



**Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο**  
Σχολή Χημικών Μηχανικών  
Τομέας IV: Σύνθεση και Ανάπτυξη Βιομηχανικών Διαδικασιών

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
Αδαμόπουλου Κ. Βασίλη

**Όρια Κλάσεων Βιοφαρμακευτικού Συστήματος  
Ταξινόμησης Φαρμάκων**

Επιβλέπων: Χατζηαβραμίδης Δημήτρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούλιος 2014

## Πίνακας Περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	5
ABSTRACT .....	6
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	7
2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	8
3. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ BCS .....	9
3.1. Απορρόφηση φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα .....	11
3.1.1. Μοντέλα Διασποράς .....	12
3.1.2. Διαμερισματικά μοντέλα .....	13
3.2. Πρόβλεψη της διαδρομής εξάλειψης φαρμάκου .....	17
3.3. Νέες Μοριακές Δομές (New Molecular Entities – NMEs) .....	18
3.4. Πρόβλεψη των επιδράσεων των μεταφορέων .....	18
3.5. Επίδραση της διατροφής (Γεύματα υψηλά σε λιπαρά) .....	20
3.6. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου - φαρμάκου .....	21
3.7. BDDCS .....	23
3.8. Συσχέτιση in vitro – in vivo .....	25
4. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ .....	26
4.1. Υπολογισμός κλάσματος απορροφούμενης δόσης (fraction dose absorbed - F) .....	27
5. ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΕΝΤΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ .....	33
6. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ.....	34
6.1. Φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν.....	34
6.2. Υπολογισμοί για τη διαλυτότητα .....	35
6.3. Υπολογισμοί για τη διαπερατότητα μεμβράνης $P_{mem}$ .....	36
7. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	38
7.1 Όρια διαπερατότητας .....	43
7.2 Όρια διαλυτότητας .....	43
7.3. Συγκεντρωτικά .....	44
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	47
8.1. Βασική ιδέα του BCS (Βασικό concept).....	47
8.2. Τι επιτεύχθηκε; .....	47
8.4. Ανακεφαλαίωση κλάσεων BCS .....	48

8.5. Επέκταση του BCS κατά 2 κλάσεις .....	49
8.6. Εφαρμογές BCS σε Εφαρμογή Νέων Φαρμάκων (New Drug Application - NDA) και σε Εφαρμογή Συντετμημένων Νέων Φαρμάκων (Abbreviated New Drug Application – ANDA*).....	49
8.7. Εφαρμογές BCS στη βελτιστοποίηση μιας νέα μοριακής δομής (NME) .....	50
8.8. Εφαρμογές BCS στη φαρμακολογική διαλογή.....	50
8.9. Βελτιώσεις του BCS.....	50
9. ΣΧΟΛΙΑ .....	52
9.1. Περεταίρω έρευνα.....	55
11. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	56
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	65

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θέλω να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως τον επιβλέποντα Καθηγητή κο Δημήτριο Χατζηαβραμίδη για την ανάθεση του θέματος, την πολύτιμη καθοδήγηση και την προθυμία του για συνεργασία. Η διακριτική παρουσία του ήταν απαραίτητη για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Επιπλέον, τη Χημικό Μηχανικό Χατζηζαχαριά Καλλιόπη, MBA, cPhD, για τη συνεργασία και την καθοδήγηση.

Χωρίς την καθοριστική συμβολή των προαναφερθέντων, η παρούσα μελέτη δε θα είχε υλοποιηθεί.

Αδαμίοπουλος Βασίλης

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το **BCS (Biopharmaceutical Classification System)** ή σε απόλυτη μετάφραση Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων είναι ένα αντικείμενο που έχει απασχολήσει τους επιστήμονες αρκετά τα τελευταία 20 περίπου χρόνια. Η πρώτη δημοσίευση έγινε από τους Dressman, Amidon και Fleisher το **1985**, η οποία πραγματευόταν την εκτίμηση του ποσοστού της απορρόφησης μιας χημικής ένωσης η οποία χορηγείται από το στόμα. Ασχολήθηκαν με ιδιότητες των φαρμάκων όπως η **διαπερατότητα** των μορίων τους, η **διαλυτότητα** τους καθώς και με το πόση είναι η εκάστοτε χορηγούμενη δόση. Αυτές οι μεταβλητές αποτέλεσαν και συνεχίζουν να αποτελούν τη βάση και επόμενων μελετών των ίδιων αλλά και άλλων επιστημόνων, με απώτερο σκοπό την ταξινόμηση των εγκεκριμένων από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (**Food and Drug Administration – FDA**) φαρμάκων. Σήμερα, το BCS είναι ευρέως γνωστό στο χώρο των φαρμάκων και αποτελείται από 4 κλάσεις οι οποίες απαρτίζονται από φάρμακα τοποθετημένα σε αυτές ανάλογα με τη διαλυτότητα τους στο γαστροεντερικό υγρό και τη διαπερατότητα των μορίων τους δια μέσω του τοιχώματος του λεπτού εντέρου, αναλόγως με το εάν οι τιμές τους είναι υψηλές ή χαμηλές. Έτσι, προκύπτουν 4 κλάσεις, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους πιθανούς συνδυασμούς για υψηλές ή χαμηλές τιμές διαλυτότητας ή διαπερατότητας.

Αντικείμενο της παρούσης μελέτης είναι η εύρεση των ορίων μεταξύ των εννοιών «υψηλή» και «χαμηλή» διαλυτότητα ή διαπερατότητα ή εάν υπάρχουν κάποιες μεταβατικές περιοχές με ενδιάμεσες τιμές διαλυτοτήτων και διαπερατοτήτων, αντίστοιχα. Για να γίνει αυτό λοιπόν, γίνεται πρώτα απ' όλα μια αναλυτική περιγραφή του BCS, από θεωρητική σκοπιά, ξεκινώντας από μια μικρή ιστορική αναδρομή και καταλήγοντας στα σημερινά δεδομένα, στα οποία έχουν φτάσει σε σημείο οι επιστήμονες να βρίσκουν άμεση αλληλεπίδραση της διαλυτότητας και της διαπερατότητας ενός φαρμάκου ακόμα και με τη διατροφή του ανθρώπου, για παράδειγμα, μέσα από διάφορα λογισμικά πρόρρησης-εκτίμησης ή μέσω πειραμάτων σε πειραματόζωα ή κλινικών δοκιμών.

Έχοντας λοιπόν εξασφαλισμένο πλέον το θεωρητικό υπόβαθρο, ακολουθεί η διαδικασία υπολογισμού των απαιτούμενων τιμών για την κατασκευή ενός πίνακα, παρόμοιου με αυτόν του BCS, ο οποίος τελικά θα υποδείξει ποια είναι τα όρια των εννοιών «υψηλή» και «χαμηλή» που χρησιμοποιούνται για τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα των φαρμάκων και αν τελικά υπάρχουν μεταβατικές περιοχές (grey areas) μεταξύ αυτών...

## ABSTRACT

*The BCS (Biopharmaceutical Classification System) is a subject of major importance and has occupied the scientists quite a lot the past 20 years. The first relevant publication was the one of an article by Dressman, Amidon and Fleisher, back in 1985, which includes the estimation of the fraction of orally administered compounds absorbed. The authors dealt with properties of drugs such as the permeability of their molecules, their solubility and the administered dose. These variables formed and continue to form the basis of following studies, aiming to categorize drugs approved by the FDA (Food and Drug Administration). Today, the BCS is widely known in the pharmaceutical sector and consists of 4 classes, which are composed of medicines arranged depending on their solubility in the gastrointestinal fluid and the permeability of their molecules through the wall of the small intestine, depending on whether the values of these two variables are high or low..*

*The purpose of this study is to find the boundaries between "high" and "low" solubility and permeability, and to check the existence of transitional areas (grey areas) with intermediate values of solubility and permeability, respectively. First of all, a detailed theoretical description of the BCS takes place, starting with a brief history and ending at the current data, which have reached a point that scientists can claim a direct interaction of solubility and permeability of a drug even with human nutrition, for example, using software of prediction and estimation or even via laboratory experiments or clinical trials.*

*Thus, taking into account this theoretical background, the process of calculating the required values takes place, in order to build a table, similar to that of the BCS. This, eventually, will indicate the limits of the concepts "high" and "low" used to describe the solubility and permeability of the drugs and whether the so called "grey areas" finally do exist...*

## 1. ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στον υπολογισμό των 2 χαρακτηριστικών μεγεθών, σύμφωνα με το BCS, φαρμάκων γνωστών κλάσεων του BCS, ώστε να μπορέσουν να βρεθούν τα όρια μεταξύ των 4 κλάσεων από τις οποίες απαρτίζεται το BCS. Τα 2 αυτά μεγέθη είναι η διαλυτότητα του φαρμάκου στις συνθήκες που επικρατούν στο γαστροεντερικό υγρό και η διαπερατότητα των μορίων του μέσα από τα τοιχώματα του λεπτού εντέρου. Απώτερος σκοπός, δηλαδή, είναι η εύρεση ορίων υψηλής-χαμηλής διαλυτότητας και αντίστοιχα για τη διαπερατότητα, μέσω της κατασκευής διαγράμματος όπως αυτό του BCS (βλ. Εικόνα 1). Στο διάγραμμα αυτό κάθε φάρμακο θα συμβολίζεται με ένα αριθμό, με τις διαλυτότητα και διαπερατότητα μεμβράνης να αντιστοιχούν στις συνεταγμένες  $x$  και  $y$ , αντίστοιχα.

## 2. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Οι πρώτοι που ασχολήθηκαν με την ταξινόμηση των φαρμάκων ήταν οι Dressman, Amidon και Fleisher, οι οποίοι, στη σχετική τους δημοσίευση του 1985 [56], παρουσιάζουν τη μελέτη τους σχετικά με τον υπολογισμό της απορροφούμενης ποσότητας μιας χημικής ένωσης που λαμβάνεται από το στόμα. Ασχολούνται με τη διαπερατότητα, τη διαλυτότητα, τη δόση και την  $pK_a$  εφτά διαφορετικών φαρμάκων και καταλήγουν πως το ποσοστό που θα απορροφηθεί εξαρτάται από το δυναμικό απορρόφησης του εκάστοτε φαρμάκου, πίσω από το οποίο κρύβονται πολλές φυσικοχημικές ιδιότητες καθενός από αυτά.

Στη συνέχεια ακολουθούν οι Oh και Curl, σε συνεργασία με τον Amidon, το 1993 [57], οι οποίοι παρουσιάζουν ένα μαθηματικό μοντέλο για τον υπολογισμό του απορροφούμενου κλάσματος της δόσης ελαφρώς διαλυτών ενώσεων σε ανθρώπους. Εδώ, εισάγονται και χρησιμοποιούνται οι τρεις χαρακτηριστικοί αριθμοί  $A_n$ ,  $D_0$  και  $D_n$  (αριθμός απορρόφησης, δόση και αριθμός διάλυσης) και παρουσιάζεται μέσω δισδιάστατων και τρισδιάστατων γραφημάτων η εξάρτηση του απορροφούμενου κλάσματος της δόσης από αυτούς.

Το 1995, οι Lennernas, Amidon, Shah και Crison [54] δημοσιεύουν ένα άρθρο που πραγματεύεται την σχέση μεταξύ *in vitro* διαλυτοποίησης φαρμάκων και *in vivo* βιοδιαθεσιμότητας, με τη χρήση και πάλι των τριών αριθμών – μεγεθών που εισήχθησαν το 1993 από τους Oh, Curl και Amidon.

Το άρθρο οδηγός και το πρώτο το οποίο παρουσιάζει το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων (BCS) και στο οποίο υπάρχει λίστα με τις 4 κλάσεις που δημιουργούνται με βάση τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα των φαρμάκων και με τα φάρμακα που ανήκουν σε αυτές είναι αυτό των Wu και Benet, του 2005 [40]. Σε αυτό, πέρα από τον πολύ σημαντικό πίνακα με τα φάρμακα και τις κλάσεις στις οποίες ανήκουν, βλέπει κανείς την πολύ σοβαρή δουλειά των δύο αυτών επιστημόνων, οι οποίοι έχουν συμπεριλάβει στη μελέτη τους όλους τους τρόπους απομάκρυνσης ενός φαρμάκου από τον οργανισμό καθώς και την επίδραση που έχει η διατροφή ή η λήψη άλλων φαρμάκων στο πώς αντιδρούν τα φάρμακα αυτά στον οργανισμό μας, στο κομμάτι της μεταφοράς, διάλυσης, απορρόφησης και απομάκρυνσής τους. Τέλος, κάνουν και μια παρουσίαση ενός συστήματος ταξινόμησης διαφορετικού από το BCS, το λεγόμενο BDDCS, το οποίο αντί για διαλυτότητα και διαπερατότητα, λαμβάνει υπόψη διαλυτότητα και μεταβολισμό και δημιουργεί έτσι 4 κλάσεις για να μοιραστούν σε αυτές τα φάρμακα.

Από εκεί και μετά ακολούθησαν και άλλες μελέτες οι οποίες με τη σειρά τους πηγαίνουν ένα βήμα πιο πέρα το τεράστιο έργο των Wu και Benet αλλά και των προηγούμενων τους, με χαρακτηριστικό παράδειγμα να αποτελεί το άρθρο των Huang, Lee και Yu του 2009 [53]. Σε αυτό παρουσιάζεται ο μηχανισμός απορρόφησης και πληθώρα μοντέλων και λογισμικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της απορρόφησης ενός φαρμάκου που λαμβάνεται από το στόμα.



### 3. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ BCS

Το Biopharmaceutics Classification System (BCS) είναι ένα σύστημα ταξινόμησης των φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα, με βάση τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα [51, 52, 55]. Είναι οδηγός πρόβλεψης της εντερικής απορρόφησης του φαρμάκου και παρέχεται από το U.S. Food and Drug Administration (FDA), (ελληνιστί: Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων). Η βάση του BCS καθιερώθηκε από τον Gordon Amidon, ο οποίος βραβεύθηκε με Distinguished Science Award τον Αύγουστο του 2006 στο συνέδριο International Pharmaceutical Federation (FIP), στη Βραζιλία.

Το σύστημα περιορίζει την πρόβλεψη χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους διαλυτότητα και εντερική διαπερατότητα. Η ταξινόμηση με βάση την πρώτη βασίζεται στην U.S. Pharmacopoeia (USP) και η ταξινόμηση με βάση τη δεύτερη βασίζεται σε σύγκριση με την ενδοφλέβια ένεση για χορήγηση του φαρμάκου.

Αυτοί οι παράγοντες είναι καθοριστικής σημασίας, καθώς το 85% των πρώτων σε πωλήσεις φαρμάκων στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη λαμβάνονται από το στόμα.

Οι κατηγορίες-κλάσεις (classes) που προκύπτουν λοιπόν με κριτήριο τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα των φαρμάκων είναι οι ακόλουθες:

- Class 1: Υψηλή διαπερατότητα, υψηλή διαλυτότητα
- Class 2: Υψηλή διαπερατότητα, χαμηλή διαλυτότητα
- Class 3: Χαμηλή διαπερατότητα, υψηλή διαλυτότητα
- Class 4: Χαμηλή διαπερατότητα, χαμηλή διαλυτότητα

Οι 4 αυτές κλάσεις, πέρα από αυτές τις βασικές-καθοριστικές ιδιότητες καθορίζονται και από άλλες παραμέτρους (επιρροή διατροφής, μεταβολισμός κλπ), όπως θα αναλυθεί αργότερα. Χαρακτηριστική είναι η απεικόνισή τους στο παρακάτω, πολύ πετυχημένο θα μπορούσε να χαρακτηριστεί, διάγραμμα:

	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	<b>Class 1</b> High Solubility High Permeability (Rapid Dissolution for Biowaiver)	<b>Class 2</b> Low Solubility High Permeability
Low Permeability	<b>Class 3</b> High Solubility Low Permeability	<b>Class 4</b> Low Solubility Low Permeability

Εικόνα 1: Διάγραμμα κλάσεων BCS

Τα θεωρητικά όρια (καθιερωμένα από τον FDA) που καθορίζουν υψηλή ή χαμηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα αντιστοιχά είναι:

- Ως διαλυτότητα αναφέρεται η υψηλότερη δόση που απελευθερώνεται άμεσα από ένα προϊόν. Υψηλά διαλυτό είναι ένα φάρμακο όταν η υψηλότερη δόση αυτού είναι διαλυτή σε 250ml ή λιγότερο υδατικού διαλύματος του οποίου το pH είναι από 1,2 έως 6,8 (στη βιβλιογραφία αναφέρονται και τα όρια pH 1 έως 7,5 [3]) και σε θερμοκρασία 37°C. Διαφορετικά το φάρμακο θεωρείται χαμηλής διαλυτότητας.
- Ένα φάρμακο θεωρείται ότι έχει υψηλή διαπερατότητα όταν το μέγεθος της απορρόφησης του σε ανθρώπους είναι μεγαλύτερο του 90% της χορηγούμενης δόσης, συγκρινόμενη με τη μέγιστη που μπορεί να απορριφθεί μέσω της γαστρεντερικής μεμβράνης.
- Μια τρίτη χαρακτηριστική παράμετρος του BCS είναι η διάλυση (dissolution) του φαρμάκου. Εάν ποσοστό μεγαλύτερο του 85% του φαρμάκου διαλύεται μέσα σε 30min με χρήση USP Apparatus I στις 100 grm ή με χρήση USP Apparatus II στις 50grm σε όγκο 900ml ή λιγότερο σε καθένα από τα ακόλουθα μέσα: (1) οξικό μέσα, όπως USP-προσομοιωμένο γαστρικό υγρό χωρίς ένζυμα, (2) ρυθμιστικό διάλυμα με pH=4,5 και (3) ρυθμιστικό διάλυμα με pH=6,8 ή USP-προσομοιωμένο εντερικό υγρό χωρίς ένζυμα, θεωρείται υψηλά διαλυτό, ειδάλλως χαμηλά διαλυτό.

Το BCS αποτελεί ένα από τα βασικότερα εργαλεία πρόγνωσης που δημιουργήθηκε για να διευκολύνει την ανάπτυξη παραγωγής φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα μέσα σε λίγα μόνο χρόνια. Διαδόθηκε πολύ λόγω της εγκυρότητας και της εφαρμοστικότητας του, ενώ έχει εγκριθεί και υιοθετηθεί από το FDA, το Ευρωπαϊκό Γραφείο Φαρμάκων (European Medicines Agency-EMA) και την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization-WHO) για τη θεσμοθέτηση προτύπων βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας (Bioavailability-BA and Bioequivalence-BE) για αποδοχή φαρμάκων άμεσης απελευθέρωσης (Immediate Release-IR). Οι αρχές του BCS χρησιμοποιούνται από φαρμακοβιομηχανίες για ανακάλυψη και παραγωγή φαρμάκων.

