

## Golden Triangle plot

Når et lægemiddel til behandling af lidelser i hjernen indtages oralt, er der mange forhindringer det skal igennem, inden det endeligt binder sig til sit "target" i hjernen og udøver sin effekt.

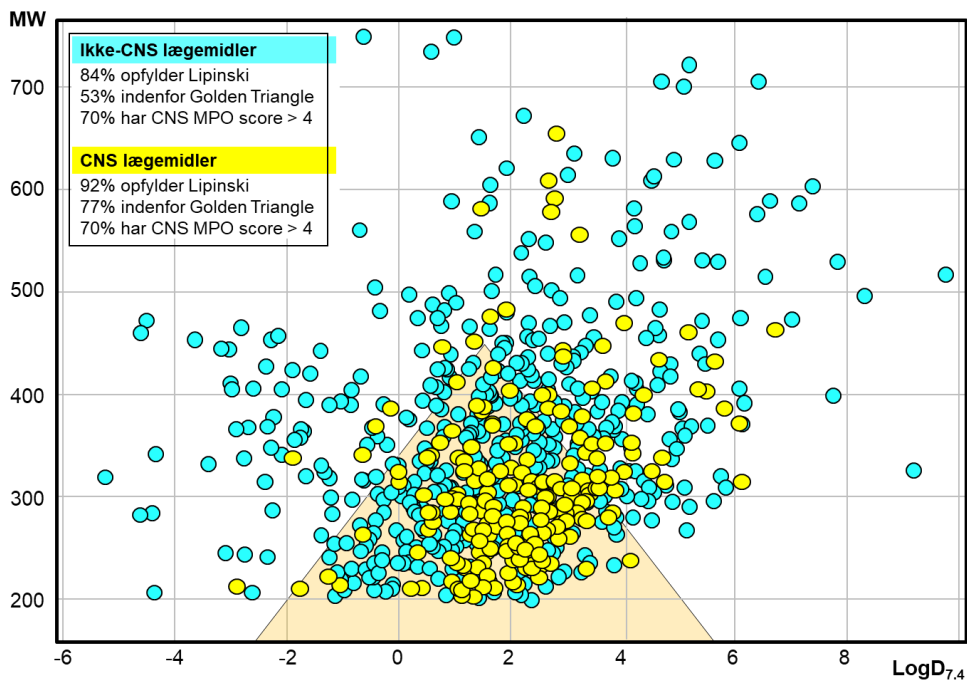
Den første forhindring er, at det skal absorberes fra mave-tarm-kanalen og ledes ud i blodbanerne. I blodbanerne findes proteiner og fedtstoffer, der kan binde sig til lægemidlet. Det er kun ubundet lægemiddel, som kan udøve sin virkning ved at binde sig på sit "target". Fra blodbanerne transporteres lægemidlet til leveren. I leveren skal lægemidlet helst ikke nedbrydes af leverens katabolske (nedbrydende) enzymer. Fra leveren kan lægemidlet endelig transporteres mod hjernen gennem blodårerne, hvor det efter at have passeret blod-hjerne-barrieren, endeligt kan binde sig til sit "target".

I ethvert lægemiddel er der nogle funktionelle grupper, som er nødvendige for, at lægemidlet har lige præcis den rigtige virkning. Det er de funktionelle grupper, som bestemmer stoffets fysiske og kemiske egenskaber. I slutningen af 1990'erne analyserede computer-kemikeren Chris Lipinski de fysiske-kemiske egenskaber af 2500 lægemiddelkandidater, og Lipinski opdagede det mønster, at 90% af alle lægemiddelkandidaterne var små og lipofile molekyler, der opfyldte stringente krav, som siden er blevet kaldet "Lipinski Rule-of-Five" eller Ro5.

Nyere forskning har afdækket de bagved liggende biologiske årsager til Lipinski's regler. Et molekyles evne til at trænge igennem en biomembran (permeabilitet), samt hvor stabilt det er mod nedbrydning i leveren (metabolisk stabilitet), afgøres af dets fysiske og kemiske egenskaber, især molekylvægt (Mw) og lipofilitet (LogP).

