

ПРО МОЖЛИВУ НЕОБХІДНІСТЬ ПОСИЛЕННЯ
СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТА
КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО
МІСТЯТЬ
АКТИВНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ІНГРЕДІЄНТИ, ЯКІ
НАЛЕЖАТЬ ДО 1 ТА
2 КЛАСІВ БІОФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ
КЛАСИФІКАЦІЇ

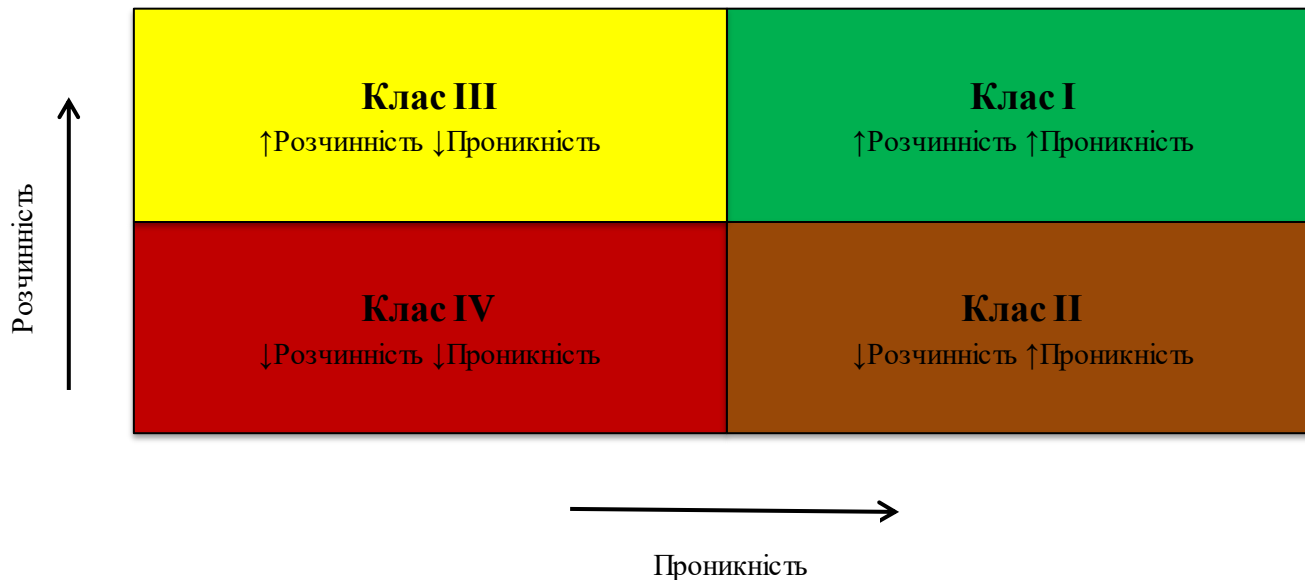
Доповідач: аспірант, пров. інж. Ніколаєва Я.Ю.
Співавтори: д.хім.н., г.н.с. Левін М.Г.
PhD, к.екон.н., зав. лабораторією
контролю якості і безпеки продукції
Останіна Н.В.

Найбільш поширеною і зручною для використання групою лікарських засобів є оральні лікарські засоби з немодифікованим вивільненням. Дана група лікарських засобів займає значну частку ринку, як у всьому світі, так і в Україні.

Не так давно в інструментарій розробників і виробників таких лікарських засобів, а також регуляторних органів увійшла так звана Біофармацевтична система класифікації (БКС) (BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM).



БІОФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА КЛАСИФІКАЦІЇ (BIOPHARMACEUTICS CLASSIFICATION SYSTEM, BCS, БСК)



Amidon, G. L., H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison. A Theoretical Basis For a Biopharmaceutics Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability // Pharmaceutical Research, 12: 413-420 (1995).

БКС розглядає тільки один з елементів взаємодії лікарського засобу з організмом - абсорбцію (ADME (ADME) (Абсорбція (Absorption), Distribution (Розподіл), Метаболізм (Metabolism) і Екскреція (Excretion)). Але це найперший і тому найважливіший елемент, оскільки саме він забезпечує надходження активного фармацевтичного інгредієнта в організм.

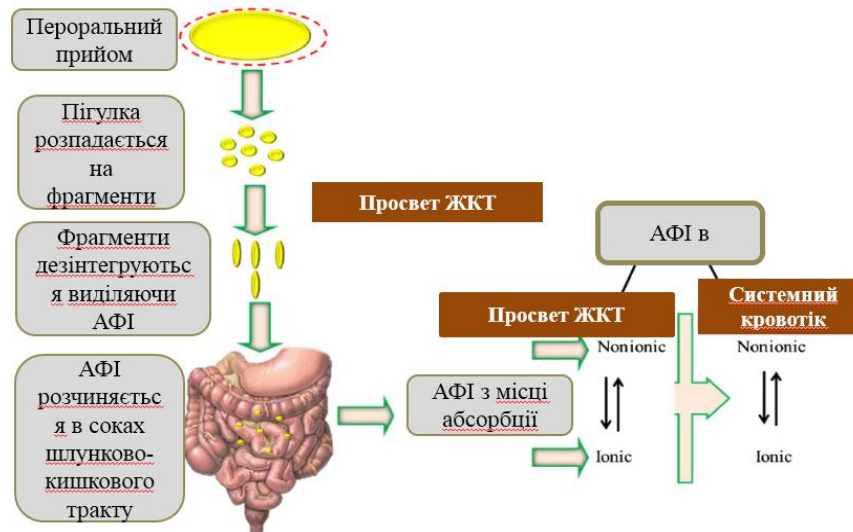
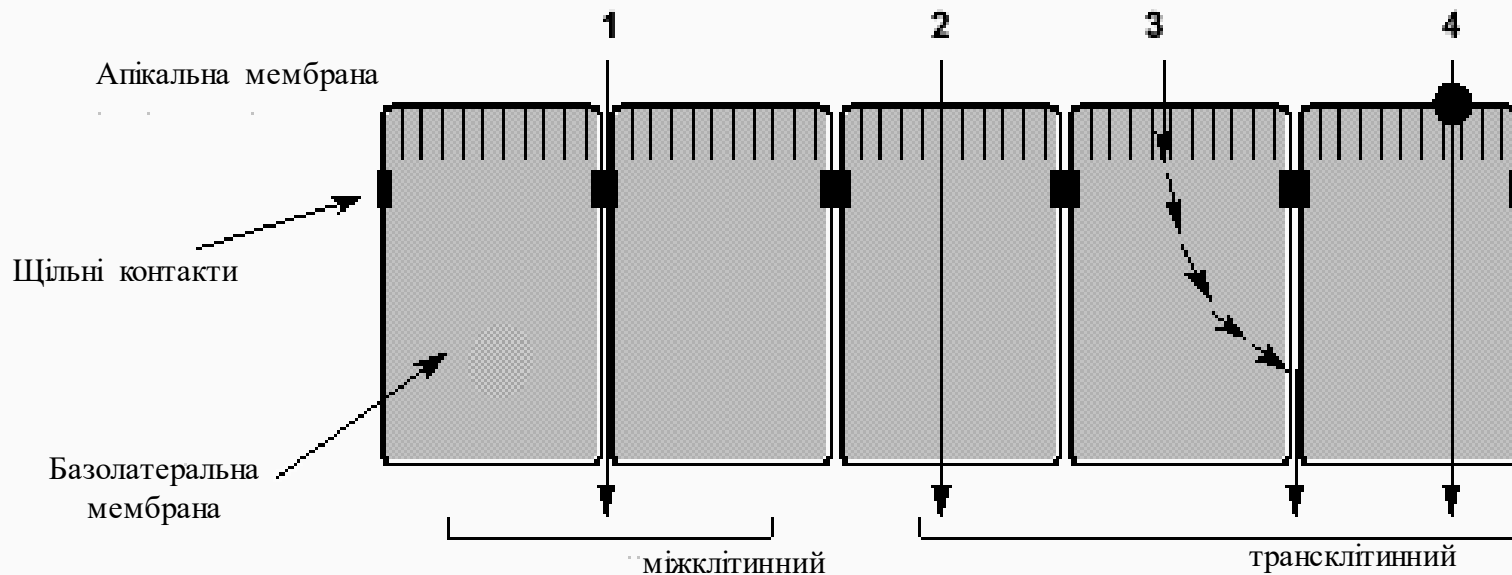


