці з урахуванням фармакокінетичних характеристик;
- у фармацевтичному консультуванні пацієнтів щодо особливостей застосування проліків.

Новизна та значення одержаних результатів. Наукова новизна роботи полягає в узагальненні та систематизації сучасних наукових даних щодо механізмів біотрансформації проліків, факторів, які визначають їх біодоступність, а також новітніх технологічних підходів до проектування лікарських засобів на основі проліків.

Апробація результатів дослідження. Результати наукової роботи представлені в якості тез «Проліки у фармацевтичній розробці: механізми біоактивації та підвищення біодоступності» на II Всеукраїнській науково-практичній конференції за міжнародною участю “МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ЛІКІВ” (м. Одеса, Україна, 14-15 квітня 2026 р.) і отримано сертифікат учасника (Додаток 1).

Структура роботи. Кваліфікаційна робота обсягом 66 сторінок друкованого тексту, складається із 3 розділів, містить 1 таблицю та 9 малюнків, 1 додаток, список використаних джерел налічує 55 найменувань.

РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ ТА БІОДОСТУПНОСТІ ПРОЛІКІВ

1.1 Поняття проліків та їх місце у сучасній фармації

У сучасній фармацевтичній науці розробка ефективних лікарських засобів нерозривно пов'язана з удосконаленням їх фармакокінетичних характеристик. Одним із найбільш результативних підходів у цьому напрямі є створення проліків. Проліки — це фармакологічно неактивні або малоактивні сполуки, які в організмі перетворюються на активні форми під дією ферментативних або хімічних процесів [33, 34].

Проліки - хімічно модифіковані сполуки, які не проявляють або проявляють мінімальну фармакологічну активність, проте в організмі людини перетворюються на активні лікарські речовини внаслідок біотрансформації. Такий підхід дає змогу цілеспрямовано впливати на розчинність, стабільність та біодоступність препарату, що суттєво підвищує його терапевтичну ефективність [24].

Як зазначають К. М. Хуттунен, Х. Рауніо та Й. Раутіо, концепція проліків упродовж останніх десятиліть зазнала суттєвої еволюції, від випадкових і емпіричних знахідок до чітко структурованого та науково обґрунтованого підходу до створення лікарських засобів [23]. Якщо на початкових етапах розвиток проліків був здебільшого результатом спостережень за змінами активності певних сполук у біологічних системах, то сьогодні їх розробка базується на глибокому розумінні фізико-хімічних властивостей молекул, механізмів їх транспорту через біологічні мембрани та особливостей метаболічних перетворень в організмі.

Сучасний підхід до проєктування проліків передбачає цілеспрямоване моделювання їх структури з урахуванням майбутніх біотрансформаційних шляхів. Це означає, що ще на етапі синтезу враховуються ферментні системи, які братимуть участь у перетворенні проліку, швидкість цих реакцій, а також

локалізація процесів активації. Таким чином, пролік розглядається не просто як попередник активної речовини, а як складна функціональна система, поведінка якої в організмі може бути частково передбачена і керована.

У цьому контексті біотрансформація виступає центральною ланкою, що забезпечує реалізацію фармакологічного потенціалу проліку.

1.2 Біотрансформація лікарських засобів: фази та ферментні системи

Біотрансформація являє собою сукупність послідовних біохімічних реакцій, у ході яких неактивна або малоактивна сполука перетворюється на активний метаболіт. Ці процеси відбуваються за участю різноманітних ферментів і можуть включати як прості реакції, наприклад гідроліз, так і більш складні багатостадійні перетворення.

Важливо підкреслити, що ефективність біотрансформації визначає не лише факт утворення активної речовини, але й швидкість її появи, тривалість дії та рівень концентрації в системному кровотоці. Саме тому сучасні дослідження у сфері проліків спрямовані на детальне вивчення механізмів метаболізму та факторів, що можуть на них впливати. Це дозволяє підвищити передбачуваність фармакокінетичної поведінки лікарських засобів і, відповідно, їх клінічну ефективність та безпеку.

Біотрансформація лікарських засобів є складним і багатоступеневим процесом, який традиційно поділяють на дві взаємопов'язані фази, кожна з яких виконує специфічну функцію у перетворенні ксенобіотиків, зокрема проліків, в організмі. Такий поділ є умовним, однак він дозволяє більш чітко зрозуміти послідовність і спрямованість метаболічних реакцій.

Перша фаза біотрансформації, відома як фаза I, охоплює реакції функціоналізації, у результаті яких у молекулі лікарської речовини з'являються або модифікуються функціональні групи. До основних типів таких реакцій належать окиснення, відновлення та гідроліз. Найбільш значущу роль у цих процесах відіграють ферменти системи цитохрому P450, які локалізуються

переважно в гепатоцитах печінки, хоча також можуть бути присутні в кишечнику, легенях та інших органах. Завдяки широкій субстратній специфічності ці ферменти здатні метаболізувати значну кількість різноманітних хімічних сполук. У ході реакцій фази I відбувається перетворення ліпофільних молекул на більш полярні похідні, що, з одного боку, підвищує їх реакційну здатність, а з іншого створює передумови для подальших метаболічних перетворень. При цьому утворені метаболіти можуть бути як фармакологічно активними, так і виступати проміжними продуктами для наступних реакцій [22].

Друга фаза біотрансформації, або фаза II, характеризується реакціями кон'югації, під час яких до функціональних груп, сформованих або модифікованих у першій фазі, приєднуються ендogenousні сполуки. Найчастіше це глюкуронова кислота, сульфатні групи, глутатіон або амінокислоти. Ці реакції каталізуються специфічними ферментами – трансферазами, що забезпечують високу селективність процесів. Основним результатом фази II є значне підвищення гідрофільності метаболітів, що полегшує їх транспортування та виведення з організму, переважно через нирки або з жовчю. Важливо відзначити, що у випадку деяких проліків саме на етапі кон'югації може відбуватися утворення фармакологічно активної форми, що підкреслює складність і багатогранність процесів біотрансформації [31].

Обидві фази біотрансформації функціонують як єдина узгоджена система, спрямована на перетворення лікарських речовин у більш полярні та, як правило, менш токсичні форми. Їх взаємодія має вирішальне значення для формування фармакологічного ефекту проліків і визначає особливості їх поведінки в організмі (рис. 1.1).

Особливе місце у процесах біотрансформації проліків займають ферментні системи організму, які забезпечують як специфічність, так і ефективність перетворення неактивних сполук у фармакологічно активні форми. Саме активність і локалізація цих ферментів значною мірою визначають швидкість метаболізму проліку, тривалість його дії та рівень концентрації

активної речовини у системному кровотоці.

Серед ферментів, що беруть участь у біотрансформації проліків, важливу роль відіграють естерази. Вони каталізують реакції гідролізу ефірних і амідних зв'язків, які часто використовуються при створенні проліків для тимчасового «маскування» активних функціональних груп. Естерази широко розповсюджені в організмі, вони містяться у плазмі крові, печінці, кишечнику та інших тканинах, що забезпечує швидке та ефективне перетворення проліків після їх надходження в організм. Завдяки цьому саме естеразозалежні механізми активації є одними з найчастіше використовуваних у фармацевтичній практиці.

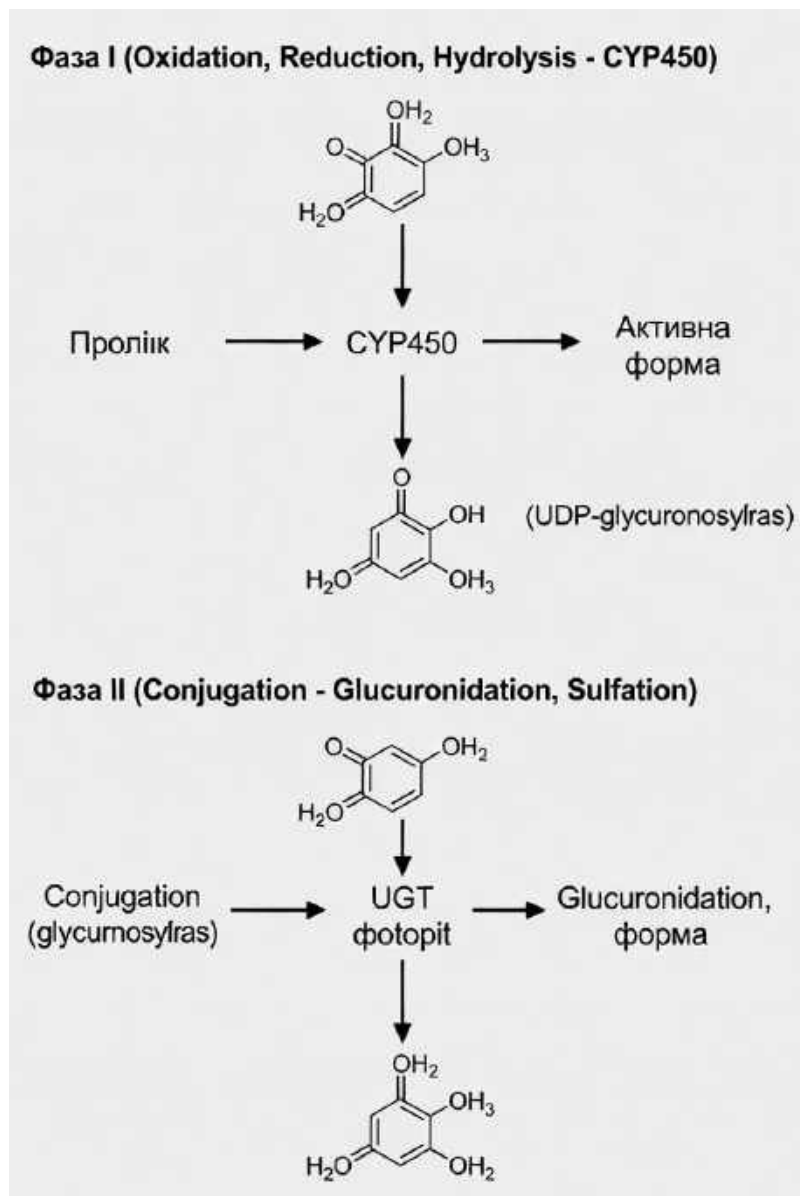


Рис. 1.1 - Схема фаз біотрансформації (Фаза I та II)

Не менш значущими є моноаміноксидази (MAO), які беруть участь у реакціях окиснювального дезамінування. Ці ферменти локалізуються переважно в мітохондріях клітин і відіграють важливу роль у метаболізмі сполук, що містять аміногрупи. У випадку окремих проліків MAO можуть виступати ключовими каталізаторами їх активації або, навпаки, інактивації, що необхідно враховувати при розробці лікарських засобів із центральною або периферичною дією [14].

Сульфотрансферази (SULT) також мають вагоме значення, оскільки каталізують реакції кон'югації з утворенням сульфатних похідних. Ці процеси зазвичай підвищують водорозчинність метаболітів і сприяють їх виведенню, однак у деяких випадках можуть призводити до утворення активних або навіть реакційно здатних сполук. Роль цих ферментів не обмежується лише детоксикацією, а може бути безпосередньо пов'язана з формуванням фармакологічного ефекту.

Крім зазначених ферментів, у біотрансформації проліків беруть участь й інші ферментні системи, зокрема різноманітні трансферази, дегідрогенази та гідролази. Сукупна дія цих ферментів формує складну та високоспецифічну мережу метаболічних перетворень, яка може суттєво відрізнитися залежно від індивідуальних особливостей організму, таких як генетичні фактори, вік або наявність супутніх захворювань.

Як підкреслює Б. Теста, ефективне використання потенціалу ферментних систем є одним із ключових завдань при створенні проліків, оскільки саме воно дозволяє оптимально поєднати фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики лікарського засобу [32]. Це означає, що правильний вибір механізму ферментативної активації дає змогу не лише забезпечити необхідну швидкість утворення активної речовини, але й досягти бажаної тривалості та селективності її дії. Отже, ферментні системи відіграють визначальну роль у біотрансформації проліків, виступаючи ключовим фактором, що впливає на їх ефективність і безпеку. Їх урахування є необхідною умовою для раціонального

проектування сучасних лікарських засобів.

Важливим етапом вивчення проліків є детальна оцінка їх фармакокінетичних характеристик, оскільки саме вони дозволяють об'єктивно визначити поведінку лікарської речовини в організмі після введення. Фармакокінетичні параметри відображають процеси абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, а для проліків додатково й ефективність їх перетворення в активну форму. Аналіз цих показників є необхідною умовою для оцінки як терапевтичної ефективності, так і безпеки лікарського засобу.

Серед основних фармакокінетичних параметрів особливе значення має максимальна концентрація препарату в плазмі крові (C_{max}). Цей показник характеризує найвищий рівень активної речовини, що досягається після введення препарату, і безпосередньо пов'язаний із вираженістю фармакологічного ефекту. Для проліків C_{max} залежить не лише від швидкості всмоктування, але й від темпів їх біотрансформації, оскільки активна форма утворюється вже в організмі [8].

Не менш важливим є час досягнення максимальної концентрації (T_{max}), який відображає швидкість надходження активної речовини у системний кровообіг. Цей параметр дає змогу оцінити, наскільки швидко проявляється терапевтичний ефект препарату. У випадку проліків T_{max} може варіювати залежно від механізму їх активації, особливостей ферментативних процесів та лікарської форми.

Площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) є інтегральним показником, що відображає загальну експозицію організму до активної речовини. Вона враховує як швидкість, так і повноту надходження препарату у кровотік, тому широко використовується для оцінки біодоступності. Для проліків цей параметр має особливе значення, оскільки дозволяє оцінити ефективність їх перетворення в активний метаболіт і тривалість його циркуляції в організмі.