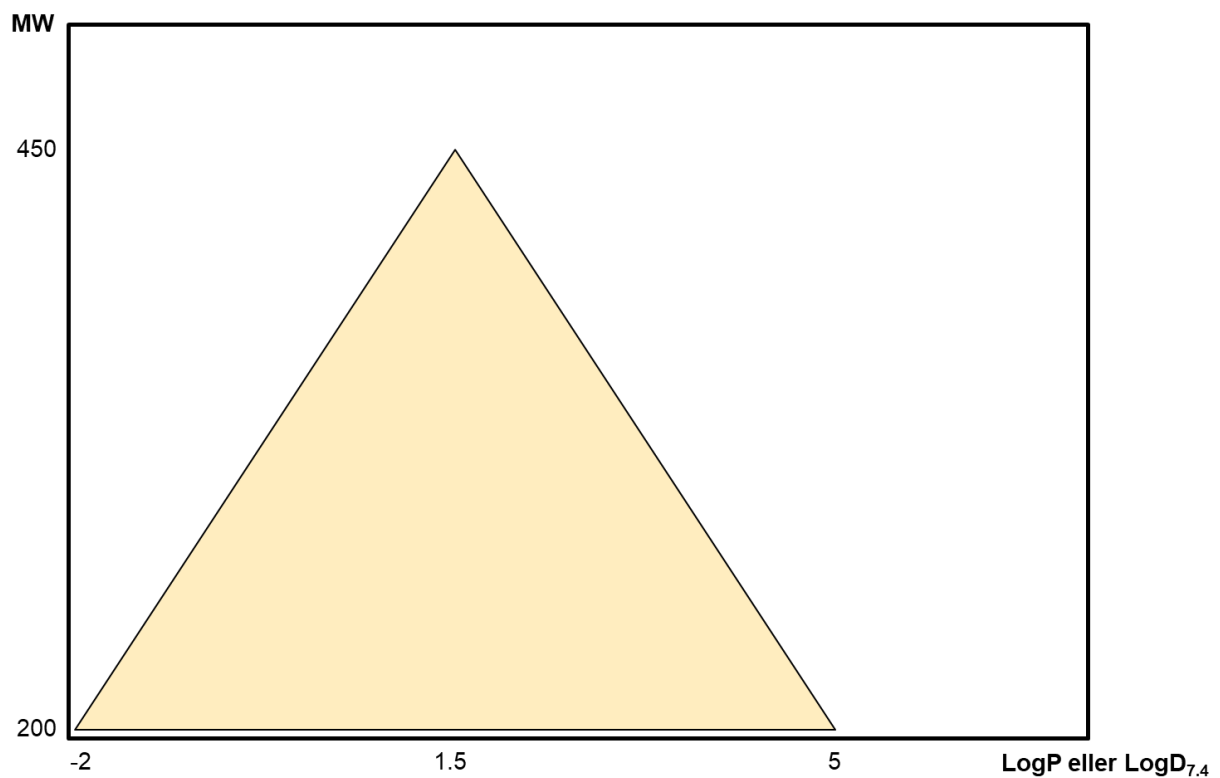
Det såkaldte Golden Triangle-plot (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 19 (2009) 5560–5564) er et grafisk plot af molekylvægt versus lipofilitet LogP eller LogD<sub>7.4</sub>. Forskere har målt, hvor godt lægemidler passerer en biomembran (f.eks. tarmen eller blod-hjerne-barrieren) samt, hvor metabolisk stabile de er over for lever-nedbrydning. Det viser sig, at hvis man plotter molekylvægt versus lipofilitet, så befinder 77% af alle CNS-lægemidler sig inden for et trekantet område, kaldet "the golden triangle" (Figur 1). Trekanten har sin apex (toppunkt) ved molekylvægt = 450 og LogD<sub>7.4</sub> = 1.5 og en basislinje fra LogD<sub>7.4</sub> = -2.0 til LogD<sub>7.4</sub> = 5.0 ved molekylvægt = 200.

Kemiske stoffer, der ligger inden for den gyldne trekant, er mere tilbøjelige til at være metabolisk stabile og have en god membranpermeabilitet end dem udenfor. Figur 2 er en skabelon, som kan anvendes til at plotte egne stoffer ind i.



**Figur 1:** Plot of MW vs. LogD<sub>7.4</sub> for 591 lægemidler som virker i kroppen og ikke i hjernen (cyan) og 273 CNS lægemidler (gul). Golden Triangle er fremhævet med ferskenfarve.

Kilde: DRUG-LIKE PROPERTIES AND DECISION-MAKING IN MEDICINAL CHEMISTRY; Jan Kehler, Lars Kyhn Rasmussen, and Morten Jørgensen, bogkapitel fra Textbook of Drug Design and Discovery, Fifth Edition, edited by Kristian Stromgaard, Povl Krosgaard-Larsen og Ulf Madsen.



**Figur 2:** skabelon af Golden triangle plot.