"*Журнал НАМН України*", 2015, т. 21, № 3-4. — С. 398-403.

УДК 616.832-004.2-092.9:615.212.3

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

О. О. Нефьодов, В. Б. Ларіонов*, М. Я. Головенко*, В. Й. Мамчур

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, 49044 Дніпропетровськ
**Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, 65080 Одеса*

БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОДІЇ МЕЛОКСИКАМУ ТА МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОНУ — КОМПОНЕНТІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ТА ДЕМІЄЛІНІЗУЮЧОЇ ПАТОЛОГІЇ

Використання комбінованих лікарських засобів обмежено можливими взаємодіями індивідуальних сполук та потребує попередньої оцінки їх потенційної сумісності. Попередніми дослідженнями було встановлено, що для медикаментозної корекції больового синдрому за умов демієлінізуючої патології на фоні базової терапії метилпреднізолоном в якості болезаспокійливих засобів доцільно рекомендувати мелоксикам, лорноксикам та кеторолак. Метою роботи було прогнозування можливості комбінованого використання метилпреднізолону (як основного засобу базової терапії розсіяного склерозу) та мелоксикаму (як ефективного болетамуючого засобу) за умов демієлінізуючої патології. Високі показники констант іонізації метилпреднізолону свідчать про переважне находження його у неіонізованому стані, тоді як мелоксикам депротонується по фенольному гідроксилу (*pKa* 4,5 ± 1,0) та здатний до таутомерії. Загалом, на підставі розрахованих величин *pKa*, *logD* та *logP*, а також аналізу реакційної здатності функціональних груп визнано, що в комбінації "метилпреднізолон-мелоксикам" відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (при комбінації в лікарській формі), так і на рівні фармакокінетичних стадій. Суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає підвищений ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і циклооксигеназ (виразки шлунково-кишкового тракту), проте синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози інгредієнтів, що входять до комбінації препаратів.

Ключові слова: метілпреднізолон, мелоксикам, комбіноване використання, прогнозування.

За сучасними стандартами біль вважають одною з найбільш актуальних медичних та соціально-економічних проблем сьогодення. Традиційно для усунення або ослаблення проявів больового синдрому малої та середньої інтенсивності застосовують неопіоїдні анальгетики, у тому числі нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЛЗ) та анальгетики-антипіретики [1]. Зазвичай їх призначають для лікування ноцицептивних больових синдромів, проте вони можуть бути ефективними і при невропатичних болях (ломоті, статичній гіпералгезії, больовому синдромі при розсіяному склерозі), при їх базовій терапії [2].

Раніше нами було доведено, що для медикаментозної корекції больового синдрому за умов демієлінізуючої патології на фоні базової терапії метилпреднізолоном в якості болезаспокійливого засобу доцільно рекомендувати мелоксикам, лорноксикам та кеторолак [3, 5]. Застосування низки інших НПЗЛЗ (целекоксибу, ібупрофену) виявило деякі по-

Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України
Кафедра фармакології та клінічної фармакології
В. Й. Мамчур — зав. кафедри, д.м.н., професор
О. О. Нефьодов — доцент, к.м.н.

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України
Відділ фізико-хімічної фармакології
М. Я. Головенко — зав. відділу, акад. НАМН України (n.golovenko@gmail.com)
В. Б. Ларіонов — с.н.с., д.б.н.

© О. О. Нефьодов, В. Б. Ларіонов, М. Я. Головенко, В. Й. Мамчур, 2015.

бічні реакції у експериментальних тварин на фоні зазначеної патології [4]. Більш того, на відміну від диклофенака натрію, ібупрофену, лорноксикаму та целекоксибу мелоксикам мав найбільш високий інгібуючий вплив на маркерний фермент — простагландинсинтазу — в головному та спинному мозку [6].