Сукупний аналіз показників C_{max} , T_{max} та AUC дає змогу сформувати цілісне уявлення про фармакокінетичний профіль проліку. Це, у свою чергу,

дозволяє оптимізувати дозування, режим застосування та лікарську форму препарату. Як зазначають М. Л. Кампос та співавтори, саме комплексна оцінка фармакокінетичних параметрів є основою для обґрунтування ефективності проліків і прогнозування їх клінічного застосування [19].

1.3 Фармакокінетичні параметри та оцінка біодоступності проліків

Біодоступність є одним із найбільш інформативних і водночас комплексних показників, що характеризують ефективність лікарського засобу, оскільки вона відображає реальну частку введеної дози, яка досягає системного кровообігу та стає доступною для прояву фармакологічної дії. Традиційно біодоступність визначають як кількість активної речовини, що надходить у кров у незміненому вигляді або у формі активного метаболіту, а також швидкість цього процесу. Саме поєднання цих двох аспектів – ступеня і швидкості надходження, формує уявлення про ефективність препарату в умовах реального застосування.

У випадку проліків поняття біодоступності набуває дещо складнішого змісту. Це пов'язано з тим, що активна речовина утворюється безпосередньо в організмі внаслідок біотрансформації, тому на кінцевий результат впливають не лише процеси абсорбції через біологічні мембрани, але й ефективність ферментативних перетворень. Іншими словами, навіть за умови хорошого всмоктування проліку його біодоступність може залишатися низькою, якщо процеси метаболічної активації є повільними або неповними. І навпаки, оптимально спроектований пролік здатний забезпечити високий рівень біодоступності завдяки збалансованому поєднанню властивостей, що сприяють як ефективному проникненню в організм, так і швидкому утворенню активної форми [20].

Значну увагу у сучасних дослідженнях приділяють використанню проліків як засобу підвищення біодоступності сполук із несприятливими фізико-хімічними характеристиками, такими як низька розчинність у воді або

обмежена проникність через клітинні мембрани. Як зазначають М. Маркович, С. Бен-Шабат та А. Дахан, хімічна модифікація молекули шляхом створення проліку дозволяє змінити її властивості таким чином, щоб забезпечити більш ефективне всмоктування та транспортування в організмі [27]. Це особливо важливо для речовин, які в незміненому вигляді не можуть досягти необхідної концентрації в крові або швидко піддаються передсистемному метаболізму.

Крім того, проліки дають можливість регулювати локалізацію та швидкість вивільнення активної речовини, що також впливає на показники біодоступності. Завдяки цьому можна досягти більш рівномірного розподілу препарату в організмі, зменшити коливання концентрації в плазмі крові та знизити ризик розвитку побічних ефектів. Біодоступність у випадку проліків є не лише фармакокінетичним параметром, але й важливим інструментом оптимізації терапевтичної дії.

Суттєвий вплив на біодоступність проліків здійснюють транспортні системи клітинних мембран, які забезпечують перенесення різноманітних речовин через біологічні бар'єри. На відміну від пасивної дифузії, яка залежить переважно від ліпофільності та градієнта концентрації, транспорт за участю специфічних білків-переносників має вибірковий характер і може значно підвищувати ефективність проникнення сполук у клітини. У цьому контексті проліки розглядаються як зручний інструмент для цілеспрямованого «використання» таких транспортерів, оскільки їх структура може бути модифікована так, щоб імітувати природні субстрати цих систем [10].

За даними Т. Мураками, створення проліків, орієнтованих на специфічні транспортери, є одним із найбільш перспективних напрямів сучасної фармацевтичної розробки [28]. Зокрема, йдеться про використання транспортерів амінокислот, пептидів або органічних аніонів, які активно експресуються в епітелії кишечника. Завдяки цьому пролік може ефективніше всмоктуватися у шлунково-кишковому тракті, що особливо важливо для сполук із низькою природною проникністю. Крім того, такий підхід дозволяє підвищити селективність доставки лікарської речовини до певних тканин або

органів, що відкриває додаткові можливості для зменшення побічних ефектів і підвищення терапевтичної ефективності.

Поряд із транспортними механізмами важливу роль у формуванні біодоступності проліків відіграють їх фізико-хімічні властивості. До найважливіших із них належать розчинність у воді, ліпофільність та ступінь іонізації молекули. Ці параметри визначають здатність речовини розчинятися у біологічних рідинах, проникати через ліпідні мембрани та взаємодіяти з білковими структурами організму [12]. Наприклад, недостатня розчинність може обмежувати кількість речовини, доступної для всмоктування, тоді як надмірна гідрофільність ускладнює проходження через клітинні мембрани.

Як підкреслюють В. Дж. Стелла та К. В. Нті-Аддае, саме шляхом раціональної хімічної модифікації молекули можна подолати зазначені обмеження та досягти оптимального балансу між розчинністю і проникністю [30]. Створення проліків дозволяє тимчасово змінити фізико-хімічні характеристики активної речовини, забезпечуючи її більш ефективне транспортування в організмі. Після цього, у результаті біотрансформації, відбувається вивільнення активної форми, яка вже реалізує свою фармакологічну дію.

Поєднання впливу транспортних систем і фізико-хімічних властивостей визначає складний механізм формування біодоступності проліків. Їх урахування на етапі розробки лікарських засобів дозволяє значно підвищити ефективність доставки активних речовин і забезпечити більш передбачуваний терапевтичний результат.

Отже, біотрансформація та біодоступність проліків є взаємопов'язаними процесами, що визначають ефективність лікарських засобів. Їх комплексне вивчення створює теоретичну основу для розробки нових препаратів із покращеними фармакокінетичними характеристиками, що відповідають сучасним вимогам фармацевтичної науки та практики.

РОЗДІЛ 2. МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ ПРОЛІКІВ ТА ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЇХ БІОДОСТУПНІСТЬ

2.1 Ферментативні та неферментативні механізми трансформації проліків

Механізми трансформації проліків в організмі людини становлять основу їх фармакологічної дії, оскільки саме в результаті відповідних біохімічних перетворень утворюється активна лікарська форма. Розуміння цих процесів є необхідною умовою для раціонального проєктування проліків і прогнозування їх ефективності та безпеки.

Передусім слід зазначити, що перетворення проліків може відбуватися як за участю ферментів, так і шляхом неферментативних реакцій. Найбільш поширеними є хімічні процеси, такі як гідроліз, окиснення та відновлення. Саме ці реакції забезпечують відщеплення захисних або транспортних груп, введених у структуру молекули проліку з метою покращення його фармакокінетичних властивостей [24].

Гідроліз вважається одним із найбільш поширених і передбачуваних механізмів активації проліків, що зумовлює його широке застосування у фармацевтичній практиці. Суть цього процесу полягає у розщепленні хімічних зв'язків – найчастіше ефірних, амідних або карбаматних – унаслідок взаємодії з водою, що призводить до вивільнення фармакологічно активної речовини. Такий підхід дозволяє тимчасово «захистити» функціональні групи активної молекули, змінюючи її фізико-хімічні властивості, а після потрапляння в організм – забезпечити контрольоване повернення до активної форми.

Особливу цінність гідролітичних реакцій у контексті створення проліків підкреслюють Д. Х. Жорнада та співавтори, зазначаючи, що саме цей механізм дозволяє досить точно регулювати швидкість вивільнення активного компонента [25]. Це має принципове значення для формування стабільного

фармакокінетичного профілю препарату, оскільки надто швидке вивільнення може спричинити пікові концентрації та підвищений ризик побічних ефектів, тоді як надто повільне – недостатню терапевтичну дію. Завдяки варіюванню хімічної структури проліку, зокрема типу зв'язку та його стабільності, можна цілеспрямовано впливати на швидкість гідролізу.

Ключову роль у реалізації цих процесів відіграють естерази – ферменти, які каталізують гідролітичне розщеплення ефірних зв'язків. Вони широко розповсюджені в організмі людини, зокрема у плазмі крові, печінці, кишечнику та інших тканинах, що забезпечує високу ефективність і швидкість активації проліків після їх введення (Рис. 2.1). Різна активність естераз у різних органах створює можливості для частково селективної активації препаратів, що може бути використано для підвищення їх терапевтичної спрямованості.



Рис. 2.1 - Гідролітична активація естеразами

Поряд із гідролізом важливе місце у біотрансформації проліків займають окиснювальні реакції, які здійснюються за участю ферментів системи цитохрому P450. Ці ферменти характеризуються широкою субстратною специфічністю та здатністю каталізувати різноманітні хімічні перетворення, зокрема гідроксилування, деалкілювання та інші реакції окиснення. Внаслідок таких процесів можуть утворюватися як активні метаболіти, так і неактивні або навіть токсичні продукти, що значною мірою залежить від структури вихідної молекули [11].

Як зазначають С. Чо та Й.-Р. Юн, ферменти системи CYP450 відіграють визначальну роль у метаболізмі багатьох проліків, оскільки саме вони контролюють швидкість і напрям їх перетворень в організмі (рис. 2.2) [21]. Це означає, що ефективність дії проліку значною мірою залежить від активності цих ферментів, яка, у свою чергу, може змінюватися під впливом генетичних факторів, супутніх захворювань або взаємодії з іншими лікарськими засобами.

цитохрому P450, що традиційно асоціюються з реакціями першої фази метаболізму, але й про інші ферментні групи, зокрема естерази, моноаміноксидази (MAO), сульфотрансферази (SULT), а також різноманітні трансферази та гідролази. Кожна з цих систем має власну субстратну специфічність, локалізацію та механізм дії, що у сукупності формує складну і висококоординовану мережу біохімічних перетворень.

Завдяки такій різноманітності ферментів забезпечується висока вибірковість біотрансформації проліків. Це означає, що одна й та сама сполука може активуватися переважно в певних органах або тканинах залежно від того, де експресується відповідний фермент. Наприклад, естерази, які широко представлені у плазмі крові та печінці, забезпечують швидке системне перетворення багатьох проліків, тоді як інші ферменти можуть діяти більш локалізовано. Саме така органоспецифічність відкриває можливості для створення проліків із цільовою активацією, що є особливо важливим для підвищення селективності дії та зниження токсичності.

Як підкреслюють А. Наджар та Р. Караман, вибір ферментативного шляху трансформації є одним із ключових етапів у процесі розробки проліків, оскільки він визначає не лише ефективність утворення активної речовини, але й її фармакокінетичний профіль загалом [29]. Це вимагає глибокого розуміння як хімічної структури проліку, так і біохімічних особливостей організму, у якому він буде застосовуватися.

Важливо враховувати, що активність ферментних систем не є сталою величиною. Вона може значно варіювати залежно від індивідуальних особливостей людини. Генетичні поліморфізми здатні впливати на рівень експресії або функціональну активність окремих ферментів, що призводить до відмінностей у швидкості метаболізму лікарських засобів. Крім того, на ферментативну активність впливають вік, стан печінки та нирок, наявність супутніх захворювань, а також взаємодія з іншими лікарськими препаратами, які можуть виступати інгібіторами або індукторами відповідних ферментів.

Такі варіації мають важливе клінічне значення, оскільки вони

зумовлюють міжіндивідуальну варіабельність фармакологічної відповіді. У результаті одна і та сама доза проліку може викликати різний терапевтичний ефект у різних пацієнтів, від недостатньої ефективності до підвищеного ризику побічних реакцій. Саме тому сучасні підходи до розробки та застосування проліків дедалі частіше враховують принципи персоналізованої медицини.

Фармакологічні особливості проліків значною мірою визначаються саме механізмами їх метаболізму. Наприклад, можливість поступового вивільнення активної речовини дозволяє зменшити коливання її концентрації в плазмі крові, що сприяє підвищенню безпеки лікування. Крім того, спрямована активація проліку в певних тканинах або органах дозволяє досягти більшої селективності дії та знизити ризик побічних ефектів [26].

У таблиці 2.1 наведено найбільш відомі та широко застосовувані в клінічній практиці проліки. Представлені дані ілюструють різноманітність механізмів активації (гідроліз естеразами, окиснення системою цитохрому P450 тощо), а також показують, як хімічна модифікація молекули дозволяє суттєво покращити біодоступність, проникність або селективність дії препарату.

Таблиця 2.1

Приклади клінічно застосовуваних проліків

Пролік	Активна форма	Фермент / Механізм	Перевага	Клінічне застосування
Clopidogrel	Активний тієнопіридин	CYP450 (CYP2C19)	Краща абсорбція, антиагрегантна дія	Профілактика тромбозів
Enalapril	Enalaprilat	Естерази (гідроліз)	Поліпшена біодоступність перорально	Артеріальна гіпертензія
Valacyclovir	Acyclovir	Естерази (гідроліз)	Значно вища біодоступність	Герпес, Varicella-Zoster
Levodopa	Допамін	Декарбоксілаза	Проникнення через ГЕБ	Хвороба Паркінсона
Oseltamivir	Oseltamivir carboxylate	Естерази	Пероральна активність протівірусна	Грип

1) Еналаприл (Enalapril) → Еналаприлат (Enalaprilat) (рис. 2.3)



Рис. 2.3 Схема естеразної активації етилового ефіру еналаприлу

Класифікація: Біопрекурсор / Ефірні пролики (маскування карбоксильної групи).

Хімічне обґрунтування модифікації. Активна форма -еналаприлат-містить дві гідрофільні карбоксильні групи(-COOH). За умов фізіологічних значень рН молекула існує у формі цвітеріону, що зумовлює дуже низьку ліпофільність та незадовільне всмоктування в шкірі (пероральна біодоступність < 10%). Методом етерифікації етанолом одну з карбоксильних груп було тимчасово замасковано, що дозволило отримати ліпофільний етиловий ефір — еналаприл, та підвищити рівень всмоктування до 60%.

Біохімічний механічний активації Препарат піддається ферментативному гідролізу в гепатоцитах під дією карбоксилестерази-1 (CES1).

