



“Host - Guest”

Съвременна технология за
повишаване на лекарствената
ефективност

проф. д-р Николай Ламбов

**Ръководител катедра “Технология на лекарствените
средства и Биофармация”, Фармацевтичен факултет**

МУ-София

Тенденции в лекарство създаването

1. Синтез на нови лекарствени вещества, нови молекули, което винаги крие опасност от:

- появата на неочаквани НЛР;
- канцерогенно или тератогенно действие;
- продължителен и скъп процес.

Тенденции в лекарство създаването

2. Оптимизиране на действието на познати лекарствени вещества:

- включване в принципно нови лекарствени системи с модифицирано освобождаване;
- постигане на насочено действие - Drug targeting;
- прилагане на нови технологични подходи.

Тенденции в лекарство създаването

прилагане на нови технологични подходи,

с което се цели “коригиране” на недостатъци на лекарственото вещество по технологичен път

- намаляване или напълно отстраняване на локален дразнещ ефект;
- намаляване на риска от НЛР;
- ускоряване на резорбцията и удължаване на плазмения полуживот и т.н.



Information

For further information please contact:
The Royal Swedish Academy of Sciences
Information Department
Box 50009, S-101 09 Stockholm, Sweden
Tel. +46 (0)8-15 64 30, telex 17072 royak ad
teletex +46 (0)8 15 56 70

The Royal Swedish Academy of Sciences has decided to award the 1987 Nobel Prize in Chemistry jointly to Professor **Donald J. Cram**, University of California, Los Angeles, USA, to Professor **Jean-Marie Lehn**, Université Louis Pasteur, Strasbourg, and Collège de France, Paris, France, and to former research chemist **Charles J. Pedersen**, Du Pont, Wilmington, Delaware, USA for their development and use of molecules with structure-specific interactions of high selectivity.

Awarded for syntheses of molecules that mimic important biological processes

Summary

This year's Nobel Prize in Chemistry has been awarded to Donald J. Cram, USA, Jean-Marie Lehn, France and Charles J. Pedersen, USA for their development and application of molecules with highly selective structure-specific interaction, i.e. molecules that can "recognize" each other and choose with which other molecules they will form complexes. The laureates have been rewarded for synthesising organic compounds of low molecular weight and with very special properties. The molecules in these compounds are designed principally to bind cations (positive ions), but also anions (negative ions) and neutral molecules, in a specific and selective manner. The three researchers have studied chemical and physical properties of these complexes and have elucidated the factors that determine the ability of the molecules to recognise each other and fit into one another like a key fits a lock.

Molecules have been produced that mimic the mode of action of enzymes. The laureates' research has been of great importance for developments within coordination chemistry, organic synthesis, analytical chemistry and bioorganic and bioinorganic chemistry, and has thus laid the foundation for the active interdisciplinary area of research within chemistry that has now come to be termed host-guest chemistry or supramolecular chemistry.



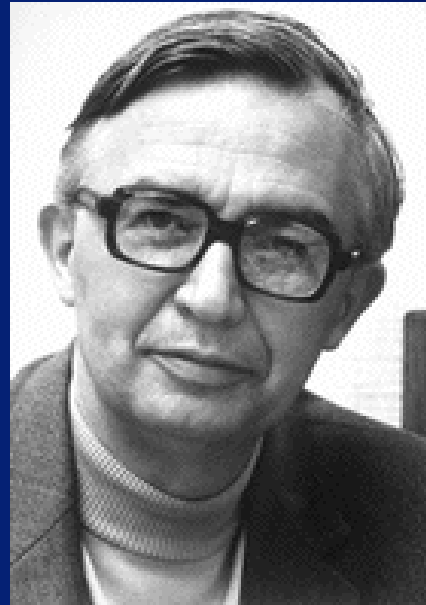
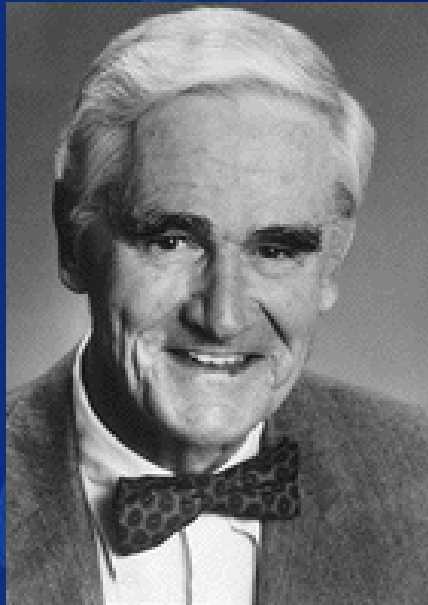
KUNGL.
VETENSKAPSAKADEMIEN October 1987.
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

Reprinted with permission of the Royal Swedish Academy of Sciences Information Department.



Piroxicam- β -
cyclodextrin
С Нобелова
награда
за технология
“Host - Guest”
 (“Домакин - Гост”)

Пионерите в технологията “Host - Guest”-
лауреати на Нобелова награда



Проф. Доналд Крам - Университет Калифорния, САЩ

Проф. Жан-Мари Лен - Университет Луи Пастьор, Франция

Чарлз Педерсен – фирма Дюпон, САЩ

Какво е piroxicam- β -cyclodextrin?

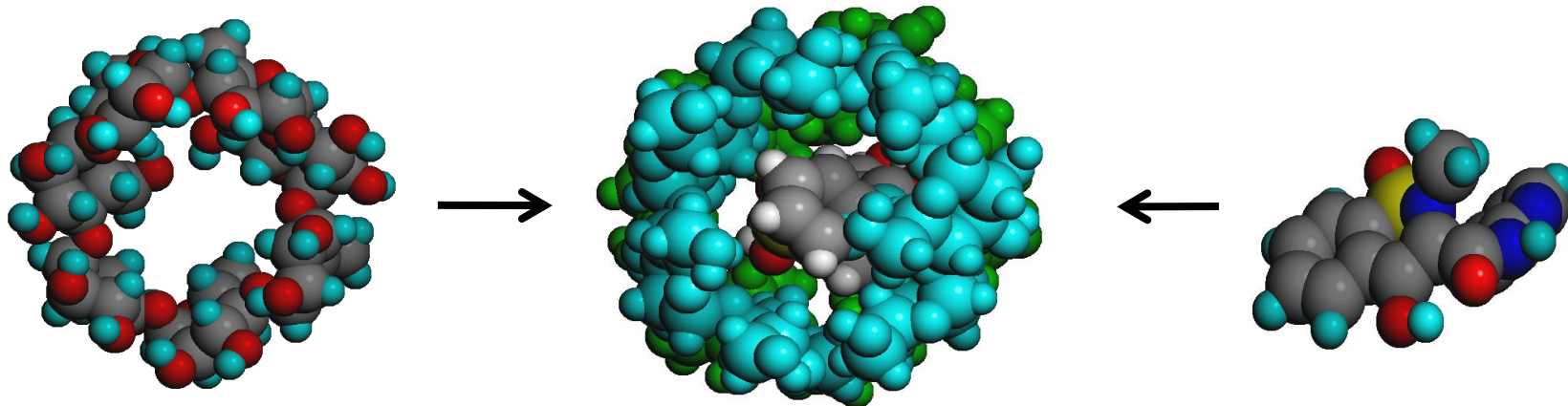


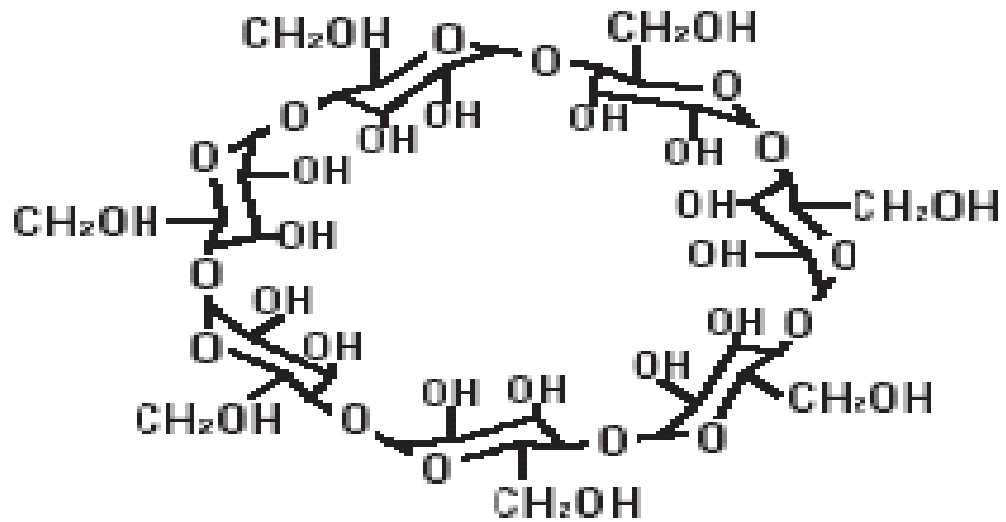
PBC е комплекс, в който активната молекула piroxicam е инкапсулирана в цикличен водоразтворим олигозахарид – β -cyclodextrin