Рис. Схематичне зображення пероральної абсорбції лікарського засобу (таблетована форма).

Значення LogP певних АФІ

Високий ступінь проникності		Помірний ступінь проникності		Низький ступінь проникності	
Загальна назва	Вимірне значення LogP	Загальна назва	Вимірне значення LogP	Загальна назва	Вимірне значення LogP
Кофеїн	-0.07	Метформін*	-1.63	Фоскарнет*	-2.17
Теофілін	-0.04	Гідрохлоротіазид	-0.07	Ацикловір	-1.56
Антипірін*	0.2	Амілорид	0.1	Лізиноприл	-1.22
Міноксидил	1.24	Атенолол	0.16	Еналаприл	-0.74
Метопролол	1.88	Ранітидин	0.27	Фамотидин	-0.64
Карбамазепін	2.45	Еналаприл*	0.67	Хлоротіазид	-0.24
Натрію фенітоїн	2.47	Тербуталін	0.9	Сульпірид	0.57
Дизопірамід	2.58	Фуросемід	2.03	Надолол	0.81
Кетопрофен	3.12	Хлорфенірамін	3.38	Манітол**	-3.1
Напроксен	3.18				
Пропранолол гідрохлорид	3.48				
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	1.86		0.65		-0.92
*-Розраховане значення LogP					
** - За іншими літературними джерелами					

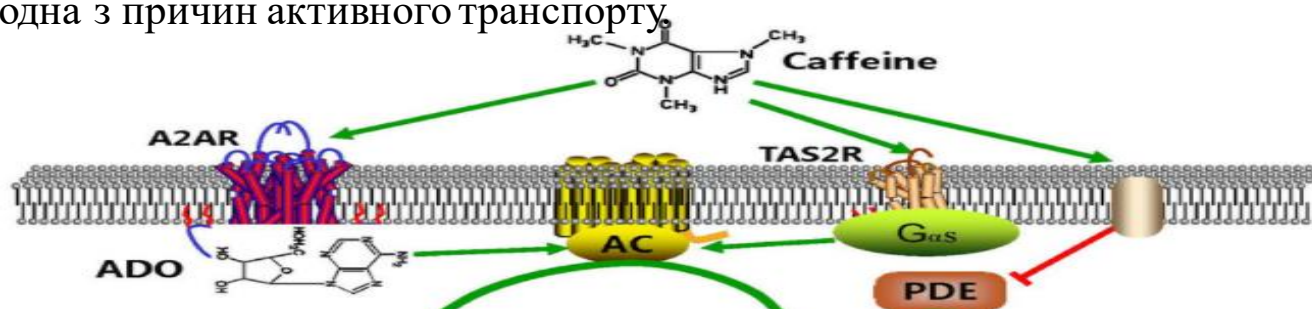
Шляхи та механізми транспорту молекул через епітелій кишечника