Точка гідролізу: Фермент здійснює нуклеофільну атаку на карбонільний

вуглець, внаслідок чого розщеплюється складнофірний зв'язок (-CO-O-CH₂CH₃). Процес супроводжується елімінацією молекули етанолу (CH₃CH₂OH) та демаскуванням вільної полярної групи (-COOH), яка забезпечує електростатичну та геометричну комплементарність активному центру ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

2) Валацикловір (Valacyclovir) → Ацикловір (Acyclovir) (рис 2.4)

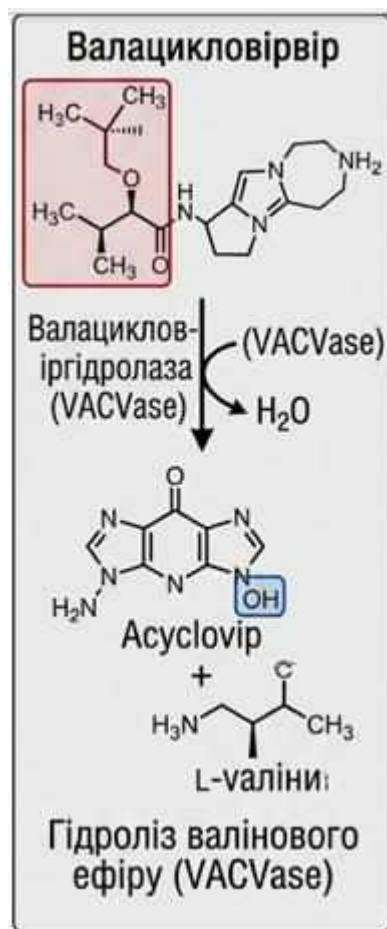


Рис. 2.4 Схема гідролітичної активації носій-зв'язаних проліків валацикловіру

Класифікація: Носій-зв'язані проліки (ефір амінокислоти)

Хімічне обґрунтування модифікації. Оригінальна молекула ацикловіру характеризується низькою пероральною біодоступністю (15–20%) через обмежену здатність до пасивного дифузійного транспорту. Шляхом ковалентного приєднання залишку природної амінокислоти L-валіну до вільної

гідроксильної групи (-OH) ацикловіру було створено структуру, здатну до активного залучення в системи інтестинального транспорту. Молекула імітує природні пептиди та активно переноситься через мембрану ентероцитів за допомогою транспортерів PEPT1, що підвищує біодоступність до 55–60%.

Біохімічний механічний активації. Після системне розщеплення здійснюється спеціалізованим гідролітичним ферментом — валацикловіргідролазою (VACVase)

Точка гідролізу: Гідролітичному розщепленню піддається ефірний зв'язок між аліфатичним гідроксилом ацикловіру та карбонільним вуглецем L-валіну. У результаті реакції вивільняється активний протигерпетичний нуклеозид та ендогенна амінокислота валін, яка не чинить токсичного впливу на організм.

3) Клопідогрель (Clopidogrel) → Активний тієнопіридин (рис 2.5)

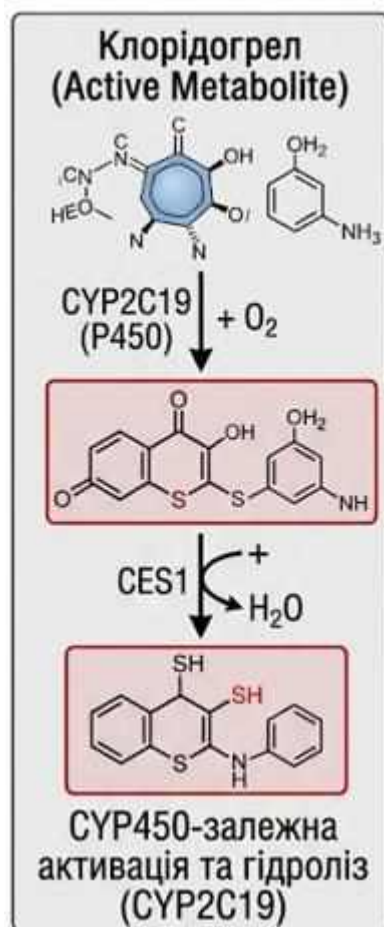


Рис. 2.5 Багатостадійний метаболічний шлях активації клопідогрелю

цитохромом P450

Класифікація: Біопрекурсор (потребує багатостадійної метаболічної активації).

Хімічне обґрунтування модифікації. На відміну від носій-зв'язаних форм, клопідогрель не містить транспортного фрагмента, є хімічно стабільною, але терапевтично інертною молекулою. Дана структура захищає діючу речовину від миттєвої хімічної деградації в агресивному середовищі ШКТ і забезпечує пролонгований ефект.

Біохімічний механізм активації: Процес є двоступеневим і протікає в мікросомальній системі печінки за участю ізоферментів цитохрому P450, зокрема CYP2C19 та CYP3A4. Початково відбувається окиснення тієнопіридинового циклу до 2-оксо-клопідогрелю, який згодом піддається гідролітичному розкриттю кільця

Точка активації: Ключовим етапом біотрансформації є розкриття тієнопіридинового гетероциклу з генерацією вільної тіольної групи (-SH). Хімічно активна група -SH виступає безпосереднім фармакофором: вона вступає в реакцію тіол-дисульфідного обміну з цистеїновими залишками екстрацелюлярного домену рецепторів P2Y12 на мембрані тромбоцитів, формуючи міцний ковалентний дисульфідний зв'язок та незворотно пригнічуючи агрегацію.

4) Леводопа (Levodopa) → Допамін (Dopamine)

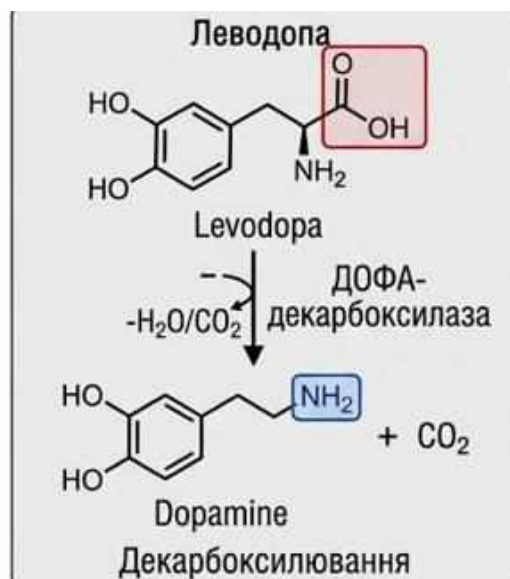


Рис. 2.6. Біохімічний механізм декарбоксілювання Лєводопи (L-DOPA)

Класифікація: Біопрекурсор (ендогенний метаболічний попередник).

Хімічне обґрунтування модифікації: Пряме введення допаміну при патологіях ЦНС є неефективним. За фізіологічних умов допамін повністю іонізований і має високу полярність, що унеможливає його пасивний транспорт через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Використання лєводопи (L-DOPA), що є в суті амінокислотою, дозволяє молекулі «мімікувати» під поживну речовину і транспортуватися в паренхіму мозку через активне перенесення великих нейтральних амінокислот (LAT1).

Біохімічний механізм активації: Перетворення каталізується піридоксальфосфат-залежним ферментом — ароматичною L-амінокислот декарбоксілазєю (ДОФА-декарбоксілазою).

Точка перетворення: Структурним елементом, що забезпечує афінитет до транспортера, є карбоксильна група (-COOH) у бічному ланцюзі. У нейронах ЦНС фермент затримує відщеплення цієї карбоксильної групи у вигляді вуглекислого газу (CO₂), трансформуючи молекулу в молекулярно гнучкий та активний нейромедіатор допамін.

5) Озельтамівір (Oseltamivir) → Озельтамівіру карбоксилат

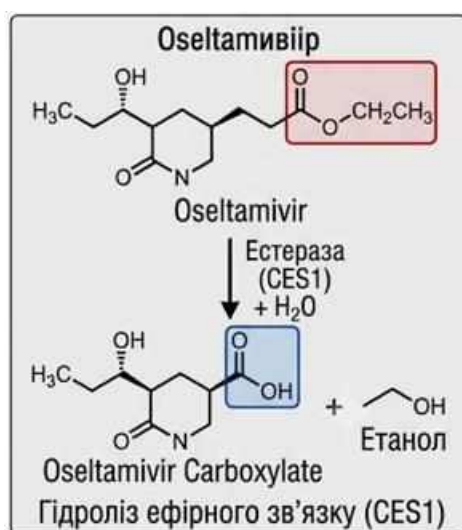


Рис. 2.7 Механізм ферментативної активації озельтамівіру фосфату

Класифікація: Ефірні проліки (маскування карбоксильної групи).

Хімічне обґрунтування модифікації: Озельтамівіру карбоксилат є високоспецифічним інгібітором вірусної нейрамінідази, проте наявність вільної негативно зарядженої карбоксильної групи суттєво обмежує ліпофільність, роблячи пероральний прийом біологічно неефективним. Хімічна модифікація полягає в отриманні етилового ефіру за даною групою, що мінімізує її полярність.

Біохімічний механізм активації: препарат швидко активується під час первинного проходження крізь печінку під дією ефірних гідролаз — карбоксилестерази-1 (CES1).

Точка гідролізу: Гідролітична атака спрямована на складно-ефірний зв'язок у положенні С-6. Після відщеплення етилового радикала ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) у вигляді етанолу відновлюється полярна архітектура карбоксилат-іона ($-\text{COO}^-$), яка створює критично важливі іонні та водневі зв'язки з трьома залишками аргініну (Arg118, Arg292, Arg371) в активному центрі нейрамінідази вірусу грипу.

Сучасні підходи до розробки проліків також враховують можливість взаємодії з транспортними білками та клітинними мембранами. Це відкриває перспективи створення так званих транспортер-орієнтованих проліків, які використовують природні механізми транспорту для проникнення в клітини. Такий підхід дозволяє підвищити ефективність доставки активної речовини до місця дії [28].

Механізми трансформації проліків є багатоконпонентними і включають як хімічні, так і ферментативні процеси. Їх детальне вивчення має вирішальне значення для створення нових лікарських засобів із прогнозованими фармакологічними властивостями та високим рівнем терапевтичної ефективності.

2.3 Фізико-хімічні, біологічні та фармацевтичні фактори біодоступності проліків

Біодоступність проліків є одним із ключових показників, що визначає ефективність їх застосування у клінічній практиці. Вона формується під впливом комплексу взаємопов'язаних факторів, серед яких особливе значення мають фізико-хімічні властивості сполук, фармацевтичні підходи до їх створення, зовнішні умови застосування та індивідуальні особливості організму.

Насамперед, при аналізі біодоступності проліків доцільно детально розглянути їх фізико-хімічні характеристики, оскільки саме вони значною мірою визначають поведінку речовини в організмі. До ключових параметрів належать розчинність у воді та біологічних рідинах, ліпофільність ($\log P$), ступінь іонізації (pK_a), молекулярна маса, а також стабільність у різних середовищах організму. Сукупність цих властивостей формує здатність проліків проходити через біологічні мембрани, абсорбуватися в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) та досягати системного кровообігу в достатній концентрації.

Розчинність є одним із базових чинників, що визначає доступність речовин для всмоктування. Відповідно до біофармацевтичної класифікаційної системи (BCS), якщо пролік або активна формула погано розчиняється у водному середовищі (Клас II та IV), її кількість, яка може переходити в розчинену форму і бути абсорбованою, є критично обмеженою. З іншого боку, надмірна гідрофільність (клас III) ускладнює пасивне проникнення через ліпідні мембрани клітин. Саме тому стратегія дизайну проліків спрямована на досягнення оптимального балансу між розчинністю (hydrophilicity) та проникністю (permeability) [36].

Прикладом подолання критично низької водної розчинності за допомогою проліків є розробка **фоспрепітанту (Fosaprepitant)** — проліку селективного антагоніста рецепторів NK_1 апрепітанту, який застосовується для запобігання нудоті при хіміотерапії. Сам апрепітант є високоліпофільною сполукою з українською низькою розчинністю у воді (< 3 мкг/мл), що унеможливило

створення його стабільної ін'єкційної форми. Введення полярної фосфатної до структури групи апрепітанту підвищило розчинність молекул у воді більш ніж на 10 000 разів, забезпечивши можливість внутрішньовенного введення. У системному кровообігу фоспрепітант миттєво гідролізується повсюдними ендогенними лужними фосфатазами до активного апрепітанту [37].

Ліпофільність, у свою чергу, визначає здатність молекули взаємодіяти з ліпідними компонентами клітинних мембран і проходити крізь них шляхом пасивної дифузії. Підвищення ліпофільності часто сприяє кращому проникненню через біологічні бар'єри, однак може супроводжуватися зниженням розчинності у водному середовищі, що створює певні обмеження. Ступінь іонізації також має важливе значення, оскільки неіонізовані форми речовин зазвичай легше проходять через мембрани, тоді як іонізовані форми краще розчиняються у воді [4].

Прикладом, коли створення проліків спрямоване на підвищення ліпофільності для покращення пасивної дифузії крізь мембрани, є **тенофовіру дизопроксил фумарат (Tenofovir disoproxil fumarate, TDF)**. Активний антивірусний нуклеотид (тенофовір) містить полярні фосфонові групи, які при фізіологічному рН сильно іонізовані. Через це молекула має вкрай низьку проникність і її пероральна біодоступність не перевищує 25%.

Маскування полярних зарядів шляхом створення дизопроксилового ефіру значно підвищило значення $\log P$, трансформувавши гідрофільну структуру в ліпофільну. Це дозволило препарату ефективно абсорбуватися в ШКТ шляхом пасивної дифузії, підвищивши системну біодоступність тенофовіру до 40-45%[26].

Молекулярна маса проліку безпосередньо впливає на швидкість його дифузії (відповідно до закону Фіка) та можливість трансцелюлярного чи парацелюлярного транспорту через біологічні мембрани. Водночас, хімічна та ферментативна стабільність у біологічних середовищах (плазма крові, просвіт ШКТ, лізосоми) визначає, чи зможе сполука зберегти свою структуру в первичном «маскованому» вигляді до моменту досягнення клітини-мішені.