(β -cyclodextrin)

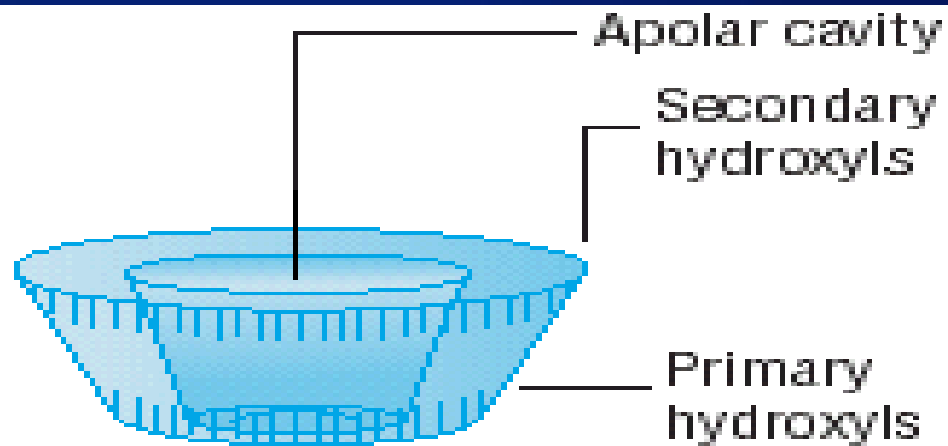
НОВО
съединение
PBC

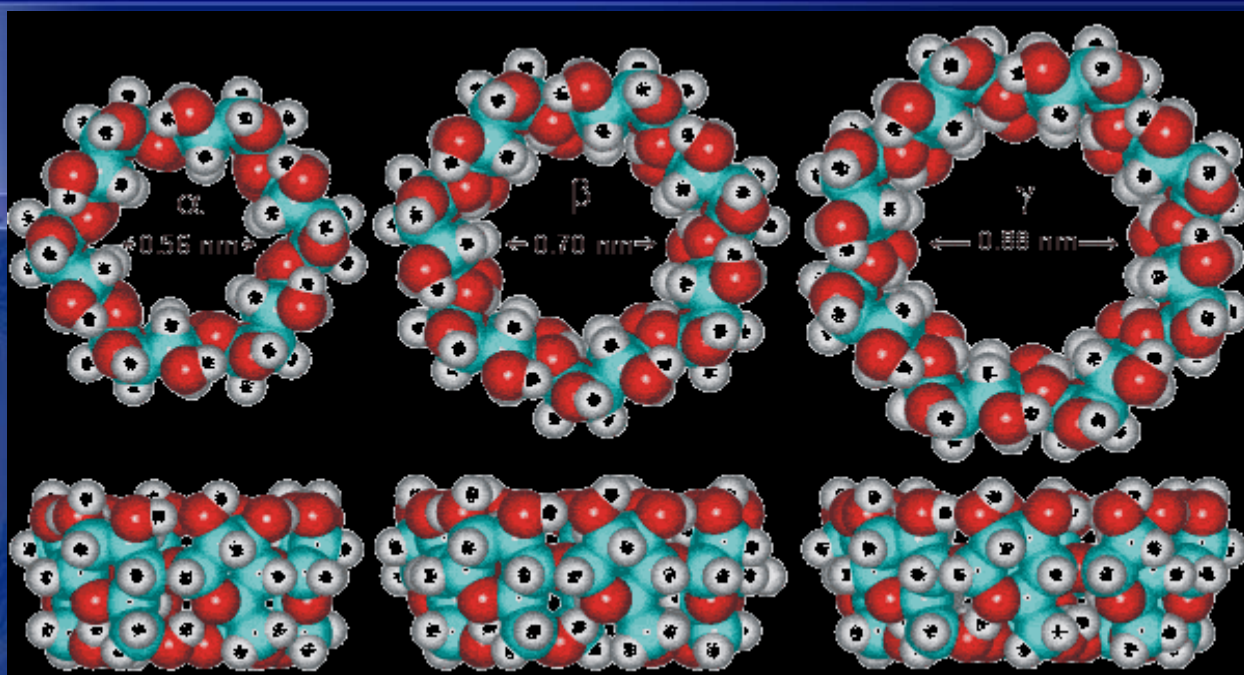
piroxicam





β -cyclodextrin

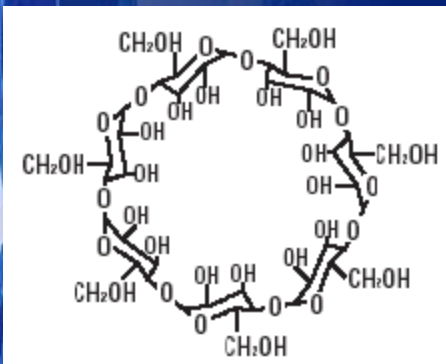




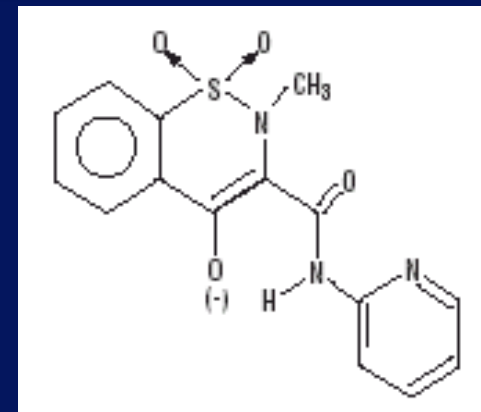
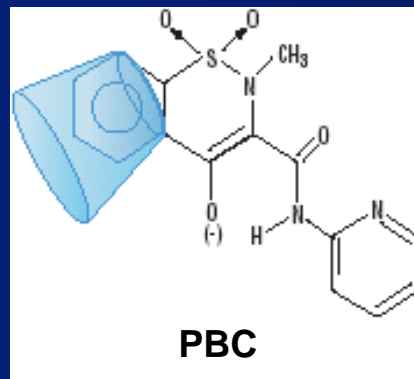
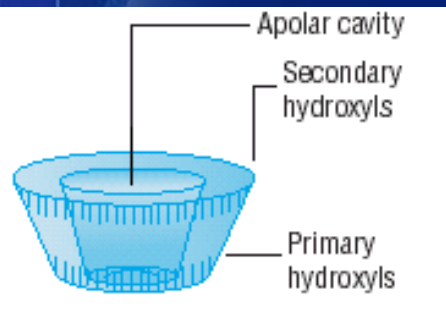
Cyclodextrin	Mass	Outer diameter, (nm)	Cavity diameter (nm)		Solubility, g/kg H ₂ O	Hydrate H ₂ O,	
			Inner rim	Outer rim		cavity	external
α , (glucose) ₆	972	1.52	0.45	0.53	129.5	2.0	4.4
β , (glucose) ₇	1134	1.66	0.60	0.65	18.4	6.0	3.6
γ , (glucose) ₈	1296	1.77	0.75	0.85	249.2	8.8	

Технологията “Host - Guest” - механизъм

Свързването на piroxicam с β -cyclodextrin подобрява водната разтворимост на piroxicam