Επιπλέον, μέσω της χρήσης του BCS είναι δυνατή η πρόβλεψη της in vivo φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς του φάρμακου. Το σύστημα κατασκευάστηκε για να μπορεί να «παραβλέπει» τις in vivo κλινικές δοκιμές, η ελαχιστοποίηση των οποίων είναι αναγκαία για την εξάλειψη του φαινομένου της έκθεσης υγιών πειραματοζώων σε φάρμακα, για τη μείωση των σχετικών δαπανών και για τη διατήρηση υψηλών προτύπων υγείας για θεραπευτικούς λόγους. Η εισαγωγή, λοιπόν, του BCS συμβάλλει άμεσα στα παραπάνω, καθώς μπορεί να εξάγει τα ίδια συμπεράσματα που θα του παρείχαν τα παραπάνω με δοκιμές οι οποίες αυτή τη φορά γίνονται in vitro (διαδικασία πιο εύκολη κυρίως για τα φάρμακα της κλάσης 1, λόγω του πολύ υψηλού ρυθμού απορρόφησης τους, όπως θα αναλυθεί αργότερα). Έτσι, το BCS είναι ικανό να εγδυηθεί βιοϊσοδυναμία με εργαλεία, αντί μέσω εμπειρικής ή πειραματικής παρατήρησης. Αν 2 φάρμακα με ίδια δραστική φαρμακευτική ουσία (Active Pharmaceutical Ingredient-API), ίδιο προφίλ συγκεντρώσεων-χρόνου στο γαστροεντερικό σωλήνα (Gastrointestinal Tract-GIT) υπό όλες τις

συνθήκες, τότε εξασφαλίζεται ίδιος ρυθμός και έκταση απορρόφησης και για τα 2, δηλαδή είναι βιοϊσοδύναμα.

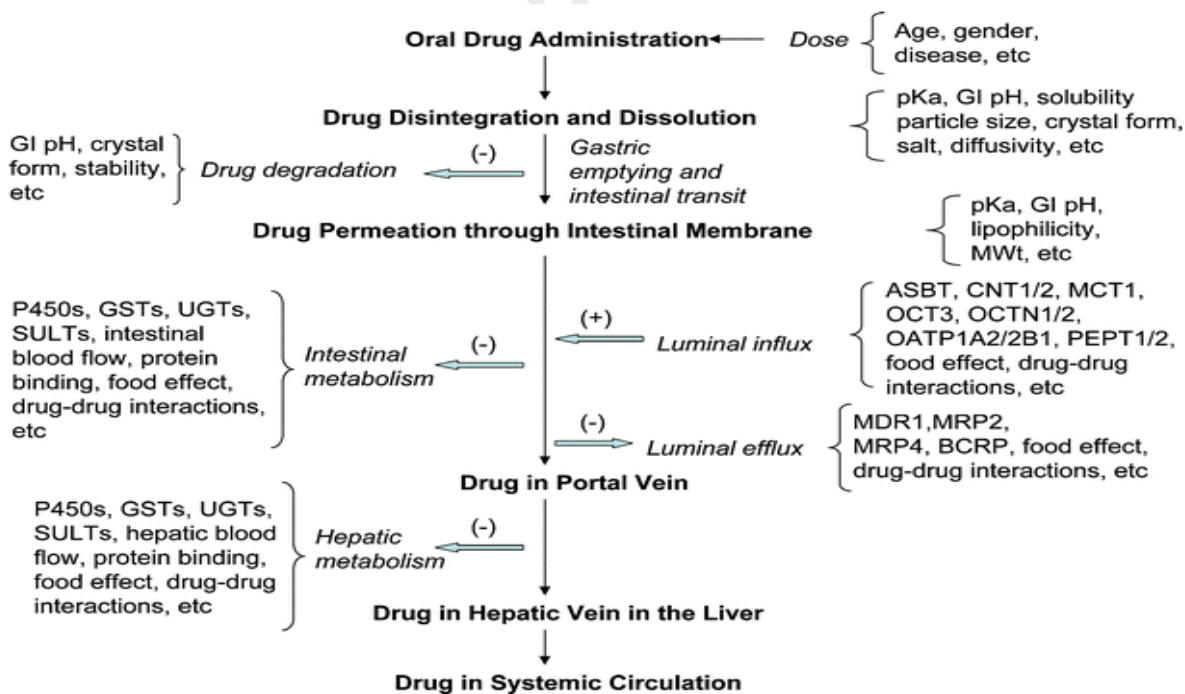
Ακόμη, είναι χρήσιμο στην πρόρρηση της διαδρομής που ακολουθεί ένα φάρμακο όταν εξαλείφεται, στις συνέπειες της απέκκρισης του και των μεταφορέων που απορροφούν το φάρμακο μετά την κατάποσή του.

### 3.1. Απορρόφηση φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα

Η απορρόφηση των δια στόματος λαμβανόμενων φαρμάκων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία. Αποτελείται από πολλά βήματα που μπορεί να περιλαμβάνουν αποσύνθεση και διάλυση, υποβίβαση (degradation), γαστρική κένωση, εντερική διέλευση, διαπερατότητα και μεταφορά, εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό [52].

Όπως παρουσιάζεται και στην Εικόνα 2 που ακολουθεί, ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης επηρεάζονται από:

- Τη μορφή της δόσης.
- Φυσικοχημικές και βιοφαρμακευτικές ιδιότητες της χορηγούμενης ενεργής ουσίας του φαρμάκου.
- Τη φυσιολογία του GIT.



Εικόνα 2: Βήματα και παράγοντες που σχετίζονται με την απορρόφηση των δια στόματος λαμβανόμενων φαρμάκων.

Η γνώση των βημάτων αυτών οδήγησε στην ανάπτυξη μοντέλων πρόβλεψης της απορρόφησης των φαρμάκων αυτών. Σύμφωνα με τους Yu et al. στο [32] οι μηχανιστικές προσεγγίσεις χωρίζονται σε 3 κατηγορίες:

- Μοντέλα οιωδεί στατικά.  
Είναι ανεξάρτητα από χωρικές και χρονικές μεταβλητές και περιλαμβάνουν:
  - Υπόθεση διαμερισμάτων με διαφορετικό pH
  - Έννοια δυναμικής απορρόφησης
- Μοντέλα steady-state.  
Εξαρτώνται από χωρικές μεταβλητές και είναι ανεξάρτητα από χρονικές. Περιορίζονται στην πρόβλεψη της έκτασης της απορρόφησης και όχι και στο ρυθμό της. Περιλαμβάνουν:
  - Μοντέλο φιλμ (λεπτού υμενίου)
  - Μακροσκοπικά ισοζύγια μάζας
  - Μικροσκοπικά ισοζύγια μάζας
- Δυναμικά μοντέλα.  
Εξαρτώνται από χρονικές και χωρικές μεταβλητές. Μπορούν να προβλέψουν και την έκταση και το ρυθμό της απορρόφησης. Περιλαμβάνουν τα 2 παρακάτω είδη μοντέλων και τα 2 από τα οποία συνδέονται με φαρμακοκινητικά μοντέλα για την πρόβλεψη του προφίλ συγκεντρώσεως πλάσματος-χρόνου:
  - Μοντέλα διασποράς, τα οποία απεικονίζουν το λεπτό έντερο σαν ενιαίο μακρύ κυλινδρικό σωλήνα με αξονική ταχύτητα, συμπεριφορά διασποράς και προφίλ συγκεντρώσεων κατά μήκος αυτού.
  - Διαμερισματικά μοντέλα, τα οποία θεωρούν το GIT ένα διαμέρισμα ή μια σειρά διαμερισμάτων με γραμμική κινητική μεταφοράς. Κάθε διαμέρισμα είναι πλήρους ανάμιξης (well mixed) με ενιαία συγκέντρωση.

Ακολουθεί μια πιο αναλυτική περιγραφή των δυναμικών μοντέλων.

### 3.1.1. Μοντέλα Διασποράς

Όπως μόλις αναφέρθηκε, τα μοντέλα αυτά απεικονίζουν το GIT σαν ένα σαν ενιαίο μακρύ κυλινδρικό σωλήνα με αξονική ταχύτητα, συμπεριφορά διασποράς και προφίλ συγκεντρώσεων κατά μήκος αυτού, με χωρικές μεταβλητές όπως το pH, η επιφάνεια του τοιχώματος του λεπτού εντέρου κλπ.

Η δυναμική απορρόφηση του φαρμάκου στο λεπτό έντερο βασίζεται στην ακόλουθη εξίσωση μεταφοράς-διασποράς:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} - \beta \frac{\partial C}{\partial z} - \gamma C, \quad \text{εξίσωση (1)}$$

όπου: C η συγκέντρωση του φαρμάκου στο GIT

z η αξονική απόσταση από το στομάχι

α ο συντελεστής διασποράς για την ανάμιξη από μοριακή διάχυση και επιδράσεις φυσιολογίας

β η ταχύτητα στην αξονική διεύθυνση και

γ η σταθερά ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου

Οι Willmann et al. [33] χρησιμοποίησαν τη συνάρτηση εντερικής διέλευσης  $T_{SI}$  (κλάσμα δόσης φαρμάκου σε συγκεκριμένο τμήμα του GIT σε χρόνο t) για την περιγραφή της κίνησης του φαρμάκου μέσα στο λεπτό έντερο. Λαμβάνοντας υπόψη τις επιδράσεις της διαλυτότητας και της διαπερατότητας στην απορρόφηση, το μοντέλο διασποράς προσομοίωσε επιτυχώς τα κλάσματα απορροφούμενης δόσης για πολλά φάρμακα που καλύπτουν χαρακτηριστικά απορροφήσεων σε ποντικούς, ανθρώπους και μαϊμούδες. Για τα περισσότερα φάρμακα που απορροφήθηκαν παθητικά η πρόβλεψη της έκτασης της απορρόφησης ήταν και σύμφωνη με τη χρησιμοποιηθείσα βιβλιογραφία [33, 34, 35].

Το πρόβλημα που παρουσιάστηκε με την πρόβλεψη κάποιων φαρμάκων όπως benazepril, bromocriptine, lovastatin και άλλων με την υπερεκτίμηση του κλάσματος απορρόφησης, λύθηκε στη συνέχεια με τις προσθήκες των συναρτήσεων Michaelis-Menten για μεταβολικά ένζυμα και μεταφορείς.

Αργότερα λαμβάνονται υπόψη και παράγοντες όπως το βάρος σώματος και οργάνων, η ροή αίματος, σύνθεση του ιστού, η φυσιολογία του GIT, μεταβολισμός, η ενεργητική μεταφορά (ενώ οι Willman et al. είχαν λάβει υπόψη τους μόνο παθητική απορρόφηση) και η ελεγχόμενη απελευθέρωση οδήγησαν στην κατάστρωση του μοντέλου PK-Sim® (www.pk-sim.com). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το PK-Sim® από δεδομένα in vitro διαλυτοποίησης προβλέπει προφίλ συγκεντρώσεως πλάσματος-χρόνου δισκίων cimetidine και nifedipine.

### 3.1.2. Διαμερισματικά μοντέλα

#### Μοντέλο CAT

Περγράφεται από την ακόλουθη εξίσωση (2):

$$dY_n/dt = K_t Y_{n-1} - K_t Y_n - K_a Y_n, \quad n=1,2,\dots,7, \quad \text{εξίσωση (2)}$$

όπου:  $Y_n$  το ποσοστό της δόσης του n-οστού διαμερίσματος

n ο συνολικός αριθμός των διαμερισμάτων

$K_t$  η σταθερά ρυθμού διέλευσης

## Κα η σταθερά ρυθμού απορρόφησης

Το παρόν μοντέλο αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη της απορρόφησης των φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα και τα οποία είναι μη-διασπώμενα υψηλής διαλυτότητας.

Έρευνες οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι, με βάση τις προσομοιώσεις πάντα, περίπου το 50% των φαρμάκων της κλάσης 1 του BCS έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποτύχει η μελέτη βιοϊσοδυναμίας απ' ό,τι φάρμακα της κλάσης 3 του BCS. Αυτό συμβαίνει λόγω της γρήγορης απορρόφησης και αποβολής των φαρμάκων της κλάσης 1 έναντι της μη επιρροής του χρόνου διέλευσης του GIT και της διαπερατότητας των φαρμάκων της κλάσης 3 από την παρουσία εκδόχων.

### Μοντέλο ACAT

Βασίζεται στο CAT και περιλαμβάνει και το μεταβολισμό πρώτης διόδου\* και την απορρόφηση του παχέως εντέρου.

\**Μεταβολισμός πρώτης διόδου*: Η εντερική και ηπατική αποδόμηση ή αλλοίωση ενός φαρμάκου ή ουσίας που λαμβάνεται από το στόμα, μετά την απορρόφηση, ελαττώνοντας τη δραστική ουσία στο αίμα πριν εισέλθει στη γενική κυκλοφορία.

Λαμβάνει υπόψη φυσικοχημικούς παράγοντες (pKa, μέγεθος και πυκνότητα σωματιδίων, διαπερατότητα), παράγοντες φυσιολογίας (γαστρική κένωση, ρυθμός μεταφοράς στο λεπτό έντερο, μεταβολισμός πρώτης διόδου, μεταφορά κατά μήκος του αυλού) και παράγοντες δόσης (μορφή και δοσολογία).

Πέρα από την πρόβλεψη της απορροφητικότητας στο GIT, μέσω του λογισμικού GastroPlus™, το οποίο αναπτύχθηκε με βάση το μοντέλο ACAT, κατανοήθηκε η φυσιολογία του ανθρώπινου σώματος από φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά μοντέλα, συντελώντας στην πρόβλεψη φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών που συντελούν στην κατανόηση ολόκληρου του ανθρώπινου σώματος.

### Μοντέλο Grass

Περιγράφει την κίνηση του ρευστού (κένωση και διέλευση) στο GIT και υπολογίζει την απορρόφηση του φαρμάκου σε κάθε διαμέρισμα (στομάχι, δωδεκαδάκτυλο, μέσο λεπτού εντέρου, ειλέο και παχύ έντερο) με την πάροδο του χρόνου, με βάση τη διαλυτότητα, τη διαπερατότητα και την επιφάνεια του ιστού του GIT.

Δε λαμβάνει υπόψη του το μεταβολισμό πρώτης διόδου και τη μεταφορά του φαρμάκου.

Με βάση το μοντέλο αυτό κατασκευάστηκε το λογισμικό IDEA™, το οποίο απαιτεί μόνο χημική δομή και χρησιμοποιεί μόνο του δεδομένα *Caco-2 κυττάρων\** για την διαπερατότητα.

Σε σύγκριση με το GastroPlus™ σε συνδυασμό με το QMPRPlus™, το IDEA™ είναι ασθενέστερο, παρά τις πολύ καλές προβλεπτικές δυνατότητες και των δύο [36].

\*Caco-2 κύτταρα: Είναι ετερογενή ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος αδενοκαρκίνωματος, που αναπτύχθηκαν από το Ινστιτούτο Έρευνας Sloan-Kettering για τον Καρκίνο μέσω της έρευνας που πραγματοποιήθηκε από τον Δρ. Jorgen Fogh. Χρησιμοποιούνται για εύρεση δεδομένων διαπερατότητας.

### Μοντέλο GITA

Χωρίζει το GIT σε 8 τμήματα (στομάχι, δωδεκαδάκτυλο, άνω μέσο, κάτω μέσο, άνω ειλεό, κάτω ειλεό, τυφλό έντερο, παχύ έντερο) και βρίσκει τις διαδικασίες διέλευσης και απορρόφησης σε κάθε τμήμα και στη συνέχεια τις ενώνει. Η σταθερά ρυθμού απορρόφησης κάθε τμήματος καθορίστηκε από συμβατική μέθοδο *in situ* κλειστού βρόχου\*, ενώ η σταθερά ρυθμού διέλευσης του GIT καθορίστηκε με βάση μελέτες *in vivo* που χρησιμοποιούσαν ως μη απορροφούμενο δείκτη τον phenol red.

\*μέθοδος *in situ*: Εξέταση ενός φαινομένου ακριβώς στο μέρος όπου εμφανίζεται (χωρίς να απομακρυνθεί σε κάποιο ειδικό μέσο). Συνήθως σημαίνει κάτι ενδιάμεσο μεταξύ του *in vivo* και του *in vitro*. Για παράδειγμα, το να εξετάζεται ένα κύτταρο μέσα σε ένα ολόκληρο όργανο άθικτο υπό αιμάτωση μπορεί να σημαίνει ερεύνηση *in situ*.

Οι εξισώσεις (3) και (4) που ακολουθούν περιγράφουν την κίνηση του φαρμάκου από ένα τμήμα (i) στο επόμενο (i+1) με τμηματική απορρόφηση:

$$\text{Στομάχι: } dX_s/dt = - (k_s + k_{as}) X_s, \quad \text{εξίσωση (3)}$$

$$\text{Έντερο: } dX_{i+1}/dt = X_i k_i - (k_{i+1} + k_{ai+1}) X_{i+1}, \quad \text{εξίσωση (4)}$$

όπου: οι δείκτες s και i αντιπροσωπεύουν το στομάχι και το εκκástοτε τμήμα του εντέρου αντίστοιχα

για t=0,  $X_s$  είναι η δόση του δια στόματος χορηγούμενου φαρμάκου

X η ποσότητα

k η σταθερά ρυθμού διέλευσης

$k_a$  η σταθερά ρυθμού απορρόφησης.

Το μοντέλο αυτό ξεκίνησε για την πρόβλεψη της απορρόφησης των φια στόματος λαμβανόμενων φαρμάκων σε ποντικούς, καθώς είναι πιο εύκολη η *in situ* κλειστού βρόχου σε ζώα απ' ότι σε ανθρώπους.

Αργότερα οι Kimura και Higaki [37] εφήρμοσαν το μοντέλο GITA σε ανθρώπους για την πρόβλεψη της απορρόφησης της theophylline, μέσω σπινθηρογραφήματος με μετατροπές όγκων και επιφανειών από ποντίκια σε ανθρώπους.

Επίσης, το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση επιδράσεων των αλληλεπιδράσεων διατροφής-φαρμάκων και φαρμάκων-φαρμάκων (θα αναφερθούν και θα αναλυθούν αργότερα) στην απορρόφηση φαρμάκων.

### Μοντέλο ADAM

Προέρχεται από το μοντέλο CAT και χωρίζει το έντερο σε 7 κομμάτια. Η πρόβλεψη γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τη φυσιολογία του GIT και με τη βοήθεια βιβλιογραφικών δεδομένων.

Για τη διαλυτοποίηση λαμβάνει υπόψη ό,τι και το CAT, με επιπλέον τη φυσιολογία του GIT (ανομοιογενής κατανομή, ροή αίματος, παρουσία ενζύμων στα τοιχώματα) και τις επιδράσεις της διατροφής στο ρεόμενο αίμα και στο γαστροεντερικό pH.

Το μοντέλο βρίσκει εφαρμογή στο λογισμικό προσομοίωσης Simcyp® ([www.simCYP.com](http://www.simCYP.com)), το οποίο έχει επιτυχώς προβλέψει τα προφίλ συγκεντρώσεων των metoprolol και midazolam.