Як зазначають дослідники, надто нестабільні проліки піддаються передчасному розпаду (наприклад, у судинному руслі або під дією шлункового соку), що призводить до системної токсичності або низької терапевтичної ефективності. Навпаки надмірно стабільні хімічні зв'язки зумовлюють надто повільну біотрансформацію сполуки, через що активна форма не встигає досягти мінімальної ефективної концентрації (C_{min}) у тканині [38].

Як підкреслюють В. Дж. Стелла та К. В. Нті-Аддає (V. J. Stella & K. W. Nti-Addae), цілеспрямована хімічна модифікація структури є найефективнішим інструментом тонкого регулювання цих властивостей. Введення специфічних функціональних груп або використання складних каскадних систем дозволяє оптимізувати константи швидкості гідролізу (K_{hydr}) та збалансувати процеси демаскування [32].

Класичним прикладом, де хімічна стабільність виявилася критичним фактором, є розробка перших ефірних проліків хлорамфеніколу (левоміцетину). Для маскування гіркового смаку у педіатрії було створено хлорамфеніколу пальмітат. Проте його біодоступність сильно варіювала залежно від швидкості секреції панкреатичної ліпази у дітей.

Інший варіант — хлорамфеніколу сукцинат (створень для ін'єкцій) — продемонстрував надмірну стабільність та швидку ниркову екскрецію: до 30–50% препарату виводилося із сечею у незміненому (активному) вигляді ще до того, як естерази давали відщепити сукцинатний залишок. Це змусило фармацевтів переглянути константи стабільності при дизайні ефірних зв'язків [39].

Сучасним рішенням проблеми «молекулярна маса/стабільність» стало створення каскадних чи підвійних проліків. Яскравим прикладом є кандесартан цилексетил (Candesartan cilexetil). Сам кандесартан є сильнополярною сполукою (BCS Клас II/IV) з біодоступністю близько 15%. Пряма етерифікація карбоксильної групи простими аліфатичними спиртами робила молекулу надто стабільною до дії людських естераз – препарат майже не активувався.

Для вирішення цього завдання вчені синтезували каскадну структуру,

додавши карбонатно-ефірний зв'язок (цилексетил). При всмоктуванні в стінці кишечника звичайні естерази легко розщеплюють першу, доступнішу ефірну зв'язок. Це запускає миттєвий, спонтанний (неферментативний) хімічний каскад: утворений нестабільний проміжний метаболіт самостійно розпадається із виділенням CO₂ та ацетальдегіду, миттєво звільняючи активний кандесартан. Такий підхід дозволив досягти ідеального балансу: стабільність у ШКТ та швидка 100%-ва активація при проходженні через мембрану [40].

Як зазначає С. Мюллер, ключовим моментом є досягнення збалансованого поєднання цих характеристик, оскільки надмірне зміщення у бік однієї з них може негативно вплинути на загальну біодоступність препарату [29]. Саме оптимальний баланс між розчинністю, проникністю та стабільністю забезпечує ефективне надходження проліку в організм і його подальшу трансформацію в активну форму.

Важливим чинником, який суттєво впливає на рівень біодоступності проліків, є застосування сучасних фармацевтичних стратегій, спрямованих на оптимізацію їх властивостей ще на етапі створення лікарської форми. Йдеться не лише про хімічну природу самої активної речовини, але й про комплекс технологічних рішень, які забезпечують її ефективне вивільнення, стабільність і подальше всмоктування в організмі. Саме тому розробка лікарських форм розглядається як невід'ємна складова забезпечення терапевтичної ефективності проліків [18].

Одним із ключових напрямів у цьому контексті є використання допоміжних речовин, які виконують не лише формоутворюючу функцію, але й активно впливають на фармакокінетичні характеристики препарату. Правильно підібрані допоміжні компоненти можуть покращувати розчинення проліку, стабілізувати його структуру, регулювати швидкість вивільнення активної речовини та навіть впливати на процеси її абсорбції.

Ступінь іонізації (pKa) молекули проліку та його співвідношення з рН навколишнього біологічного середовища є критичними детермінантами, що визначають механізм та локалізацію абсорбції сполуки. Відповідно до рН-

транспортної гіпотези, через біомембрани шляхом пасивної дифузії здатні проникати лише неіонізовані (нейтральні) молекули лікарських речовин. Хімічна модифікація, яка змінює константу дисоціації (pK_a), дозволяє змістити рівновагу у бік неполярної форми в конкретному відділі шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Крім того, стабільність проліку у фізіологічних рідинах безпосередньо корелює з молекулярною архітектурою транспортного носія. Застосування високомолекулярних сполук (полімерів) як носіїв дозволяє суттєво пролонгувати циркуляцію препарату в плазмі крові, захистити його від передчасного ензиматичного розщеплення та забезпечити селективне накопичення в патологічному вогніщі [41].

Прикладом використання рН-залежності середовища та специфіки місцевої мікрофлори для локальної доставки є сульфасалазин (Sulfasalazine). Цей пролік складається з 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) та сульфапіридину, з'єднаних азозв'язком ($-N=N-$). Сам по собі сульфасалазин є полярною іонізованою кислотою, яка практично не всмоктується у верхніх відділах ШКТ (шлунок та тонкий кишківник), що захищає системний кровотік від передчасної експозиції. При досягненні товстого кишківника, де рН зміщується у слаболужний бік, а щільність мікрофлори різко зростає, бактеріальні ферменти азоредуктази розщеплюють азозв'язок. Це призводить до вивільнення активного протизапального агента (5-АСК) безпосередньо в осередку запалення (при виразковому коліті), мінімізуючи системні побічні ефекти [42].

У сучасній онкофармакології для покращення біодоступності гідрофобних молекул широко застосовують стратегію створення полімерних проліків, зокрема кон'югатів із поліетиленгліколем (PEG) або співполімерами НРМА (N-(2-гідроксипропіл)метакриламід). Наприклад, у дизайні проліків іринотекану (інгібітора топоізомерази I) та його активного метаболіту SN-38 ковалентне зв'язування з полімерним носієм різко збільшує молекулярну масу комплексу до десятків кілодальтон (кДа). Завдяки великій молекулярній масі такий полімерний пролік не може проникати крізь щільні ендотеліальні бар'єри

здорових тканин. Проте він вільно виходить із судинного руслу в опухлинну тканину через перфоровані, новоутворені капіляри і затримується там через відсутність нормального лімфатичного дренажу (феномен підвищеної проникності та утримання EPR-ефект). Повільний лізосомальний гідроліз лінкерного зв'язку всередині опухолі забезпечує тривале та контрольоване вивільнення активного хіміопрепарату [43].

Окрім складу, важливе значення має й сама лікарська форма. Створення спеціалізованих форм, таких як таблетки з модифікованим вивільненням, капсули, мікро- та наночастинки, дозволяє контролювати швидкість надходження активної речовини в організм і підтримувати її концентрацію на терапевтичному рівні протягом тривалого часу. Такий підхід сприяє не лише підвищенню біодоступності, але й зменшенню частоти прийому препарату, що є важливим для підвищення комплаєнсу пацієнтів.

Сучасна фармацевтична наука також активно використовує ліпофільні носії та наноструктуровані системи доставки, які відкривають нові можливості для транспортування проліків. Ліпідні системи, зокрема, можуть покращувати розчинність малорозчинних сполук і сприяти їх всмоктуванню через біологічні мембрани. Нанотехнології, у свою чергу, дозволяють створювати системи з контрольованими властивостями, здатні захищати пролік від передчасної деградації та забезпечувати його цілеспрямовану доставку до органів-мішеней [15].

При моделюванні фармакокінетичного профілю проліків важливу роль відіграють фізіологічні бар'єри організму, біологічна варіабельність пацієнтів, а також технологічні підходи до створення готових лікарських форм. Успішна дифузія та абсорбція речовини часто обмежені наявністю високоселективних гістогематичних бар'єрів або індивідуальними особливостями ензиматичного апарату людини. Розглядаючи більш детально звернемося до таблиці 2.1.

Одним із найбільш жорстких біологічних бар'єрів у терапії захворювань центральної нервної системи є гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Класичним та найбільш фундаментальним прикладом його подолання за допомогою хімічної

модифікації є застосування Леводопі (Levodopa; L-DOPA). Сам по собі нейромедіатор допамін є гідрофільним іонізованим катіоном за фізіологічними значеннями рН, через що він не здатний проникати крізь ендотелій капілярів мозку шляхом пасивної дифузії.

Створення проліку у вигляді ендогенної амінокислоти (Леводопі) дозволило «обдурити» бар'єр: молекула розпізнається специфічними транспортерами великих нейтральних амінокислот (LAT1/SLC7A5), які активно переносять її через мембрани ентероцитів, а згодом — через ГЕБ у паренхіму головного мозку. Безпосередньо в нейронах під дією ферменту ДОФА-декарбоксілази відбувається швидке демаскування з виділенням активного допаміну, що забезпечує спрямований терапевтичний ефект при хворобі Паркінсона [44].

Сучасна фармацевтична технологія пропонує раціональне поєднання хімічного дизайну проліків із фізико-хімічними методами їх доставки. Для захисту лабільних проліків від передчасної гідролітичної або ензиматичної деградації в агресивній середовищі ШКТ (шлунковий сік, панкреатичні ферменти) ефективним є їх капсулювання у ліпосомі або полімерні наночастинки. Таке депонування дозволяє ізолювати ефірні чи амідні зв'язки проліку від контакту з повсюдними естеразами просвіту кишечника, забезпечуючи доставку інтактною молекули безпосередньо до місця її безпосереднього всмоктування (ентероцитів) [45]. З іншого боку, для вирішення проблеми критично низької водної розчинності гідрофобних проліків широко застосовується включення їх у молекулярні комплекси з циклодекстринами (зокрема, beta-циклодекстрином або його похідними HP-beta-CD). Утворення комплексів «гість-господар» за рахунок гідрофобної порожнини циклодекстрину та гідрофільної зовнішньої поверхні дозволяє різко підвищити явну розчинність проліку у водних фазах біологічних рідин. Це забезпечує швидку дезінтеграцію лікарської форми, створює високий градієнт концентрації біля мембрани та суттєво інтенсифікує пасивну абсорбцію [46].

Оцінка біодоступності та терапевтичної ефективності проліків (особливо

біопрекурсорів) не може бути повною без урахування генетичного профілю пацієнта. Оскільки активація багатьох проліків є ензим-залежною, індивідуальні відмінності в експресії та активності ферментів системи цитохрому P450 можуть кардинально змінювати клінічну відповідь.

Яскравим прикладом такої залежності у кардіологічній практиці є антиагрегант Клопідогрель (Clopidogrel). Його трансформація у фармакологічно активний тіольний метаболіт є складним процесом, ключовий етап якого каталізується ізоферментом CYP2C19. Через генетичний поліморфізм гена CYP2C19 популяція пацієнтів чітко поділяється на фенотипи. У осіб, які є «повільними метаболізаторами» (poor metabolizers; носії аллелей *2 або *3), швидкість біоактивації клопідогрелю є критично зниженою. Внаслідок цього пролік не здатний перетворитися на активну форму в кількості, необхідному для досягнення мінімальної терапевтичної концентрації, що робить стандартну терапію неефективною та різко підвищує ризик повторних тромбозів та інфаркту міокарда [47].

Не менш важливим є вплив технологічних параметрів виробництва лікарських форм. Як зазначає В. І. Чуєшов та співавтори, навіть за оптимального складу препарату порушення технології виготовлення може призвести до зміни його властивостей і, відповідно, біодоступності [16]. До таких параметрів належать методи грануляції, пресування, сушіння, умови зберігання та інші фактори, які визначають кінцеву якість лікарського засобу.

Фармацевтичні стратегії відіграють ключову роль у забезпеченні біодоступності проліків, оскільки саме вони дозволяють реалізувати потенціал активної речовини на практиці. Комплексний підхід, що поєднує раціональний вибір допоміжних речовин, оптимізацію лікарської форми та дотримання технологічних вимог, є необхідною умовою створення ефективних і безпечних лікарських препаратів.

Окрему роль відіграють фактори зовнішнього середовища, зокрема вплив їжі та взаємодія з іншими лікарськими засобами. Прийом їжі може як підвищувати, так і знижувати біодоступність проліків залежно від їх

властивостей. Наприклад, наявність жирів у їжі може покращувати абсорбцію ліпофільних сполук. Взаємодія з іншими препаратами може впливати на активність ферментів, відповідальних за біотрансформацію проліків, що змінює швидкість утворення активної форми [21].

Не менш важливим чинником, що визначає ефективність проліків, є індивідуальні особливості організму, які можуть суттєво впливати на всі етапи фармакокінетики – від абсорбції до виведення. Біологічні відмінності між пацієнтами зумовлюють варіабельність у швидкості та повноті перетворення проліків у активну форму, що безпосередньо відображається на терапевтичному ефекті. До таких факторів належать вік, стать, генетичні особливості, загальний стан здоров'я, а також наявність супутніх захворювань.

Зокрема, вікові зміни можуть впливати на функціональний стан ферментних систем і органів, відповідальних за метаболізм лікарських засобів. У дітей ферментативні системи ще не повністю сформовані, тоді як у людей похилого віку їх активність може знижуватися, що змінює швидкість біотрансформації проліків. Стать також може відігравати певну роль, оскільки гормональні особливості здатні впливати на експресію ферментів та транспортних білків.

Генетичні фактори є одним із найважливіших джерел індивідуальної варіабельності. Поліморфізми генів, що кодують ферменти метаболізму або транспортні білки, можуть призводити до значних відмінностей у швидкості перетворення проліків. У результаті одна і та сама доза препарату може бути недостатньо ефективною для одних пацієнтів і, навпаки, надмірною для інших.