Відомо, що успішне використання комбінованих лікарських засобів обмежено можливими взаємодіями індивідуальних сполук на фізико-хімічному, фармацевтичному та біологічному рівнях (фармакологічна взаємодія) та потребує попередньої оцінки можливої взаємодії та потенційної сумісності окремих фармацевтичних інгредієнтів. На жаль, дослідження зазначених взаємодій, навіть в дослідах на тваринах, потребує значних затрат та певного часу. Дані вимоги можна реалізувати за допомогою підходів комп'ютерного моделювання (дослідження *in silico*), враховуючи взаємодію як на хімічному (утворення солей, перебіг реакцій конденсації, циклізації тощо), так і на органному рівнях з урахуванням відомих механізмів розвитку біологічної відповіді.

Метою роботи було прогнозування можливої взаємодії метилпреднізолону (основного засобу базової терапії демієлінізуючої патології) та мелоксикаму (ефективного болетамуючого засобу) за умов їх комбінованого використання у людини.

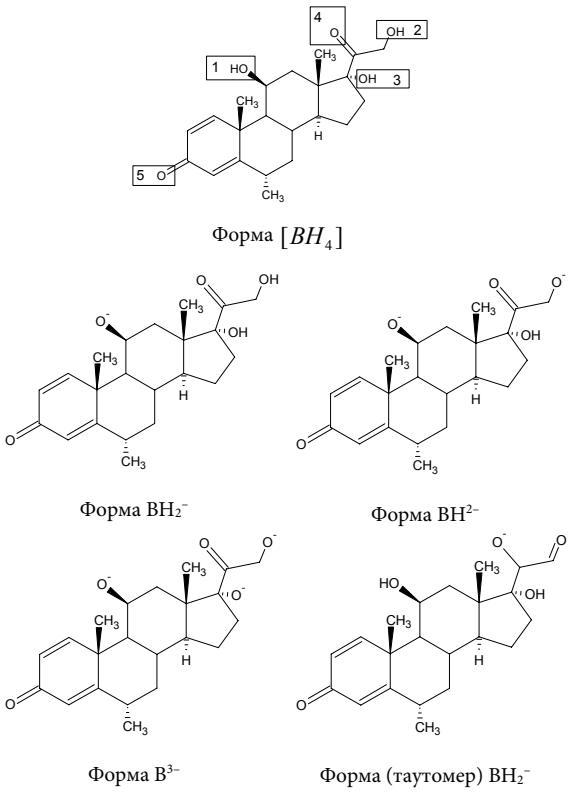
Матеріал та методи. Аналіз кислотно-лужних властивостей проводили за допомогою програми *ACD/pKa DB* [7]. Молекулярну масу, розчинність, ліпофільність (*logP/logD*) визначали адитивними методами з використанням комп'ютерних програм [10, 11, 15]. Інформацію про біомішені (рецептори, ферменти, транспортери) дії препаратів отримано з даних відповідних літературних джерел [3, 13].

Результати та їх обговорення. Взаємодія молекул зумовлена їх хімічною будовою, наявністю і реакційною здатністю певних функціональних груп. Провідними для хімічних сполук вважаються такі електростатичні взаємодії, як формування дисоціюючих солей, цвіттеріонних форм, протонування/депротонування в лімітуючих стадіях таутомерних перетворень, серед яких утворення катіонних та аніонних форм, залежних від умов pH середовища, є одними з основних чинників, що зумовлюють можливість взаємодії розглянутих комбінацій.

Проведений нами аналіз функціональних груп та реакційної спроможності досліджуваних сполук свідчить про те, що у молекулі метилпреднізолону присутні п'ять потенційних функціональних груп — три гідроксильні (1-3) і дві карбонільні (4, 5), що припускає можливість його протонування та депротонування. Наявність рухливого протона у гідроксильних груп, а також здатність до таутомерії дають підставу прогнозувати наявність, принаймні, п'яти протолітичних форм (табл. 1).

Таблиця 1

Структурна формула, функціональні групи та протолітичні форми метилпреднізолону



Високі показники констант іонізації наведених форм (табл. 2) свідчать про переважне знаходження їх у неіонізованому стані, що відбивається на таких фізико-хімічних характеристиках, як коефіцієнти розподілу в системах, що складаються з гідрофільних та ліпофільних фаз. Так, для неіонізованої форми (BH3) величина ліпофільності (*logP*) становить 1,99 ± 0,54, в результаті чого розрахована розчинність у воді є найнижчою з усіх можливих протолітичних форм (0,13 г/л). Підвищення pH середовища і послідовне утворення заряджених форм (депротонування) приводять до збільшення гідрофільності молекули та розчинності у воді і зменшення величини *logD* (див. табл. 2) за рахунок створення допоміжних функціональних груп — акцепторів протонів.