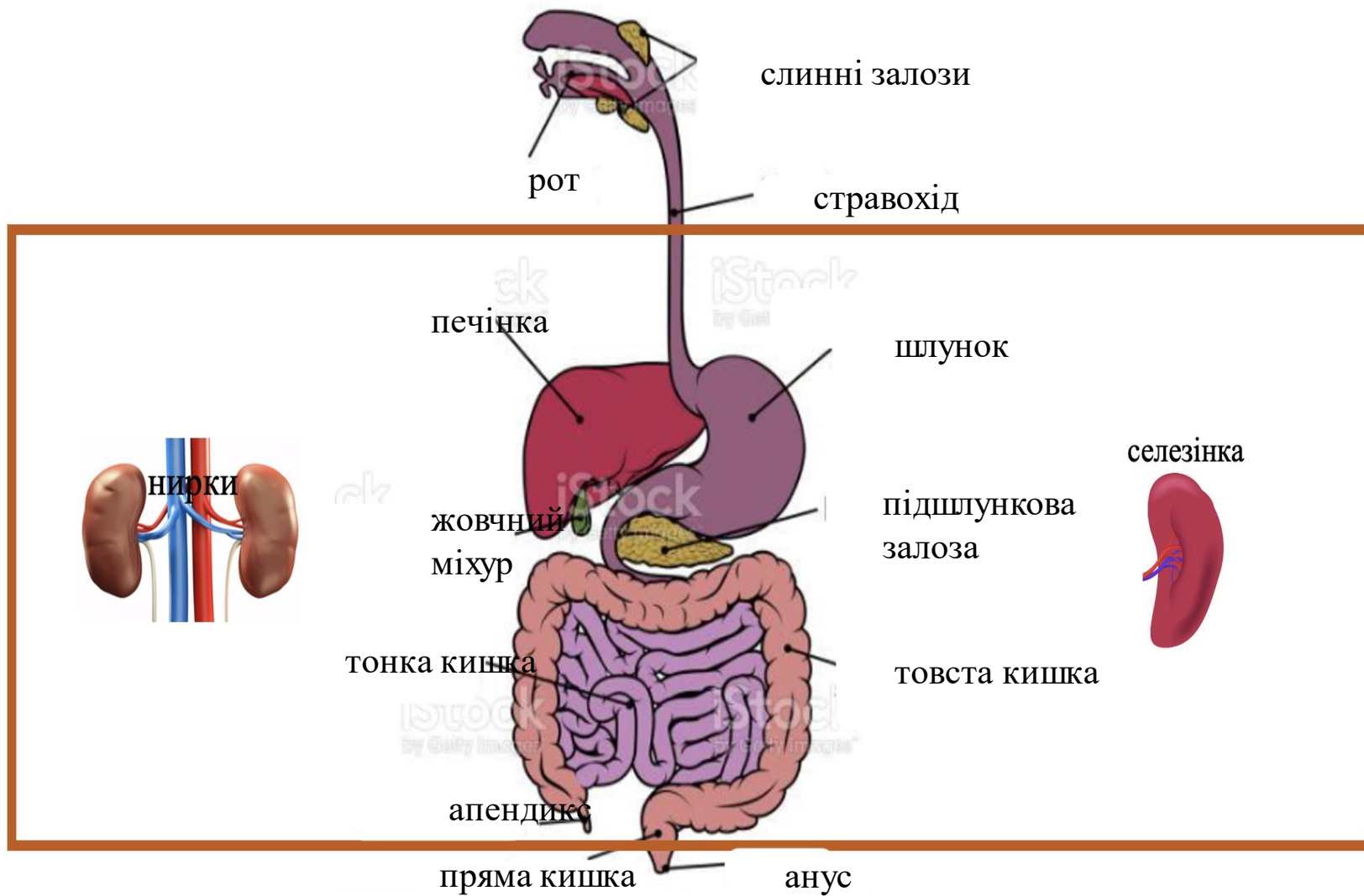


1) міжклітинний; 2) трансклітинна пасивна дифузія; 3) транцитоз; 4) опосередковане носієм надходження в апікальну ділянку з наступною пасивною дифузією через базолатеральну мембрану. Спосіб переносу залежить від гідроліпофільності лікарського засобу, розміру молекул, спорідненості до транспортних білків тощо.

Високий ступінь проникності		Помірний ступінь проникності		Низький ступінь проникності	
Загальна назва	Вимірне значення LogP	Загальна назва	Вимірне значення LogP	Загальна назва	Вимірне значення LogP
Кофеїн	-0.07	Метформін*	-1.63	Фоскарнет*	-2.17
Теофілін	-0.04	Гідрохлоротіазид	-0.07	Ацикловір	-1.56
Антипірін*	0.2	Амілорид	0.1	Лізиноприл	-1.22
Міноксидил	1.24	Атенолол	0.16	Еналаприл	-0.74
Метопролол	1.88	Ранітидин	0.27	Фамотидин	-0.64
Карбамазепін	2.45	Еналаприл*	0.67	Хлоротіазид	-0.24
Натрію фенітоїн	2.47	Тербуталін	0.9	Сульпірид	0.57
Дизопірамід	2.58	Фуросемід	2.03	Надолол	0.81
Кетопрофен	3.12	Хлорфенірамін	3.38	Манітол**	-3.1
Напроксен	3.18				
Пропранолол гідрохлорид	3.48				
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	1.86		0.65		-0.92
*-Розраховане значення LogP					
** - За іншими літературним и джерелами					

За структурою кофеїн, теофілін (та інші метилксантини) нагадують пурини, і це одна з причин активного транспорту





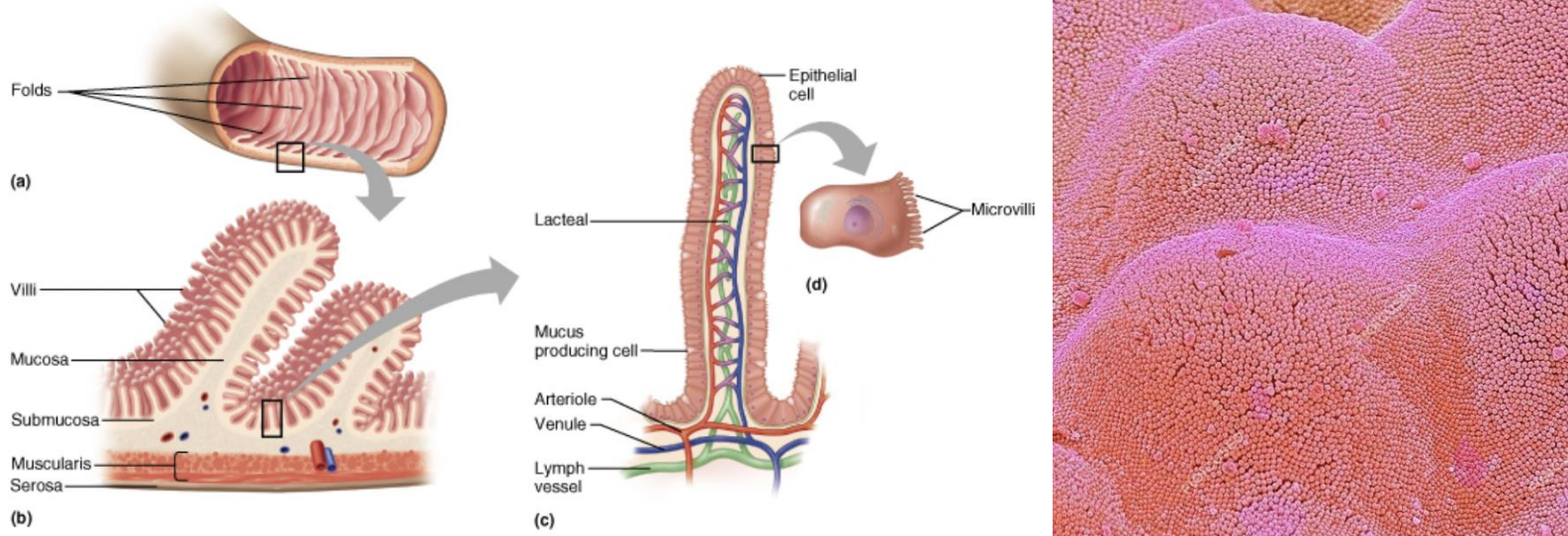


Рис. Складки, вілли і мікрівілли тонкого кишечника.