Особливу увагу слід приділяти стану печінки та нирок, оскільки саме ці органи відіграють провідну роль у метаболізмі та елімінації лікарських засобів. У пацієнтів із порушеннями функції печінки може знижуватися активність ферментів, що беруть участь у біотрансформації проліків, тоді як при нирковій недостатності уповільнюється виведення метаболітів. Це може призводити до накопичення активної речовини в організмі та підвищення ризику побічних ефектів, що, у свою чергу, вимагає індивідуального підходу до підбору

дозування [6].

Як зазначають М. Маркович, С. Бен-Шабат та А. Дахан, індивідуальна варіабельність є одним із ключових викликів при застосуванні проліків у клінічній практиці, оскільки ускладнює прогнозування їх фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик [27]. Саме тому сучасна фармація дедалі більше орієнтується на принципи персоналізованої медицини, які передбачають урахування індивідуальних особливостей пацієнта при призначенні лікування.

Окрім цього, важливу роль відіграє активність ферментних систем і транспортних білків, що забезпечують проникнення проліків через біологічні мембрани. Ефективність роботи цих систем може змінюватися під впливом як внутрішніх, так і зовнішніх факторів, включаючи прийом інших лікарських засобів, які здатні інгібувати або індукувати відповідні ферменти. Це, у свою чергу, впливає на швидкість абсорбції та розподілу проліків в організмі [7].

За даними Т. Мураками, використання транспортер-орієнтованих проліків є перспективним підходом, який дозволяє підвищити ефективність їх всмоктування та забезпечити більш селективну доставку до тканин [28]. Завдяки цьому можна не лише покращити біодоступність лікарських засобів, але й зменшити небажані системні ефекти, що має велике значення для підвищення безпеки терапії.

Індивідуальні особливості організму у поєднанні з активністю ферментних і транспортних систем формують складний комплекс факторів, що визначають фармакокінетичну поведінку проліків. Їх урахування є необхідною умовою для досягнення оптимального терапевтичного результату та забезпечення безпечного застосування лікарських засобів.

Слід також враховувати вплив технологічних аспектів виробництва лікарських засобів. Як показують дослідження Т. А. Буткевич та співавторів, склад допоміжних речовин і спосіб виготовлення можуть суттєво впливати на фармако-технологічні властивості препаратів, що, у свою чергу, відображається на їх біодоступності [2].

Отже, біодоступність проліків формується під впливом широкого спектра

факторів, які взаємодіють між собою. Їх урахування є необхідною умовою для розробки ефективних і безпечних лікарських засобів. Комплексний підхід до аналізу цих факторів дозволяє не лише підвищити ефективність терапії, але й мінімізувати ризик побічних реакцій, що має важливе значення для сучасної фармацевтичної практики.

Узагальнення літературних даних свідчить про значний потенціал проліків у підвищенні ефективності фармакотерапії. Подальші дослідження у цьому напрямі мають бути спрямовані на поглиблення знань про механізми їх біотрансформації, оптимізацію складу та технології лікарських форм, а також впровадження інноваційних підходів до доставки активних речовин. Це створює передумови для розробки нових лікарських засобів, що відповідають сучасним вимогам медицини та фармації.

РОЗДІЛ 3. СУЧАСНІ ТЕХНОЛОГІЇ РОЗРОБКИ ПРОЛІКІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇХ ВИКОРИСТАННЯ

3.1 Раціональний молекулярний дизайн проліків

Сучасний етап розвитку фармацевтичної науки характеризується активним впровадженням інноваційних підходів до створення лікарських засобів, серед яких особливе місце посідає концепція проліків нового покоління. Вона базується не лише на покращенні класичних фармакокінетичних параметрів, але й на цілеспрямованому впливі на механізми доставки, селективності та контролю вивільнення активної речовини.

Одним із найбільш перспективних і водночас науково обґрунтованих напрямів сучасної фармацевтичної розробки є створення проліків із наперед заданими, тобто прогнозованими властивостями. Такий підхід базується на принципах раціонального молекулярного дизайну, який передбачає цілеспрямоване конструювання структури сполуки з урахуванням її майбутньої поведінки в організмі. Йдеться не лише про досягнення необхідної фармакологічної активності, але й про оптимізацію фармакокінетичних характеристик – здатності до абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення [17].

За даними Хіао та співавторів, стратегія створення проліків є одним з найбільших перспективних підходів до підвищення пероральної доступності лікарських засобів. Вони відзначають, що основними перешкодами для ефективного всмоктування препаратів при пероральному застосуванні є недостатня розчинність, низька проникність через біологічні мембрани, пересистемний метаболізм та активність транспортних систем ефлюксу. Раціональний молекулярний дизайн проліків дозволяє цілеспрямовано модифікувати фізико-хімічні властивості активної речовини, покращуючи її

розчинність, стабільність, здатність до абсорбції [35].

Сучасні методи молекулярного моделювання та комп'ютерного прогнозування дозволяють ще на етапі проектування оцінити, як саме пролік буде взаємодіяти з біологічними середовищами, які ферменти братимуть участь у його активації та в яких тканинах цей процес відбуватиметься найбільш інтенсивно. Як зазначають З. Фраліш, А. Чен, С. Хан та П. Чжоу, основна увага нині зосереджена на створенні малих молекул-проліків, які здатні ефективно долати біологічні бар'єри, зокрема клітинні мембрани та гематоенцефалічний бар'єр, а також активуватися безпосередньо в цільових тканинах [26]. Такий підхід дозволяє значно підвищити точність дії лікарського засобу.

Раціональний молекулярний дизайн також передбачає врахування фізико-хімічних властивостей сполуки, таких як розчинність, ліпофільність і стабільність, що безпосередньо впливають на її біодоступність. Шляхом введення або модифікації певних функціональних груп можна змінити ці параметри так, щоб пролік максимально ефективно проникав у організм, а після цього своєчасно перетворювався на активну форму. Важливо, що такі перетворення можуть бути «запрограмовані» з урахуванням активності конкретних ферментів, характерних для певних тканин.

Завдяки цьому стає можливим досягнення високого рівня селективності дії, коли активна речовина утворюється переважно в органі-мішені, мінімізуючи вплив на інші тканини. Це, у свою чергу, сприяє зниженню ризику розвитку побічних ефектів і підвищенню загальної безпеки терапії. Крім того, такий підхід дозволяє зменшити необхідні дози препарату, оскільки більша частка активної речовини використовується саме там, де вона потрібна.

3.2 Сучасний стан клінічних випробувань проліків та аналіз причин їх відгуку

Впровадження проліків у клінічну практику демонструє стабільне зростання: за останні десятиліття близько 10–15% від усіх щорічно одобрених

FDA нових молекулярних субстанцій (NME) становлять саме проліки. На сьогодні на різних фазах клінічних випробувань (Фазі I–III) перебуває понад 200 кандидатів у проліки, переважна більшість яких орієнтована на онкологію (45%), інфекційні захворювання (25%) та розлади ЦНС (15%) [48].

Проте розробка проліків пов'язана з високим ризиком невдач на пізніх стадіях через складнощі прогнозування трансляційної фармакокінетики від тварин до людини. Невідповідність між міжвидовою експресією ферментів часто призводить до неочікуваних помилок у біотрансформації, що стає причиною зупинки випробувань або зняття препаратів з виробництва:

- **Передчасна системна активація та токсичність:** Одним із найвідоміших прикладів є розробка проліків іфосфаміду та перших генерацій проліків доксорубіцину. Через високу гетерогенність та нестабільність лінкерів у плазмі крові, значна частина проліку гідролізувалася до досягнення опухолі-мішені, викликаючи гостру мієлосупресію та кардіотоксичність, що змусило обмежити їхнє клінічне використання.

- **Низька швидкість біоактивації у людини:** Пролік тиропазам (Tirapazamine), розроблений як активований гіпоксією протиопухлинний агент, продемонстрував вражаючу ефективність на моделях гризунів. Проте під час клінічних випробувань Фазі III у людей виявилось, що швидкість його ферментативного відновлення внутрішньоопухлинними редуктазами є надто низькою, а дифузія у глибокі кулі солідних опухолей — обмеженою. Через відсутність значущої терапевтичної переваги порівняно зі стандартними схемами хіміотерапії проект було закрито [49].

- **Генетична варіабельність тканинної експресії:** Проліки проти гепатиту C перших поколінь, які мали активуватися внутрішньопечінковими кіназами, зазнали фіаско на Фазі II через те, що реальна активність людських ферментів у пацієнтів із фіброзом та цирозом печінки була значно нижчою, ніж у здорових популяцій неефективності.

Глибокий аналіз невдач на пізніх фазах клінічних досліджень свідчить, що ключовою проблемою біоактивації є так званий «метаболічний дисонанс»

— різка розбіжність між ензиматичною кінетикою (K_m та V_{max}) у піддослідних тварин (гризунів, приматів) та реальних пацієнтів.

Фармацевтична розробка проліків часто стикається з трьома критичними молекулярними детермінантами, які зумовлюють аберації біотрансформації:

1. Еволюційна дивергенція карбоксилестераз (CES): У доклінічних випробуваннях на мишах ефірні проліки часто показують ідеальну стабільність у плазмі, оскільки у гризунів основний пул ефірних гідролаз зосереджений у гепатоцитах.. Однак у людини значна кількість ізоформ CES експресується безпосередньо в епітелії кишечника та моноцитах плазми. Це призводить до того, що проліки, розраховані на селективну печінкову активацію (наприклад, деякі експериментальні нуклеозидні інгібітори полімераз), піддаються передчасному системному гідролізу, не встигаючи досягти органу-мішені.

2. Субстратна перехресність цитохромів: Біопрекурсори, що активуються шляхом окислення (як-от експериментальні протипухлинні засоби), у людському організмі часто метаболізуються не одним цільовим ізоферментом, а цілим каскадом (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19). Якщо у пацієнта спостерігається супутня терапія (явище поліпрагмазії), то виникає конкурентне інгібування ферменту. Як наслідок, активація проліку повністю блокується, або, навпаки, за наявності індукторів цитохрому, відбувається лавиноподібне вивільнення токсичного аглікону, що спричиняє системний шок.

3. Хімічна лабільність «розумних» лінкерів: Проліки третього покоління часто використовують лінкери, чутливі до редукуючої середовища пухлини (дисульфідні містки) або надлишку певних протеаз (наприклад, матриксних металопротеїназ). У клінічних умовах виявилось, що у пацієнтів із хронічними запальними процесами або супутніми кардіоваскулярними патологіями рівень цих ензимів у загальному кровотоці є значно вищим за норму. Це нівелює пухлиноспецифічність системи, викликаючи передчасну деградацію проліку та руйнуючи концепцію таргетної доставки ліків.

3.3 Проліки, орієнтовані на мікробіоту кішківника (Microbiota-

responsive prodrugs) як інноваційний вектор сучасного дизайну ліків

Одним із найбільш динамічних та актуальних напрямків фармацевтичної хімії у 2024–2026 роках стало створення смарт-систем, активація яких жорстко детермінована ферментативним профілем мікробіоти кішківника (*microbiota-responsive prodrugs*). Цей підхід дозволяє повністю нівелювати вплив варіабельного рН ШКТ та забезпечити точну локальну доставку в товстий кішківник.

Людський геном кодує обмежену кількість травних ферментів, тоді як колективний метаболізм кишкової мікробіоти містить тисячі унікальних ензимів (глікозидази, азоредуктази, сульфатази, естерази), здатних розщеплювати складні хімічні зв'язки, стійкі до дії верхніх відділів ШКТ.

Модифікація лікарських речовин під спектр ферментів коменсальних бактерій (зокрема родів *Bacteroides*, *Bifidobacterium* та *Clostridium*) дозволяє реалізувати дві ключові стратегії:

1. Полісахаридні та олігосахаридні кон'югати (Глікозидазна активація)

Суть стратегії полягає у ковалентному зв'язуванні активної молекули (наприклад, глюкокортикоїдів) з молекулою вуглеводу (декстран, циклодекстрин, пектин). Такі проліки є абсолютно гідрофільними та стабільними в шлунку та тонкому кишечнику. При досягненні товстої кишки бактеріальні β -глюкозидази та β -галактозидази розщеплюють глікозидний зв'язок, вивільняючи терапевтичну субстанцію безпосередньо у вогнище запалення (наприклад, при хворобі Крона) [50].

2. Специфічні азоредуктазні та амідні лінкери

Сучасні дослідження сфокусовані на створенні проліків, де як лінкери використовуються субстрати для бактеріальних азоредуктаз. Інноваційним прикладом є розробка проліків коротколанцюгових жирних кислот (SCFA) та антиоксидантів, які маскуються за допомогою специфічних амідних або азо-груп. Вони проходять інтактними крізь весь тонкий кишківник, але миттєво руйнуються під дією редуктаз анаеробної мікрофлори, створюючи надвисокі

локальні концентрації діючої речовини без системного навантаження на організм. Це відкриває нові можливості для хіміопрофілактики колоректального раку та лікування резистентних форм коліту [51].

Для забезпечення абсолютної інтактності проліків у верхніх відділах ШКТ та їх вибіркового розщеплення коменсальною мікрофлорою товстого кишечника, сучасна медична хімія використовує три фундаментальні типи хімічних зв'язків та лінкерних систем, стійких до шлункового соку та пепсину:

1. Азоредуктазні лінкери нового покоління: На відміну від класичного сульфасалазину, сучасні проліки використовують асиметричні ароматичні азозв'язки (-N=N-), інтегровані в полімерну матрицю. Електронні ефекти замісників у бензольному кільці (наприклад, введення електроноакцепторних або електронодонорних груп в орто-положенні) дозволяють чітко запрограмувати потенціал відновлення зв'язку. Це гарантує, що розрив містка відбудеться лише при строго визначеному низькому редокс-потенціалі, який притаманний виключно анаеробній середі сліпої та ободової кишок.