β -cyclodextrin



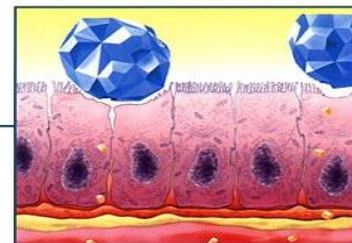
piroxicam

Водна
разтворимост(мг/л)
PBC \rightarrow 150
Piroxicam \rightarrow 30

големина на
кристалите

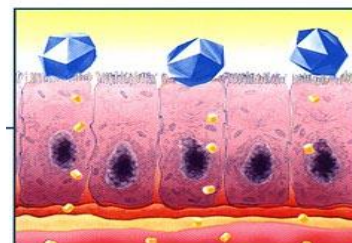
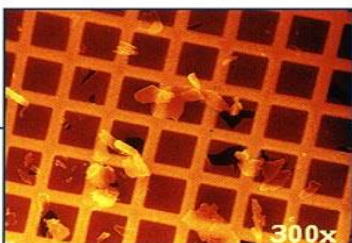


капсули,
таблетки

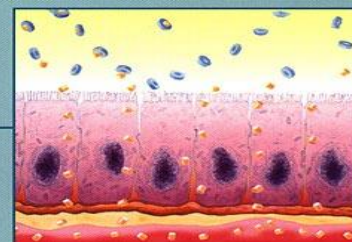
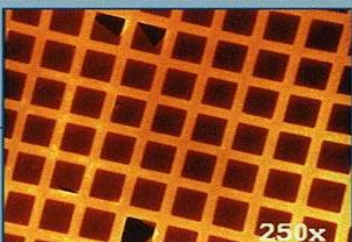


в гастро-
интестиналната
мукоза

диспергира-
щи се или
“сублинг-
вални”
форми

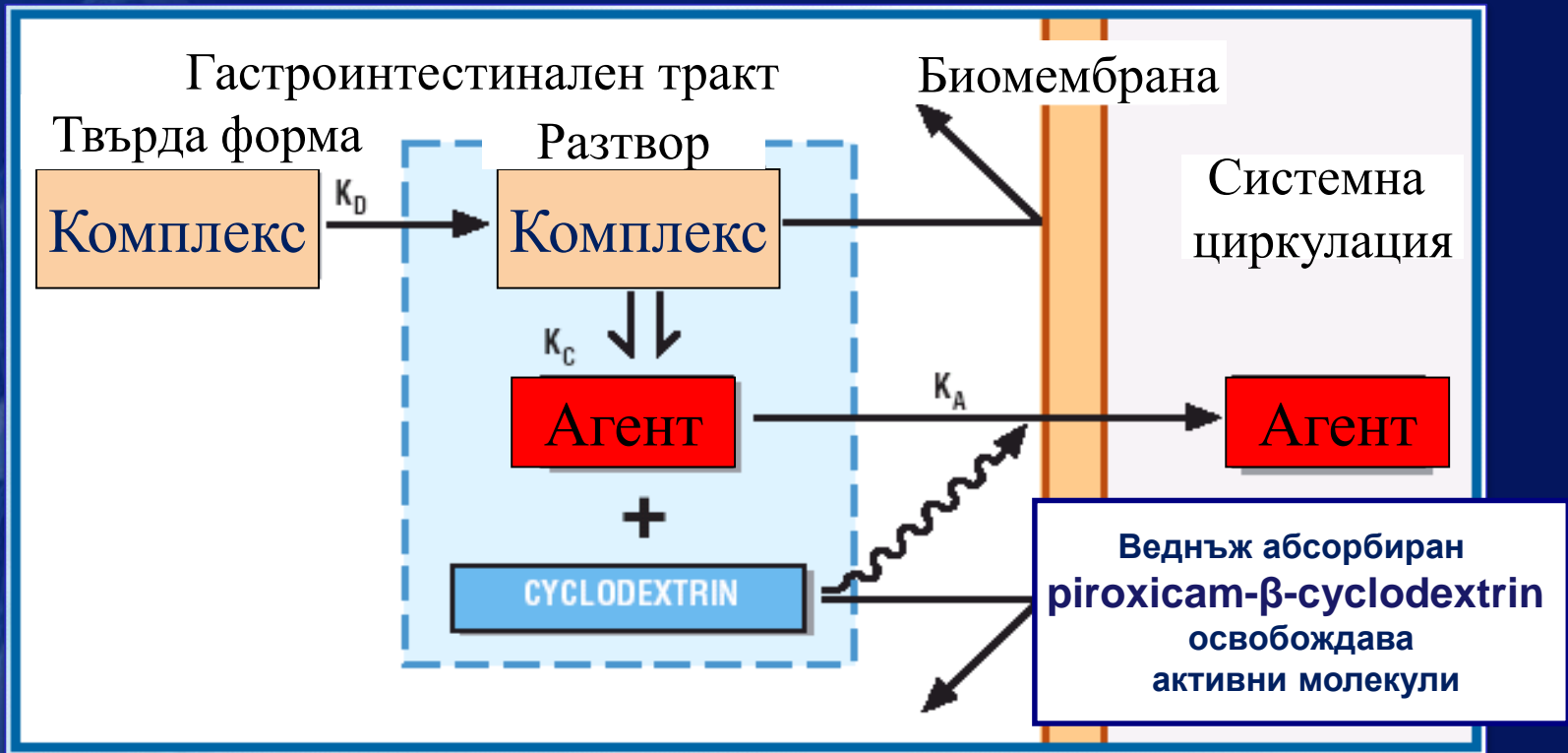


единични
молекули



*Piroxicam-
β-
cyclodextrin*

Технологията “Домакин - Гост”: *in-vivo* резултати за РВС



K_D = константа на скорост на разтваряне
 K_C = равновесна константа за образуването на комплекса
 K_A = константа на скоростта на абсорбция

	Piroxicam	РВС
Разтвор. (мг/л)	30	150
$K_a(h^{-1})$	2.3	4.3

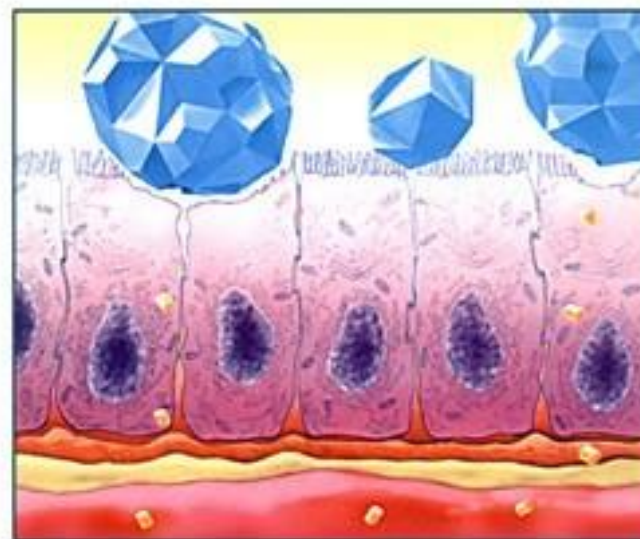
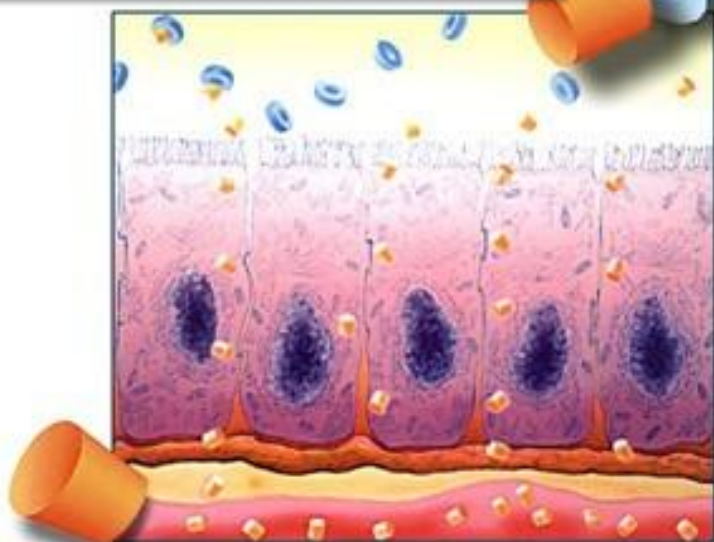
Piroxicam- β -cyclodextrin

уникално НСПВС

на единични молекули



Всички останали
НСПВС - кристали



Преодоляват се всички недостатъци

НСПВС

- малка водоразтворимост
- бавна абсорбция
- забавено начало на действие
- множество НЛР