Στον πίνακα που παρατίθεται παρουσιάζεται μια συνοπτική εικόνα των μοντέλων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Καλύτερη προβλεψιμότητα παρέχουν τα νεότερα ή εξελιγμένα μοντέλα, λαμβάνοντας υπόψη πολλούς παράγοντες για την απορρόφηση των φαρμάκων, όπως η διαλυτοποίηση, ο υποβιβασμός, η γαστρική κένωση, η διέλευση από το έντερο, ο μεταβολισμός πρώτης διόδου και η μεταφορά μέσω εντέρου, οι επιδράσεις της διατροφής και οι αλληλεπιδράσεις διατροφής-φαρμάκων και φαρμάκων-φαρμάκων καθώς και οι συχετίσεις in vivo – in vitro, όπως αυτά αναφέρθηκαν παραπάνω.

Model	Classification	Rate-Limiting Step	Gastric Emptying and Intestinal Transit	Dissolution	Degradation	Passive Diffusion	First-Pass Metabolism	Active Transport
CAT	Dynamic/compartamental transit	Variable	✓	✓	✓	✓	×	✓
Grass	Dynamic/compartamental transit	Variable	✓	✓ <sup>a</sup>	×	✓	×	×
GITA	Dynamic/compartamental transit	Variable	✓	✓	×	✓	✓	×
ACAT	Dynamic/compartamental transit	Variable	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ADAM	Dynamic/compartamental transit	Variable	✓	✓	✓	✓	✓	✓ <sup>b</sup>
Dispersion	Dynamic/dispersion	Variable	✓	✓ <sup>a</sup>	×	✓	×	×

All the models listed above are original models as shown in the references.

<sup>a</sup> Only solubility and dose are considered.

<sup>b</sup> Implicit consideration as stated by Jamei *et al*

Εικόνα 3: Σύνοψη διαμερισματικών μοντέλων.



Η επιλογή «τέλειου» μοντέλου είναι ένα πρόβλημα χωρίς λύση, καθώς όμως αναφέρουν και οι Huang, Lee και Yu στη σχετική τους δημοσίευση [53], «δεν υπάρχει "τέλειο" μοντέλο που να μπορεί να αποτυπώσει ολοκληρωτικά την περιπλοκότητα της διαδικασίας της απορρόφησης φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα».

Μολαταύτα, σήμερα υπάρχουν κάποια καινούρια μοντέλα (μοντέλο εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, μοντέλο διαχωριζόμενης ροής, τμηματικό μοντέλο διαχωριζόμενης ροής) που εξηγούν το μεταβολισμό ανεξαρτήτως διαδρομής, τα οποία σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα μπορούν να βελτιώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκων.

### **3.2. Πρόβλεψη της διαδρομής εξάλειψης φαρμάκου**

Τα φάρμακα των κλάσεων 1 και 2, λόγω υψηλής διαπερατότητας, εξαλείφονται κυρίως λόγω μεταβολισμού. Τα φάρμακα των κλάσεων 3 και 4, λόγω χαμηλής διαπερατότητας, αποβάλλονται αμετάβλητα κυρίως μέσω ούρων και χολής.

Αυτό ερμηνεύεται λόγω της διαφορετικής διαπερατότητας των φαρμάκων των 2 πρώτων κλάσεων από αυτά των 2 δευτέρων κλάσεων, καθώς η διαφορά αυτή ερμηνεύεται σαν διαφορά ικανότητας μεταξύ των μεν και των δε στην πρόσβαση στα ένζυμα μέσα στα ηπατοκύτταρα. Δηλαδή, τα φάρμακα με υψηλή διαπερατότητα έχουν άμεση πρόσβαση στα ένζυμα αυτά, τα οποία και συμβάλλουν στο μεταβολισμό τους, σε αντίθεση με τα φάρμακα με χαμηλή διαπερατότητα, τα οποία αδυνατούν να έρθουν σε επαφή με τα μεταβολικά αυτά ένζυμα, με αποτέλεσμα να αποβάλλονται σχεδόν αμετάβλητα μέσω ούρων και χολής.

Καθοριστική είναι και οι μεγαλύτεροι όγκοι διανομής που έχουν τα φάρμακα με μεγαλύτερη διαπερατότητα, κάτι που είναι ανεξάρτητο από το βαθμό πρωτεϊνικής δέσμευσης, που είναι μεγαλύτερη για τις κλάσεις 1 και 2.

Τα παραπάνω απεικονίζονται στην ακόλουθη εικόνα [40]:

	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	<b>Class 1</b> Metabolism	<b>Class 2</b> Metabolism
Low Permeability	<b>Class 3</b> Renal and/or Biliary Elimination of Unchanged Drug	<b>Class 4</b> Renal and/or Biliary Elimination of Unchanged Drug

Εικόνα 4: Υπερισχύοντες δρόμοι εξάλειψης για τα φάρμακα του BCS.

### 3.3. Νέες Μοριακές Δομές (New Molecular Entities – NMEs)

Οι NMEs [40] είναι συχνά μεγάλου μοριακού βάρους λιπόφιλες, ασθενώς υδατοδιαλυτές ενώσεις που συνήθως ανήκουν στην κλάση 2 του BCS.

Ο κανόνας των 5 του Lipinski θέτει τις οδηγίες-περιορισμούς για να μπορεί μια NME να χρησιμοποιηθεί σαν φάρμακο. Ο κανόνας των 5 λοιπόν, προβλέπει ότι μια ένωση έχει περισσότερες πιθανότητες να έχει χαμηλή διαπερατότητα ή απορρόφηση όταν:

- έχει περισσότερους από 5 Η-δεσμούς δότες
- έχει περισσότερους από 10 Η-δεσμούς δέκτες
- το μοριακό βάρος είναι μεγαλύτερο από 500
- και ο CLogP είναι μεγαλύτερος από 5

Επομένως μια ένωση για να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί σαν μεταφορέας, δεν πρέπει να υπακούει τον κανόνα των 5 του Lipinski.

Σημειώνεται πως προβλέψεις βασισμένες μόνο σε διαλυτότητες και διαπερατότητες υπολογισμένες από LogP ή CLogP, συχνά μπορεί να είναι λανθασμένες, γιατί τα περισσότερα φάρμακα μπορεί να είναι υποστρώματα για κάποιους μεταφορείς.

### 3.4. Πρόβλεψη των επιδράσεων των μεταφορέων

Στην εικόνα 5 που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά οι επιδράσεις που έχουν οι φορείς – μεταφορείς στα φάρμακα των 4 κλάσεων του BCS [40]:

	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	<b>Class 1</b> Transporter effects minimal	<b>Class 2</b> Efflux transporter effects predominate
Low Permeability	<b>Class 3</b> Absorptive transporter effects predominate	<b>Class 4</b> Absorptive and efflux transporter effects could be important

Εικόνα 5: Επιδράσεις μεταφορέων στην εναπόθεση των φαρμάκων του BCS.

Κλάση 1:

Οι μεταφορείς έχουν ελάχιστη επίδραση. Ο συνδυασμός υψηλής διαλυτότητας/υψηλής διαπερατότητας επιτρέπει μεγάλες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο έντερο, με αποτέλεσμα να διαβρέχονται (μουλιάζουν) οι μεταφορείς και εκροής και απορρόφησης και να μη μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Κλάση 2:

Κυριαρχούν οι επιδράσεις των μεταφορέων εκροής. Η υψηλή διαπερατότητα επιτρέπει πρόσβαση στις μεμβράνες του εντέρου και οι μεταφορείς πρόσληψης δεν επιδρούν στην απορρόφηση. Η χαμηλή όμως διαλυτότητα περιορίζει τις συγκεντρώσεις που εισέρχονται στα εντεροκύτταρα με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η διαβροχή των μεταφορέων εκροής, οι οποίοι και μπορούν τώρα να δράσουν.

Κλάση 3:

Κυριαρχούν οι επιδράσεις των μεταφορέων απορρόφησης. Εδώ συμβαίνει το ακριβώς αντίθετο με την κλάση 2. Δηλαδή, λόγω υψηλής διαλυτότητας είναι επαρκής η παρουσία του φαρμάκου στον εντερικό σωλήνα και χρειάζονται μόνο μεταφορείς απορρόφησης για να καλύψουν την ιδιότητα της χαμηλής διαπερατότητας των φαρμάκων αυτών.

Κλάση 4:

Σημαντικές οι επιδράσεις και των 2 ειδών μεταφορέων (εκροής και απορρόφησης) για να καλυφθούν οι χαμηλές τιμές διαλυτότητας και διαπερατότητας αντίστοιχα. Επίσης, σημειώνεται πως ακόμα και μια μικρή μεταβολή των τιμών κατά 2 ή 3% μπορεί να είναι σημαντική για την επίτευξη των απαιτούμενων αποτελεσμάτων απορρόφησης.

### 3.5. Επίδραση της διατροφής (Γεύματα υψηλά σε λιπαρά)

Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει την έκταση της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων, είτε αυξάνοντας είτε μειώνοντας την έκτασή της ( $F_{\text{extent}}$ ) και το ρυθμό της. Το Δεκέμβριο του 2002 εκδόθηκε η σχετική οδηγία από το FDA με τον τίτλο «Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies». Οι Fleiser et al. [38] επισήμαναν πως η επίδραση της διατροφής στην έκταση της βιοδιαθεσιμότητας μπορεί γενικά να προβλεφθεί από το BCS, όπως περιγράφεται στην εικόνα 6 που ακολουθεί. Επιπλέον στην εικόνα έχουν προστεθεί από τους Wu και Benet σε κάθε κλάση και το μέγεθος  $T_{\text{max}}$  (χρόνος έκθεσης σε ώρα αιχμής). Σύμφωνα με το FDA, η διατροφή μπορεί να καθυστερήσει τη γαστρική κένωση, να τονώσει τη ροή της χολής, να συμβάλλει στην αλλαγή γαστροεντερικού pH, στην αύξηση ροής σπλαγχικού αίματος, στην αλλαγή του μεταβολισμού της φαρμακευτικής ουσίας στον αυλό και να αλληλεπιδράσει φυσικά ή χημικά με τη φαρμακευτική ουσία. Ωστόσο, πέρα από όλα αυτά σημαντικότερη θεωρείται η αλληλεπίδραση φαρμάκων-μεταφορέων η οποία θα μπορούσε να αποτελεί τον κύριο μηχανισμό επιρροής της διατροφής. Οι Wu και Benet υποστηρίζουν πως τα γεύματα υψηλών λιπαρών μπορούν να αναστείλουν τη λειτουργία των μεταφορέων φαρμάκων και εισροής και εκροής και απέδειξαν ύστερα από εντεταμένες μελέτες ότι τα γεύματα αυτά αναστέλλουν τη λειτουργία της P-glycoprotein [39].

	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	<b>Class 1</b> $F_{\text{extent}}$ ↔ $T_{\text{max}}$ ↑	<b>Class 2</b> $F_{\text{extent}}$ ↑ $T_{\text{max}}$ ↑ ↓ ↔
Low Permeability	<b>Class 3</b> $F_{\text{extent}}$ ↓ $T_{\text{max}}$ ↑	<b>Class 4</b> $F_{\text{extent}}$ ↑ ↓ ↔ $T_{\text{max}}$ ↑ ↓ ↔

Εικόνα 6: Προβλεψιμότητα επιδράσεων γευμάτων υψηλών λιπαρών στην απορρόφηση των φαρμάκων του BCS.

Όπως φαίνεται λοιπόν και στην παραπάνω εικόνα, η επιρροή των γευμάτων με υψηλά λιπαρά στην έκταση της απορρόφησης των φαρμάκων του BCS έχει ως εξής στις διάφορες κλάσεις [40] :

Κλάση 1:

Δεν υπάρχει καμία ουσιώδης επιρροή στην  $F_{\text{extent}}$  για τα φάρμακα της κλάσης αυτής. Αυτό συμβαίνει γιατί αναμένεται πλήρης απορρόφηση για υψηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα και

όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, δεν αναφέρονται αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-μεταφορέων για την κλάση 1.

Ωστόσο, ίσως καθυστερήσουν τη γαστρική κένωση με αποτέλεσμα να αυξηθεί το  $T_{max}$ .

Κλάση 2:

Τα γεύματα υψηλών λιπαρών θα αυξήσουν την  $F_{extent}$  για τα φάρμακα της κλάσης 2, λόγω της αναστολής των μεταφορέων εκροής στο έντερο και επιπλέον διαλυτοποίηση φαρμάκου στον εντερικό σωλήνα. Το  $T_{max}$  θα μπορούσε να μειωθεί λόγω αναστολής της εκροής ή και να αυξηθεί λόγω καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης.

Κλάση 3:

Η  $F_{extent}$  θα μειωθεί για τα φάρμακα της κλάσης 3, λόγω της αναστολής των μεταφορέων πρόσληψης στο έντερο. Το  $T_{max}$  αυξάνεται λόγω καθυστερημένης γαστρικής κένωσης, αλλά και λόγω καθυστέρησης της απορρόφησης, απουσία δράσης μεταφορέων.

Κλάση 4:

Είναι δύσκολο να προβλεφθεί η  $F_{extent}$ . Ωστόσο μια αύξηση είναι περισσότερο αναμενόμενη, προερχόμενη από το συνδυασμό της αυξημένης διαλυτοποίησης του φαρμάκου στο έντερο και της αναστολής των μεταφορέων εκροής.

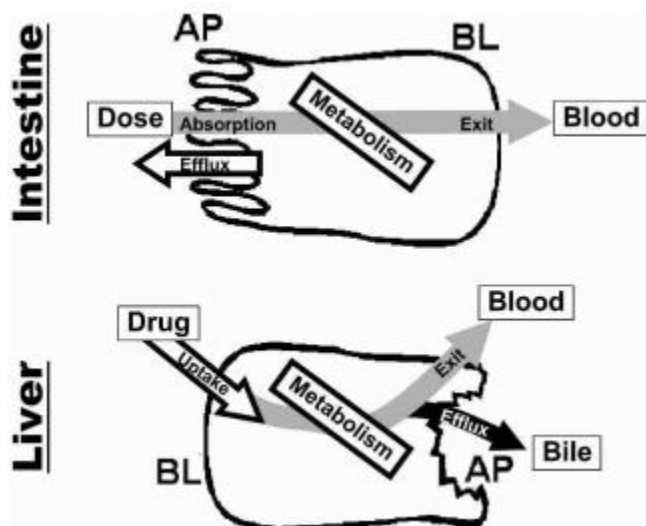
### 3.6. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου - φαρμάκου

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου [40] δεν περιορίζονται στις ενζυματικές διαδικασίες, αλλά συχνά μπορούν να προκληθούν από αλληλεπιδράσεις μεταφορέων και συχνά συμπεριλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις μεταφορέα-ενζύμου για φάρμακα κλάσης 2.

Γενικά, *in vitro* μικροσωμικές μελέτες που δείχνουν αλλαγές στο μεταβολισμό ενός φαρμάκου όταν κάποια ουσία αλληλεπίδρασης προστίθεται, θα προβλέπουν μια *in vivo* αλληλεπίδραση, αλλά δε θα υποδεικνύουν απαραίτητα και μια ποσοτική πρόβλεψη. Παρ' όλα αυτά, όταν μια *in vitro* μικροσωμική μελέτη δείχνει μηδενική αλλαγή στο μεταβολισμό ενός φαρμάκου παρουσία ουσίας αλληλεπίδρασης, αυτό δε σημαίνει πως δε θα υπάρξει και μια *in vivo* αλληλεπίδραση, ειδικά για φάρμακα της κλάσης 2, όπου αλληλεπίδραση μεταφορέα-ενζύμου μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στο μεταβολισμό, λόγω αναστολής των μεταφορέων.

Για τα φάρμακα κλάσης 2, μετά τη λήψη δια στόματος, θα υπάρξουν πολύ σημαντικές αλληλεπιδράσεις, μιας και τα φάρμακα αυτά είναι υποστρώματα για εντερικά ένζυμα (CYP3A, UGTs) και για εντερικούς ακιδωτούς μεταφορείς εκροής (P-glycoprotein, MRP2, BCRP).

Μια σημαντική στο έντερο αλληλεπίδραση ενζύμου-μεταφορέα εκροής δε θα είναι το ίδιο σημαντική στο συκώτι και στο νεφρό, λόγω της αντίστροφης σειράς με την οποία τα μόρια του φαρμάκου συναντούν τις 2 πρωτεΐνες (βλ. Εικόνα 7):



Εικόνα 7: Η σχέση μεταβολικών ενζύμων και μεταφορέων στο έντερο και στο συκώτι, σύμφωνα με Benet et al.

Στο έντερο, ο μεταφορέας εκροής στο ακιδωτό σύνορο είναι μπροστά από τα μεταβολικά ένζυμα. Επομένως, αναστολή αυτού του μεταφορέα μειώνει την πρόσβαση του φαρμάκου στα μεταβολικά ένζυμα, με αποτέλεσμα να μη γίνεται ανακύκλωση και να επιταχύνεται ο ρυθμός απορρόφησης, με αποτέλεσμα να διευκολύνεται ο κορεσμός του ενζύμου. Αντίθετα, στο συκώτι, το φάρμακο συναντά το ένζυμο πριν το μεταφορέα εκροής και η αναστολή του ακιδωτού μεταφορέα αυξάνει την πρόσβαση του φαρμάκου στο ένζυμο.

Αναστολή των ηπατικών μεταφορέων πρόσληψης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά αυξημένη συστηματική συγκέντρωση του φαρμάκου κλάσης 2, κάτι που δεν μπορεί να προβλεφθεί από in vitro μικροσωμικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταβολισμού.

Αναστολή ηπατικών και νεφρικών μεταφορέων πρόσληψης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της συστηματικής συγκέντρωσης των φαρμάκων κλάσεων 3 και 4, η οποία θα είναι σαφώς μικρότερη από αυτή των φαρμάκων της κλάσης 2.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου για φάρμακα κλάσης 1 θα είναι κυρίως μεταβολικές, με σημαντική μόνο την αλληλεπίδραση μεταξύ μεταφορέων-ενζύμων.

### 3.7. BDDCS

Επειδή στο έντερο δεν είναι εύκολη η μέτρηση της διαπερατότητας ενός φαρμάκου για να αποφασιστεί εάν το φάρμακο είναι πολύ ή λίγο διαπερατό, χρησιμοποιείται μια άλλη οδηγία του FDA [26]: «Απουσία υποδείξεων περί μη σταθερότητας στο GIT, μια φαρμακευτική ένωση θεωρείται υψηλής διαπερατότητας όταν η έκταση της απορρόφησής της σε ανθρώπους είναι μεγαλύτερη ή ίση από το 90% της χορηγηθείσας δόσης με βάση τα ισοζύγια μάζας ή σε σύγκριση με την ενδοφλέβια δόση αναφοράς».