2. Складні ефіри циклодекстринів та пектинів (Макромолекулярні спейсери): Для захисту гідрофобних молекул протиопухлинного чи протизапального ряду їх ковалентно зв'язують із природними полісахаридами через складнефірний або амідний містечко. У шлунку та тонкому кишечнику людини відсутні ферменти, здатні розщепити полімерний кістяк пектину чи інуліну, а великі розміри макромолекулі стерично перекривають доступ шлункових естераз до терапевтичного агента. Активація відбувається за принципом «ензиматичного вибуху»: бактерії *Bacteroides ovatus* виділяють специфічні полісахаридази, які повністю руйнують вуглеводний каркас, відкриваючи доступ до вторинного гідролізу та вивільнення вільної лікарської речовини.

3. Амінокислотні кон'югати, чутливі до бактеріальних амідаз: Інноваційним трендом є маскування полярних груп ліків за допомогою D-ізомерів амінокислот (наприклад, D-глутамату або D-аланіну). Травні ферменти людини (пепсин, трипсин, хімотрипсин) є строго L-специфічними і не здатні

розпізнати або розщепити пептидний зв'язок, утворений D-енкантіомером. Натомість мікробіом кишечника експресує широкий спектр D-амінопептидаз та рацемаз. Це дозволяє D-амінокислотним пролікам безперешкодно проходити крізь весь тонкий кішківник і вибірково активуватися в дистальних відділах ШКТ під дією бактеріальних ферментів.

3.4 Транспортер-орієнтовані проліки та інноваційні системи доставки

Важливим досягненням сучасної фармацевтичної науки стало формування концепції транспортер-орієнтованих проліків, яка базується на використанні природних механізмів перенесення речовин через клітинні мембрани. На відміну від традиційних підходів, що здебільшого покладаються на пасивну дифузію, цей напрям передбачає цілеспрямовану взаємодію проліку з білками-переносниками, які фізіологічно забезпечують транспорт ендogenous субстратів, таких як амінокислоти, пептиди, вітаміни чи іони. Завдяки структурній модифікації пролік може «імітувати» такі субстрати, що дозволяє йому ефективно залучатися до активного транспорту.

За даними Т. Мураками, використання цього підходу значно підвищує ефективність всмоктування лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті, особливо у випадках, коли їх власна проникність є обмеженою [28]. Це пояснюється тим, що транспортери здатні переносити молекули проти градієнта концентрації, забезпечуючи їх накопичення в клітинах епітелію кишечника та подальше надходження у системний кровообіг. У результаті підвищується біодоступність проліків, що дозволяє досягати необхідного терапевтичного ефекту при менших дозах.

Особливу цінність транспортер-орієнтований підхід має у випадках, коли необхідно подолати специфічні біологічні бар'єри. Одним із найбільш складних є гематоенцефалічний бар'єр, який обмежує проникнення багатьох лікарських засобів у центральну нервову систему. Завдяки використанню транспортерів, що експресуються на клітинах цього бар'єра, з'являється можливість доставки

проліків безпосередньо до мозкової тканини. Це відкриває нові перспективи для лікування неврологічних захворювань, де ефективність терапії значною мірою залежить від здатності препарату досягати місця дії [5].

Крім того, транспортер-орієнтовані проліки дозволяють підвищити селективність доставки лікарських засобів. Оскільки різні типи транспортерів експресуються в різних тканинах, можна розробляти проліки, які будуть активніше накопичуватися саме в тих органах, де вони необхідні. Це сприяє зменшенню системного навантаження на організм і зниженню ризику розвитку побічних ефектів.

Використання природних транспортних систем клітин відкриває принципово нові можливості для вдосконалення фармакокінетичних властивостей проліків. Поєднання цього підходу з раціональним молекулярним дизайном дозволяє створювати лікарські засоби з підвищеною ефективністю, селективністю та передбачуваністю дії, що є важливим кроком у розвитку сучасної фармації.

Не менш важливим і динамічно розвиненим напрямом сучасної фармацевтичної науки є створення інноваційних систем доставки проліків, які дозволяють суттєво розширити можливості їх практичного застосування. Якщо раніше основна увага приділялася переважно хімічній модифікації молекули, то сьогодні дедалі більшого значення набуває поєднання проліків із різноманітними носіями, здатними впливати на їх фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики. Такий підхід дає змогу більш точно контролювати процеси транспортування, вивільнення та активації лікарської речовини в організмі.

Серед найбільш поширених сучасних платформ доставки слід відзначити ліпосоми, наночастинки та полімерні носії, кожна з яких має свої переваги та особливості застосування. Ліпосоми, наприклад, являють собою везикули з ліпідною оболонкою, здатні інкапсулювати пролік і захищати його від впливу агресивних факторів біологічного середовища. Це особливо важливо для сполук, які швидко руйнуються в умовах шлунково-кишкового тракту або під дією

ферментів.

Наночастинки, у свою чергу, відкривають можливості для створення систем із заданими фізико-хімічними властивостями, такими як розмір, заряд поверхні та швидкість деградації. Завдяки цьому можна досягти більш точного контролю над вивільненням активної речовини та її розподілом у тканинах. Полімерні носії також широко застосовуються для пролонгації дії лікарських засобів, оскільки здатні поступово вивільняти пролік упродовж тривалого часу, підтримуючи стабільну концентрацію активної речовини в організмі.

Однією з ключових переваг таких систем є здатність захищати пролік від передчасної деградації, що може відбуватися під впливом ферментів або змін рН середовища. Це дозволяє забезпечити доставку більшої частки активної речовини до місця її дії. Крім того, інноваційні системи доставки дають можливість реалізувати принцип цілеспрямованої доставки, коли препарат накопичується переважно в органі-мішені, що значно підвищує ефективність терапії та знижує ризик побічних ефектів.

Як підкреслюють М. Маркович, С. Бен-Шабат та А. Дахан, інтеграція проліків із сучасними системами доставки є одним із найефективніших шляхів підвищення їх терапевтичного потенціалу [27]. Такий комплексний підхід дозволяє не лише покращити біодоступність лікарських засобів, але й оптимізувати їх фармакокінетичний профіль, забезпечити контрольоване вивільнення та підвищити селективність дії.

3.5 Біотехнологічні підходи, комп'ютерне моделювання та штучний інтелект у розробці проліків

У контексті розвитку проліків нового покоління дедалі більшого значення набуває застосування біотехнологічних підходів, які відкривають принципово нові можливості для створення лікарських засобів із наперед заданими властивостями. На відміну від традиційних методів хімічного синтезу, біотехнології дозволяють використовувати природні або модифіковані

біологічні системи – ферменти, клітини мікроорганізмів чи рекомбінантні білки для отримання складних органічних сполук із високою точністю та селективністю.

Однією з ключових переваг біотехнологічних методів є можливість здійснення стереоселективного синтезу, що має особливе значення для фармацевтичних субстанцій, оскільки різні ізомери однієї й тієї ж сполуки можуть суттєво відрізнятися за фармакологічною активністю. Використання ферментів як біокатализаторів дозволяє отримувати саме ті форми молекул, які мають найвищу біологічну ефективність і мінімальну токсичність. Крім того, такі процеси часто відбуваються за м'якших умов, при помірних температурах і нейтральному рН, що сприяє збереженню стабільності чутливих сполук.

Як зазначають Т. А. Буткевич, В. П. Попович та Н. О. Козіко, застосування біотехнологічних методів у фармації є перспективним напрямом, який дозволяє не лише оптимізувати процес виробництва лікарських засобів, але й розширити спектр доступних біоактивних речовин [1]. Це особливо актуально для створення проліків, оскільки біотехнології дають змогу більш точно контролювати структуру молекули та, відповідно, її фармакокінетичні властивості.

Крім того, біотехнологічні підходи сприяють розробці нових класів проліків, які можуть активуватися під дією специфічних ферментів або умов, характерних для певних тканин чи патологічних процесів. Наприклад, можливе створення сполук, що активуються лише в умовах зміненого метаболізму пухлинних клітин або в осередках запалення. Це відкриває широкі перспективи для підвищення селективності дії лікарських засобів і зниження системного впливу на організм.

Важливо відзначити, що біотехнології сприяють підвищенню ефективності та екологічності виробництва. Використання біокатализаторів дозволяє зменшити кількість побічних продуктів, скоротити витрати енергії та мінімізувати застосування агресивних хімічних реагентів. У сучасних умовах це має особливе значення, оскільки відповідає принципам «зеленої хімії» та

сталого розвитку фармацевтичної галузі.

Інтеграція біотехнологічних підходів у процес розробки проліків є важливим кроком на шляху до створення лікарських засобів нового покоління. Вона дозволяє не лише вдосконалити технологію їх отримання, але й суттєво розширити можливості керування їх властивостями, що в кінцевому підсумку сприяє підвищенню ефективності та безпеки фармакотерапії.

Суттєву роль у розвитку сучасних підходів до створення проліків відіграють методи оцінки їх біодоступності та біотрансформації, оскільки саме вони забезпечують науково обґрунтоване розуміння поведінки лікарської речовини в організмі. Без комплексного дослідження цих параметрів неможливо достовірно оцінити ефективність проліку, передбачити його фармакокінетичний профіль і обґрунтувати доцільність подальшого впровадження у клінічну практику. У зв'язку з цим сучасна фармацевтична наука активно використовує поєднання різних експериментальних підходів, серед яких провідне місце займають методи *in vitro* та *in vivo*.

Методи *in vitro* дозволяють досліджувати окремі етапи взаємодії проліку з біологічними системами в контрольованих умовах. Зокрема, за їх допомогою можна моделювати процеси абсорбції через клітинні мембрани, оцінювати проникність сполук, а також вивчати їх метаболізм за участю окремих ферментів або клітинних культур. Такий підхід є особливо цінним на ранніх етапах досліджень, оскільки дозволяє швидко отримати попередні дані про властивості сполуки, зменшити витрати та обмежити використання лабораторних тварин. Крім того, *in vitro* моделі дають можливість детально вивчати механізми біотрансформації, що є важливим для оптимізації структури проліків.

Методи *in vivo* залишаються незамінними для оцінки поведінки лікарського засобу в умовах цілісного організму. Саме вони дозволяють врахувати складну взаємодію між різними фізіологічними системами, включаючи кровообіг, метаболізм у печінці, розподіл у тканинах і процеси виведення. У ході таких досліджень визначаються ключові фармакокінетичні

параметри, що дають змогу оцінити ефективність і безпеку лікування. Як зазначають М. Л. Кампос та співавтори, лише поєднання результатів *in vitro* та *in vivo* досліджень забезпечує найбільш повне і достовірне уявлення про фармакокінетичні властивості ліків [19].

Поряд із експериментальними методами значного розвитку набули математичні та комп'ютерні підходи до моделювання фармакокінетичних процесів. Використання математичного планування експерименту дозволяє систематизувати отримані дані, визначити вплив окремих факторів на властивості препарату та оптимізувати склад і технологію лікарських форм. Такі методи дають змогу прогнозувати поведінку ліків в організмі ще до проведення масштабних експериментальних досліджень, що значно скорочує час і витрати на розробку [9].

Комп'ютерне моделювання також відкриває можливості для створення так званих фармакокінетичних моделей, які описують розподіл і трансформацію лікарської речовини в організмі за допомогою математичних рівнянь. Це дозволяє оцінювати різні сценарії застосування препарату, підбирати оптимальні режими дозування та передбачати можливі взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Узгальнюючи, можна відзначити що сучасні методи оцінки біодоступності та біотрансформації ліків формують комплексний інструментарій, що поєднує експериментальні та теоретичні підходи. Їх інтеграція забезпечує глибоке розуміння властивостей лікарських засобів і створює передумови для більш швидкого, ефективного та науково обґрунтованого впровадження нових препаратів у фармацевтичну практику.

Необхідно також враховувати нормативні аспекти розробки ліків. Вимоги до якості, безпеки та ефективності лікарських засобів регламентуються відповідними настановами та фармакопейними стандартами [6]. Дотримання цих вимог є обов'язковою умовою впровадження нових препаратів у клінічну практику.

Розробка ліків, як і будь-яких нових лікарських засобів, має повністю

відповідати сучасним регуляторним вимогам міжнародних і регіональних органів. Зокрема, процес створення та реєстрації проліків регулюється настановами International Council for Harmonisation (ICH), а також рекомендаціями Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) та Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA).

Ключовими напрямками регуляторної оцінки проліків є:

- Доведення біодоступності активної форми препарату;
- Вивчення безпеки як самого проліку, так і його метаболітів;
- Контроль якості на всіх етапах синтезу, технологічного процесу та стабільності.

Особлива увага регуляторних органів приділяється характеристиці активних метаболітів. Необхідно детально встановити їх фармакокінетичні параметри (C_{max} , T_{max} , AUC), токсикологічний профіль, потенціал взаємодії з іншими лікарськими засобами та можливий вплив на фармакодинаміку.

Не менш важливим є вивчення міжіндивідуальної варіабельності відповіді на препарат. Значна увага приділяється генетичним поліморфізмам ферментів біотрансформації. Яскравим прикладом є пролік Clopidogrel, активація якого значною мірою залежить від ізоферменту CYP2C19. Пацієнти з «poor metabolizer» статусом (генетичний поліморфізм CYP2C19*2 та *3) демонструють знижену ефективність препарату, що призвело до впровадження рекомендацій щодо фармакогенетичного тестування перед призначенням Clopidogrel (FDA та EMA).

Таким чином, сучасна регуляторна стратегія вимагає комплексного підходу, що включає фармакокінетичні дослідження *in vitro* та *in vivo*, оцінку метаболітів, фармакогеномні дані та ретельний аналіз ризику-користі. Дотримання цих вимог є обов'язковою умовою для успішної реєстрації та клінічного застосування проліків.