Piroxicam- β -cyclodextrin

- отлична разтворимост
- бърза абсорбция
- бърз и продължителен ефект
- отлична поносимост

Технологията “Домакин - Гост”: *in-vivo* резултати за РВС

Технологията на включване в комплекс, която е приложена спрямо Piroxicam- β -cyclodextrin, повлиява скоростта на абсорбция на активната молекула (посредством \uparrow на водната разтворимост) без да се повлиява пост - абсорбционната кинетика на piroxicam (K, бионаличност, време на полу-елиминиране)



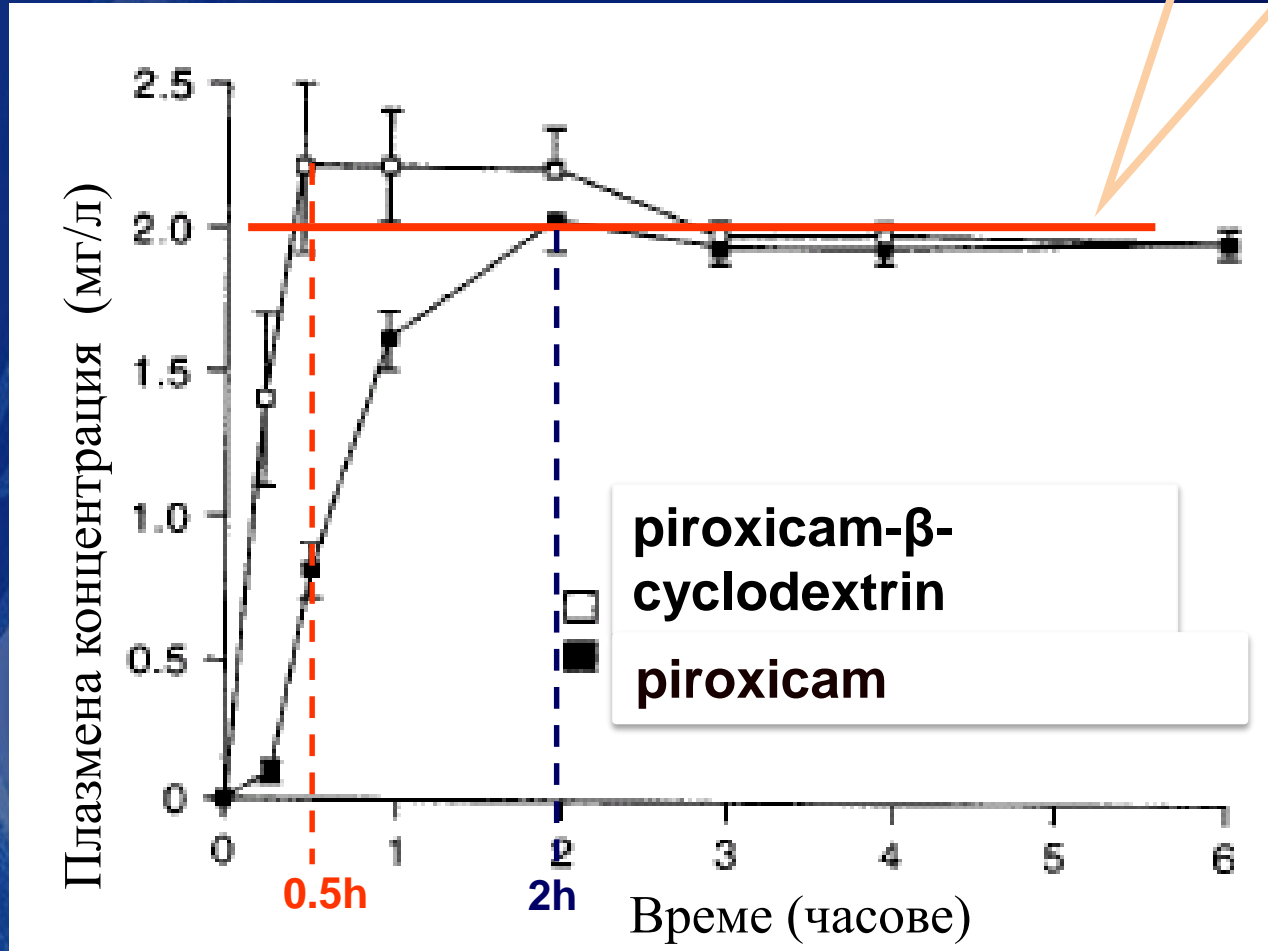
1.

Значимо повишение на
скоростта на абсорбция при
piroxicam- β -cyclodextrin

Фармакокинетично изследване: PBC срещу piroxicam

Терапевтично ефективни плазмени концентрации [Woodcock 1993]

Плазмени нива на пироксикам

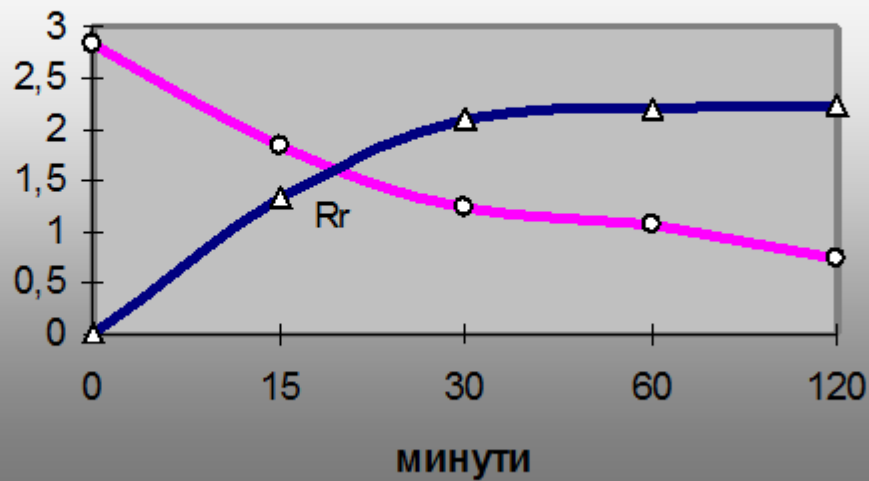
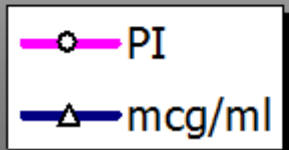


Технологията “домакин-гост”: съществени клинични предимства за РВС

- В резултат на повишената 5 пъти водна разтворимост на *Piroxicam* в *Piroxicam-β-cyclodextrin*
 - *Piroxicam-β-cyclodextrin* показва значително по-висока скорост на абсорбция в сравнение с *Piroxicam*
- *Piroxicam-β-cyclodextrin*:
 - скъсява времето на контакт с лигавицата на ГИТ
 - скъсява времето до проява на аналгетичен ефект

piroxicam- β -cyclodextrin

Плазмена к% mcg/ml
&
Интензивност на
болката



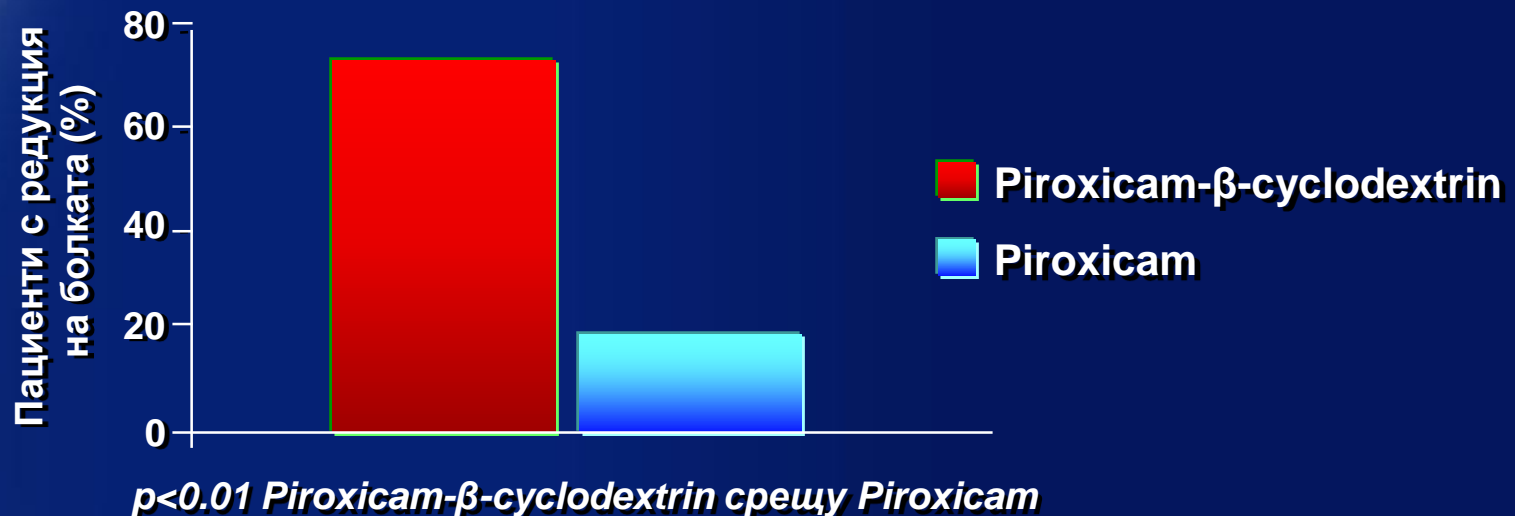
2.