Τα απαιτούμενα από το FDA δεδομένα που να υποστηρίζουν-υποδεικνύουν υψηλή διαπερατότητα είναι τα ακόλουθα:

- Ανθρώπινες φαρμακοκινητικές μελέτες συνδυασμένες με φαρμακοκινητικά δεδομένα.
- Άμεσες μετρήσεις διαπερατότητας με υποστηρικτικά δεδομένα που να περιγράφουν την καταλληλότητα της μεθόδου. Κριτήρια επιλογής ανθρωπίνων υποκειμένων, ζώων ή επιθηλιακών κυττάρων, συγκεντρώσεις φαρμάκων, περιγραφή αναλυτικής μεθόδου για υπολογισμό απορρόφησης ή διαπερατότητας, πληροφορίες ενδεχόμενης εκροής.
- Λίστα επιλεγμένων μοντέλων φαρμάκων με δεδομένα απορρόφησης σε ανθρώπους για έλεγχο καταλληλότητας μεθόδου, τιμές διαλυτότητας, κλάση κάθε φαρμάκου, διάγραμμα απορρόφησης-διαπερατότητας και ορισμός ορίων μεταξύ των κλάσεων για υψηλή και χαμηλή διαπερατότητα.
- Δεδομένα διαπερατότητας “on the test”, εσωτερικές συνθήκες, πληροφορίες σταθερότητας, δεδομένα υποστήριξης μεταβολισμού παθητικής μεταφοράς όπου είναι απαραίτητο και μεθόδους για καθιέρωση υψηλής διαπερατότητας στο τεστ.

Μελέτες που έγιναν σε κυτταρικά συστήματα συκωτιών και εντέρων ποντικών και στοιχειωδών ηπατοκυττάρων, οδήγησαν τους επιστήμονες στην καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης των μεταφορέων εισροής και εκροής και των μεταβολικών ενζύμων του συκωτιού και του εντέρου στην απορρόφηση των φαρμάκων. Βέβαια, σημειώνεται πως η αλληλεπίδραση αυτή, όπως έχει εξηγηθεί και νωρίτερα, ποικίλει, ανάλογα με τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα των εκάστοτε φαρμάκων.

Οι Wu και Benet [40] παρατήρησαν ότι τα χαρακτηριστικά υψηλής διαπερατότητας των φαρμάκων των κλάσεων 1 και 2 επιτρέπουν πρόσβαση στα ένζυμα μεταβολισμού μέσα στα ηπατοκύτταρα και έτσι πρότειναν πως υπάρχει μια καλή σχέση μεταξύ της έκτασης του μεταβολισμού ενός φαρμάκου και της διαπερατότητας, όπως αυτή ορίζεται στο BCS.

Το BDDCS [40, 55, 58] λέει ότι:

Αν ο κύριος δρόμος απομάκρυνσης (εξάλειψης) ενός φαρμάκου είναι ο μεταβολισμός, τότε το φάρμακο αυτό θεωρείται υψηλής διαπερατότητας. Αν ο κύριος δρόμος απομάκρυνσης (εξάλειψης) του φαρμάκου είναι η απέκκριση του σχεδόν αναλλοίωτου φαρμάκου μέσω των νεφρών και της χολής, τότε το φάρμακο αυτό θεωρείται χαμηλής διαπερατότητας.

Η εικόνα που ακολουθεί συνοψίζει την παραπάνω βασική αρχή του BDDCS, σε σχέση πάντα με το θεμελιώδη λίθο του όλου θέματος, την ταξινόμηση του BCS, το οποίο προβλέπει ότι τα φάρμακα κλάσεων 1 και 2 μεταβολίζονται σε μεγάλο βαθμό, λόγω υψηλής διαπερατότητας, ενώ τα φάρμακα κλάσεων 3 και 4, λόγω χαμηλής διαπερατότητας, απεκκρίνονται αναλλοίωτα μέσω χοληφόρων και νεφρικών οδών.

	High Solubility	Low Solubility
Extensive Metabolism	<b>Class 1</b> High Solubility Extensive Metabolism (Rapid Dissolution and ≥70% Metabolism for Biowaver)	<b>Class 2</b> Low Solubility Extensive Metabolism
Poor Metabolism	<b>Class 3</b> High Solubility Poor Metabolism	<b>Class 4</b> Low Solubility Poor Metabolism

Εικόνα 8: BDDCS, όπου αντί για τη διαπερατότητα υπάρχει η έκταση του μεταβολισμού.

Δηλαδή, στο BDDCS αντί για τη διαπερατότητα χρησιμοποιείται ο μεταβολισμός για τον προσδιορισμό/ πρόβλεψη της απορρόφησης και των χαρακτηριστικών διάθεσης των φαρμάκων και των τεσσάρων κλάσεων.

Ένα βασικό πλεονέκτημα έναντι του BCS είναι ότι αποφεύγεται πλέον ο στόχος περί διαπερατότητας μεταξύ 85-90%, κάτι που αποτελούσε βασική προϋπόθεση για την εφαρμογή του BCS. Ο μεταβολισμός απαιτείται να είναι μεγαλύτερος από το 50-70% της δόσης που λήφθηκε από το στόμα.

Επιπλέον, είναι πολύ πιο δύσκολη η εύρεση δεδομένων διαπερατότητας από τον υπολογισμό της έκτασης του μεταβολισμού, διαδικασία που πραγματοποιείται καθημερινά σε φαρμακοβιομηχανίες. Υπάρχει επίσης και η δυνατότητα πραγματοποίησης αρχικής/ προκαταρκτικής ταξινόμησης από ένα μέτρο του μεταβολισμού σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η οποία παρέχει τις πρώτες βασικές πληροφορίες, πριν τις in vivo μελέτες σε ανθρώπους.

Ωστόσο, μια ταξινόμηση διαπερατότητας με βάση μόνο το μεταβολισμό είναι πολύ πιθανό να αποτύχει για φάρμακα που απορροφούνται σε μεγάλο βαθμό αλλά και για φάρμακα που απεκκρίνονται αμετάβλητα μέσω ούρων και χολής. Το ίδιο όμως μπορεί να αποτύχει και μια ταξινόμηση η οποία έχει χρησιμοποιήσει μόνο λιποφιλικά δεδομένα (CLogP και LogP), καθώς αδυνατούν να προβλέψουν την ενεργή μεταφορά φαρμάκου με τη μεσολάβηση κάποιου μεταφορέα.



Καταλήγουμε λοιπόν πως το BDDCS μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:

- ταξινόμηση των οδών αποβολής των φαρμάκων
- πρόβλεψη αποτελεσμάτων μεταφορέων εκροής και απορρόφησης στην απορρόφηση των φαρμάκων
- πρόβλεψη του πότε η αλληλεπίδραση μεταφορέων-ενζύμων θα επηρεάσει κλινικά τον ασθενή
- πρόβλεψη κατεύθυνσης και σημαντικότητας της επίδρασης της διατροφής
- καθορισμός ενδεχόμενης αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου

### 3.8. Συσχέτιση in vitro – in vivo

Η συσχέτιση της in vitro διάλυσης ενός φαρμάκου με την in vivo βιοδιαθεσιμότητα είναι ένα πολύ σημαντικό βήμα για την πρόβλεψη και τον υπολογισμό της απορρόφησης ενός φαρμάκου.

Έχουν γίνει πολλές προτάσεις για τον καθορισμό προτύπων και προϋποθέσεων υπό τις οποίες θα μπορεί να γίνει συσχέτιση μιας μεθοδολογίας in vitro διάλυσης με την in vivo διαδικασία για να είναι δυνατή η πρόβλεψη της απορρόφησης φαρμάκων που έχουν ληφθεί από το στόμα με βάση μόνο ιδιότητες διάλυσης και διαπερατότητας φυσιολογικής (εκ «φυσιολογίας») σημασίας.

Οι Amidon, Lennernäs, Shah και Crison [4] κατασκεύασαν ένα μοντέλο διάλυσης και απορρόφησης φαρμάκων για φάρμακα μη διαλυτά στο νερό, υπό κατάλληλες συνθήκες. Από το μοντέλο αυτό είναι ξεκάθαρος ο ρόλος 3 παραμέτρων-κλειδιών που ελέγχουν την απορρόφηση των φαρμάκων. Οι παράμετροι αυτές είναι τα 3 ακόλουθα αδιάστατα μεγέθη:

- Αριθμός απορρόφησης (Absorption Number- **An**) που αντιπροσωπεύει τη διαδικασία διαπέρασης μεμβράνης.
- Αριθμός Διάλυσης (Dissolution Number- **Dn**) που αντιπροσωπεύει τη διάλυση του φαρμάκου.
- Αριθμός Δόσης ή Δοσολογίας (Dose Number- **Do**) που αντιπροσωπεύει τη δόση του φαρμάκου.

Η ανάλυση αυτή είναι σημαντική γιατί διευκρινίζει τα «καθεστώς» της διαδικασίας απορρόφησης φαρμάκων και προσφέρει τη βάση για τον καθορισμό του πότε και υπό ποιες συνθήκες επιτρέπεται να αναμένονται in vitro – in vivo συσχετίσεις.

## 4. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Θεμελιώδες αναγκαίο σημείο της θεωρητικής μελέτης που ακολουθεί [57] είναι ο 1<sup>ος</sup> Νόμος του Fick:

$$J_w = P_w \cdot C_w \quad , \quad \text{εξίσωση (5)}$$

όπου:  $J_w(x,y,z,t)$  είναι η ροή του φαρμάκου μέσω του τοιχώματος του εντέρου σε οποιαδήποτε θέση και οποιαδήποτε χρονική στιγμή

$P_w(x,y,z,t)$  είναι η διαπερατότητα της μεμβράνης της επιφάνειας του εντερικού τοιχώματος

$C_w(x,y,z,t)$  είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου στη μεμβράνη της επιφάνειας του εντερικού τοιχώματος

Οι 2 παραδοχές της εξίσωσης αυτής είναι ότι (α) θεωρούμε ότι στο εσωτερικό της μεμβράνης η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι μηδενική (sink conditions) και (β) ότι η  $P_w$  είναι αποτελεσματική διαπερατότητα ( $P_w = P_{eff}$ ).

Ο ρυθμός απορρόφησης δίνεται από την εξίσωση (6) που ακολουθεί:

$$Dm/dt = \iint_A (P_w \cdot C_w) dA \quad , \quad \text{εξίσωση (6)}$$

στην οποία με το διπλό ολοκλήρωμα καλύπτεται ολόκληρη η γαστροεντερική επιφάνεια.

Ολοκληρώνοντας την εξίσωση (6) από χρόνο 0 έως t, παίρνουμε την εξίσωση (7), από την οποία υπολογίζεται η ολική μάζα που απορροφάται από το φάρμακο σε χρόνο t:

$$M(t) = \int_0^t \iint_A ((P_w \cdot C_w) dA) dt \quad , \quad \text{εξίσωση (7)}$$

Με βάση τις δύο αυτές εξισώσεις μπορεί να διατυπωθεί η ακόλουθη αρχή για τη βιοδιαθεσιμότητα:

«Εάν δύο φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν το ίδιο φάρμακο έχουν τα ίδια προφίλ συγκέντρωσης στην επιφάνεια της εντερικής μεμβράνης – χρόνου, τότε θα έχουν και τον ίδιο ρυθμό και έκταση απορρόφησης.»

Κάτι που υποδεικνύει περαιτέρω ότι:

«Εάν δύο φαρμακευτικά προϊόντα έχουν τα ίδια προφίλ διάλυσης in vivo υπό οποιεσδήποτε συνθήκες αυλού, τότε θα έχουν και τον ίδιο ρυθμό και έκταση της απορρόφησης του φαρμάκου.»

Μέσα στο GIT η υδροδυναμική είναι αρκετά σύνθετη και τα περιεχόμενα σε αυτό είναι πολλά.

Όπως αναφέρθηκε, στην εξίσωση (5), η διαπερατότητα αντιμετωπίζεται σαν  $P_{eff}$  και περιλαμβάνει μια άγνωστη υδατική αντίσταση:

$$P_{eff} = P_{app} \cdot P_w / (P_{app} + P_w) \quad , \quad \text{εξίσωση (8)}$$

με καινούρια παράμετρο την  $P_{app}$  η οποία είναι η φαινόμενη διαπερατότητα (apparent permeability) στη μεταφορά μάζας στη μεμβράνη του εντερικού τοιχώματος.

Ύστερα από την πραγματοποίηση του πειράματος [4] του οποίου σύντομη περιγραφή ακολουθεί στο πλαίσιο που παρατίθεται, αποδείχθηκε ότι η απορρόφηση δεν περιορίζεται από την  $P_{app}$ , όπως θεωρείτο αρχικά, αλλά από την  $P_{eff}$  για φάρμακα τα οποία απορροφούνται σε ποσοστό μικρότερο από 100%.

---

Αρχικά θεωρούσαν ότι η  $P_{app}$  είναι αυτή που περιορίζει την απορρόφηση των φαρμάκων. Έτσι, θεωρώντας γραμμική τη ροή (γιατί η τυρβώδης ροή που προκαλείται από την καμπυλότητα του τοιχώματος μας οδηγεί σε μεγάλες τιμές  $P_{app}$ ), οι επιστήμονες προσπάθησαν να βρουν μια κατώτερη τιμή  $P_{app}$  για το γαστρικό «υγρό», η οποία θα εξηγούσε την περιορισμένη απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων.

Από την εξίσωση  $P_{app}^{-1}(x) = 1,47 (D/R) Gz^{1/3} (x/L)^{1/3}$  για κυκλικό σωλήνα και sink conditions και για τιμές  $L=200\text{cm}$ ,  $D=5 \cdot 10^{-6}\text{cm/s}$ ,  $R=1\text{cm}$ ,  $Q=0,5\text{ml/min}$ , μήκος ανάμιξης  $10\text{cm}$  και ιζώδες νερού, υπολογίστηκε τελικά ότι η κατώτερη και περιοριστική τιμή είναι  $P_{app}(\text{min}) = 2 \cdot 10^{-5}\text{cm/s}$ .

Από πειραματικές μετρήσεις όμως (γλυκόζη σε ανθρώπους), μετρήθηκε ότι η διαπερατότητα της γλυκόζης είναι  $10^{-3}\text{cm/s}$ , αριθμός μικρότερος από την  $P_{app}(\text{min})$ . Επιπλέον υπολογίστηκε και για άλλα φάρμακα (a-methyldopa, cimetidine, furosemide) ότι η διαπερατότητα έχει παρόμοια τιμή, επομένως όλα αυτά τα in vivo δεδομένα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι τελικά η απορρόφηση δεν επηρεάζεται/περιορίζεται από την  $P_{app}$ , αλλά από την  $P_{eff}$ .

Όταν δηλαδή η απορρόφηση του φαρμάκου είναι μικρότερη από 100%, τότε σημαίνει πως  $P_{eff} \sim P_w$ .

---

#### 4.1. Υπολογισμός κλάσματος απορροφούμενης δόσης (fraction dose absorbed - F)

Τα μαθηματικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του F χρειάζονται 4 αδιάστατα μεγέθη [7]:

- Αριθμός απορρόφησης (Absorption Number- An) που αντιπροσωπεύει τη διαδικασία διαπέρασης μεμβράνης.

- Αριθμός Διάλυσης (Dissolytion Number- **Dn**) που αντιπροσωπεύει τη διάλυση του φαρμάκου.
- Αριθμός Δόσης ή Δοσολογίας (Dose Number- **Do**) που αντιπροσωπεύει τη δόση του φαρμάκου.
- Αρχικός Κορεσμός (Initial Saturation- **Is**)

Υποθέσεις για απλοποίηση του μαθηματικού μοντέλου:

- 1) Το έντερο θεωρείται κυλινδρικός σωλήνας στον οποίο γίνεται η απορρόφηση.
- 2) Τα σωματίδια θεωρούνται όλα σφαιρικά και ίδιου μεγέθους.
- 3) Δεν υπάρχουν αντιδράσεις μεταβολισμού στο έντερο.
- 4) Η διαλυτότητα είναι ανεξάρτητη του μεγέθους των σωματιδίων και του gradient του pH του εντέρου.
- 5) Δε δημιουργούνται συσσωματώματα.

Καταλήγουμε σε αξονική ροή με ενιαία συγκέντρωση. Η ακτίνα  $R$  των σωματιδίων είναι πολύ μικρότερη από το μήκος  $L$  του σωλήνα, επομένως για τους αντίστοιχους αριθμούς  $Peclet^*$  θα ισχύει  $Pe_R < Pe_L$  ( $u_z * L / D_L$  και  $u_z * R / D_R$ ), επομένως εξασφαλίζονται οι μόνιμες συνθήκες (steady state).

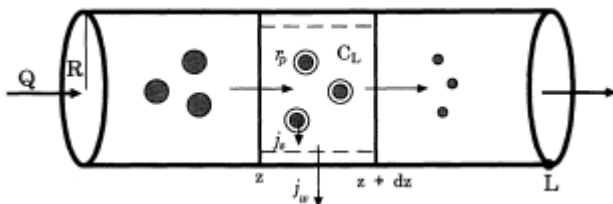
Αριθμός  $Peclet^*$ : Αδιάστατος αριθμός σχετικός με τα φαινόμενα μεταφοράς των ρευστών (ενίστε και με μεταφορά θερμότητας) που ορίζεται ως

$$\frac{\text{ρυθμός οριζόντιας μεταφοράς μιας ποσότητας λόγω ροής}}{\text{ρυθμός διάχυσης της ποσότητας, καθοδηγούμενης από μια κατάλληλη βαθμίδωση}}$$

## Εξισώσεις

Για την στερεή φάση ισχύει το ισοζύγιο μάζας στη γενική του μορφή:

$$(\text{Ρυθμός εισερχόμενης μάζας}) - (\text{Ρυθμός εξερχόμενης μάζας}) - (\text{Ρυθμός διαλυμένης μάζας}) = 0, \text{ εξ. (9)}$$



Εικόνα 9: Σχηματική απεικόνιση μοντέλου απορρόφησης. Λαμβάνουν χώρα 3 διαδικασίες: Διάλυση σωματιδίων, απορρόφηση μέσω εντερικού τοιχώματος, μεταφορά κατά μήκος του εντέρου.

ή για το στοιχειώδη όγκο της εικόνας 9:

$$\dot{M}_s|_z - \dot{M}_s|_{z+dz} - j_s S_p \pi R^2 dz = 0, \quad \text{εξίσωση (10).}$$

Διαιρώντας την (10) με dz και παίρνοντας το όριο, έχουμε

$$\frac{d\dot{M}_s}{dz} + j_s S_p \pi R^2 = 0, \quad \text{εξίσωση (11)}$$

$$\text{όπου: } \dot{M}_s = Q \frac{N_o}{V_o} \frac{4\pi r_p^3}{3} \rho$$

$$j_s = k_s (C_s - C_L) = \frac{D}{r_p} (C_s - C_L)$$

$$S_p = \frac{N_o}{V_o} 4\pi r_p^2$$

Η υπόθεση του  $k_s = \frac{D}{r_p}$  βασίζεται στον περιοριστικό αριθμό Sherwood ( $Sh = k_s (r_p/D) = 1$ ) σε ψευδομόνιμες συνθήκες μεταφοράς σε χαμηλούς αριθμούς Reynolds.