Слід зазначити, що всі гідроксильні групи характеризуються слабкою кислотністю — величини *pKa* для них знаходяться вище 11, що зумовлено відсутністю істотних негативних індукційних ефектів та низькою рухливістю відповідних гідроксильних протонів. Як було зазначено раніше, для метилпреднізолону можлива таутомерія, що приводить до ут-

ворення потенційної протолітичної форми ВН2 (див. табл. 2); проте кислотність гідроксилу, що утворюється, статистично недостовірно відрізняється від величин *pKa* інших гідроксильних груп. Здатність карбонільної групи у положенні 3 прегнанового скелета до таутомерії дуже низька, оскільки цей процес пов'язаний зі стеричними труднощами переходу цієї частини молекули від конформації "крісла" до планарної ароматичної структури.

Таблиця 2

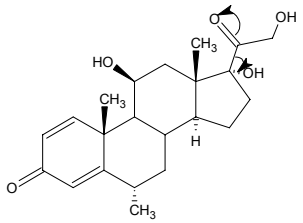
Фізико-хімічні та кислотно-лужні властивості метилпреднізолону

Показник	BH_2^-	BH^{2-}	(таутомер) BH_2^-	B^{3-}	BH_3
pKa	14,59 ± 0,7*	12,98 ± 0,1*	12,48 ± 0,7*	13,14 ± 0,2*	-
Розчинність, *г/л* (25 °C)	60,4	1,01	0,31	1,4	0,13
logD	–0,69	1,08	1,6	0,47	1,99 ± 0,54
Кількість донорів протона	0	1	2	3	3
Кількість акцепторів протона	5	6	7	8	9

Примітка: * — експериментальне значення.

У молекулі мелоксикаму наявні п'ять реакційно здатних груп, в яких процеси протонування та депротонування можуть протікати по віцинальному гідроксилу циклічної структури (група 3) і атомах азоту (групи 1, 2 і 5). Крім того, рухливий протон гідроксилу (група 3) припускає наявність таутомерної рівноваги, яка, втім, зрушена в бік утворення більш кислого фенольного гідроксилу (*pKa* 4,5 ± 1,0) (табл. 3). У той же час, амідний азот молекули мелоксикаму є більш рухливим внаслідок близького розташування сполучених електронних структур (тіазолове кільце, карбоніл і подвійний зв'язок бензотіазинового скелета), тому депротонування його можливе вже при pH нижче 11 (*pKa* = 10,79 ± 0,2). Лужність атома азоту тіазолового кільця значно зменшена за рахунок утворення сполученої структури, тому його протонування здійснюється лише при значеннях pH нижче 3,0 (табл. 4). Наявність гідрофільних сполук сприяє найбільшій розчинності у воді форми ВН, приводячи разом з тим до зменшення її ступеня розподілу в системі "октанол-вода" (*logD* = 1,06). Протонування сульфамідного азоту можливе при дуже низьких значеннях pH внаслідок сильного негативного індукційного і мезомерного ефектів сульфатної групи, тому реакції даної групи не розглядалися.

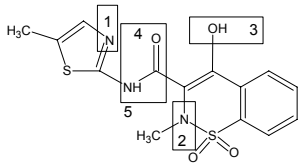
Наступним етапом вивчення можливої взаємодії метилпреднізолону та мелоксикаму став аналіз хімічних (спонтанних) реакцій між двома сполуками. Гідроксильні групи у молекулі метилпреднізолону, як показано з розрахованих величин *pKa*, мають слабку кислотність, тому можливість перебігу реакцій алкілування з їх участю слід визнати мінімальною. Проте можливим є участь метилпреднізолону (I) в реакціях нуклеофільного приєднання по карбонільному зв'язку аліфатичного замісника прегнанового кільця (положення 17):



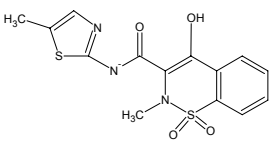
Навпаки, порівняно рухливий протон гідроксилу в молекулі мелоксикаму припускає можливість участі в реакціях як алкілування, так і ацилювання. Але метилпреднізолон у цих умовах не формує активних заряджених форм у зазначеному інтервалі pH, виявляє низьку розчинність у воді (полярний розчинник), тому цей тип взаємодії між ними також слід вважати малоймовірним.