**Значимо повишение на
клиничната ефективност при**

piroxicam- β -cyclodextrin

Клинична ефективност piroxicam- β -cyclodextrin спрямо piroxicam

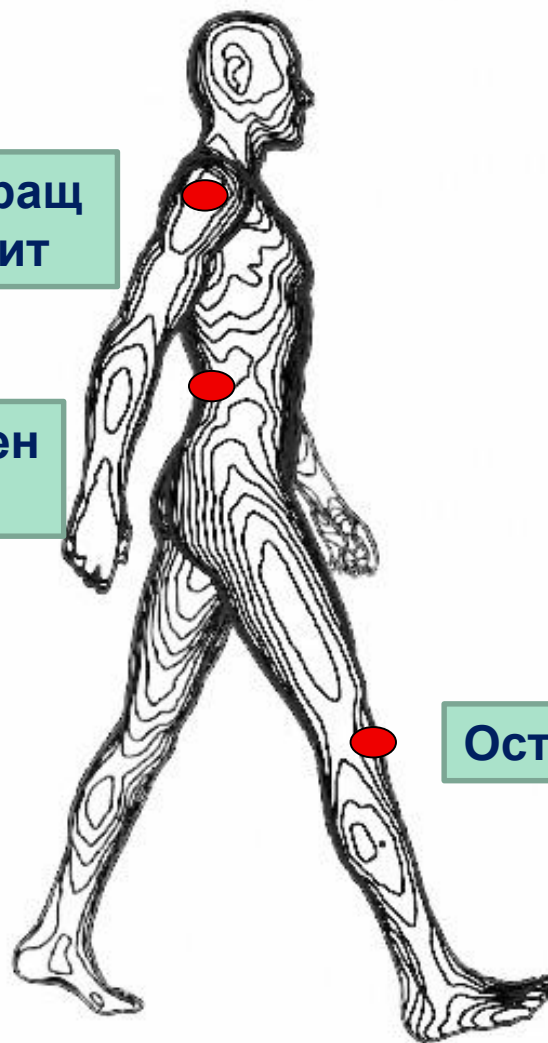
Статистически значимо намаляване на интензитета на болката на 30^{та} минута ($p < 0.05$)



Piroxicam- β -cyclodextrin - при хронични процеси

Анкилозиращ
спондилит

Ревматоиден
артрит



Остеоартроза

Терапевтична ефективност

***Употреба на piroxicam- β -cyclodextrin
при пациенти с остеоартроза на
гръбначен стълб с проява на болки в
гърба и кръста***

Резултати

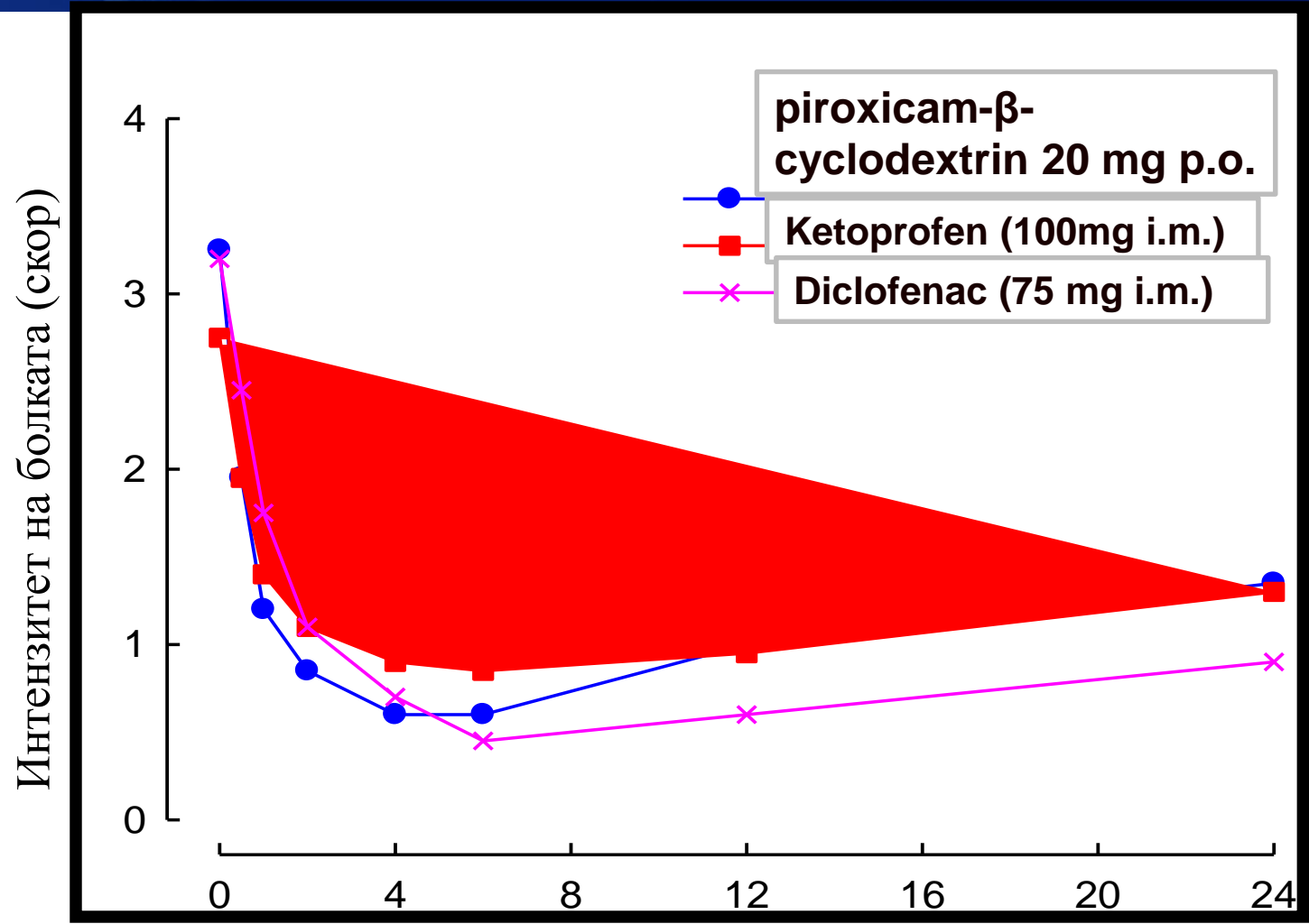
- Piroxicam- β -cyclodextrin е ефективен при 90,3% от пациентите с болка в гърба и кръста.
- Лекарите определят ефекта от РВС, като добър или отличен при 87,1% от пациентите.
- Няма случаи на тежки НЛР по време на проучването.
- **Извод:** РВС е ефективен и с отлична поносимост при лечение на болки в гърба и кръста

Изследване на ефективност:

РВС р.о. срещу ketoprofen i.m. и срещу diclofenac i.m.

Tamburro et al. Il Reumatologo 1989

Начало на действието (интензитет на болката → ИБ)



Време след първото приложение (часове)

Терапевтична ефективност

**Употреба на
piroxicam- β -cyclodextrin
при остеоартроза:
контролирано проучване спрямо
Diclofenac retard**



- **Дизайн на проучването**

Единично сляпо, рандомизирано, паралелно проучване срещу Diclofenac retard при 40 пациенти с остеоартроза.