Saikat R. Why does the wall of the small Intestine need a large surface area // Socratic Q and A. <https://socratic.org/questions/why-does-the-wall-of-the-small-intestine-need-a-large-surface-area>

Generic Name	BDDCS Class	Route	Measured LogP	Generic Name	BDDCS Class	Route	Measured LogP
Adapalene	2	topical	7.88	Gefitinib	2	oral	4.63
Amiodarone Hydrochloride	2	oral	7.80	Trihexyphenidyl (Benzhexol)	1	oral	4.82
Clofazimine	2	oral	7.48	Promethazine	1	oral	4.81
Vitamin D2 (Ergocalciferol)	2	oral	7.04	Imipramine	1	oral	4.8
Dronabinol; Tetrahydrocannabinol	2	oral	6.97	Clotrimazole	2	oral	4.8
Clomiphene Citrate	1	oral	6.70	Saquinavir Methanesulfonate	2	oral	4.7
Acitretin	2	oral	6.40	Cyproheptadine	1	oral	4.69
Pimozide	1	oral	6.30	Simvastatin	2	oral	4.68
Isotretinoin; 13-Cis-Retinoic Acid	2	oral	6.30	Chloroquine	3	oral	4.63
Tretinoin	2	oral	6.30	Promazine	1	oral	4.55
	2	oral	6.00	Diclofenac	1(2 BCS)	oral	4.51
Terbinafine	1	oral	5.90	Dosulepin; Dothiepin	1	oral	4.49
Thioridazine	1	oral	5.90	Diflunisal	2	oral	4.44
Flunarizine	2	oral	5.78	Ketoconazole	2	oral	4.35
Astemizole	2	oral	5.70	Haloperidol	2	oral	4.3
Terfenadine	2	oral	5.69	Doxepin	1	oral	4.29
Vitamin A (Retinol)	2	oral	5.68	Isradipine	2	oral	4.28
Itraconazole	2	oral	5.66	Indomethacin	2	oral	4.27
Clemastine	1	oral	5.49	Lovastatin	2	oral	4.26
Oxatomide	2	oral	5.42	Biperiden	1	oral	4.25
Chlorpromazine	1	oral	5.41	Mianserin	1	oral	4.24
Miconazole	2	topical	5.34	Carvedilol	2	oral	4.19
Flufenamic Acid	2	oral	5.25	Oxaprozin	2	oral	4.19
Loratadine	2	oral	5.20	Flurbiprofen	2	oral	4.16
Clomipramine	1	oral	5.19	Ursodiol; Ursodeoxycholic Acid	2	oral	4.15
Tolfenamic Acid	2	oral	5.17	Fentanyl	1	oral	4.05
Mefenamic Acid	2	oral	5.12	Fluoxetine	1	oral	4.05
Trifluoperazine	1	oral	5.03	Nortriptyline	1	oral	4.04
Nefazodone	2	oral	5.00	Rotigotine	1	topical	4.03
Buprenorphine Hydrochloride	1	oral	4.98	Quazepam	2	oral	4.03
Amitriptyline Hydrochloride	1	oral	4.92	Azithromycin	3	oral	4.02
Desipramine	1	oral	4.90	Estradiol	1	oral	4.01
Prochlorperazine	1	oral	4.88	Ibuprofen	2	oral	3.97
Lorcainide Hydrochloride	1	oral	4.85	Sufentanil	1	injection	3.95
Maprotiline	1	oral	4.85				

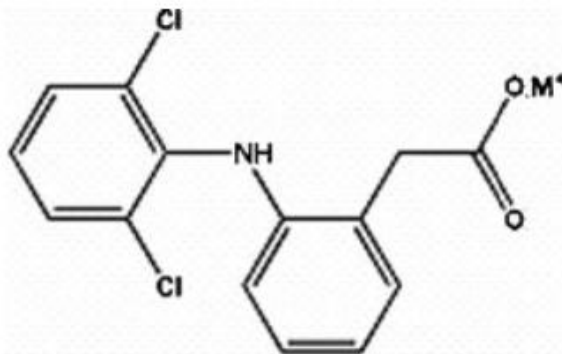


Рис. Структурна формула диклофенаку (слабка карбонова кислота), де $M^+ = K^+$ або Na^+ для калієвої або натрієвої солі, відповідно.

2 - [(2,6-дихлорфеніл) аміно] бензоцтова кислота.

Диклофенак зазвичай виготовляють у вигляді натрієвої або калієвої солі, але також використовуються інші солі, такі як сіль гідроксиетилпірролідина для пероральних лікарських засобів, а також диетиламоній і диетиламін для лікарських засобів місцевого застосування (гелі, мазі)

Диклофенак — відомий нестероїдний протизапальний лікарський засіб (НПЗЗ), що володіє протизапальними, знеболюючими та жарознижувальними властивостями, порівнянними або перевершуваними іншими НПЗЗ. Диклофенак демонструє переважне інгібування ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Диклофенак натрію переважно показаний для лікування остеоартриту, ревматоїдного артрити та хвороби Бехтерева. Вважається, що калій диклофенаку розчиняється швидше і, отже, швидше всмоктується, ніж натрієва сіль, і рекомендований для лікування, яке потребує швидкого початку дії, головним чином через його знеболюючі властивості. Диклофенак калію також призначений для лікування первинного дисменорейного та помірного болю. Як і інші НПЗЗ, відомо, що диклофенак збільшує ризик шлунково-кишкової кровотечі та серцево-судинних побічних ефектів за рахунок пригнічення ЦОГ-1. Однак диклофенак має відносно високий терапевтичний показник у порівнянні з іншими НПЗЗ.

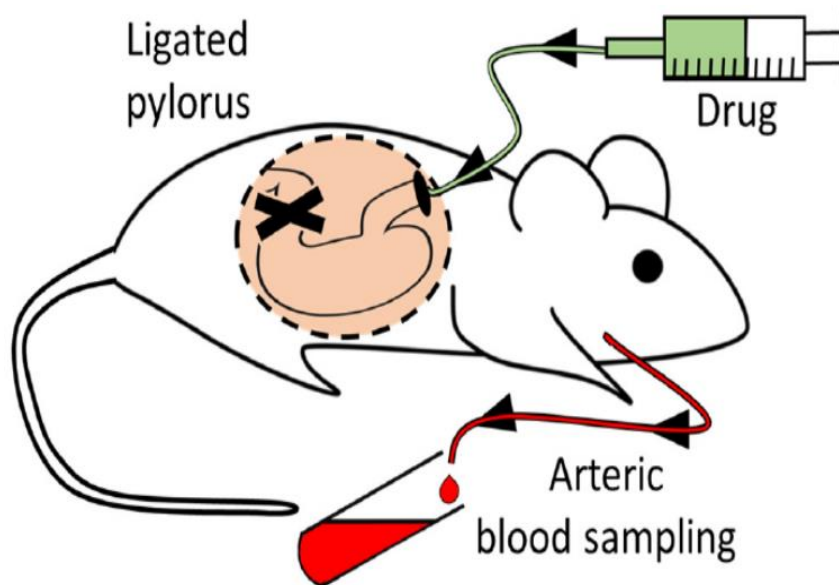


Рис. Схематичне представлення експерименту прийому щуром внутрішньошлункового болюса і забору крові для фармакокінетичних досліджень.