Таблиця 3

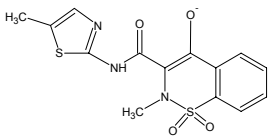
Структура формула, функціональні групи та протолітичні форми мелоксикаму



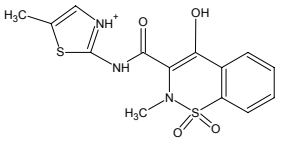
Форма BH_2



Форма BH^-



Форма BH^{2-}



Форма BH^{3+}

Виходячи з величин *pKa* мелоксикаму і метилпреднізолону також не слід очікувати реакцій протонування по атомах азоту, оскільки розглянуті протолітичні форми метилпреднізолону утворюються при високих значеннях pH.

Таблиця 4

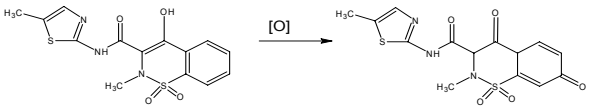
Фізико-хімічні та кислотно-лужні властивості мелоксикаму

Показник	BH_2	BH^-	BH^{2-}	B^{3+}
pKa	-	10,79 ± 0,2*	4,5 ± 1,0*	3,05 ± 0,5*
Розчинність, *г/л* (25 °C)	0,082	1,77	0,14	0,11
logD	2,71	–1,06	2,39	2,41
Кількість донорів протона	2	1	0	0
Кількість акцепторів протона	6	6	7	8

Примітка: * — експериментальне значення.

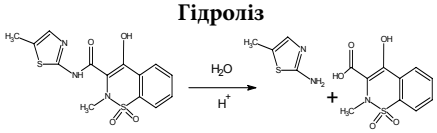
Наявність у молекулі мелоксикаму (II) гідроксильної групи дає підставу припустити протікання реакцій окислення з утворенням хіноїдної форми, а також каталізованого кислотного (за рахунок дисоціації кислої гідроксильної групи і генерації протона) гідролізу амідної групи.

Окислення



Мелоксикам (II)

Гідроліз



Мелоксикам (II)

Фармакологічний тип взаємодії реалізується переважно через однакові (або ті, що перетинаються) механізми дії, вплив на однакові рецепторні системи, пригнічення/індукцію синтезу ферментів, що регулюють метаболічні реакції. У зв'язку з цим необхідним є розгляд механізмів дії даних сполук.

Метилпреднізолон взаємодіє зі специфічними цитоплазматичними рецепторами, стимулює синтез специфічних мРНК та призводить до утворення ліпокортину, який гальмує активність фосфоліпази *A*2 і пригнічує вивільнення простагландинів, ендоперекисів, лейкотриєнів (фактори запалення) [14], пригнічує вивільнення циклооксигенази (ЦОГ), головним чином ЦОГ-2, знижує проникність капілярів, викликає стабілізацію мембран і зменшення виділення протеолітичних ферментів. У високих дозах метилпреднізолон може підвищувати збудливість тканин мозку і сприяє зниженню порога судомної готовності. Протишокову і антитоксичну дію пов'язують з підвищенням артеріального тиску (за рахунок збільшення концентрації циркулюючих катехоламінів та відновлення чутливості до них адренорецепторів, а також вазоконстрикції), зниженням проникності судинної стінки, мембранопротекторними властивостями, активацією ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі ендо- та ксенобіотиків [9, 16]. Крім того він стимулює надлишкову продукцію соляної кислоти і пепсину в шлунку.