- **Лечение**

Piroxicam- β -cyclodextrin 20 mg p.o. един път дневно n=20

Diclofenac retard 100 mg p.o. един път дневно n=20

4 последователни седмици.

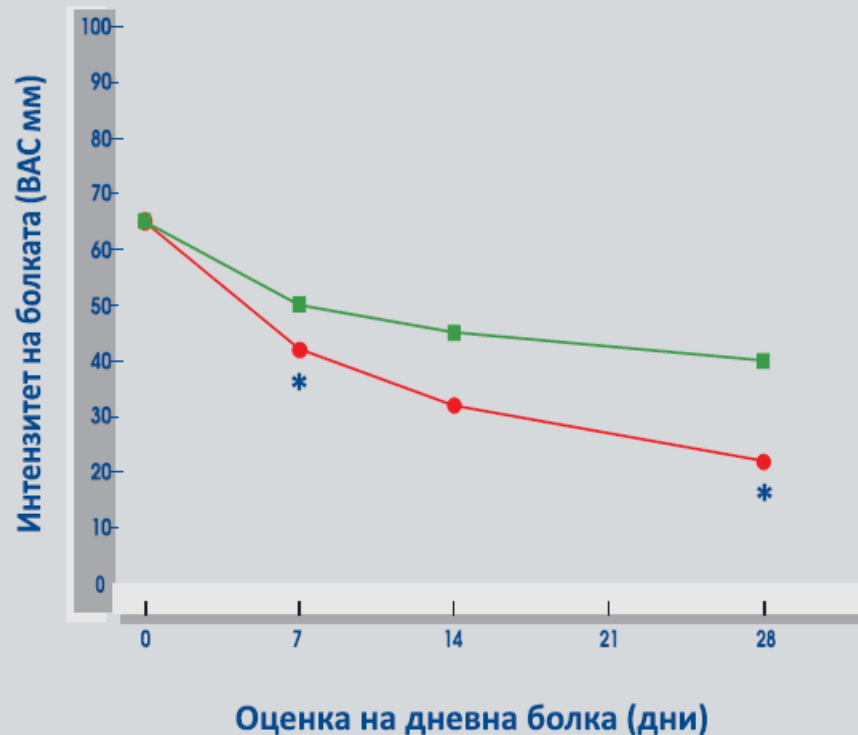
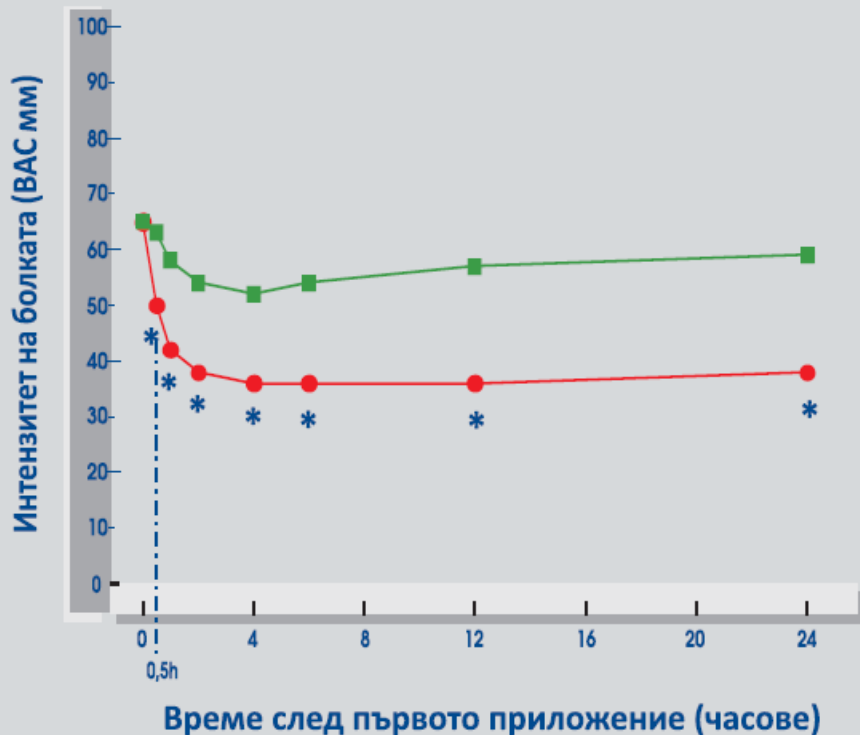
- **Оценка**

Интензитет на болката 100 mm скала по VAS

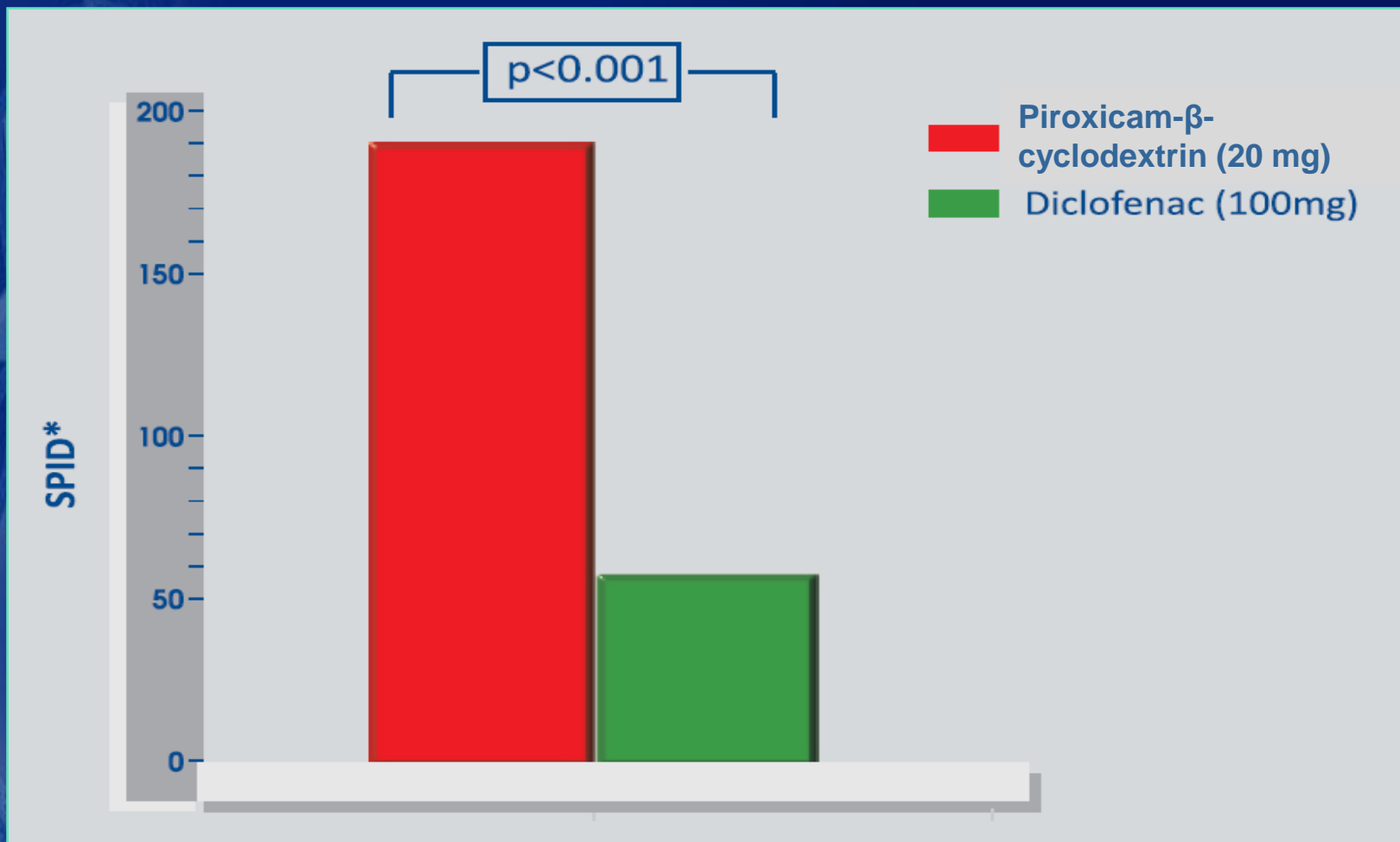
Сравнение на обезболяването от първите 24 часа до 28-я ден