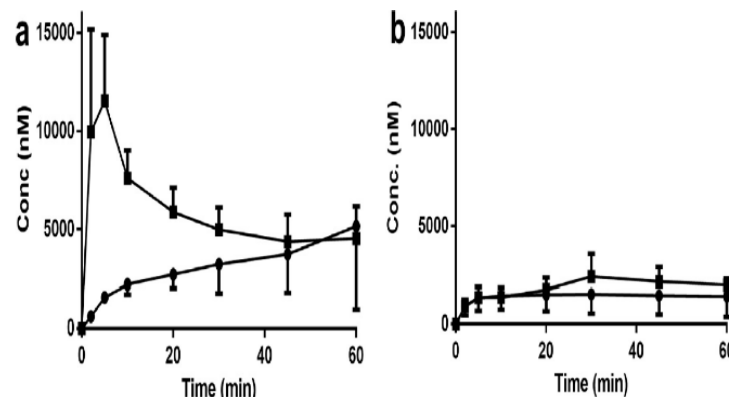


Рис. Профілі концентрацій після внутрішньошлункового прийому болюса 7.1 мг парацетамолу на 1 кг маси щура: (A) натщесерце (b) після прийому їжі.

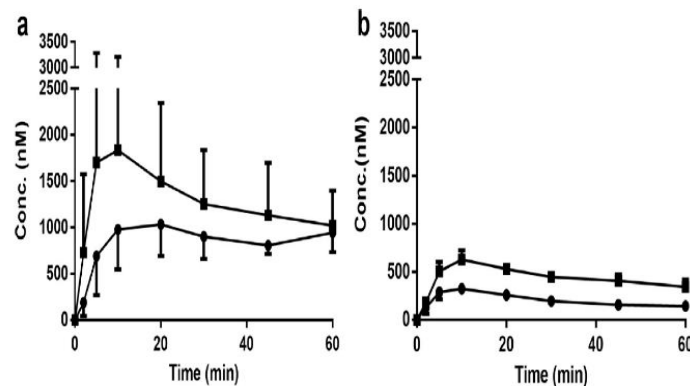


Рис. Профілі концентрацій після внутрішньошлункового прийому болюса 0.71 мг диклофенаку на 1 кг маси щура: (A) Натщесерце (b) після прийому їжі.

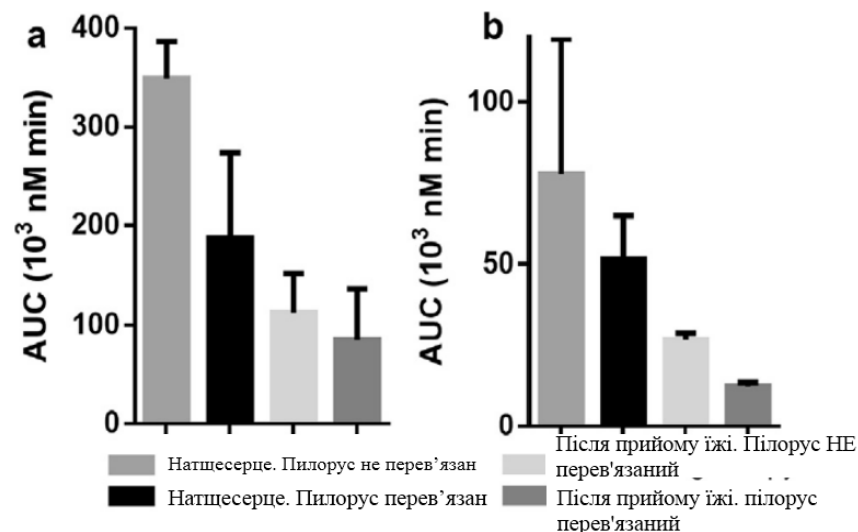


Рис. Площі під кривими концентрація в системному кровотоку від часу після: (А) прийому 7.1 мг парацетамолу на 1 кг маси щура і (b) прийому 0.71 мг диклофенаку на кг маси щура (середнє ± стандартне відхилення, n = 3).