Отже, сучасні підходи до розробки проліків базуються на поєднанні досягнень хімії, біології, фармації та інформаційних технологій. Використання інноваційних систем доставки, біотехнологічних методів і сучасних

аналітичних підходів відкриває широкі перспективи для створення лікарських засобів із покращеними характеристиками. Це, у свою чергу, сприяє підвищенню ефективності фармакотерапії та якості медичної допомоги в цілому.

Сучасна розробка проліків дедалі більше спирається на передові методи штучного інтелекту (AI) та комп'ютерне моделювання, які стають невід'ємною частиною раціонального молекулярного дизайну. Ці інноваційні інструменти дозволяють прогнозувати процеси біотрансформації, оптимізувати структуру молекули ще на етапі теоретичного проєктування, значно зменшувати кількість необхідних синтетичних експериментів і прискорювати перехід від ідеї до клінічних випробувань (Рис. 3.1).

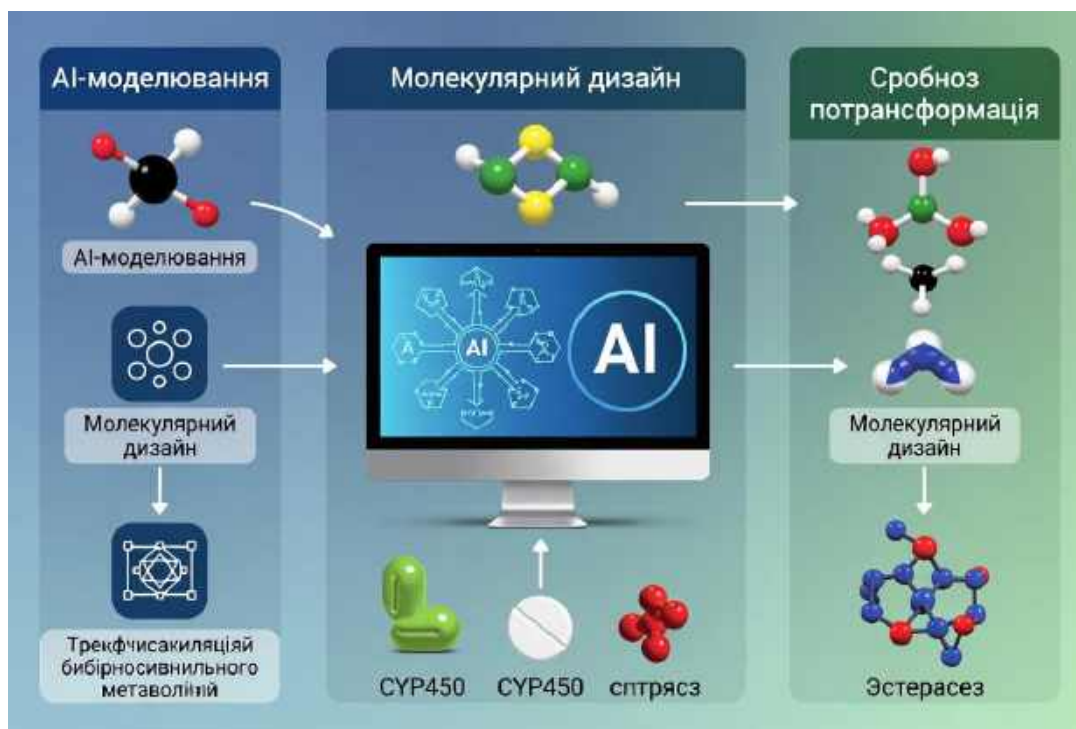


Рис. 3.1 - Штучний інтелект у розробці проліків

Раціональний молекулярний дизайн із застосуванням штучного інтелекту включає використання генеративних моделей (таких як GAN та diffusion models), QSAR-моделей (Quantitative Structure-Activity Relationship), а також методів молекулярної динаміки. Завдяки цим підходам вдається з високою точністю прогнозувати взаємодію майбутнього проліку з ключовими

ферментами біотрансформації (зокрема, ізоферментами системи цитохрому P450 та естеразами), оцінювати його біодоступність, фармакокінетичний профіль і потенційну токсичність ще до першого синтезу сполуки.

Серед найбільш ефективних застосувань AI у цій сфері це прогнозування сайтів метаболізму (так званих «м'яких точок» або *metabolic soft spots*), що дозволяє заздалегідь модифікувати структуру молекули для підвищення її стабільності. Крім того, методи *in silico* скринінгу дають можливість проаналізувати тисячі потенційних варіантів проліків за короткий час і відібрати ті, які мають оптимальні характеристики проникності через біологічні мембрани та селективності активації. Не менш важливим є застосування машинного навчання для персоналізованої фармакотерапії, зокрема, для врахування генетичних поліморфізмів ферментів (наприклад, варіабельності CYP2C19, CYP3A4 тощо), що суттєво впливає на ефективність і безпеку препарату у різних пацієнтів.

Специфічний програмний інструментарій та алгоритми машинного навчання (ML) в архітектурі In Silico дизайну проліків.

Для практичної реалізації раціонального дизайну проліків та прогнозування їхньої фармакокінетичної долі сучасна медична хімія використовує спеціалізовані комерційні та відкриті (*open-source*) платформи на базі глибокого машинного навчання. Ці інструменти дозволяють вирішувати вузькоспеціалізовані завдання на різних етапах конструювання молекули:

1. Прогнозування сайтів метаболізму та «м'яких точок» (*Metabolic Soft Spots*). Для точного визначення атомів у структурі проліку, які піддаються первинній атаці ферментів (окисленню цитохромами або гідролізу естеразами), застосовуються просунуті нейромережові предиктори:

- DeepMET: Спеціалізована архітектура на основі графових нейронних мереж (GNN), яка з високою точністю передбачає метаболічні перетворення ксенобіотиків, ідентифікуючи конкретні хімічні зв'язки, що схильні до біотрансформації під дією різних ізоформ CYP450 [52].

- SmartCyp. Алгоритм, що базується на розрахунках теорії функціоналу

щільності (DFT) та ML, що оцінює енергію активації для різних атомів молекули, дозволяючи хіміку заздалегідь «замаскувати» вразливу ділянку ліпофільним про-фрагментом.

- XenoSite. Програмний комплекс, який використовує глибокі нейронні мережі (DNN) для візуалізації та побудови контурних карт імовірності метаболізму, прогнозуючи не лише сайти окиснення, а й потенційні реакції кон'югації (глюкуронізації та сульфатування)

2. Генеративний дизайн та молекулярний докінг (De Novo Design) У процесі створення проліків із заданою швидкістю вивільнення (наприклад, каскадних або смарт-систем) критично важливо оцінити афінітет молекули до ферментів-активаторів:

-AlphaFold 3 / RosettaFold. Використовуються для високоточного тривимірного моделювання конформацій складних ферментних комплексів (таких як людська карбоксилестераза-1, CES1, або специфічні бактеріальні азоредуктази), що дозволяє працювати з мішенями, для яких відсутні кристалографічні дані у Protein Data Bank (PDB) [53].

- DiffDock. Інноваційна дифузійна генеративна модель, що здійснює «сліпий докінг» (blind docking) проліку в активний центр ферменту. Вона розраховує найбільш вигідну геометричну орієнтацію ефірної або амідної зв'язку проліку щодо каталітичної тріади ферменту, прогнозуючи константу дисоціації (K_i).

- REINVENT. Генеративна фреймворк-система, яка використовує навчання з підкріпленням (Reinforcement Learning) та рекурентні нейронні мережі (RNN) для генерації мільйонів віртуальних молекулярних структур проліків за заданими параметрами (оптимальний $\log P$, молекулярна маса < 500 та наявність специфічного лінкера. [54].

Прогнозування ADMET-профілю та мембранної проникності

- SwissADME та pkCSM. Онлайнві інструменти на основі лінійних та нелінійних ML-моделей (Random Forest, Support Vector Machines), які миттєво розраховують здатність проліку до пасивної дифузії через імітовані бар'єри

(Caco-2 клітини), ступінь зв'язування з білками плазми та здатність бути субстратом. (P-gp), що є вирішальним при оцінці пероральної біодоступності [55].

Загалом, інтеграція штучного інтелекту в процес створення проліків кардинально змінює парадигму розробки лікарських засобів, роблячи її значно швидшою, економічно ефективнішою та передбачуваною. Цей підхід особливо актуальний у сучасних умовах персоналізованої медицини, де врахування індивідуальних особливостей пацієнта стає ключовим фактором успішної терапії.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз наукової літератури дозволяє узагальнити, що концепція проліків є одним із найбільш раціональних і перспективних напрямів сучасної медичної та фармацевтичної хімії. Вона спрямована на подолання незадовільних детермінант біодоступності шляхом тимчасової ковалентної модифікації молекулярної структури лікарських речовин, що дозволяє модулювати їхній фармакокінетичний профіль без зміни кінцевої фармакодинамічної відповіді.

Встановлено, що ключовим етапом реалізації терапевтичного ефекту проліків є їхня селективна біотрансформація в активні метаболіти під дією ферментних систем організму. Швидкість, повнота та локалізація демаскування фармакофору детермінуються специфікою ензиматичного каталізу: тканинними карбоксилестеразами (зокрема CES1), гідролазами (VACVase), мікросомальними ізоферментами цитохрому P450 (CYP2C19, CYP3A4) та піридоксальфосфат-залежними декарбоксилазами.

Доведено, що хімічні механізми активації проліків є різноманітними і поділяються на ферментативні (гідролітичне розщеплення складноєфірних та амідних зв'язків, мікросомальне окиснення, бактеріальне азовідновлення) та неферментативні (спонтанний хімічний каскад, зумовлений нестабільністю проміжних метаболітів). Вибір конкретного типу зв'язку між активною

молекулою та транспортним носієм є визначальним фактором при проектуванні проліків, що дозволяє програмувати швидкість вивільнення діючої речовини.

Обґрунтовано, що реальний рівень біодоступності проліків формується під впливом системного комплексу взаємопов'язаних факторів, які чітко класифіковано за трьома групами:

- **Фізико-хімічні фактори сполуки:** молекулярна маса, константа дисоціації (K_a), гідрофільно-ліпофільний баланс (коефіцієнт розподілу $\log P$) та уявна розчинність у водних фазах біологічних рідин (відповідно до Біофармацевтичної класифікаційної системи — BCS);
- **Фармацевтично-технологічні аспекти:** раціональний вибір допоміжних речовин, застосування молекулярних комплексів включення (із циклодекстринами) для підвищення розчинності гідрофобних молекул, а також інкапсулювання у наносистеми доставки (ліпосоми та полімерні наночастинки) для захисту лабільних проліків від передчасного розпаду в агресивному середовищі ШКТ;
- **Біологічні та індивідуальні характеристики пацієнта:** рН-селективність різних відділів ШКТ, метаболічний потенціал коменсальної мікробіоти товстого кишечника, а також фармакогенетичний поліморфізм ферментів (зокрема алельний статус *2 та *3 гена *CYP2C19*), що зумовлює наявність фенотипів «повільних метаболізаторів» та потребує персоналізованого підходу до терапії.

Визначено, що сучасна методологія розробки проліків нового покоління успішно еволюціонувала від емпіричного пошуку до раціонального комп'ютерного моделювання (*Computer-Aided Drug Design — CADD*). Вона базується на інтеграції інноваційних систем доставки (макромолекулярних полімерних кон'югатів PEG та HPMA), транспортер-орієнтованих стратегій (таргетування систем PEPT1 та LAT1), мікробіом-залежних лінкерів (*microbiota-responsive prodrugs*) та передових технологій штучного інтелекту (алгоритмів глибокого машинного навчання **DeepMET**, **DiffDock**,

REINVENT). Такий комплексний підхід дозволяє оптимізувати скринінг *in silico*, точно прогнозувати сайти метаболізму та створювати високоселективні смарт-препарати з мінімальною системною токсичністю.

Алгоритм раціонального вибору та проектування проліків на основі молекулярних, фармацевтичних та біомедичних факторів. Запропонований алгоритм раціонального вибору та проектування проліків є системним інструментом, що дозволяє оптимізувати процес створення модифікованих лікарських засобів і мінімізувати ризики їхнього трансляційного провалу на доклінічному етапі. Процес прийняття рішень складається з таких критичних стадій:

- 1. Етап I: Первинний скринінг субстанції (Biomedical Screening).** На початковій стадії проводиться оцінка базових лімітуючих характеристик нативного фармакофору відповідно до критеріїв Біофармацевтичної класифікаційної системи (BCS). Ключовими маркерами дефектності виступають низька водна розчинність (Клас II/IV) або незадовільна ліпідна проникність молекули через біомембрани (Клас III/IV).
- 2. Етап II: Дефініція біофармацевтичної проблеми (Problem Definition).** Визначається кінцевий наслідок фізико-хімічних вад речовини, що безпосередньо загрожує терапевтичній ефективності. Сюди належать критично низька абсолютна біодоступність при пероральному введенні, надмірно високий ефект «першого проходження» через печінку або системна нестабільність (швидкий хімічний чи ензиматичний метаболізм у ШКТ).
- 3. Етап III: Стратегічний вибір хімічної архітектури (Prodrug Type Selection).** Залежно від виявленого дефекту медичний хімік обирає тип тимчасової модифікації:
 - *Естерні проліки:* для маскування зарядів та покращення пасивної дифузії з розрахунком на повсюдні гідролази;

- *Транспортер-орієнтовані системи:* для імітації природних субстратів та залучення активного інфлюксу (через PEPT1 або LAT1);
- *Біопрекурсори (зокрема CYP450-залежні):* для молекул, що потребують окиснювальної чи відновної активації безпосередньо в органах-мішенях.