—●— Piroxicam- β -cyclodextrin —■— Diclofenac (100 mg)

* $p < 0.05$ между двете групи



Сравнение на промяната в интензитета на болката



Терапевтична ефективност

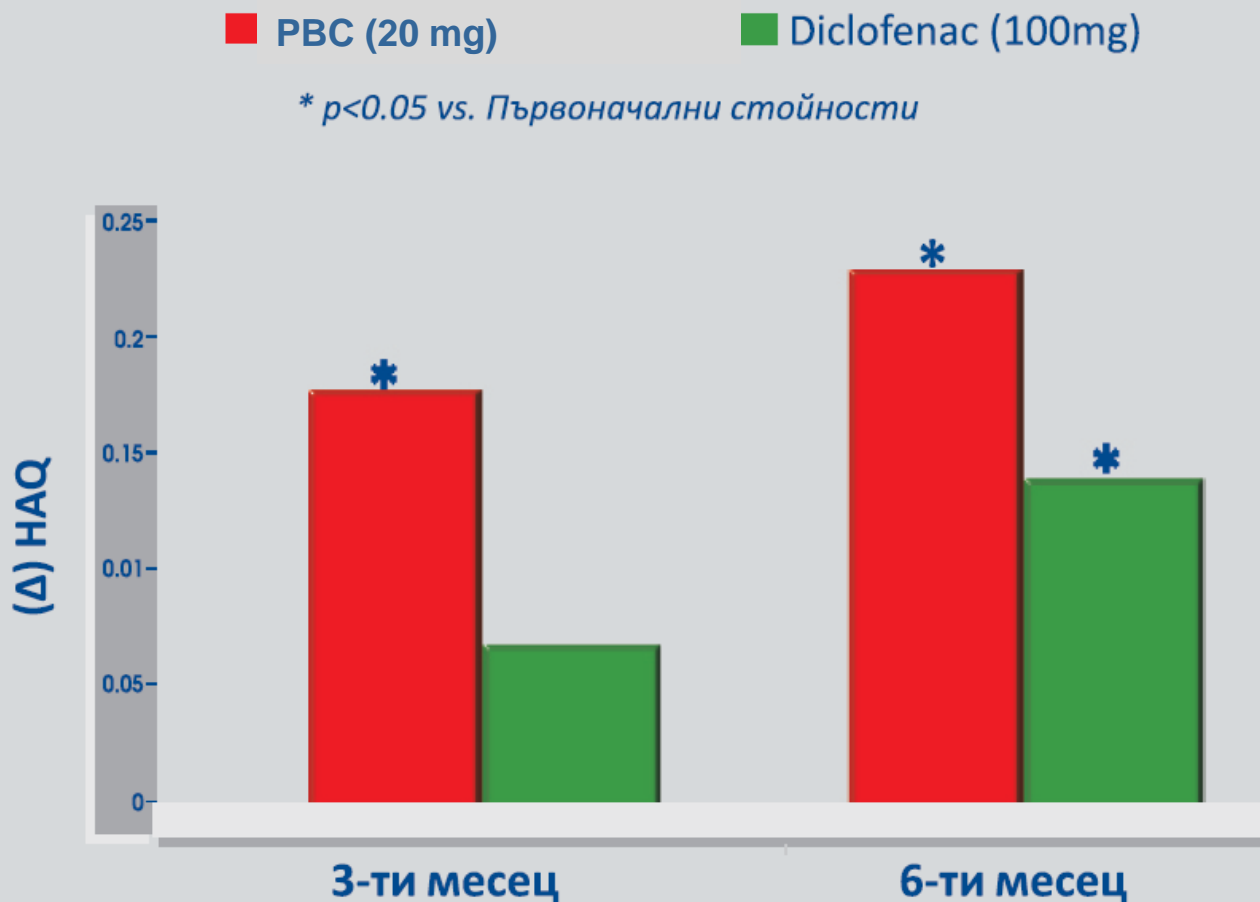
*La Montagna et al. GOAL Study,
Оценка на качеството на живот
при 6 месечно лечение с НСПВС при
пациенти с остеоартроза на
колянна става*

3.

**Значимо повишение на
безопасността и поносимостта
при**

piroxicam- β -cyclodextrin

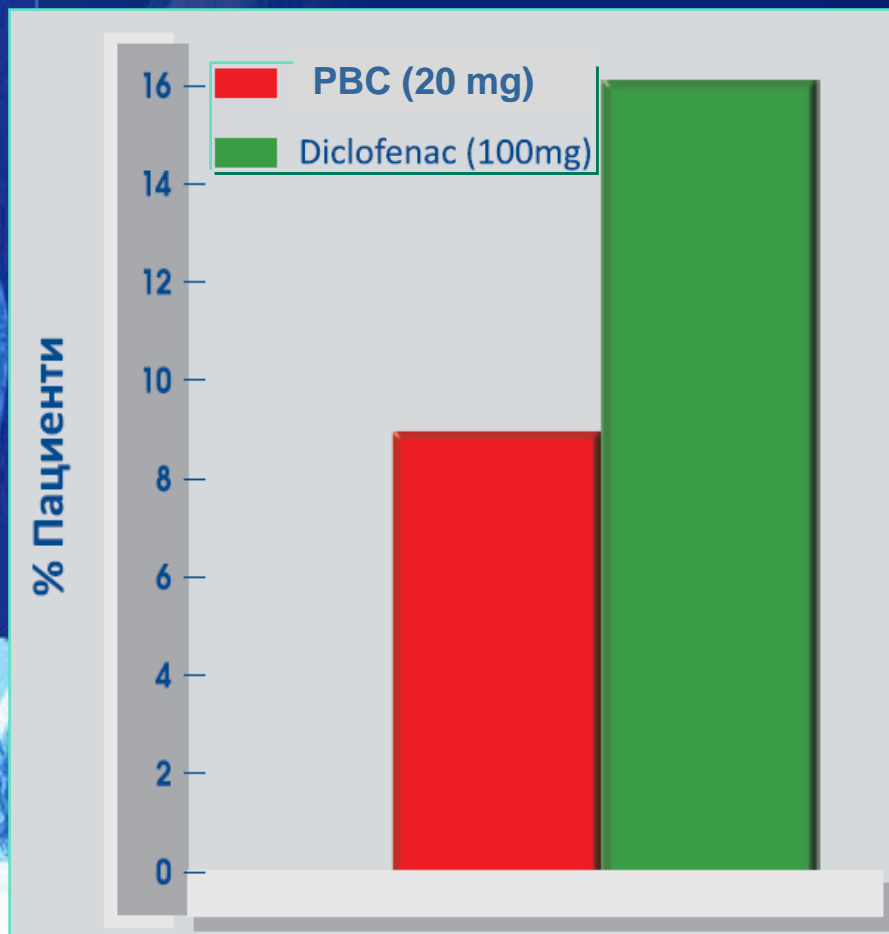
РВС подобрява качеството на живот по-бързо



Piroxicam-β-cyclodextrin подобрява качеството на живот

РВС е с по-добър профил на безопасност от diclofenac

Оценка на безопасността – отпадане от изследването поради странични ефекти



Честотата на отпадане поради странични ефекти е със 77% по-висока при diclofenac в сравнение с РВС

ИЗВОДИ:

- Приемът на **piroxicam- β -cyclodextrin** води до значително по-изразено подобряване на качеството на живот в сравнение с **Diclofenac**. **PBC** предоставя онова качество на живот на пациентите, което те биха искали да имат.
- **77%** по-малко отпаднали пациенти поради странични ефекти от групата на **PBC** в сравнение с **Diclofenac**.