Αντικαθιστώντας λοιπόν τις 3 αυτές εξισώσεις στην (11) και απλοποιώντας την, καταλήγουμε στην εξίσωση (12):

$$\frac{dr_p}{dz} = \frac{D \pi R^2}{Q \rho} \frac{C_s - C_L}{r_p}, \quad \text{εξίσωση (12)}$$

Για την φάση του διαλύματος το ισοζύγιο μάζας στη γενική του μορφή είναι:

$$(\text{Ρυθμός εισερχόμενης μάζας}) - (\text{Ρυθμός εξερχόμενης μάζας}) - (\text{Ρυθμός διαλυμένης μάζας}) - (\text{Ρυθμός απορροφούμενης μάζας}) = 0, \quad \text{εξίσωση (13)}$$

ή για το στοιχειώδη όγκο της εικόνας (9):

$$\dot{M}_I|_z - \dot{M}_I|_{z+dz} + j_s S_p \pi R^2 dz - j_w 2\pi R dz = 0, \quad \text{εξίσωση (14).}$$

Διαιρώντας την (14) με dz και παίρνοντας το όριο, έχουμε

$$-\frac{d\dot{M}_I}{dz} + j_s S_p \pi R^2 - j_w 2\pi R = 0, \quad \text{εξίσωση (15)}$$

$$\text{όπου: } \dot{M}_I = Q C_L$$

$$j_w = k_w (C_L - 0) = P_{\text{eff}} C_L$$

$$P_{\text{eff}} = \left( \frac{1}{P_w} + \frac{1}{P_{aq}} \right)^{-1}$$

Υποθέτοντας sink conditions στην πλευρά από την οποία βρίσκεται το αίμα, η εξίσωση (15) απλοποιείται στην

$$\frac{dC_L}{dz} = \frac{D \left(\frac{N_0}{V_0}\right) 4 \pi^2 R^2}{Q} r_p (C_S - C_L) - \frac{P_{eff} 2\pi R}{Q} C_L, \quad \text{εξίσωση (16)}$$

### Αδιαστατοποίηση μεγεθών

Ορίζουμε τα αδιάστατα μεγέθη  $z^*=z/L$ ,  $r^*=r_p/r_0$  και  $C^*=C_L/C_S$ , με  $C_S$  τη διαλυτότητα της ένωσης.

Επομένως οι εξισώσεις (12) και (16) γίνονται:

$$\frac{dr^*}{dz^*} = -\frac{Dn}{3} \frac{1-C^*}{r^*}, \quad \text{εξίσωση (17)}$$

$$\frac{dC^*}{dz^*} = Dn Do r^* (1 - C^*) - 2An C^*, \quad \text{εξίσωση (18)}$$

όπου έχουν οριστεί τα παρακάτω αδιάστατα μεγέθη:

$$An = \frac{P_{eff} \pi R L}{Q} = \frac{\text{Ρυθμός ακτινικής απορρόφησης}}{\text{Ρυθμός αξονικής μεταφοράς}}, \quad \text{εξίσωση (19)}$$

$$Do = \frac{M_0 / V_0}{C_S} = \frac{\text{Συγκέντρωση δόσης}}{\text{Διαλυτότητα}}, \quad \text{εξίσωση (20)},$$

με  $M_0$  τον όγκο του νερού που λαμβάνεται μαζί με το φάρμακο.

$$Dn = \frac{\left(\frac{D}{r_0}\right) C_S \left(\frac{4\pi r_0^2}{3\pi r_0^2 \rho}\right)}{Q/\pi R^2 L} = \frac{\text{Χρόνος παραμονής}}{\text{Χρόνος διάλυσης}}, \quad \text{εξίσωση (21)}$$

### Αρχικός κορεσμός ( $I_s$ ):

Για τον υπολογισμό της έκτασης της απορρόφησης, θεωρείται ότι η ληφθείσα δόση είναι το άθροισμα της αρχικά διαλυμένης ποσότητας στο διάλυμα και της εναπομείνουσας ποσότητας στη στερεή φάση στην αρχή του εντέρου. Η αδιάστατη συγκέντρωση εισόδου  $I_s$  στο διάλυμα ορίζεται ως:

$$I_s = C_L(0) / C_S, \quad \text{εξίσωση (22)}$$

όπου:  $C_L(0)$  είναι η συγκέντρωση στην αρχή του εντέρου.

Η οριακή συνθήκη στην αρχή του εντέρου ( $z^*=0$ ) είναι:

$$C^*=I_s \quad \text{και} \quad r^*=(1 - I_s/Do)^{1/3}.$$

Κλάσμα απορροφούμενης δόσης (F):

Θεωρείται ότι η διαφορά μεταξύ της μάζας εντός και εκτός εντέρου ισούται με την απορροφούμενη μάζα σε μόνιμες συνθήκες. Από το ισοζύγιο μάζας λοιπόν, στο έντερο προκύπτει ότι:

$$F = 1 - \frac{(\text{μάζα εκτός})_{\text{στερεή+διαλύματος}}}{(\text{μάζα εντός})_{\text{στερεή+διαλύματος}}}, \quad \text{εξίσωση (23)}$$

$$\text{όπου: } (\text{μάζα εκτός})_{\text{στερεή+διαλύματος}} = M_o = (4/3)\pi r_o^3 \rho N_o$$

$$(\text{μάζα εντός})_{\text{στερεή+διαλύματος}} = (4/3)\pi r_p^3 \rho N_o + V_o C_L / M_o$$

$$\text{και η (23) γίνεται: } F = 1 - \{r^*(1)\}^3 - \frac{C^*(1)}{D_o}, \quad \text{εξίσωση (24)}$$

με  $r^*(1)$  και  $C^*(1)$  την αδιάστατη ακτίνα σωματιδίων και αδιάστατη

συγκέντρωση στο τέλος του εντέρου.

Εάν δεν υπάρχει περιορισμός διάλυσης ( $Dn \rightarrow \infty$ ) από τα σωματίδια και κάποια από αυτά παραμένουν αδιάλυτα στο τέλος του εντέρου, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο στοιχειώδη όγκο του σωλήνα προσεγγίζει τη διαλυτότητα του ( $C^* \rightarrow 1$ ). Επομένως, από τις (17) και (18) ο ρυθμός αλλαγής μεγέθους των σωματιδίων θα γίνει:

$$\frac{dr^*}{dz^*} = - \frac{2An}{3(r^*)^2 D_o}, \quad \text{εξίσωση (25)}$$

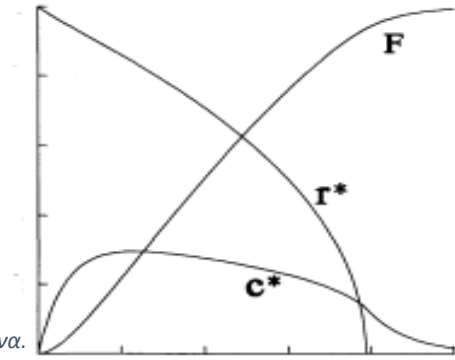
Και τέλος, συνδυάζοντας τις 2 τελευταίες εξισώσεις, (24) και (25), προκύπτει η εξίσωση του κλάσματος απορροφούμενης δόσης χωρίς περιορισμούς διάλυσης:

$$F = 2An/D_o, \quad \text{εξίσωση (26)}$$

### Σχόλια

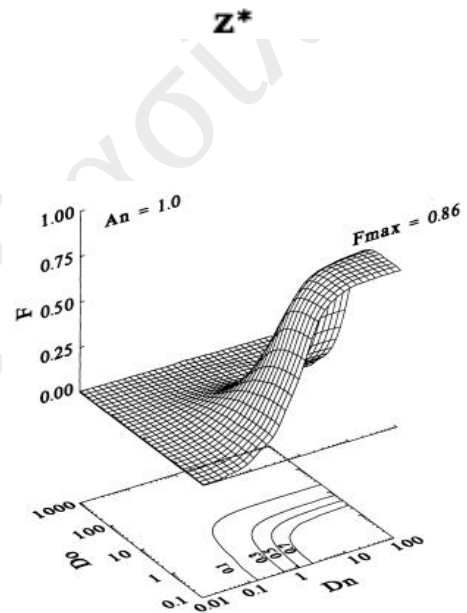
Στη διαδικασία, όπως φαίνεται στην εικόνα 9, λαμβάνουν χώρα 3 διαδικασίες ταυτόχρονα: Διάλυση σωματιδίων, απορρόφηση μέσω εντερικού τοιχώματος, μεταφορά κατά μήκος του εντέρου.

Από την εικόνα 10 που παρατίθεται, στην οποία απεικονίζονται τα προφίλ  $F$ ,  $C^*$  και  $r^*$  μέσα στο σωλήνα, συμπεραίνουμε πως όλα τα σωματίδια έχουν διαλυθεί πριν το τέλος του σωλήνα και από το σημείο διάλυσης τους και μετά η συγκέντρωση μειώνεται εκθετικά.



Εικόνα 10: Προφίλ  $F$ ,  $C^*$ ,  $r^*$  κατά μήκος του σωλήνα.

Στην εικόνα 11 παρουσιάζεται ένα γράφημα τριών διαστάσεων με  $An=1$  και  $Is=0$  για να γίνει κατανοητή η εξάρτηση του  $F$  από τα  $Dn$ ,  $Do$ . Η εξάρτηση αυτή είναι ακόμα μεγαλύτερη όταν τα  $Dn$  και  $Do$  είναι σε τιμές γύρω από το 1, όπως υποδεικνύει και η απότομη κλίση της καμπύλης της εικόνας. Επίσης, το γράφημα αυτό μαρτυρά τον μεγάλο ρόλο που έχει το  $Dn$  στον φαρμακευτικό έλεγχο, αντιπροσωπεύοντας το σχετικό ρυθμό διάλυσης στην αξονική μεταφορά.



Εικόνα 11: εξάρτηση  $F$  από  $Dn$ ,  $Do$  για σταθερά  $An$  και  $Is$ .



## 5. ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΕΝΤΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

Είναι ευρέως κατανοητό ότι οι απαιτήσεις του FDA, όπως αυτές αναφέρονται στην αρχή της ενότητας, είναι πολύ δύσκολο να επιτευχθούν, ακόμα και σε εργαστήρια με ειδικευση και εμπειρία στην ενασχόληση και τον υπολογισμό διαπερατότητας. Αυτό όμως δεν απέτρεψε κάποιους από το να προσπαθήσουν να ασχοληθούν με κάτι τέτοιο.

Ο Lennernäs με τους συνεργάτες του [57] πραγματοποίησαν μελέτες για τον υπολογισμό της αποτελεσματικής διαπερατότητας ( $P_{\text{effective}}$  ή  $P_{\text{eff}}$ ) για πολλά φάρμακα με τη χρήση της περιφερειακής αιμάτωσης του εγγύ μέσου του λεπτού εντέρου σε υγιείς αρσενικούς εθελοντές.

Οι Cao et al. [42] πραγματοποίησαν πειράματα για την εύρεση της σχέσης της *in vivo* μέτρησης της εντερικής διαπερατότητας σε ποντικούς με αυτή σε ανθρώπους.

Οι Wu και Benet το 2005 [40] πρότειναν το BDDCS για αντικατάσταση της δύσκολα υπολογιζόμενης διαπερατότητας από τη διαδρομή εξάλειψης του φαρμάκου. Όταν αυτή γίνεται μέσω του μεταβολισμού, το φάρμακο θεωρείται ότι έχει υψηλή διαπερατότητα, ενώ όταν αυτή γίνεται μέσω αποβολής του αναλλοίωτου φαρμάκου στα νεφρά και στη χολή, το φάρμακο θεωρείται ότι έχει χαμηλή διαπερατότητα.

Οι Tagaki et al. [43] έκαναν σύγκριση μεταξύ των ταξινομήσεων BCS και BDDCS με 3 φάρμακα αναφοράς με διαφορετικές διαπερατότητες (metoprolol, cimetidine, atenolol). Κατέληξαν πως τα αποτελέσματα του BCS στο οποίο χρησιμοποιήθηκε σαν φάρμακο αναφοράς η σιμετιδίνη ήταν τα πλησιέστερα σε αυτά του BDDCS, αγγίζοντας το ποσοστό 90% συμφωνίας μεταξύ φαρμάκων υψηλής διαπερατότητας και εκτενούς μεταβολισμού, δηλαδή 90% συμφωνία στα φάρμακα των κλάσεων 1 και 2.

Τα συμπεράσματα που εξάγονται από αυτές τις έρευνες είναι πως:

- Τα λιποφιλικά δεδομένα (CLogP, LogP) οδηγούν σε σωστή πρόβλεψη διαπερατότητας για ένα ποσοστό 65-70% των φαρμάκων, χρησιμοποιώντας ως όριο μεταξύ υψηλής και χαμηλής διαπερατότητας το metoprolol (Lennernäs, Amidon και συνεργάτες).
- Οι Tagaki et al. [43] αιτιολόγησαν την αδυναμία των λιποφιλικών δεδομένων να προβλέψουν σωστά τη διαπερατότητα κάποιων φαρμάκων με την πρόταση ότι αδυνατούν να λάβουν υπόψη τους την παρουσία και τη δράση των μεταφορέων.
- Προτείνεται από Benet, Amidon και λοιπούς συγγραφείς του «The Use of BDDCS in Classifying the Permeability of Marketed Drugs» (Pharm. Res., Vol. 52, No. 3, March 2008) [57] ότι είναι καλύτερο ο μεταβολισμός να θεωρείται υψηλός από 75% έως 90%, καθώς τα αποτελέσματα ταξινόμησης φαρμάκων στη σχετική τους μελέτη δεν αλλάζουν καθόλου με την εισαγωγή της θεώρησης αυτής.

## 6. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

### 6.1. Φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν

Σαν πρώτη πηγή χρησιμοποιήθηκε το άρθρο των Wu και Benet του 2005 “Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System” [40], το οποίο περιέχει πλήθος καταταγμένων φαρμάκων στις κλάσεις που αντιστοιχούν με βάση τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα τους. Τα δεδομένα ταξινόμησης των φαρμάκων στις 4 κλάσεις αυτά συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα δεδομένα που προκύπτουν από το άρθρο των Rinaki, Valsami και Macheras του 2003 “Quantitative Biopharmaceutics Classification System: The Central Role of Dose/Solubility Ratio” [48]. Στο άρθρο αυτό μελετάται και κατασκευάζεται πίνακας φαρμάκων στον οποίο απεικονίζεται ο λόγος  $1/q$  (λόγος διαλυτότητας/δόσης) ως προς τη διαπερατότητα  $P_{app}$  κάθε φαρμάκου. Ο λόγος λοιπόν μπορεί κατά μια έννοια να αντιστοιχιστεί σε διαλυτότητα και η διαπερατότητα  $P_{app}$  να αντιστοιχιστεί σε  $P_{mem}$ , ώστε να συμβαδίσουν με τα δεδομένα της παρούσης μελέτης.

Χρησιμοποιώντας λοιπόν τις 2 παραπάνω πηγές, αποφασίζεται σε ποια κλάση ανήκει κάθε φάρμακο. Σημειώνεται πως για όλα σχεδόν τα χρησιμοποιηθέντα φάρμακα υπήρχε ταύτιση των απόψεων μεταξύ των 2 πηγών, με εξαίρεση μόνο 8, τα Diltiazem, Ketoprofen, Cimetidine, Hydrochlorothiazide, Diazepam, Disopyramide, Salicylic acid και Indomethacin, για τα οποία παρατίθενται στη συνέχεια όλες οι πιθανές κλάσεις στις οποίες αναφέρεται πως ανήκουν σύμφωνα με τις πηγές αυτές.

Στην πορεία θα παρατηρήσουμε πως ο αριθμός των φαρμάκων τα οποία τελικά χρησιμοποιήθηκαν ελαττώθηκε αρκετά. Αυτό συνέβη λόγω δυσκολίας εύρεσης των απαιτούμενων δεδομένων για όλα αυτά τα φάρμακα. Επίσης απορρίφθηκαν και φάρμακα για τα οποία βρέθηκαν τα απαιτούμενα δεδομένα, αλλά δεν περιγράφονταν οι συνθήκες στις οποίες η ιδιότητα που μας ενδιέφερε είχε υπολογιστεί (π.χ. εύρεση διαλυτότητας στο νερό, χωρίς να αναφέρεται η θερμοκρασία στην οποία αυτή υπολογίστηκε και χωρίς καν υπαινιγμό ότι πρόκειται για θερμοκρασία δωματίου ή κανονικές συνθήκες). Τέλος, δυστυχώς, ήταν αναμενόμενο να μη χρησιμοποιηθούν και φάρμακα των οποίων έστω και μια εκ των διαλυτότητας και διαπερατότητας δεν ευρέθησαν ή δεν μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τους λόγους που μόλις προαναφέρθηκαν, καθώς, για την κατασκευή του ζητούμενου διαγράμματος απαραίτητες είναι και η διαλυτότητα και η διαπερατότητα, καθώς αποτελούν τις συντεταγμένες  $x$  και  $y$  κάθε φαρμάκου – σημείου.

## 6.2. Υπολογισμοί για τη διαλυτότητα

Για κάθε φάρμακο απαιτείτο η τιμή της υδατικής του διαλυτότητας στους 37°C [3, 9], θερμοκρασία στην οποία θεωρείται ότι επικρατεί στο ανθρώπινο σώμα και στις διεργασίες που πραγματοποιούνται σε αυτό.

Πρώτο λοιπόν βήμα ήταν η εύρεση τιμών διαλυτότητας, ως επί το πλείστον από τα [www.drugbank.ca](http://www.drugbank.ca) [1], [www.chemspider.com](http://www.chemspider.com) [4] και <http://www.medilexicon.com/drugsearch.php?z=true> [5], στα οποία οι περισσότερες τιμές συνοδεύονταν και από τη θερμοκρασία στην οποία υπολογίστηκαν.

Επόμενο βήμα ήταν η αναγωγή όσων θερμοκρασιών δεν ήταν στην απαιτούμενη θερμοκρασία (37°C) σε αυτήν. Η αναγωγή πραγματοποιήθηκε μέσω της ακόλουθης διαδικασίας. Ξεκινώντας από την εξίσωση van't Hoff [27, 28, 41]

$$\text{LogS} = -\Delta H_m \frac{(T_m - T)}{2.303 R T_m T}, \text{ εξίσωση (α)}$$

η οποία υποδεικνύει την εξάρτηση της διαλυτότητας ενός στερεού από την απόλυτη θερμοκρασία T (σε Kelvin δηλαδή), το σημείο τήξης του T<sub>m</sub> (επίσης σε Kelvin) και τη μοριακή θερμότητα τήξης ΔH<sub>m</sub>, οποία μπορεί να θεωρηθεί ανεξάρτητη της θερμοκρασίας, ειδικά για τα μικρά θερμοκρασιακά εύρη που έχουμε να αντιμετωπίσουμε π.χ. από τους 25°C στους 37°C.

