

ПРОГНОЗУВАННЯ БІОДОСТУПНОСТІ КИСЛОТИ ТІОКТОВОЇ МЕТОДОМ IN SILICO

Ковалевська І. В., Рубан О. А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

i.kovalevska@nuph.edu.ua

Вступ. Розчинність активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) є головним фактором при прогнозуванні біодоступності препарату, що розробляється. Її кількісними показниками є константа дисоціації (pK_a), логарифми розподілу у системі октанол/вода у іонізованій ($\log D$) та неіонізованій формі ($\log P$). Більшість АФІ є слабкими кислотами або основами, тому вони можуть існувати як у вигляді іонізованих, так і неіонізованих форм. Водневий показник середовища впливає на співвідношення іонізованих / неіонізованих форм речовини вздовж шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і, як наслідок, всмоктування. Це дозволяє прогнозувати швидкість пасивної дифузії. Ступінь іонізації молекули при конкретному рН може бути встановлений за допомогою константи кислотної дисоціації pK_a , яка є критичним параметром при визначенні властивостей АФІ. Константа дисоціації є непрямим показником ліофільності речовини, тому що в організмі не має постійного значення водневого показника і його врахування важливо при прогнозуванні поведінки АФІ *in vivo*.

Мета дослідження. Метою дослідження було встановлення значення кількісних показників біодоступності кислоти тіоктової.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була субстанція кислоти тіоктової (виробництва «Shanghai modern pharmaceutical Co., LTD», Китай) (Certificate of Analysis ТОВ "Біо-Техне"). Прогнозування фізико-хімічних та фармакологічних властивостей проводили за допомогою програмного забезпечення ChemAxon.

Отримані результати. Константа дисоціації кислоти тіоктової має значення 4,52, що свідчить про сильні кислотні властивості молекули. З підвищенням значення водневого показника вище 4,5 кислота тіоктова знаходиться у дісоційованому стані. З підвищенням рН гідрофільність значно зростає, що дозволяє прогнозувати низькій ступінь кишкової проникності. Отримані дані свідчать, кислота тіоктова при фізіологічних значеннях рН повністю іонізована й тому практично не всмоктується шляхом дифузії, а переноситься шляхом активного транспорту або фільтрації.

Всмоктування й розподілення АФІ по органах і тканинах завжди пов'язаний із транспортом його молекул крізь бар'єрні мембрани, що характеризує ізоелектрична точка. Вона відповідає рН розчину при якому концентрація позитивних та негативних заряджених іонів однакова. Цей показник напруму корелює з константою дисоціації.

За результатами дослідження було встановлено, що ізоелектрична точка має наступні значення при фізіологічних показниках рН: 1,2 – -0,001; 4,5 - -0,487; 6,8 – -0,995. При рН 1,7 кислота тіоктова має обмежену дифузю, що знижує розчинність. Отриманий результат може свідчити про погану розчинність АФІ у шлунку. Вибір допоміжних речовин при розробці складу лікарських засобів з кислотою тіоктовою може ґрунтуватися на тому, що вони не повинні знижувати рН середовища. З підвищенням рН молекули кислоти тіоктової утворюють стабільну дисперсію, що сприяє підвищенню її розчинності та зниженню ліофільності. Отримані дані підтверджує розрахунок $\log D$.

Ліофільність є одним з факторів кишкової абсорбції. Її основним показником є коефіцієнт розподілу ($\log P$), який залежить від ступеня взаємодії між- та внутрішньомолекулярних сил функціональних гідрофобних та гідрофільних груп молекули.

Для повної картини ліофільності речовини використовують значення $\log D$, який розраховується для конкретного рН і враховує константу дисоціації речовини.

Встановлено, що $\log D$ має наступні значення при фізіологічних показниках рН: 1,2 – 2,114; 4,5 – 1,824; 6,8 – -0.141. Отримані результати свідчать про незадовільну біодоступність кислоти тіоктової у нижніх відділах шлунково-кишкового тракту. Розрахований $\log P$ дорівнює 2,11, що свідчить про можливе спонтанне проникнення крізь біологічні мембрани.

Більшість методів, які використовуються *in silico*, розраховують значення розчинності для кожного АФІ у вигляді концентрації розчиненої речовини, яка знаходиться у рівновазі з твердою фазою при розчиненні. Визначено, що максимальне значення розчинності АФІ має при рН 7,2 и становить 266,32 мг/мл ($\log S=0$). При фізіологічних значеннях водневого показника у шлунку кислота тіоктова практично не має розчинності, так значення $\log S$ знаходиться у межах -2,93 – 2,79, що становить 0,242 мг/мл – 0,314 мг/мл. Отримані результати корелюють з розрахованими показниками $\log D$ та $\log P$ і дозволяють стверджувати про низький ступінь біодоступності кислоти тіоктової при пероральному прийомі.