Изследване на поносимост: piroxicam- β -cyclodextrin срещу piroxicam

- **Цел на изследването**

Да се сравнят острите гастродуоденални лезии на лигавицата след многократен прием на PBC 20 мг веднъж дневно срещу многократен прием на piroxicam 20 мг веднъж дневно

- **Дизайн на изследването**

Рандомизирано, двойно-сляпо

Брой на участниците = 32 здрави доброволци

Продължителност = 14 дни

- **Резултати**

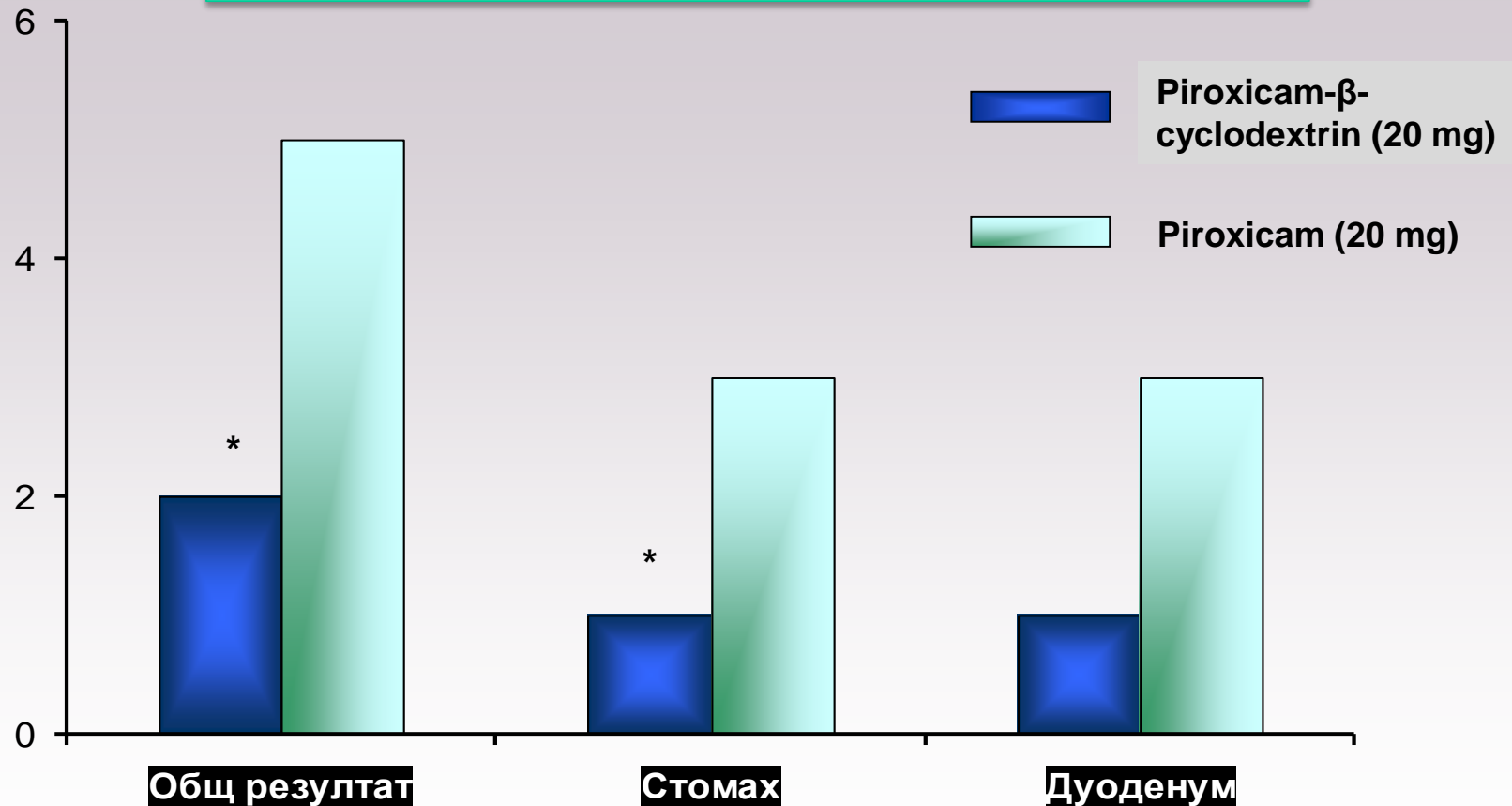
Piroxicam- β -cyclodextrin веднъж дневно е значително по-безопасен от конвенционален piroxicam по отношение на увреждания на лигавицата на гастроинтестиналния тракт.

Изследване на поносимост: piroxicam- β -cyclodextrin срещу конвенционален piroxicam

ГИ поносимост

Muller et al. Z Rheumatol. 1997

Влошаване[#] на ендоскопската оценка на ден 14



* $P = 0.03$ между леченията

Изразен като промяна от изходното ниво

Клинично проучване за оценка на безопасност на piroxicam- β -cyclodextrin

- Цел на проучването

Да оцени профила на безопасност и поносимост на РВС при лечение на възпалителни ставни заболявания.

- Дизайн

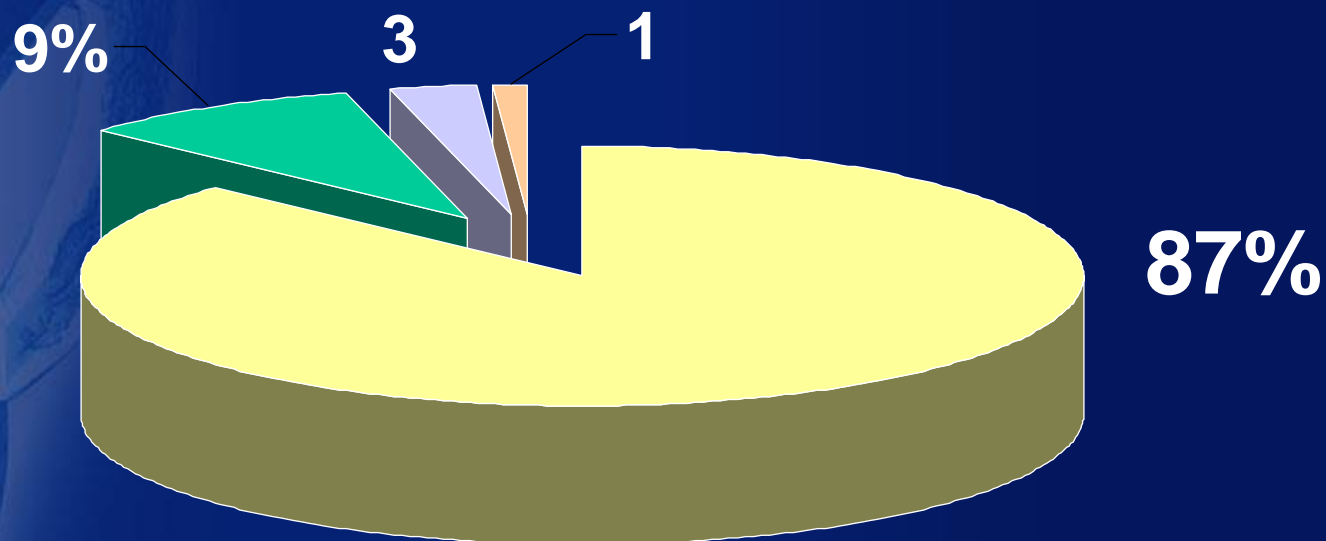
Отворено, многоцентрово клинично проучване

Брой на участниците = **9117** пациенти (средна възраст 56 г.)

Продължителност = 50 дни

1097 (13%) от пациентите са имали странични реакции от ГИТ по време на предишно лечение с НСПВС

Оценка на безопасността на РВС



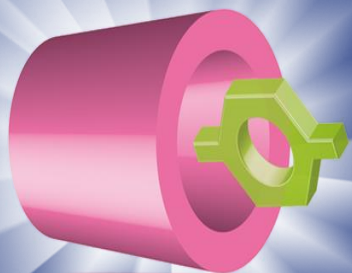
- Без странични ефекти
- ГИС
- ЦНС
- Алергия

Оценка на безопасността на РВС

Сериозни реакции от страна на ГИТ

- Кървене – при 13 пациенти (0,1%), от които 10 с висока консумация на алкохол и 2 тежки пушачи
- Дуоденална язва - при 3 пациенти (0,03%)
- Стомашна язва - при 2 пациенти (0,02%)

Рiохiсам-β-сyсlоdехtrин- ползи за пациента:



- Бърз начален ефект- до 20 мин.
- Трайно овладяване на болката.
- Широк профил на безопасност по отношение на ГИТ и СС риск.
- 1 таблетка или 1 саше дневно.

РВС е познато НСПВС, чиито висока ефективност и широк профил на безопасност са добре известни

**Терапевтична
ефективност на
фона на
много добра
ПОНОСИМОСТ**





~~Б о л к а~~



Благодаря за вниманието!