Γράφοντας αυτή την εξίσωση μια φορά για το ζεύγος διαλυτότητα/θερμοκρασία αναφοράς και μια για το ζεύγος ζητούμενη διαλυτότητα/θερμοκρασία, δηλαδή διαλυτότητα στους 37°C και διαιρώντας τις στη συνέχεια κατά μέλη, απαλείφονται τα ΔH<sub>m</sub>, αφού όπως εξηγήθηκε είναι ίδια και σε θερμοκρασία T<sub>ref</sub> και στους 310K, όπως και τα R και T<sub>m</sub> των παρονομαστών:

$$\frac{\text{LogS}_{310K}}{\text{LogS}_{ref}} = \frac{\frac{T_m - 310K}{310K}}{\frac{T_m - T_{ref}}{T_{ref}}}$$

και κάνοντας το σύνθετο κλάσμα απλό και λύνοντας ως προς LogS<sub>310K</sub>, καταλήγουμε στην εξίσωση (β), η οποία είναι και η εξίσωση που τελικά χρησιμοποιήθηκε για την αναγωγή των διαλυτοτήτων από τη θερμοκρασία αναφοράς στους 37°C:

$$\text{LogS}_{310K} = \text{LogS}_{ref} \cdot \frac{(T_m - 310K) T_{ref}}{(T_m - T_{ref}) 310K}, \text{ εξίσωση (β)}$$

όπου: S<sub>310K</sub> και S<sub>ref</sub> οι διαλυτότητες στους 310K (37°C) και στη θερμοκρασία αναφοράς της

βιβλιογραφίας (άλλοτε 20°C, άλλοτε 22°C, άλλοτε 25°C κλπ.) αντίστοιχα

T<sub>m</sub> η θερμοκρασία τήξης

T<sub>ref</sub> η θερμοκρασία αναφοράς στην οποία δινόταν η S<sub>ref</sub> στη βιβλιογραφία

Εναλλακτικά, υπήρχε και η δυνατότητα υπολογισμού εκ του μηδενός της διαλυτότητας κάθε φαρμάκου σε θερμοκρασία δωματίου, με τη χρήση της Γενικής Εξίσωσης Διαλυτότητας (General Solubility Equation –GSE) [27]

$$\text{LogS} = 0,5 - 0,01 (\text{MP} - 25) - \text{LogK}_{ow}$$

η οποία απαιτεί μόνα δεδομένα το σημείο τήξης MP σε °C και το συντελεστή κατανομής οκτανόλης-νερού  $K_{ow}$ , τα οποία εύκολα βρίσκονται από βιβλιοθήκες ή και on-line λογισμικά (π.χ. [www.ChemSpider.com](http://www.ChemSpider.com) [4]). Στη συνέχεια, θα απαιτείτο και πάλι αναγωγή στη ζητούμενη θερμοκρασία των 37°C, με τη διαδικασία που περιγράφηκε πιο πριν.

### 6.3. Υπολογισμοί για τη διαπερατότητα μεμβράνης $P_{mem}$

Με τον όρο διαπερατότητα μεμβράνης [29] στην ουσία περιγράφουμε την κίνηση των σωματιδίων (μορίων) του φαρμάκου δια μέσου της μεμβράνης του τοιχώματος του εντέρου. Την υπολογίζουμε σε μονάδες απόστασης/χρόνου (π.χ. cm/sec). Ορίζεται ως:

$$P_{mem} = \frac{P \cdot D}{h}, \quad \text{εξίσωση (ε)}$$

όπου P ο συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού (octanol-water partition coefficient)

D ο συντελεστής διάχυσης (diffusion coefficient)

h το πάχος της προς διαπέραση μεμβράνης (πάχος μεμβράνης τοιχώματος λεπτού εντέρου, με τιμή  $h=15\mu\text{m}$  [49])

Ο P των φαρμάκων υπολογίστηκε από τον LogP και βιβλιογραφικές βιβλιοθήκες [1, 2].

Για τον υπολογισμό του D ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία. Ο D ορίζεται από την εξίσωση Stokes-Einstein:

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}, \quad \text{εξίσωση (στ)}$$

στην οποία το k είναι η σταθερά Boltzmann ίση με  $1.38 \times 10^{-23}$  J/K

T η θερμοκρασία (310K)

$6\pi\eta$  ο συντελεστής οπισθέλκουσας f, με r την ακτίνα των σωματιδίων και η το

ιζώδες του υγρού, στη συγκεκριμένη περίπτωση, το ιζώδες του

γαστροεντερικού υγρού, το οποίο θεωρήθηκε ίσο με  $0,00515\text{Pa}\cdot\text{s}$  [29, 30, 31]

Λόγω αδυναμίας εύρεσης της ακτίνας του μορίου καθενός απ' όλα τα ζητούμενα φάρμακα (γιατί αυτή η ακτίνα μας ενδιαφέρει και όχι η ακτίνα π.χ. του χαπιού, εάν το φάρμακο λαμβάνεται υπό

τη μορφή χαπιού, γιατί το μόριο είναι αυτό που περιμένουμε να διαπεράσει τα επιθηλιακά κύτταρα), κάνουμε τις ακόλουθες μετατροπές για να αντικαταστήσουμε την ακτίνα με μια συνάρτηση που να περιέχει χαρακτηριστικά του μορίου για τα οποία βρίσκονται δεδομένα πιο εύκολα και για μεγαλύτερο εύρος φαρμάκων. [21]

Ισχύει για ένα μόριο ( $N=1$ ) ότι:

$$m/MW = N/N_A \Rightarrow$$

$$MW = N_A \rho V = N_A \rho (4/3) \pi r^3, \text{ για σφαιρικά σωματίδια, αφού έγινε αντικατάσταση } V=(4/3)\pi r^3$$

$$\Rightarrow r = \left[ \frac{3MW}{4\pi\rho N_A} \right]^{1/3}, \text{ με MW: μοριακό βάρος}$$

$N_A$ : Αριθμός Avogadro

$\rho$ : πυκνότητα μορίου

Επομένως η Stokes-Einstein ( $\sigma$ ) με αντικατάσταση της ακτίνας σωματιδίου γίνεται:

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta \left[ \frac{3MW}{4\pi\rho N_A} \right]^{1/3}}, \text{ εξίσωση (ζ)}$$

Η μορφή αυτή της Stokes-Einstein, η οποία προϋποθέτει θεώρηση όλων των σωματιδίων (μορίων) των διαφόρων φαρμάκων σφαιρικών (και όχι άλλων φαρμάκων σφαιρικών, άλλων κυλινδρικών κλπ, όπως είναι στην πραγματικότητα), μας δίνει τη δυνατότητα να υπολογίσουμε το  $D$ , μέσω της εύρεσης των τιμών του μοριακού βάρους ( $MW$ ) και της πυκνότητας ( $\rho$ ) σωματιδίου και τη χρήση του αριθμού Avogadro ( $N_A = 6.023 \times 10^{23}$ ). Για την εύρεση  $MW$  και  $\rho$  κάθε φαρμάκου χρησιμοποιήθηκε η on-line βιβλιοθήκη [www.ChemSpider.com](http://www.ChemSpider.com) [4].

Έχοντας λοιπόν βρει για όλο το δυνατό πλήθος φαρμάκων τα  $P$  και  $D$  και με τη χρήση του  $h=15\mu\text{m}$ , όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπολογίζεται η διαπερατότητα όλων αυτών από την αρχική εξίσωση ( $\epsilon$ ) ορισμού της διαπερατότητας.

## 7. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Συγκεντρώνοντας λοιπόν όλες τις τιμές διαλυτότητας και διαπερατότητας των φαρμάκων καταλήγουμε στον πίνακα 1 που ακολουθεί. Η κλάση στην οποία ανήκει το κάθε φάρμακο έχει υποδειχθεί από την διαδικασία που περιγράφηκε στην αρχή της παραγράφου 6.1. Φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν, με βάση τις πηγές [40] και [48].

Πίνακας 1: Υπολογισμένες διαλυτότητες και διαπερατότητες φαρμάκων και υπόδειξη κλάσης καθενός με βάση το BCS.

A/A	Φάρμακο	Διαλυτότητα (mg/L)	Συντελεστής διάχυσης $\times 10^{-6}$ (cm <sup>2</sup> /s)	Διαπερατότητα (cm/s)	Κλάση με βάση το BCS [03] και το QBCS [48]
1	Captopril	3083.61	1.0816	0.0016	1 και 3
2	Diltiazem	9.70	0.8693	0.37	1 από [03] 1 <-> 2 από [48]
3	Doxepin	21.65	0.9539	1.2	1
4	Ephedrine	23693.98	1.1371	0.01	1
5	Ethinyl estradiol	68.41	0.9591	3.7	1
6	Fluoxetine	25.39	0.8981	6.7	1
7	Ketorolac	266.24	1.2279	0.1	1
8	Ketoprofen	44.90	1.0061	0.88	1 από [03] 2 από [48]
9	Levofloxacin	178005.35	0.9602	0.081	1
10	Lidocaine	774.76	0.9818	0.18	1
11	Metoprolol	1230.24	0.9417	0.048	1
12	Valproic acid	411.97	1.1130	0.42	1
13	Carbamazepine	12.94	1.0531	0.2	2
14	Ciprofloxacin	5002.18	0.9841	0.0013	2, 3 και 4
15	Diclofenac	3.98	1.0605	23	2
16	Glipizide	25.73	0.8663	0.047	2
17	Glyburide	0.09	0.8411	28.00	2
18	Ibuprofen	15.34	1.0254	6.40	2
19	Lovastatin	1.96	0.8427	10.00	2
20	Naproxen	76.32	1.0396	1.00	2
21	Raloxifene	0.31	0.8379	890	2
22	Warfarin	33.14	0.9713	0.320	2

23	Cimetidine	2151.04	1.0285	0.0017	3 από [03] 3 -> 4 από [48]
24	Ganciclovir	288488.85	1.1530	0.000017	3
25	Hydrochlorothiazide	702.57	1.0712	0.00061	3 και 4 από [03] 3 από [48]
26	Metformin	262989.50	1.2891	0.00027	3
27	Ranitidine	1283.18	0.9002	0.0011	3
28	Chlorthalidone	697.62	1.0071	0.0048	4
29	Chlorothiazide	712.36	1.1424	0.00044	4
30	Abacavir	279.86	1.0867	0.0091	1
31	Atropine	1030.61	0.9614	0.043	1
32	Buspirone	15.53	0.8858	0.25	1
33	Chloroquine	8.74	0.9088	26.00	1
34	Chlorpheniramine	1425.67	0.9549	1.5	1
35	Desipramine	39.15	0.9471	50	1
36	Diazepam	28.19	0.9853	0.43	1 από [03] 2 <-> 1 από [48]
37	Diphenhydramine	1173.83	0.9534	1.2	1
38	Disopyramide	20.69	0.8768	0.22	1 από [03] 1 <-> 3 από [48]
39	Labetolol	45.58	0.9243	0.76	1
40	Meperidine	2131.30	0.9732	0.34	1
41	Nifedipine	180.07	0.9256	0.098	1
42	Phenobarbital	491.67	1.0472	0.021	1
43	Prednisolone	134.40	0.9227	0.026	1
44	Propranolol	76.48	0.9693	2	1
45	Salicylic acid	851.11	1.3110	0.16	1 από [03] 2 από [48]
46	Carvedilol	0.64	0.8734	9	2
47	Chlorpromazine	6.04	0.9366	160	2
48	Cisapride	2.28	0.8427	1.1	2
49	Flurbiprofen	10.89	1.0421	10	2
50	Indomethacin	2.70	0.9273	12	2 από [03] 2 -> 1 από [48]
51	Lansoprazole	2.98	0.9575	0.051	2
52	Mebendazole	36.26	1.0053	0.45	2
53	Oxaprozin	6.71	0.9602	10	2

<b>54</b>	Phenytoin	116.19	1.0250	0.2	2
<b>55</b>	Piroxicam	14.30	1.0065	0.77	2
<b>56</b>	Spironolactone	20.02	0.8633	0.35	2
<b>57</b>	Tamoxifen	0.29	0.8463	7100	2
<b>58</b>	Terfenadine	0.01	0.7929	6700	2
<b>59</b>	Atropine	1030.61	0.9614	0.043	3
<b>60</b>	Methotrexate	1124.75	0.9006	0.0000085	3 και 4
<b>61</b>	Nadolol	4896.31	0.9400	0.004	3
<b>62</b>	Tetracycline	1497.78	0.9281	0.000031	3
<b>63</b>	Trimethoprim	1138.07	0.9768	0.0053	3
<b>64</b>	Zalcitabine	8931.73	1.1712	0.000039	3

Επόμενο βήμα είναι η κατασκευή του διαγράμματος, στο οποίο κάθε φάρμακο θα απεικονίζεται με τον αριθμό στον οποίο αντιστοιχεί σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα. Επειδή όμως το εύρος των τιμών των διαλυτοτήτων είναι πολύ μεγάλο, είναι αρκετά δύσκολη η απεικόνιση όλων των τιμών σε ένα διάγραμμα. Έτσι, γίνεται η ακόλουθη αλλαγή μεταβλητών, η οποία θα μπορούσε να γίνει και για τις διαπερατότητες, όμως, λόγω ομοιόμορφης διασποράς τους στο επίπεδο διαλυτότητα-διαπερατότητα (κατά το «επίπεδο x-γ»), δεν κρίνεται απαραίτητη.

Σκοπός της μεθόδου αλλαγής μεταβλητών είναι να μετατρέψουμε τη διαλυτότητα έτσι ώστε από το εύρος ( $10^{-2}$ ,  $10^6$ ) mg/L να μεταβούμε σε εύρος (-10, 10). Έτσι ορίζουμε ένα νέο μέγεθος, την  $S'$  η οποία ορίζεται από την εξής εξίσωση:

$$S' = \alpha + \beta \cdot S, \quad \text{εξίσωση (η)}.$$

Για τον υπολογισμό των  $\alpha$  και  $\beta$  κατασκευάζουμε 2 εξισώσεις. Μια με την κατώτερη τιμή των διαλυτοτήτων, η οποία θα αντιστοιχεί σε  $S' = -10$  και μια για την ανώτερη τιμή των διαλυτοτήτων, που θα αντιστοιχεί σε  $S' = 10$ .

Η παραπάνω πρόταση αποτελεί τη θεωρητική βάση της διαδικασίας που ακολουθήθηκε. Στην πραγματικότητα, ακραίες τιμές (πολύ υψηλές και πολύ χαμηλές) αφέθηκαν έξω από τη διαδικασία που περιγράφεται, καθώς είναι κατανοητό πως όσο μεγαλύτερο είναι το εύρος των τιμών που πρόκειται να αλλάξουν και να «χωρέσουν» στο διάστημα (-10, 10), τόσο μικρότερη είναι η ευκρίνεια και οι αποστάσεις στις κοντινές τιμές. Με άλλα λόγια, αποφεύγεται η συμμετοχή των πολύ ακραίων τιμών στη διαδικασία για να ενισχυθεί η ευκρίνεια στις αποστάσεις των συμπεριλαμβανομένων τελικά τιμών. Επομένως τα  $S_{\max}$  και  $S_{\min}$  δε συμπίπτουν με τις μέγιστες και ελάχιστες τιμές του πίνακα 1, αλλά με κάποιες λίγο πιο «ουδέτερες» και κρίσιμες, όπως αυτές επιλέχθηκαν ύστερα από δοκιμές.

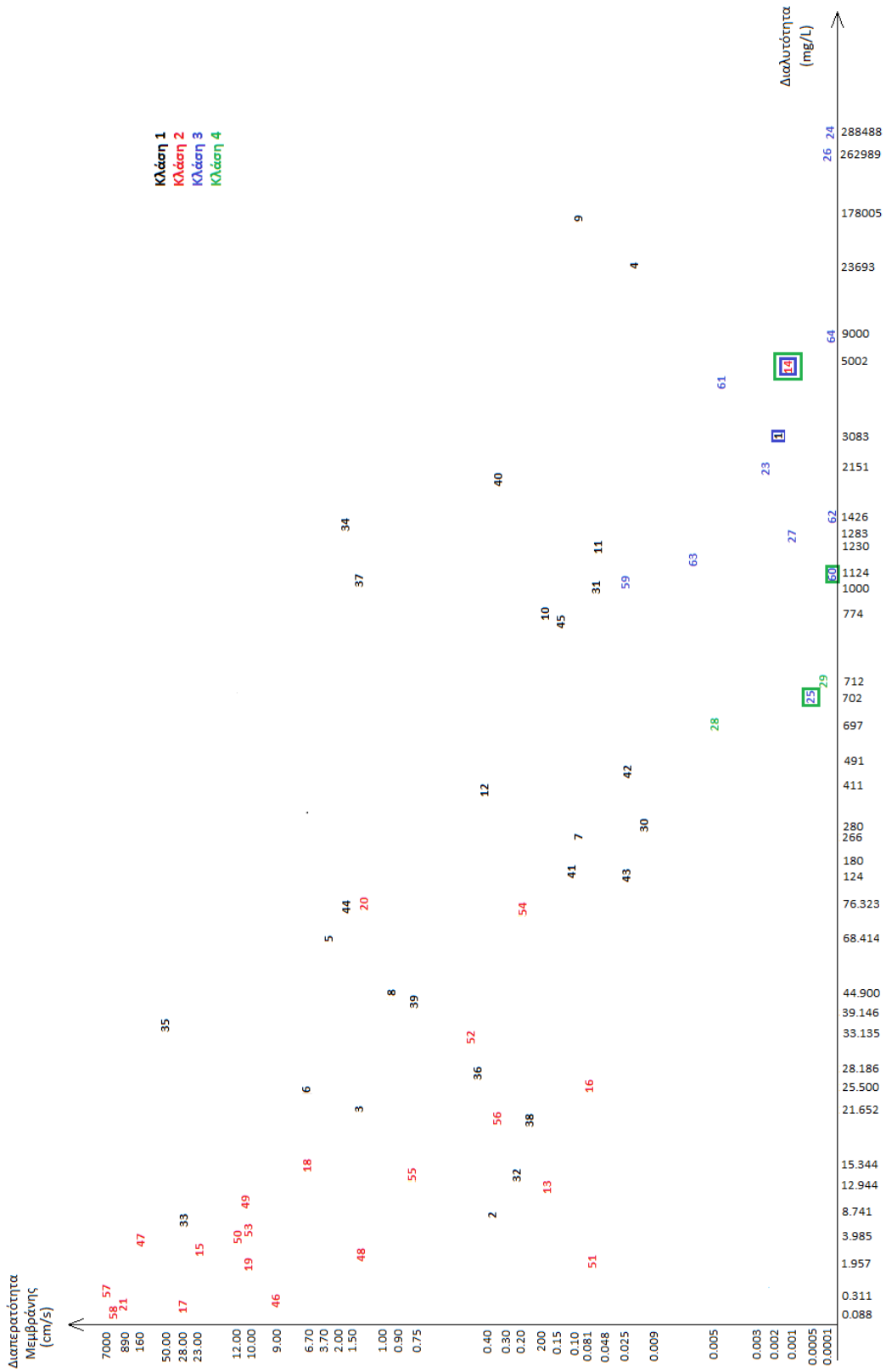
$$\begin{cases} -10 = \alpha + \beta \cdot S_{\min} \\ +10 = \alpha + \beta \cdot S_{\max} \end{cases}$$



Από την επίλυση του γραμμικού αυτού συστήματος (2x2) προκύπτουν οι τιμές  $\alpha = -10$  και  $\beta = 0,017$ , για  $S_{\min} = 0,1\text{mg/L}$  και  $S_{\max} = 1173\text{mg/L}$ .