В свою чергу, механізм дії мелоксикаму полягає в інгібуванні синтезу простагландинів внаслідок вибіркового пригнічення ферментативної активності ЦОГ-2. При призначенні у високих дозах, тривалому застосуванні та індивідуальних особливостях організму селективність ЦОГ-2 знижується. Синтез простагландинів пригнічується більшою мірою у зоні запалення, ніж у слизовій оболонці шлунка або нирках, що пов'язано з відносно вибірковим інгібуванням ЦОГ-2. Крім того він рідше викликає ерозивно-виразкові захворювання шлунково-кишкового тракту.

Отже, виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновок, що у комбінації "метилпреднізолон-мелоксикам" відсутні можливі взаємодії як на фізико-хімічному рівні (у лікарській формі), так і на рівні фармакологічних стадій. Суміжний фармакологічний спектр метилпреднізолону і мелоксикаму припускає підвищений ризик розвитку побічних ефектів, пов'язаних з гіперпригніченням біосинтезу простагландинів і біосинтезу циклооксигеназ (виразки шлунково-кишкового тракту), проте синергізм їх дії дозволяє зменшувати дози компронентів препарату.

Список використаної літератури

1. *Викторов А. П.* НПВЛС и фармакотерапия хронической боли: проблемы эффективности и безопасности // Рациональная фармакотерапия. — 2011. — № 2. — С. 22-27.
2. *Вікторов О. П., Макаренко О. В., Мамчур В. Й., Дронов С. М.* Алгоритми клінічного використання болетамуючих засобів (наркотичних та ненаркотичних анальгетиків) при гострому та хронічному синдромі. Методичні рекомендації. — К.: ДЕЦ України, 2011. — 56 с.
3. *Головенко Н. Я.* Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 720 с.
4. *Нефьодов О. О.* Вплив знеболюючих засобів на дослідно-орієнтовану функцію ЦНС у щурів за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4. — С. 135-139.
5. *Нефьодов О. О.* Оцінка знеболюючого потенціалу неопіоїдних анальгетиків за умов експериментального

алергічного енцефаломієліту // Вісн. пробл. біол. мед. — 2014. — **4**, вип. 4. — С. 108-112.
6. *Нефьодов О. О., Мамчур В. Й.* Зміни ноцицептивного потенціалу та активності PGH-синтази за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу // Буковинський мед. вісн. — 2015. — **19**, № 3. — С. 114-117.
7. *ACD/pKaDB* [Електронний ресурс]. — Режим доступу. — http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
8. *Brune K., Lanz K.* Mode of action peripherical analgesic // Arzneimittel-Forsch. — 1984. — **34**, № 9a. — P. 1060-1065.
9. *DeLuca G. C., Williams K., Evangelou N.* et al. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis // Brain. — 2006. — **129**, Pt. 6. — P. 123-127.
10. *Dissolution* Methods, Food and Drug Administration [Електронний ресурс]. — Режим доступу. — http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/disclaimer.cfm
11. *DrugBank* [Електронний ресурс]. — Режим доступу. — http://www.drugbank.ca/drugs/
12. *Giuliani F., Yong V. W.* Immune-mediated neurodegeneration and neuroprotection in MS // Int. MS. J. — 2003. — **10**, № 4. — P. 122-130.
13. *Neuropathic* pain: pathophysiology and treatment / Eds. P. Hansson, H. Fields, R. Hill, P. Marchettini. — Seattle, WA: IASP Press, 2001. — 277 p.
14. *Palumbo S., Toscano C. D., Parente L.* et al. The cyclooxygenase-2 pathway via the PGE_2 EP2 receptor contributes to oligodendrocytes apoptosis in cuprizone-induced demyelination // J. Neurochem. — 2012. — **121**, № 3. — P. 418-427.
15. PubChem substance [Електронний ресурс]. — Режим доступу. — http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
16. *Siffrin V., Vogt J., Radbruch H.* et al. Multiple sclerosis — candidate mechanisms underlying CNS atrophy // Trends. Neurosci. — 2010. — **33**, № 4. — P. 202-210.
17. *Xu Z., Wu J., Zheng J.* et al. Design, synthesis and evaluation of a series of non-steroidal anti-inflammatory drug conjugates as novel neuroinflammatory inhibitors // Int. Immunopharmacol. — 2015. — **25**, № 2. — P. 528-537.