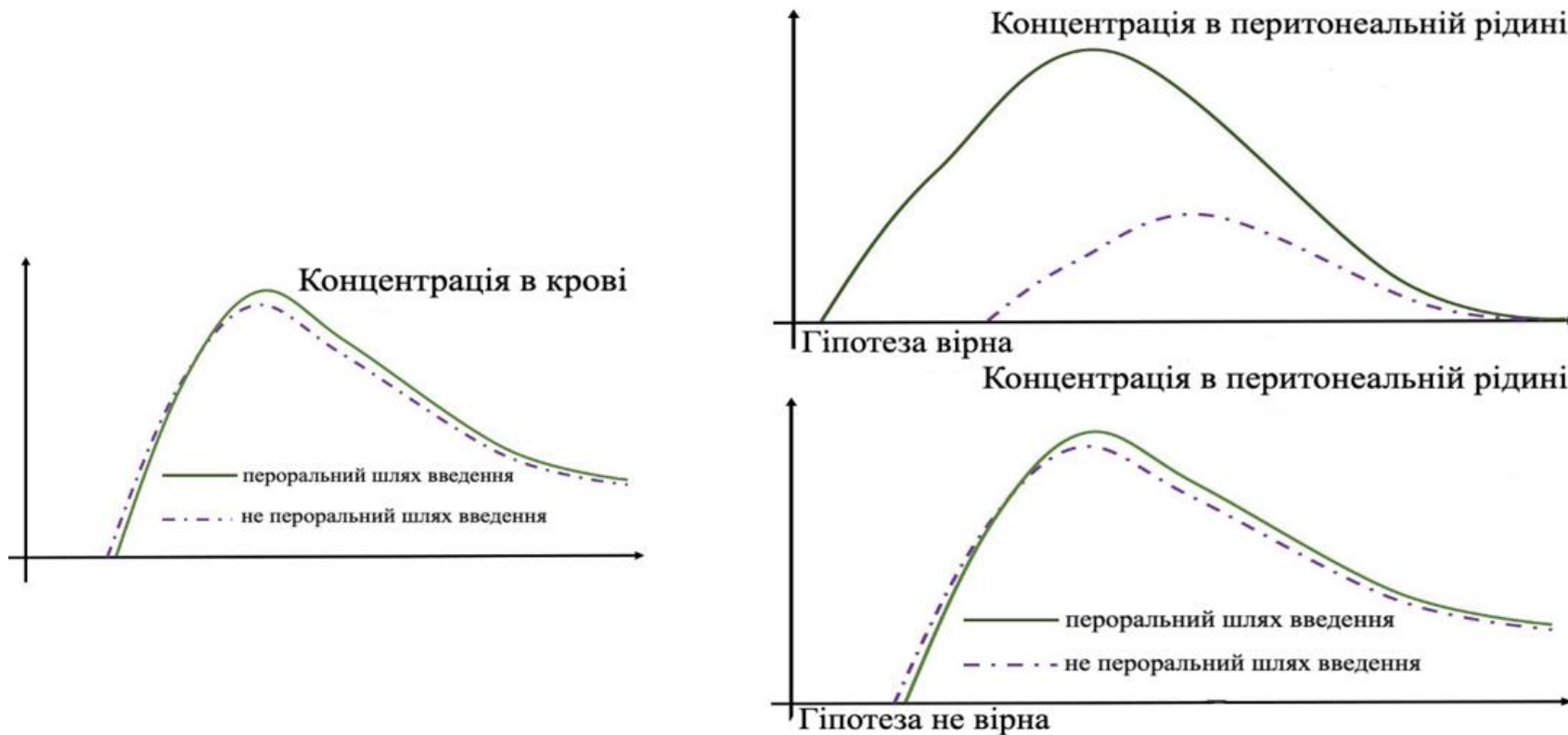
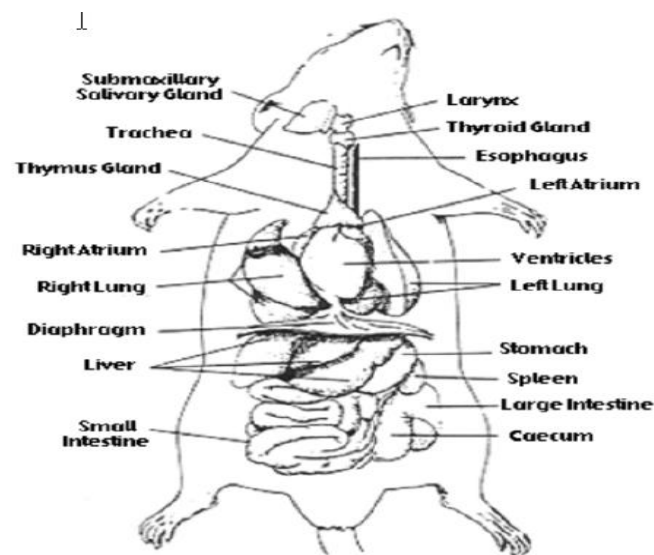


Рис. Можливі профілі концентрацій АФІ в крові та перитонеальній рідині, відповідно

Дослідження *in vivo* — визначення АФІ в біологічних рідинах



Хоча диклофенак має хорошу розчинність в нейтральному водному розчині (розчинність диклофенаку натрію в воді вище 1 мг / мл), його розчинність буде знижуватися при підкисленні в шлунку (2,4 мкг / мл при рН 3), що може викликати часткове осадження диклофенаку (Fini et al., 1986; Fini et al., 1995). Однак відносно невеликий молекулярний розмір (296 г / моль) і висока ліпофільність недисоційованої форми диклофенаку ($\log P$ 4.51) будуть сприяти шлунковій абсорбції (Sangster, 1998; Schanker et al., 1957).

ВИЗНАЧЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ В КРОВІ ЩУРА ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ



Всі тварини знаходилися в однакових умовах утримання та годівлі.

Дослідним тваринам розчин диклофенаку натрію вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда.

Забір зразку крові відбувався до моменту введення досліджуваного розчину (контроль) та після у відповідні часові інтервали шляхом ампутування кінчика хвоста щура.

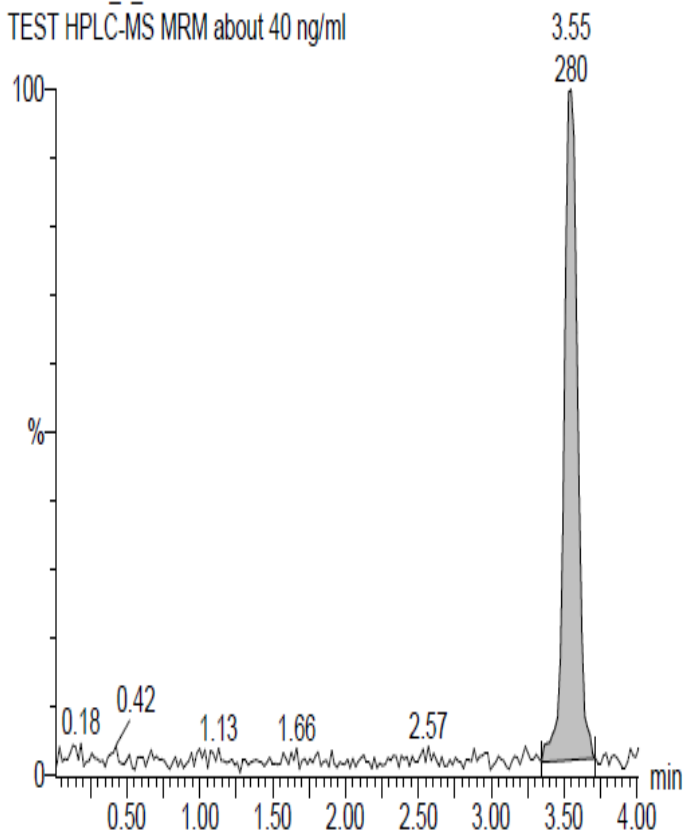
Рис. Внутрішньошлункове введення лабораторним щурам

Згідно з попередніми дослідженнями діапазон концентрацій диклофенаку в перерахунку на диклофенак натрію в крові щура становить від 100 до 300 нг / мл.