4. **Етап IV: Врахування популяційних та соматичних чинників пацієнта (Patient-Centric Factors).** На цій стадії оцінюється біологічна варіабельність кінцевого споживача ліків. Ключова увага приділяється наявності фармакогенетичного поліморфізму (зокрема, алельного статусу ферментів біоактивації), а також функціональному стану екскреторних та метаболічних органів (печінкова або ниркова недостатність), що можуть заблокувати демаскування фармакофору.
5. **Етап V: Верифікація та мінімізація ризиків (Risk Assessment).** Фінальний етап передбачає оцінку потенційних міжлікарських взаємодій (явища конкурентного інгібування або індукції ферментів цитохрому за умов поліпрагмазії) та загальної варіабельності терапевтичного ефекту в гетерогенних групах пацієнтів, що дозволяє ухвалити остаточне рішення про доцільність запуску молекули у виробництво».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Буткевич Т. А., Попович В. П., Козіко Н. О. Розробка і виробництво фармацевтичних субстанцій методами біотехнологічного синтезу. Матеріали 148 міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої Всесвітньому Дню здоров'я 7-8 квітня 2015 року. К.: НМУ імені О. О. Богомольця, 2015. С. 252.
2. Буткевич Т. А., Сятиня М. Л., Попович В. П. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток сухого порошку біомаси *Flammulina velutipes*. Фармацевтичний часопис. 2017. № 3 (43). С.47–51.
3. Вибір раціональних допоміжних речовин для створення таблеток «Ангіолін» методом вологої грануляції / О. С. Бідненко, Л. І. Кучеренко, І. А. Мазур, З. Б. Моряк. Фармацевтичний часопис. 2016. № 2 (38). С. 16–21.
4. Гонтова Т. М. Амінокислотний склад густих екстрактів з трави та коренів живокосту шорсткого. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2013. №2 (12). С. 4–5.
5. Державна служба України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів. Перелік висновків державної санітарно-епідеміологічної експертизи, виданих Держпродспоживслужбою за період 2016-2018 рр. Режим доступу: <http://www.consumer.gov.ua/> (дата звернення: 25.04.2026).
6. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 3. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
7. Кузнецова В. Г., Жегунов Г. Ф., Погоріла М. С. Дослідження вмісту амінокислот та жирних кислот в екстракті з ембріонів курей. Вісник проблем біології і медицини. 2014. Вип.4. Т. 3. 115. С. 60–65.
8. Кучеренко Н. В. Розробка складу та технології гіполіпідемічного

засобу з Плевроту черепичастого: автореф. дис. канд. фармац. наук: 15.00.01. Х., 2008. 20 с.

9. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. Т. А. Грошовий та ін.; під ред. Т.А. Грошового. Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2008. 367 с.

10. Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q5C): Настанова СТ-Н МОЗУ 42- 8.2:2013 / Богатирьова Р. та ін. Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2013. 22 с.

11. Склад міцеліальної маси та культуральної рідини *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (Ascomycetes) / Т. А. Круподьорова, В. Ю. Барштейн, Н. А. Бісько, Т. С. Іванова. Мікробіологія і біотехнологія. 2011. № 3. С. 78–87.

12. Сметаніна К. І., Рибак О. В. Фармацевтичні аспекти профілактичного використання біологічно активних добавок рослинного походження. Запорожский медицинский журнал. 2011. Т. 13, № 4. С. 72–75.

13. Сметаніна К. І., Рибак О. В. Фармацевтичні та нутріціологічні аспекти профілактичного використання біологічно активних добавок рослинного походження. Фармацевтичний журнал. 2011. № 2. С. 89–94.

14. Створення біотехнології отримання екзополісахаридів на основі глибинного культивування вищого базидіоміцету *Schizophyllum commune* / В. М. Ліновицька, А. С. Бухало, О. М. Швед, О. М. Дуган. Вісн. Нац. ун-ту «Львів. Політехніка». 2011. № 700. С. 161–172.

15. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студентів ВНЗ: у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2–ге вид., перероб. і допов. Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с. ; Ч. 2. 638 с.

16. Федоритенко Н. О. Розробка складу та технології лікувально-профілактичного засобу у формі капсул на основі грибів Шійтаке: автореф. дис. канд. фармац. наук : 15.00.01. Х., 2011. 24 с.

17. Ферментативна активність вищого базидіального гриба *Grifola frondosa* / А. С. Бухало, О. М. Дуган, М. Р. Максимюк, В. М. Ліновицька. Вісник НАУ. 2011. № 2. С. 155–161.

18. Ферментативна активність вищого базидіального гриба *Schizophyllum commune* / А. С. Бухало, О. М. Дуган, М. Р. Максимюк, В. М. Ліновицька. Вісник НАУ. 2012. № 3. С. 154–160.

19. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Особливості фармацевтичної розробки рослинних препаратів (огляд літератури). Фітотерапія. Часопис. 2014. № 4. С. 77–82.

20. Яценко О. В. Харчова та біологічна роль їстівних та лікарських грибів в харчуванні населення (огляд літератури). Гігієна населених місць. 2012. № 59. С. 234–240.

21. Campos M. L., Padilha E. C., Peccinini R. G. A review of pharmacokinetic parameters of metabolites and prodrugs // *Drug Metabolism Letters*. 2014. Vol. 7, № 2. P. 105–116.

22. Cho S., Yoon Y.-R. Understanding the pharmacokinetics of prodrug and metabolite // *Translational and Clinical Pharmacology*. 2018. Vol. 26, № 1. P. 1–5.

23. Fralish Z., Chen A., Khan S., Zhou P., Reker D. The landscape of small-molecule prodrugs // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2024. Vol. 23. P. 365–380.

24. Huttunen K. M., Raunio H., Rautio J. Prodrugs– from serendipity to rational design // *Pharmacological Reviews*. 2011. Vol. 63, № 3. P. 750–771.

25. Jornada D. H. et al. The prodrug approach: a successful tool for improving drug solubility // *Molecules*. 2016. Vol. 21, № 1. P. 42.

26. Markovic M., Ben-Shabat S., Dahan A. Prodrugs for improved drug delivery: lessons learned from recently developed and marketed products // *Pharmaceutics*. 2020. Vol. 12, № 11. P. 1031.

27. Murakami T. Usefulness of transporter-targeted prodrugs in enhancing membrane permeability // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 105, № 9. P. 2515–2526.

28. Müller C. E. Prodrug approaches for enhancing the bioavailability of drugs with low solubility // *Chemistry & Biodiversity*. 2009. Vol. 6, № 11. P. 2071–2083.

29. Najjar A., Karaman R. The prodrug approach: overview of recent cases

// *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 127. P. 810–827.

30. Prodrugs: Harnessing chemical modifications for improved therapeutics

// *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023. Vol. 90. P. 105103. URL:
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105103>

31. Rautio J., Kumpulainen H., Heimbach T. et al. Prodrugs: design and clinical applications // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2008. Vol. 7. P. 255–270.

32. Stella V. J., Nti-Addae K. W. Prodrug strategies to overcome poor water solubility // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. Vol. 59, № 7. P. 677–694.

33. Лін, Дж. (2025) Проліки в сучасній медицині: стратегії, застосування та майбутні напрямки. *Фармакологія та фармація*, 16, 303-322. doi: 10.4236/pp.2025.168016

34. Tauqeer Hussain Mallhi, Muhammad Hammad Butt, Abrar Ahmad, Shahzadi Misbah, Muhammad Salman, Amjad Khan, Ahsan Aftab Raja, Yusra Habib Khan (2022). Drug-metabolizing enzymes and fate of prodrugs: From function to regulation, *Biochemistry of Drug Metabolizing Enzymes*. C5 (125-139) <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95120-3.00005-1>.

35. Xiao Z., Han J., Xiao Q. et al. Prodrug Strategy: Molecular Design for Improving Oral Drug Absorption // *International Journal of Pharmaceutics*. 2026. Vol. 688. Article 126459. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.126459.,

36. Rautio, J., Meanwell, N. A., Di, L., & Hageman, M. J. (2018). The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(8), 559–587. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.46>

37. Kaddoumi, A., & Elmquist, W. F. (2021). Physicochemical Properties and Physicochemical Barriers in Prodrug Design: A Focus on Phosphate Prodrugs for Intravenous Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(4), 1432-1445.

38. Zawilska, J. B., Juszczak, M., & Jakubowska, A. (2022). Prodrugs: A popular and smart strategy to improve the safety and efficiency of dangerous and poor drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 146, 112504. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112504>

39. Walther, R., Rautio, J., & Zelikin, A. N. (2022). Prodrugs in drug delivery:

Progress and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 183, 114128.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114128>

40. Kumpulainen, O., & Rautio, J. (2023). Ester prodrugs: The most successful prodrug strategy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 181, 106353.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106353>

41. Al-Ahmady, L. S., & Al-Gousous, J. (2022). The pH-lipophilicity profile and its relevance to drug absorption and prodrug design. *International Journal of Pharmaceutics*, 624, 121990. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121990>

42. Sinnollareddy, M. G., & Roberts, J. A. (2023). Site-specific drug delivery via prodrug optimization: Colonic and targeted gastrointestinal delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 194, 114712. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114712>

43. Hu, Q., & Rautio, J. (2024). Polymeric prodrugs and macromolecular carrier systems in cancer chemotherapy: Principles and clinical updates. *Journal of Controlled Release*, 366, 214–233. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.01.015>

44. Puris, E., Gynther, M., & Huttunen, K. M. (2022). L-Type amino acid transporter 1 (LAT1)-utilizing prodrugs: An effective strategy for blood-brain barrier penetration and targeted drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 182, 114115. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114115>

45. Tapeinos, C., & Pandit, A. (2023). Liposomal and nanoparticle-based carriers for prodrug stabilization: Overcoming gastrointestinal degradation barriers. *Journal of Controlled Release*, 354, 112–128.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.01.022>

46. Jambhekar, S. S., & Breen, P. (2022). Cyclodextrins in pharmaceutical formulations: Applications in prodrug solubilization and bioavailability enhancement. *International Journal of Pharmaceutics*, 619, 121714.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121714>

47. Ingelman-Sundberg, M., & Zhou, S. F. (2024). Pharmacogenetics of drug activation: The critical impact of CYP2C19 polymorphism on clopidogrel efficacy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 45(2), 114–129.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.12.003>

48. Rautio, J., & Kumpulainen, O. (2025). Prodrugs in clinical trials and the global market: An updated analysis of successes and translational failures. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 206, 115142. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115142>
49. Walther, R., & Zelikin, A. N. (2024). Translational limitations in prodrug development: Why promising candidates fail in Phase III clinical trials. *Journal of Controlled Release*, 368, 412–429. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.02.008>
50. Wang, X., & Zhang, Y. (2025). Microbiota-responsive prodrugs: The smart design for colon-targeted drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 669, 124950. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124950>
51. Dahan, A., & Ben-Shabat, S. (2024). Colon-targeted prodrugs activated by the gut microbiota: Tailoring drug delivery to the colonic metabolome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 195, 106712. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106712>
52. Deng, J., & Wang, L. (2023). DeepMET: A deep graph neural network framework for high-accuracy prediction of drug metabolic sites. *Bioinformatics*, 39(4), btad168. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad168>
53. Abramson, J., Adler, J., & Jumper, J. (2024). Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, 630, 393–400. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07487-w>
54. Blaschke, T., Arús-Pous, J., & Engkvist, O. (2022). REINVENT 2.0: An updated scaffold for in silico de novo drug design using reinforcement learning. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62(13), 3101–3108. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00224>
55. Dahan, A., & Di, L. (2025). Integration of in silico ADMET tools in modern prodrug design: Overcoming pharmacokinetic barriers. *Drug Discovery Today*, 30(2), 103890. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103890>

АНОТАЦІЯ

У роботі проведено систематичний аналіз сучасних літературних джерел щодо механізмів біотрансформації проліків та факторів, які впливають на їх біодоступність. Розглянуто основні ферментативні та неферментативні шляхи активації проліків, роль ферментів системи цитохрому P450, естераз, трансфераз та інших ферментативних систем у формуванні фармакологічної активності лікарських засобів. Проаналізовано фізико-хімічні, біологічні та технологічні фактори, що визначають біодоступність проліків. Особливу увагу приділено сучасним підходам до проектування проліків, транспортер-орієнтованим технологіям, наноструктурованим системам доставки, біотехнологічним методам та застосуванню штучного інтелекту в розробці лікарських засобів.

Встановлено, що технологія проліків є перспективним напрямом сучасної фармації, який дозволяє підвищувати ефективність фармакотерапії, покращувати фармакокінетичні характеристики препаратів та знижувати ризик побічних реакцій.

Ключові слова: проліки, біотрансформація, біодоступність, фармакокінетика, лікарські засоби, система цитохрому P450, фармація.

ABSTRACT

The work conducted a systematic analysis of modern literary sources on the mechanisms of biotransformation of prodrugs and factors that affect their bioavailability. The main enzymatic and non-enzymatic pathways of prodrug activation, the role of cytochrome P450 enzymes, esterases, transferases and other enzymatic systems in the formation of the pharmacological activity of drugs were considered. The physicochemical, biological and technological factors that determine

the bioavailability of prodrugs were analyzed. Particular attention is paid to modern approaches to prodrug design, transporter-oriented technologies, nanostructured delivery systems, biotechnological methods and the use of artificial intelligence in the development of drugs.

It has been established that prodrug technology is a promising direction of modern pharmacy, which allows to increase the effectiveness of pharmacotherapy, improve the pharmacokinetic characteristics of drugs and reduce the risk of adverse reactions.

Keywords: prodrugs, biotransformation, bioavailability, pharmacokinetics, drugs, cytochrome P450 system, pharmacy.

Апробація результатів досліджень

1. **Овчиннікова А. С., Слесарчук В. Ю., Завадська І. В.** Проліки у фармацевтичній розробці: механізми біоактивації та підвищення біодоступності // Міждисциплінарні підходи до створення ліків : зб. тез доп. II Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Одеса, 14–15 квітня 2026 р. / за ред. О. О. Нефьодова, В. В. Менчука, Л. А. Расколи, А. О. Цісак. Одеса : ОНУ імені І. І. Мечникова, 2026. С. 61–64.