Одержано 20.09.2015

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЛОКСИКАМА И МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА — КОМПОНЕНТОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

А. А. Нефёдов, В. Б. Ларионов*, Н. Я. Головенко*, В. Й. Мамчур

Днепропетровская государственная медицинская академия МЗ Украины, 49044 Днепропетровск
*Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, 65080 Одесса

Использование комбинированных лекарственных средств ограничено возможными взаимодействиями индивидуальных соединений и требует предварительной оценки потенциальной совместимости отдельных фармацевтических ингредиентов. Предыдущими исследованиями было установлено, что для медикаментозной коррекции болевого синдрома в условиях демиелинизирующей патологии на фоне базовой терапии метилпреднизолоном в качестве болеутоляющих средств целесообразно рекомендовать мелоксикам, лорноксикам и кеторолак. Целью работы было прогнозирование возможности комбинированного использования метилпреднизолона (как основного средства базисной терапии рассеянного склероза) и мелоксикама (как эффективного болеутоляющего средства) в условиях демиелинизирующей патологии. Высокие показатели констант ионизации метилпреднизолона свидетельствуют о преимущественном нахождения его в неионизированном виде, тогда как мелоксикам депротонируется по фенольному гидроксилу (*pKa* 4,5 ± 1,0) и способен к таутомерии. На основании рассчитанных величин *pKa*, *logD* и *logP*, а также анализа реакционной способности функциональных групп сделан вывод о том, что в комбинации "метилпреднизолон-мелоксикам" отсутствуют возможные взаимодействия как на физико-химическом уровне (при комбинации в лекарственной форме), так и на уровне фармакокинетических стадий. Смежный фармакологический спектр метилпреднизолона и мелоксикама предполагает повышенный риск развития побочных эффектов, связанных с гиперугнетением биосинтеза простагландинов и биосинтеза циклооксигеназ (язвы желудочно-кишечного тракта), однако синергизм их действия позволяет уменьшать дозы ингредиентов, входящих в комбинацию препаратов.

BIOPHARMACEUTICAL ANALYSIS OF INTERACTIONS BETWEEN MELOXICAM AND METHYLPREDNISOLONE AS COMPONENTS OF PHARMACOTHERAPY OF PAIN SYNDROME AND DEMYELINATING PATHOLOGY

A. A. Nefyodov, V. B. Larionov*, N. Ya. Golovenko*, V. J. Mamchur

Dnepropetrovsk State Medical Academy Ministry of Health Ukraine, 49044 Dnepropetrovsk
*A. V. Bogatskiy Physico-Chemical Institute NAS Ukraine, 65080 Odessa

The use of drug combinations is limited with possible interactions of individual compounds and requires a preliminary assessment of potential compatibility of separate pharmaceutical ingredients. Previous studies found expedience to recommend analgetics meloxicam, lornoxykam and ketorolac for pharmacological therapy of pain in demyelinating pathology against the background of basic methylprednisolone therapy. The aim of study was forecasting possibilities of combined use of methylprednisolone (as a primary means of basic disseminated sclerosis therapy) and meloxicam (as an effective analgesic) in demyelinating pathology. High values of ionization constants for methylprednisolone testify to its predominant presence in non-ionized state, while meloxicam deprotonates on phenol hydroxyl (pKa 4.5 ± 1.0) and is able to undergo tautomeria. Based on calculated values of pKa, logD and logP, and analysis of the reactive capacity of functional groups it was concluded that the combination of "methylprednisolone-meloxicam" lacks potential interactions at both physical and chemical level (if combined as dosage form), and at the level of pharmacokinetic stages. The close pharmacological spectrum of methylprednisolone and meloxicam assumes increased risk of development of side effects associated with hyperinhibition of prostaglandins and cyclooxygenases biosynthesis (ulcers of the gastrointestinal tract), but the synergy of their actions allows to decrease doses of these ingredients.