Sample Name: 2021-06-11_1_2

2021-06-11_1_2

TEST HPLC-MS MRM about 40 ng/ml



C, DICL in BLOOD, ng/ml

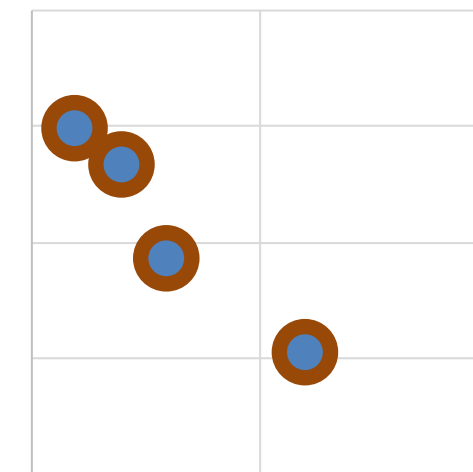
400.0

300.0

200.0

100.0

0.0



0

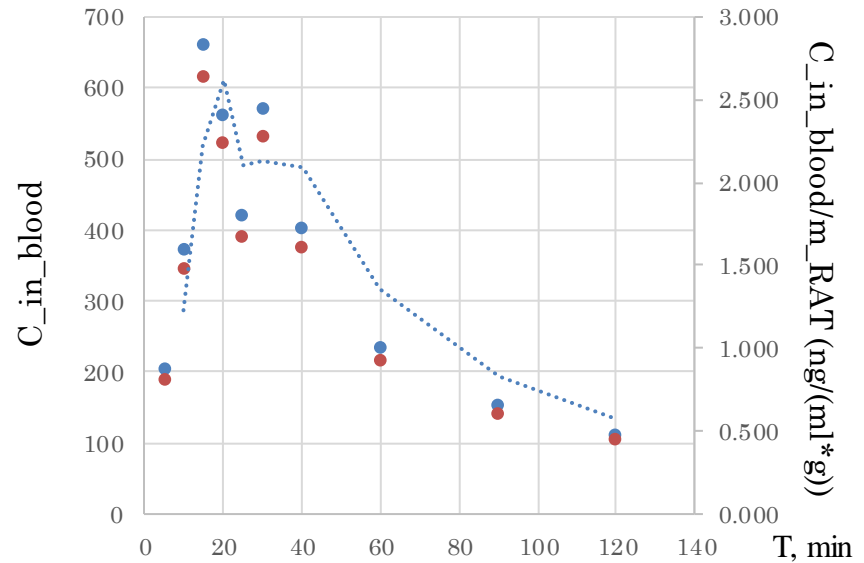
50

100

T, min

Час, що минув від початку події, min	Концентрація в крові дослідної тварини, ng/ml	Зведена концентрація в крові дослідної тварини, ng/(ml*g)
t, min	C_in_blood	C_in_blood/m_RAT (ng/(ml*g))
5	203	0,809
10	373	1,485
15	661	2,633
20	561	2,236
25	421	1,677
30	571	2,276
40	402	1,603
60	234	0,931
90	153	0,608
120	113	0,449

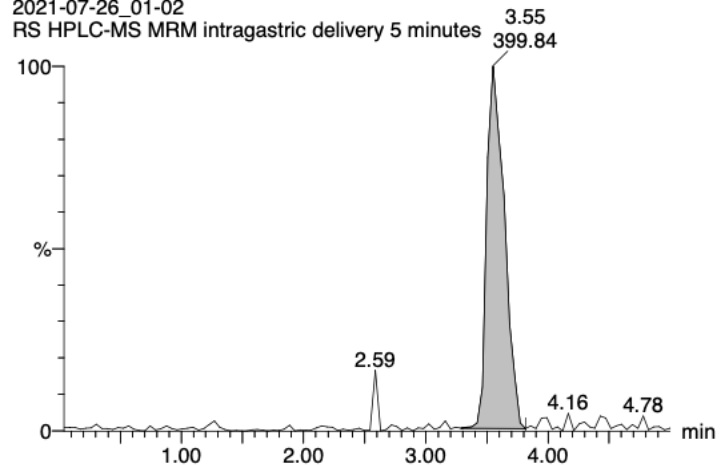
Фармакокінетична крива



Sample Name: 2021-07-26_01-02

2021-07-26_01-02

RS HPLC-MS MRM intragastric delivery 5 minutes

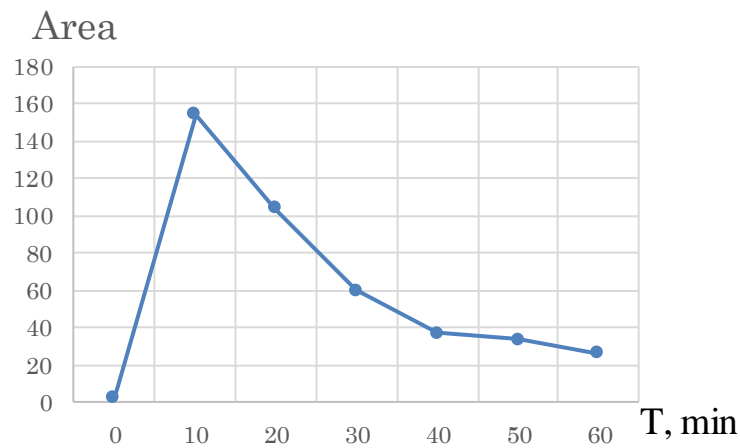


ВИЗНАЧЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ В КРОВІ ЩУРА ПРИ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОМУ ВВЕДЕННІ



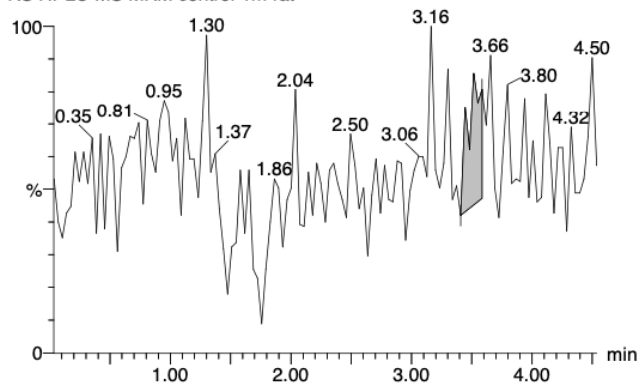
Рис. Внутрішньом'язове введення лабораторним щурам

Внутрішньом'язов е введення	10:27		Вага, мг/г		
Забір крові		Δt, min	Гепарин, 50 мкл	Кров, 100 мкл	Ацетонітрил, ,1000 мкл
1	10:15	0	52,7	121,6	800,1
2	10:37	10	51,3	103,3	791,9
3	10:47	20	51,1	126,3	801,1
4	10:57	30	50,8	100,5	800,4
5	11:07	40	52,0	109,4	797,1
6	11:17	50	50,5	102,7	800,5
7	11:27	60	51,9	104,3	795,9