Також для встановлення взаємозв'язку «склад-структура» використовують топологічні дескриптори, які характеризують як хімічні, так і геометричні властивості речовини. Значну роль при встановленні структури речовини грає значення топологічної поверхні, яке корелює зі значенням розчинності та свідчить про ступінь взаємодії з розчинником за рахунок зміни геометрії поверхні. Були проведені півемпіричні розрахунки моделювання структури кислоти тіоктової в умовах мінімізації енергії для пошуку перехідного стану та зміни значення поверхні, яка доступна для розчинника. Розрахунки проводилися з урахуванням радіуса молекул води (1,4Å). Завдяки візуалізації даного дескриптора, можна спостерігати наявність збільшення ступеня кривизни твердої сфери розчиненої молекули КТ, яка доступна для розчинника. Отримані дані свідчать про можливо більшу розчинність молекули досліджуваної речовини при зміні умов проведення розчинення. Цей висновок підтверджує наявність неподілених пар електронів (l_p) та зміна кутів зв'язку. Структура молекули стає не такою жорсткою, що сприятиме збільшенню ступеня розчинення.

За розрахованими структурно-молекулярними дескрипторами такими, як конституціональні (кількість атомів, їх типи), геометричні (поверхня, об'єм), топологічні (індекси зв'язності) і квантові-хімічні (дипольний момент, полярність, енергія), що є складовими правилами Ліпінського та індексу Вінера, можна зробити висновок про нестабільну поведінку на момент проходження шлунково-кишкового тракту та можливість зміни її фізико-хімічних властивостей шляхом зміни термодинамічних умов одержання лікарського засобу (табл. 1).

Таблиця 1
Основні структурні властивості кислоти тіоктової

Параметр	Показник
Молярна маса	206,043522039 Да
Формула	C ₈ H ₁₄ O ₂ S ₂
Склад	C (46,57%), H (6,84%), O (15,51%), S (31,08%)
Донори водневих зв'язків	1
Акцептори водневих зв'язків	2
Топологічна полярна поверхня	37,30 Å ²
Розгалуженість молекули	244/34825

Висновки. Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок про доцільність зміни фізико-хімічних властивостей кислоти тіоктової, щоб забезпечити її стабільність і прогнозовану проникність у різних відділах шлунково-кишкового тракту.

ВПЛИВ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ІЗ РІЗНОЮ ПЛАСТИЧНІСТЮ НА ГЛАДКІСТЬ ПОВЕРХНІ ПРЕСОВАНИХ ЛЬОДЯНИКІВ

Колісник Т. Є., Яковенко О. В., Рубан О. А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

kolisnyktatyana@gmail.com

Вступ. Таблетки є безсумнівним фаворитом серед усіх лікарських форм (ЛФ), при чому не лише за кількістю препаратів, що випускаються у таблетованій формі, але й за різноманіттям типів таблеток. Одним із так званих «спеціальних» типів таблеток (тобто відмінних від традиційних таблеток негайної дії, призначених для проковтування) є пресовані льодяники, що віднесені Державною фармакопеею України до оромукозних ЛФ. Особливостями пресованих льодяників, які мають бути враховані при розробці препаратів у цій формі, є повільне розчинення та приємні смакові і тактильні відчуття при розсмоктуванні таких таблеток.

Неабиякий внесок у відповідність розроблюваного препарату певним біофармацевтичним та технологічним вимогам робить вірно підібраний склад допоміжних речовин. Для вибору допоміжних речовин пресованих льодяників стрес-протекторної дії, що як активні компоненти містять гліцин та магнію цитрат, нами було проведено серію фармакотехнологічних експериментів: одержано та досліджено 27 модельних складів таблеток із різними комбінаціями наповнювачів, сухих зв'язувальних речовин, зв'язувальних речовин із гелеутворювальними властивостями та антифрикційних речовин. У ході проведення досліджень відзначено, що деякі модельні склади таблеток мали незадовільні тактильні характеристики: при їх розсмоктуванні відчувалась шорсткість поверхні. Зміна режиму таблетування (підвищення тиску), а також попереднє просіювання усіх компонентів таблеткових сумішей не дозволили повністю усунути зазначений недолік. Це наштовхнуло на гіпотезу, що проблема полягає у властивостях окремих допоміжних компонентів, оскільки більшість складів таблеток мали задовільні тактильні якості.

Мета дослідження. На основі власних досліджень та аналізу наукової літератури дослідити питання впливу властивостей допоміжних речовин на рельєф поверхні таблеток.

Матеріали та методи. Пресовані льодяники діаметром 11 мм виготовляли методом прямого пресування на лабораторній однопуансонній таблетковій машині. Як допоміжні речовини були використані: манітол Mannogem® EZ, целактоза Cellactose® 80, ізомальт GalenIQ™ 721, коповідон Plasdone™ S-630, повідон Kollidon® 90 F, мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) Avicel® PH-101, гіпромелоза Metolose® 90SH-4000SR, гуарова камедь, натрію стеарилфумарат PRUV®, магнію алюмометасилікат Neusilin® US2 та гліцерол дибегенат Compritol® 888 CG АТО. Дослідження поверхні таблеток та їх фотознімки робили з використанням цифрового мікроскопу Andonstar ADSM301 (Shenzhen Andonstar Technology Co., Ltd., Китай). Пошук літературних джерел щодо предмету дослідження здійснювався у електронних базах наукових публікацій PubMed, ResearchGate, ScienceDirect, Wiley Online Library та Google Scholar.