Με τα νέα λοιπόν δεδομένα, κατασκευάζεται πρόχειρα ο πίνακας (διαλυτότητας)-διαπερατότητας και στη συνέχεια, επαναφέροντας τις αρχικές τιμές των διαλυτοτήτων και συμπληρώνοντας τον πίνακα με τις λιγότερο καθοριστικές και με τις ακραίες τιμές που δε χρησιμοποιήθηκαν στην παραπάνω διαδικασία, καταλήγουμε στο τελικό διάγραμμα 1 που παρατίθεται.

Αδαμίουπουλος Βασίλης



Διάγραμμα 12: Διάγραμμα διαλυτότητας – διαπερατότητας.

Επόμενο βήμα είναι να χαραχθούν στο διάγραμμα αυτό και τα όρια μεταξύ των 4 κλάσεων, τα οποία επιλέχθηκαν με βάση τις τιμές που προέκυψαν από την υπολογιστική διαδικασία και τις υποδείξεις που προκύπτουν από τα 2 προαναφερθέντα άρθρα της βιβλιογραφίας των Wu και Benet [40] και των Rinaki, Valsami και Macheras [48], καθώς και άρθρα [54] που υποδεικνύουν ότι το metoprolol (αριθμός 11 στον πίνακα 1) είναι το φάρμακο του οποίου η διαπερατότητα θεωρείται η ελάχιστη εκ των υψηλών διαπερατοτήτων.

## 7.1 Όρια διαπερατότητας

Καταλήγουμε στο ότι όσα φάρμακα έχουν τιμή διαπερατότητας μεγαλύτερη από αυτή του metoprolol και επομένως βρίσκονται πάνω από αυτό στο διάγραμμα, είναι μόνο φάρμακα υψηλής διαλυτότητας. Ορίζεται λοιπόν ως κατώτερο όριο υψηλής διαπερατότητας η διαπερατότητα μεμβράνης του 11. metoprolol, ίση με 0.048cm/s.

Παρατηρώντας το διάγραμμα, μπορεί να οριστεί όριο για τον ορισμό της μεταβατικής περιοχής “grey area”, στην οποία υπάρχουν φάρμακα και υψηλής και χαμηλής διαλυτότητας. Το όριο αυτό καθορίζεται από το 30. abacavir με τιμή διαπερατότητας ίση με 0.0091cm/s και από αυτή την τιμή και κάτω υπάρχουν φάρμακα μόνο χαμηλής διαπερατότητας.

Έτσι, καταλήγουμε στα εξής όρια διαπερατότητας μεμβράνης:

- $P_{mem} < 0.0091\text{cm/s}$  -> χαμηλή διαπερατότητα μεμβράνης
- $P_{mem} > 0.048\text{cm/s}$  -> υψηλή διαπερατότητα μεμβράνης
- $0.0091\text{cm/s} < P_{mem} < 0.048\text{cm/s}$  -> το φάρμακο ανήκει στην “grey area” της διαπερατότητας μεμβράνης

## 7.2 Όρια διαλυτότητας

Εδώ, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 2, εμφανίζεται ένα «σκαλοπάτι» μεταβαίνοντας από την “grey area” της διαλυτότητας των φαρμάκων με υψηλή διαπερατότητα στην αντίστοιχη των φαρμάκων με χαμηλή διαπερατότητα.

### Όρια διαλυτότητας για φάρμακα υψηλής διαπερατότητας

Ως όριο χαμηλής διαλυτότητας ορίζεται το 33. chloroquine με τιμή διαλυτότητας ίση με 8.74mg/L και όσα φάρμακα έχουν διαλυτότητα μικρότερη από αυτή την τιμή είναι μόνο φάρμακα χαμηλής διαλυτότητας (και φυσικά υψηλής διαπερατότητας, όπως προϋποθέτει η παραγραφος στην οποία βρισκόμαστε).

Τη “grey area” ολοκληρώνει το 36. diazepam, με τιμή διαλυτότητας ίση με 28.19mg/L και όσα από τα φάρμακα υψηλής διαπερατότητας έχουν τιμή διαλυτότητας μεγαλύτερη από αυτή, είναι φάρμακα υψηλής διαλυτότητας. Παρατηρείται όμως, σε αυτό το σημείο, πως υπάρχουν και κάποια φάρμακα (20: Naproxen, 22: Warfarin, 52: Mebendazole, 54: Phenytoin) τα οποία δεν θα έπρεπε να βρίσκονται σε αυτό το τμήμα του διαγράμματος, αλλά σε αυτό με τη χαμηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα,

σύμφωνα πάντα με τη βιβλιογραφία [40] και [48] που χρησιμοποιήθηκε. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο ότι το δεξί όριο της “grey area” αυτής ίσως και να μην είναι απόλυτα σωστό, καθώς παρατηρήθηκε αδυναμία στον υπολογισμό των ζητούμενων τιμών των κρίσιμων γι’ αυτή την περιοχή φαρμάκων, λόγω έλλειψης δεδομένων αυτών. Ως κρίσιμα, χαρακτηρίζονται τα φάρμακα τα οποία βρίσκονται κοντά στην τιμή-όριο υψηλής διαλυτότητας της πηγής που χρησιμοποιήθηκε, των Rinaki, Valsami και Macheras [48], κάτι που κατά πάσα πιθανότητα οδηγεί στο να μην μπορούμε να αποφανθούμε με περισσότερη σιγουριά, όπως σε όλες τις άλλες περιπτώσεις που προηγήθηκαν και αυτές τις οποίες ακολουθούν, περί του ορισμού της όσο το δυνατόν καλύτερης τιμής-ορίου της υψηλής διαλυτότητας για φάρμακα με υψηλή διαπερατότητα μεμβράνης.

Έτσι καταλήγουμε τσα εξής όρια διαλυτότητας για τα φάρμακα υψηλής διαπερατότητας μεμβράνης:

- $S < 8.74\text{mg/L}$  -> χαμηλή διαλυτότητα
- $S > 28.19\text{mg/L}$  -> υψηλή διαλυτότητα
- $8.74\text{mg/L} < S < 28.19\text{mg/L}$  -> το υψηλής διαπερατότητας φάρμακο ανήκει στην “grey area” της διαλυτότητας

Όρια διαλυτότητας για φάρμακα χαμηλής διαπερατότητας

Ως όριο χαμηλής διαλυτότητας ορίζεται το 60. methotrexate με τιμή διαλυτότητας ίση με  $1124.75\text{mg/L}$ , το οποίο, σύμφωνα με τους Wu και Benet [40] ανήκει και στα φάρμακα με χαμηλή διαλυτότητα και στα φάρμακα με υψηλή, επομένως επιλέγεται ως το μεταβατικό σημείο.

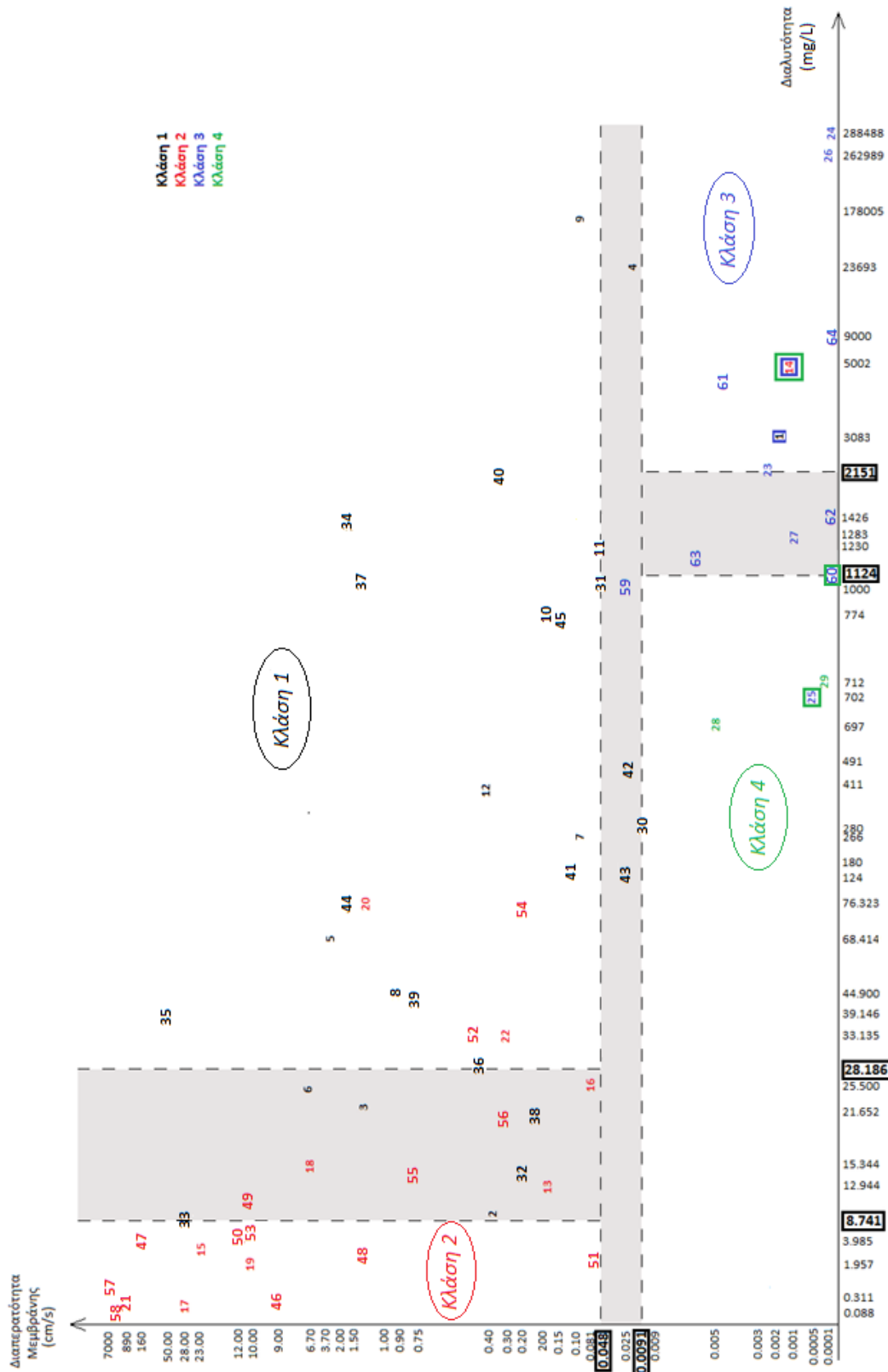
Σαν όριο υψηλής διαλυτότητας, το οποίο και ολοκληρώνει τη “grey area” της διαλυτότητας των φαρμάκων με χαμηλή διαπερατότητα, επιλέγεται, με βάση τους Rinaki, Balsami και Macheras [48] η 23. cimetidine με τιμή διαλυτότητας ίση με  $2151.04\text{mg/L}$ .

Έτσι καταλήγουμε στα εξής όρια διαλυτότητας για τα φάρμακα χαμηλής διαπερατότητας μεμβράνης:

- $S < 1124.75\text{mg/L}$  -> χαμηλή διαλυτότητα
- $S > 2151.04\text{mg/L}$  -> υψηλή διαλυτότητα
- $1124.75\text{mg/L} < S < 2151.04\text{mg/L}$  -> το χαμηλής διαπερατότητας φάρμακο ανήκει στην “grey area” της διαλυτότητας

### 7.3. Συγκεντρωτικά

Συγκεντρώνοντας τα παραπάνω αποτελέσματα περί ορίων μεταξύ υψηλής/χαμηλής διαλυτότητας/διαπερατότητας, καταλήγουμε στο διάγραμμα 2 που ακολουθεί, στο οποίο παρουσιάζονται οι 4 κλασσικές κλάσεις του BCS, με μόνη διαφορά το «σκαλοπάτι» που αναφέρθηκε πως εμφανίζεται στην “grey area” της διαλυτότητας καθώς μεταβαίνουμε από τα φάρμακα υψηλής διαπερατότητας (κλάσεις 1 και 2 του BCS) στα φάρμακα χαμηλής διαπερατότητας (κλάσεις 3 και 4 του BCS). Επίσης, στο διάγραμμα αυτό σημειώνονται και τα όρια των κλάσεων και οι μεταβατικές μεριοχές “grey areas” μεταξύ αυτών, τα οποία επιλέχθηκαν με τη διαδικασία που περιγράφηκε παραπάνω.



Διάγραμμα 2: Διάγραμμα διαλυτότητας - διαπερατότητας μεμβράνης με κλάσεις BCS και όρια αυτών.

Στον πίνακα 2 που ακολουθεί συνοψίζονται τα αποτελέσματα για τις κλάσεις και τα όρια τους:

Πίνακας 2: Σύνοψη αποτελεσμάτων.

Υψηλή Διαπερατότητα Μεμβράνης	<p><b>Κλάση 2</b></p> <p><math>S &lt; 8.74\text{mg/L}</math></p> <p><math>P_{\text{mem}} &gt; 0.048\text{cm/s}</math></p>	<p><b>Κλάση 1</b></p> <p><math>S &gt; 28.19\text{mg/L}</math></p> <p><math>P_{\text{mem}} &gt; 0.048\text{cm/s}</math></p>
Χαμηλή Διαπερατότητα Μεμβράνης	<p><b>Κλάση 4</b></p> <p><math>S &lt; 1124\text{mg/L}</math></p> <p><math>P_{\text{mem}} &lt; 0.0091\text{cm/s}</math></p>	<p><b>Κλάση 3</b></p> <p><math>S &gt; 2151\text{mg/L}</math></p> <p><math>P_{\text{mem}} &lt; 0.0091\text{cm/s}</math></p>
	Χαμηλή Διαλυτότητα	Υψηλή Διαλυτότητα

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 8.1. Βασική ιδέα του BCS (Βασικό concept)

Η in-vivo συμπεριφορά των φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα εξαρτάται άμεσα από τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα ιστών [44].

Ο ρυθμός απελευθέρωσης ή η διαλυτότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας δεν θα είναι η επικρατέστερη παράμετρος, εάν η απορρόφηση του φαρμάκου περιορίζεται από το ρυθμό διάπερασης του φαρμάκου και σε τέτοιες περιπτώσεις η μελέτη in-vitro διάλυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την απόδειξη της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας του φαρμακευτικού προϊόντος μέσω συσχέτισης in vitro – in vivo.

Απ' την άλλη μεριά, εάν η απορρόφηση του φαρμάκου περιορίζεται από το ρυθμό διάλυσης, αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο στο GI υγρό περνά ελεύθερα μέσα από τις βιο-μεμβράνες με ρυθμό μεγαλύτερο από αυτόν της διάλυσης του ή αυτόν της απελευθέρωσης του από τη ληφθείσα δόση. Μια ειδικά σχεδιασμένη in-vivo μελέτη απαιτείται σε αυτή την περίπτωση για την πρόσβαση στο ρυθμό της απορρόφησης και στη βιοδιαθεσιμότητα του και στην απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας του.

Ένα τέτοιο φάρμακο είναι υποψήφιο για ελεγχόμενη αποδέσμευση, δεδομένου ότι πληροί τις προϋποθέσεις, από φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική σκοπιά, για ανάπτυξη της ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Επίσης, εάν ένα φάρμακο έχει χαμηλή διαλυτότητα και μικρό ρυθμό διάλυσης, η αποδέσμευση, αυτομάτως, θα περιοριστεί και η απορρόφηση θα καθορίζεται πλέον από το ρυθμό της γαστρικής κένωσης. Επομένως, η μορφή δόσης πρέπει να είναι ικανή να συγκρατήσει την απορρόφηση για επαρκή χρόνο. Σε αυτή την περίπτωση ένα υδροδυναμικά κυμαινόμενο σύστημα ή μια βλεννοσυγκολλητική μορφή δοσολογίας θα εξυπηρετούσαν αυτό το σκοπό.

Επομένως, πράγματι, το BCS μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν εργαλείο καθοδήγησης για την ανάπτυξη νέων και ποικίλων τεχνολογιών για το σχεδιασμό φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα.

### 8.2. Τι επιτεύχθηκε;

Αυτό που προσφέρει η παρούσα μελέτη είναι μια ολοκλήρωση, τρώπω τινά και αν επιτρέπεται να ειπωθεί αυτό, του κλασσικού πίνακα του BCS (βλ. *Εικόνα 1*), ο οποίος παρουσιάζεται στο άρθρο των Wu και Benet "Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system" [40] και στον οποίο ταξινομείται ένα πλήθος φαρμάκων με βάση τη

διαλυτότητα και τη διαπερατότητα τους. Αυτό λοιπόν που γίνεται είναι η οριοθέτηση των εννοιών «υψηλή» και «χαμηλή» διαλυτότητα ή διαπερατότητα, καθώς πολλές φορές μέσα στο άρθρο και σε όλα τα σχετικά άρθρα, μελέτες και δημοσιεύσεις οι έννοιες «χαμηλή» και «υψηλή» χρησιμοποιούνται για τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα, χωρίς όμως να αναφέρεται κάπου ξεκάθαρα ποιο είναι τελικά το όριο μεταξύ υψηλής και χαμηλής διαπερατότητας ή διαλυτότητας. Εδώ λοιπόν έρχεται η παρούσα μελέτη να παρουσιάσει τα αποτελέσματα της σχετικά με τα όρια αυτά. Όπως είναι λογικό, μιας και τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν είναι πειραματικά και αφορούν στις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στο ανθρώπινο σώμα, ήταν δύσκολο να εξαχθούν καθολικές τιμές οι οποίες θα αποτελούσαν τη διαχωριστική γραμμή μεταξύ των εννοιών «υψηλή» και «χαμηλή». Έτσι, αρκεστήκαμε στην εξαγωγή μεταβατικών – ενδιάμεσων περιοχών (grey areas) οι οποίες διαχωρίζουν τις έννοιες «υψηλή» και «χαμηλή».

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί πως έχουν γίνει πολλές σχετικές μελέτες για τον καθορισμό των ορίων αυτών, οι οποίες όμως έχουν ασχοληθεί με παρόμοια μεγέθη και τα όρια αυτών και όχι αποκλειστικά με τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα των φαρμάκων (βλ. Eleni Rinaki, Georgia Valsami, Panos Macheras "Quantitative Biopharmaceutics Classification System: The Central Role of Dose/Solubility Ratio" [48]).

#### **8.4. Ανακεφαλαίωση κλάσεων BCS**

Ανακεφαλαιώνοντας λοιπόν, τα φάρμακα των τεσσάρων κλάσεων του BCS έχουν τα εξής χαρακτηριστικά [44].

##### Φάρμακα κλάσης 1:

Έχουν υψηλό αριθμό απορρόφησης  $A_n$  και υψηλό αριθμό διάλυσης  $D_n$ . Το περιοριστικό βήμα είναι η απορρόφηση του φαρμάκου και αν αυτή γίνεται πολύ γρήγορα, ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης γίνεται η περιοριστική παράμετρος.