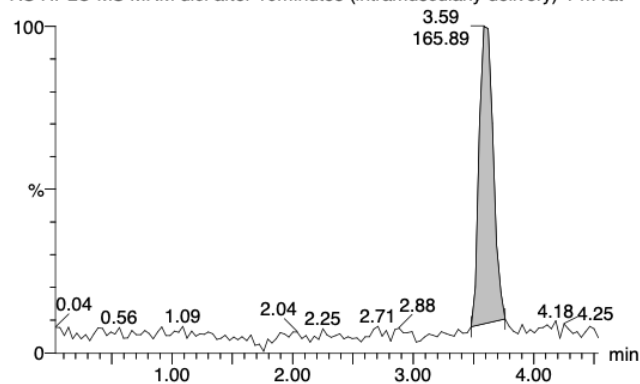
Sample Name: 2021-08-17_16

2021-08-17_16
RS HPLC-MS MRM control-1m rat



Sample Name: 2021-08-17_17

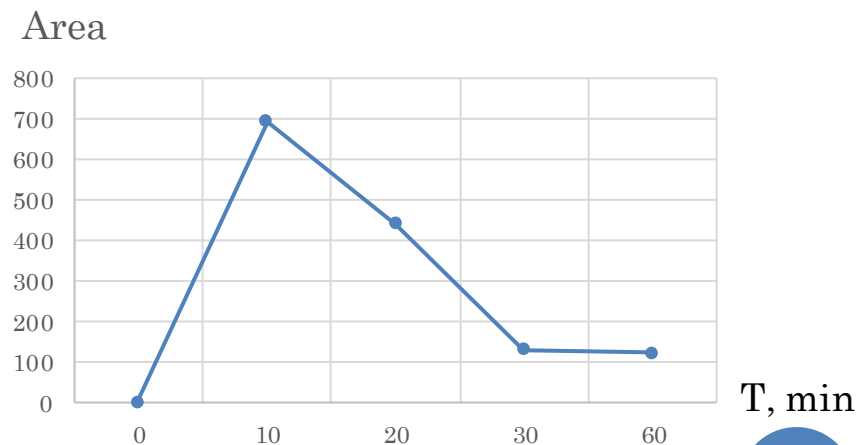
2021-08-17_17
RS HPLC-MS MRM dicl after 10minutes (intramuscularly delivery)-1 m rat



ВИЗНАЧЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ В КРОВІ ЩУРА ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ СПОСОБІ ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Трансдермальне нанесення	10:55	Вага, г					
			Забір крові	Δt , min	Пробірка	Пробірка з гепарином	Пробірка з гепарином та кров'ю
1	11:05	10	14,5459	14,7477	14,9571	0,2018	0,2094
2	11:15	20	14,6022	14,8023	15,0389	0,2001	0,2366
3	11:25	30	14,8276	15,0263	15,3216	0,1987	0,2953
4	11:55	60	14,5123	14,7158	14,9213	0,2035	0,2055

Нанесення на праву передню лапу			
Маса щура	264	г	
Наважка мазі	0,5018	г	
Площа віконця	$2.0 * 2.0 = 4 \text{ cm}^2$		



ПОПЕРЕДНІЙ ЕКСПЕРИМЕНТ ВИЗНАЧЕННЯ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ В ПЕРИТОНЕАЛЬНІЙ РІДИНІ ЩУРА

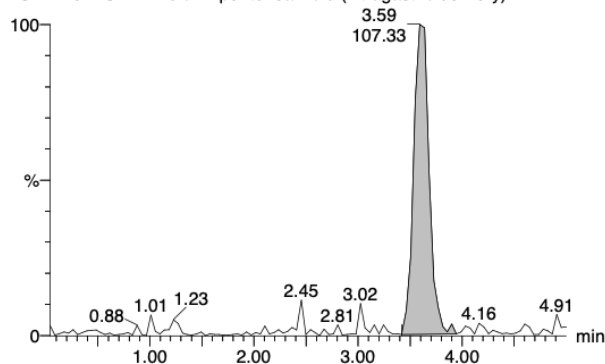
Quantify Compound Report MassLynx 4.1 SCN 714
Dataset: Untitled

Page 1 of 2

Method: C:\MassLynx\DEFAULT.PRO\MethDB\2021-07-27_296+300.mdb 30 Jul 2021 15:57:25
Calibration: C:\MassLynx\DEFAULT.PRO\CurveDB\Meth1.cdb 14 Jul 2009 10:51:50

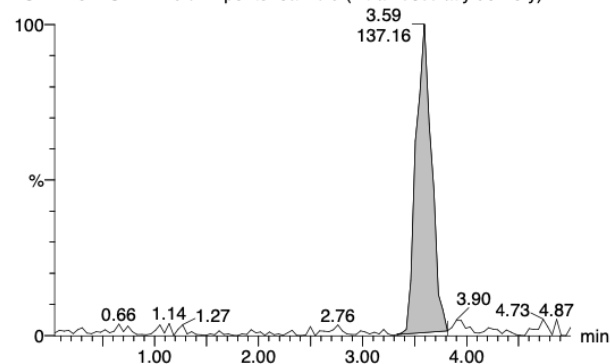
Sample Name: 2021-07-28_01-01

2021-07-28_01-01
RS HPLC-MS MRM dicl in peritoneal fluid (intra gastric delivery)



Sample Name: 2021-07-28_01-02

2021-07-28_01-02
RS HPLC-MS MRM dicl in peritoneal fluid (intramusculatly delivery)



#	Name	Sample Text	Vial	RT	Area
1	1 2021-07-28_01-01	RS HPLC-MS MRM dicl in peritoneal fluid (intra gastric delivery)	35	3.59	107.326
2	2 2021-07-28_01-02	RS HPLC-MS MRM dicl in peritoneal fluid (intramusculatly delive...	36	3.59	137.156

ВИСНОВКИ

На сьогоднішній день показано, що як при пероральному, так і не пероральному прийомі щурами диклофенаку натрію він з'являється в перитонеальній рідині і залишається в ній щонайменше протягом години.

Якщо гіпотеза буде доведена, то, на нашу думку, будуть виправдані заходи щодо посилення стандартизації оральних лікарських засобів, що містять АФІ з високими значеннями LogP , зокрема, необхідно буде видавати ринкову ліцензію тільки на оральні лікарські форми з пролонгованим повільним вивільненням, щоб мінімізувати концентрації АФІ в ШКТ. Крім того, можливо знадобиться провести певні коригувальні дії для лікарських форм, призначених для інших шляхів прийому, оскільки надвисокий ступінь проникнення таких АФІ через клітинні мембрани потенційно може викликати небажані побічні дії.

Загалом будуть потрібні об'єднані зусилля як виробників лікарських засобів, так і Уповноважених органів, зокрема, Українського наукового фармакопейного центру якості лікарських засобів.



Дякую за увагу!