##### Φάρμακα κλάσης 2:

Έχουν υψηλό αριθμό απορρόφησης  $A_n$  και χαμηλό αριθμό διάλυσης  $D_n$ . Το περιοριστικό βήμα για την απορρόφηση είναι η in-vivo διάλυση του φαρμάκου, εκτός και αν είναι πολύ μεγάλος ο αριθμός δόσης  $D_o$ . Η απορρόφηση των φαρμάκων της κλάσης 2 είναι συνήθως αργότερη από την αντίστοιχη των φαρμάκων κλάσης 1 και πραγματοποιείται σε μεγαλύτερη χρονική περίοδο.

##### Φάρμακα κλάσης 3:

Εδώ το περιοριστικό βήμα για την απορρόφηση είναι η διαπερατότητα. Τα φάρμακα της κλάσης 3 ποικίλουν στο ρυθμό και στην έκταση της απορρόφησης. Με δεδομένη την ταχεία διάλυση, η



ποικιλία αυτή οφείλεται περισσότερο στην αλλαγή της φυσιολογίας και στη διαπερατότητα μεμβράνης παρά σε παράγοντες μορφής της δόσης.

#### Φάρμακα κλάσης 4:

Αντιμετωπίζουν πολλά προβλήματα ώστε να μπορέσει να θεωρηθεί επιτυχής η χορήγησή τους. Παραδείγματα φαρμάκων που ανήκουν στην κλάση αυτή αποτελούν εξαιρέσεις κανόνων και σπάνια παράγονται και κυκλοφορούν στην αγορά.

### **8.5. Επέκταση του BCS κατά 2 κλάσεις**

Το 2003 οι Bergstrom et al. [47] επινόησαν ένα τροποποιημένο BCS, στο οποίο ταξινομούσαν τα φάρμακα σε 6 κλάσεις, με βάση βέβαια και πάλι τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα. Για τη διαλυτότητα υπήρχε η επιλογή «υψηλή» και «χαμηλή», όπως και στο κλασικό BCS, ενώ για τη διαπερατότητα οι επιλογές αντί για 2, «υψηλή» και «χαμηλή», ήταν 3 : «υψηλή», «ενδιάμεση» και «χαμηλή». Η νέα ταξινόμηση αυτή αναπτύχθηκε με βάση τους υπολογισμένους περιγραφείς επιφάνειας σε συνδυασμό με τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα του κλασικού BCS.

Επιφάνειες σχετικές με το μη πολικό κομμάτι του μορίου οδήγησαν σε καλές προβλέψεις της διαπερατότητας [44]. Συμπεραίνουμε πως αυτά τα μοντέλα θα μπορούσαν να φανούν χρήσιμα για την υπόδειξη λαμβάνοντας υπόψη τα προφίλ απορρόφησης της ένωσης κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της ανακάλυψης φαρμάκων, ώστε να μπορέσουν να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις για τη βελτιστοποίηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων.

### **8.6. Εφαρμογές BCS σε Εφαρμογή Νέων Φαρμάκων (New Drug Application - NDA) και σε Εφαρμογή Συντετμημένων Νέων Φαρμάκων (Abbreviated New Drug Application – ANDA\*)**

\*ANDA: Αίτηση για αμερικάνικη γενική έγκριση φαρμάκων που είναι ήδη εγκεκριμένα ή για φαρμακευτικές αγωγές που ήδη έχουν άδεια.

Οι αρχές του BCS μπορούν να εφαρμοστούν σε εγκρίσεις NDA και ANDA [44] καθώς και στην αύξηση της κλίμακας και στην εκ των υστέρων έγκριση αλλαγών στην κατασκευή φαρμάκων. Ένας waiver μελετών in-vivo βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας βασισμένες στην ταξινόμηση BCS μπορεί να σώσει από τις φαρμακοβιομηχανίες ένα σημαντικό ποσοστό του χρόνου ανάπτυξης και να ελαττώσει σημαντικά το κόστος (βλ. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/cder/ucm128219.htm>).

## 8.7. Εφαρμογές BCS στη βελτιστοποίηση μιας νέας μοριακής δομής (NME)

Το BCS παρέχει τη φαρμακοκινητική ιδέα νέας χημικής οντότητας [44, 45, 46] η οποία έχει ήδη συνθεθεί ή αναγνωριστεί και έχει θεραπευτική αξία, αλλά είναι ακόμα υπό έρευνα για την ανάπτυξη σχηματισμού και τελική αποδοχή. Το BCS παρέχει στον σύνθετο χημικό μια ευκαιρία να επέμβει στη χημική δομή της χημικής οντότητας ώστε να βελτιστοποιήσει τις φυσικοχημικές ιδιότητες του κυρίαρχου μορίου για την επιθυμητή παράδοση και στοχοθέτηση.

## 8.8. Εφαρμογές BCS στη φαρμακολογική διαλογή

Οι ομάδες που ασχολούνται με την ανακάλυψη και χορήγηση των φαρμάκων χρησιμοποιούν μελέτες για την Ανθρώπινη Απορρόφηση του Φαρμάκου (HDA - Human Drug Absorption) για την κατανόηση των βιοφαρμακευτικών ιδιοτήτων των υποψήφιων φαρμάκων [44]. Η HDA παρέχει σημαντική καθοδήγηση σε ένα επιστήμονα φαρμακευτικού σχεδιασμού για:

- Την επιλογή της διαδρομής του πειραματισμού.
- Την κλινική ανάπτυξη.
- Βελτίωση του βιοσυγκολλητικού συστήματος εάν το φάρμακο απορροφάται από την επιλεκτική περιοχή του εντέρου.

Σε αυτό το κομμάτι της έρευνας χρησιμοποιείται πολύ και ο «κανόνας των 5» όπως διατυπώθηκε από τους Lipinski et al. το 1997 (βλ. 3.3. Νέες Μοριακές Δομές), ο οποίος υποδεικνύει πότε είναι πιο αναμενόμενες οι χαμηλές διαπερατότητες και απορροφήσεις, ανάλογα με κάποια χαρακτηριστικά του μορίου του φαρμάκου (H-δεσμοί δότες και H-δεσμοί δέκτες, μοριακό βάρος και ο LogP). Σημειώνεται πως εξαίρεση του κανόνα αποτελούν οι ενώσεις που είναι υποστρώματα των βιολογικών μεταφορέων.

## 8.9. Βελτιώσεις του BCS

Ο Urban Fagerholm στο άρθρο του «Evaluation and suggested improvements of the Biopharmaceutics Classification System (BCS)» του 2006 [11] επιδεικνύει κάποιους περιορισμούς με το BCS (όπως η διάλυση, η παραμέληση του χρόνου ημιζωής  $t_{1/2}$ , η κακή in-vivo πρόβλεψη και η περιορισμένη χρήση) και υποδεικνύει τρόπους με τους οποίους το σύστημα μπορεί να ρυθμιστεί ώστε να φτάσει σε καλύτερη ισορροπία, να αυξηθεί η χρήση του και να αυξηθούν οι διαθέσιμοι biowaivers. Προτείνεται ο καλύτερος καθορισμός των σχέσεων in vivo – in vitro και η χρήση εγκεκριμένων τιμών  $P_{eff}$  και μεθόδων διάλυσης. Ταυτόχρονα, προτείνονται και μεγάλες αλλαγές, όπως η μείωση από τις 4 στις 2 μόλις κλάσεις, που θα ορίζονται ως εξής, λαμβάνοντας αυτή τη φορά υπόψη το χρόνο ημιζωής  $t_{1/2}$ :

- Κλάση 1: Ρυθμός διαπέρασης και απορρόφηση.
- Κλάση 2: Ρυθμός διάλυσης και περιορισμένη απορρόφηση.

Πιο αναλυτικά οι προτεινόμενες βελτιώσεις είναι η αύξηση του ορίου της υψηλής διαλυτότητας/διάλυσης σε ποσοστό >40% σε χρόνο 30min και σε ποσοστό >95% σε χρόνο 3h, με απαραίτητη τη χρήση πραγματικών ή επικυρωμένων γαστροεντερικών υγρών στα διάφορα πειράματα που πραγματοποιούνται για τη συλλογή δεδομένων. Εναλλακτική θα μπορούσαν να αποτελούν τα όρια υψηλής διάλυσης >40% και >95% σε 15min και 1,5h αντίστοιχα. Όσον αφορά τη διαπερατότητα, προτείνεται τα φάρμακα με  $P_{eff}$  μεγαλύτερη από αυτή του metoprolol να θεωρούνται υψηλής διαπερατότητας, ενώ απαραίτητη κρίνεται η χρήση μοντέλων ή δεδομένων απορροφούμενης δόσης in – vivo.

Αδαμόπουλος Βασίλης

## 9. ΣΧΟΛΙΑ

1. Σύμφωνα με τις οδηγίες από το FDA (μπορεί κανείς να τις βρει όλες στο [www.fda.gov/cder/guidance/](http://www.fda.gov/cder/guidance/)) οι παράμετροι τις οποίες υποδεικνύει για το BCS είναι οι εξής τρεις [58] :

### Δόση

Η δόση που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ρυθμού D/S. Είναι η υψηλότερη συνιστώμενη δόση (σε mg) από τη λίστα του WHO για το συγκεκριμένο φάρμακο. Μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα και ανάλογα με τη συνταγογράφηση κάθε χώρας, οδηγώντας και σε διαφορετικούς ρυθμούς D/S.

### Διαλυτότητα

Χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του ρυθμού D/S. Πρόκειται περί διαλυτότητας σε εύρος pH 1-7,5, στους 37°C (όση θεωρείται και η θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος) και υπολογίζεται σε mg/ml. Υπολογίζοντας λοιπόν το ρυθμό D/S, ο οποίος έχει μονάδες όγκου (συγκεκριμένα έχει μονάδες ml), αποφασίζεται, με βάση το όριο από το FDA των 250ml, εάν το φάρμακο είναι αρκετά διαλυτό ή όχι.

### Διαπερατότητα

Για τον καθορισμό της διαπερατότητας το FDA προτιμά φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ανθρώπους, δεδομένα ανθρώπινης αιμάτωσης, δεδομένα από μοντέλα ζώων in vivo ή in situ ή αποτελέσματα επικυρωμένων καλλιιεργειών μιας στιβάδας (monolayers). Δηλαδή, υπολογιστικές μέθοδοι, όπως μέθοδοι βασισμένες σε πολική επιφάνεια ή σε δεδομένα LogP, δε γίνονται δεκτές από το FDA.

Συμπεραίνουμε λοιπόν, πως πράγματι, είναι πολύ δύσκολη μια διαδικασία υπολογισμού τιμών διαλυτότητας και διαπερατότητας των φαρμάκων και τα προβλήματα που καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε πολλά.

Όσον αφορά τη διαλυτότητα, δεν υπάρχουν έτοιμες τιμές για χρήση σχετική με BCS. Για κάποια φάρμακα υπάρχουν τιμές στους 20° ή στους 25°C, ενώ για άλλα δεν αναφέρεται καν η θερμοκρασία στην οποία έχει υπολογιστεί η αναγραφόμενη τιμή διαλυτότητας, ενώ σε ακόμα λιγότερα αναφέρεται το pH, πληροφορία απαραίτητη ώστε να ξέρουμε εάν βρισκόμαστε μέσα στο όριο των 1-7,5 το οποίο ορίζει το FDA. Επιπλέον δεν αναφέρεται εάν η μέτρηση έχει γίνει σε ρυθμιστικό διάλυμα ή το pH ρυθμίστηκε με οξύ ή βάση και εάν έχει γίνει έλεγχος του πριν και μετά τη μέτρηση της διαλυτότητας.

Όσον αφορά τη διαπερατότητα, κρίνεται πως ο ασφαλέστερος τρόπος ταξινόμησης ενός φαρμάκου για υψηλή ή χαμηλή διαπερατότητα είναι μια μελέτη βιοδιαθεσιμότητας, όταν αυτή είναι >90%. Σε περίπτωση που είναι <90%, απαραίτητη είναι και η θεώρηση της συμβολής των φαινομένων πρώτης δόδου, της αποσύνθεσης στο έντερο και της απορρόφησης περιοριζόμενης από τη διαλυτότητα, καθώς όλα αυτά επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα.

2. Παρατηρώντας τον τελικό *διάγραμμα 2* που εξήχθη, το οποίο συμπεριλαμβάνει και τα όρια υψηλής-χαμηλής διαλυτότητας και διαπερατότητας, είναι εμφανές πως η εξαγωγή των ορίων αυτών δεν είναι καθολική καθώς υπάρχουν και φάρμακα τα οποία παραβαίνουν τον κανόνα και βρίσκονται εκτός ορίων σε περιοχές που δε θα έπρεπε να βρίσκονται.

Αυτό κατ' επέκταση είναι η μετάφραση του προβλήματος που έχει το BCS με τις μεσαίες τιμές διαλυτότητας και διαπερατότητας. Είναι, δηλαδή, δύσκολος ο διαχωρισμός και ο ορισμός των ακριβών τιμών της διαλυτότητας και διαπερατότητας για φάρμακα με ενδιάμεσες (μεσαίες) τιμές, σε τουλάχιστον μια εκ των δύο. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους.

Πρώτα απ' όλα, μια πιθανή αιτία, μπορεί να είναι οι πολύ κοντινές τιμές των μεγεθών σε αυτές τις περιοχές. Παρατηρείται δηλαδή ότι, σε σχέση με τις ακραίες τιμές, είτε πολύ μεγάλες είτε πολύ μικρές, στις οποίες οι αποστάσεις μεταξύ τους είναι πολύ μεγάλες, οι μεσαίες τιμές, στις οποίες αντιστοιχούν πολλά φάρμακα, είναι πολύ πιο ευαίσθητες. Εάν η πειραματική τιμή της διαλυτότητας, λόγου χάριν, ενός φαρμάκου η οποία μετρήθηκε και η οποία χρησιμοποιήθηκε αποκλίνει από την πραγματική ακόμα και για 1mg/mL, μπορεί να «πετάξει» ένα φάρμακο που ανήκει οριακά σε μια κλάση από τη θεωρητικά σωστή του κλάση μέσα στην grey area ή ακόμη και σε μια άλλη κλάση. Ωστόσο, αυτή η κατεύθυνση δεν είναι η ορθότερη για την αναζήτηση σημαντικών λαθών στον υπολογισμό των διαφόρων τιμών που αντλήθηκαν (πειραματική διαλυτότητα, LogP, πυκνότητα κλπ.). Από τη στιγμή που κάποια πράγματα δημοσιεύονται θεωρείται δεδομένο ότι, για παράδειγμα, οι μετρήσεις ήταν υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες και μεθόδους, και το μόνο που μπορεί να αμφισβητηθεί και να ληφθεί υπόψη σαν «ατέλεια» της υπολογιστικής διαδικασίας είναι ο ανθρώπινος παράγοντας ή ανθρώπινο σφάλμα, όπως αλλιώς είναι γνωστός, ο οποίος εισέρχεται σε οποιαδήποτε διαδικασία έχει συμμετάσχει ανθρώπινο χέρι. Το μόνο λοιπόν που μπορεί να γίνει για να ληφθεί υπόψη το σφάλμα αυτό είναι η διασταύρωση των δεδομένων που μας παρέχονται, ώστε να μπορέσουμε να κρίνουμε μια πηγή ως αξιόπιστη ή όχι.

Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η διαλυτότητα που έχει χρησιμοποιηθεί είναι η υδατική διαλυτότητα, θεωρώντας ότι το γαστρικό υγρό ισοδυναμεί με υδατικό διάλυμα. Είναι

λοιπόν πιθανό να υπάρχουν μικρές αποκλίσεις από τις ορθές τιμές της διαλυτότητας ή ακόμα και της διαπερατότητας (καθώς και για αυτήν έχει χρησιμοποιηθεί πρότυπο υδατικού διαλύματος, με εξαίρεση το ιξώδες, για το οποίο χρησιμοποιήθηκε το πραγματικό ιξώδες των γαστρικών υγρών) σε σχέση με αυτές που υπολογίστηκαν. Έτσι, στην αρκετά ευαίσθητη ενδιάμεση περιοχή η οποία απαρτίζεται από φάρμακα με αρκετά κοντινές τιμές, πολύ μικρές πιθανές αποκλίσεις έχουν ως αποτέλεσμα να προκύπτει η εικόνα που έχουμε, με ελάχιστα φάρμακα να είναι θεωρητικά σε λανθασμένες περιοχές-κλάσεις.

Επίσης, παρατηρώντας το πλήθος των φαρμάκων που έχουν ταξινομηθεί στο BCS από το άρθρο-οδηγό των Wu και Benet [40], βλέπουμε ότι, συγκριτικά με το πόσα θα μπορούσαν θεωρητικά να χρησιμοποιηθούν για την παρούσα μελέτη, τελικά καταλήγουμε να καλούμαστε να δουλέψουμε και να εξάγουμε πειστικά και αξιολογικά αποτελέσματα μόνο μέσα από 64 φάρμακα. Στο άρθρο των Wu και Benet, βλέπουμε ότι παρέχεται ένα πλήθος φαρμάκων (πάνω από 100) τα οποία είναι ήδη κατανοημένα στις 4 κλάσεις του BCS και θα ήταν ιδανικό να βρεθούν δεδομένα για όλα αυτά τα φάρμακα και να καταστρωθεί στη συνέχεια το *διάγραμμα 2* που να τα περιέχει όλα αυτά, ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια τα ζητούμενα όρια για χαμηλές-ψηλές διαλυτότητες και διαπερατότητες. Δυστυχώς όμως, όπως έχει αναφερθεί πολλάκις, ήταν αδύνατη η συγκέντρωση όλων αυτών των δεδομένων, καθώς, ακόμα και στην εποχή του διαδικτύου δεν είναι εφικτό να βρεθούν τα πάντα, ή και αν κάποια από αυτά βρίσκονται τελικά, να πεπεισθεί ο ερευνητής ότι αυτό που βλέπει μπροστά του προέρχεται από αξιόπιστη και διασταυρωμένη πηγή. Αυτό λοιπόν, έχει ως αποτέλεσμα να μας παρέχονται πλήρεις πληροφορίες μόνο για 64 φάρμακα, σχεδόν δηλαδή τα μισά από τα θεωρητικά παρεχόμενα. Άμεση συνέπεια είναι ο πίνακας να μην είναι τόσο «πυκνοκατοικημένος» από φάρμακα και να παρατηρείται και δυσκολία διάκρισης των ζητούμενων ορίων. Αυτό συμβαίνει γιατί, όπως είναι λογικό, οι ακραίες περιοχές είναι ακραίες και εκεί τα πράγματα είναι πολύ ξεκάθαρα, έως και αδιάφορα, από ποσοτική σκοπιά. Δηλαδή, αντικείμενο της παρούσης μελέτης είναι το τι γίνεται στις περιοχές με μεσαίες τιμές διαλυτότητας και διαπερατότητας και οι ακραίες τιμές παίζουν μικρό ρόλο στην πληρότητα του παρουσιαζόμενου πίνακα, χωρίς παρ' όλα αυτά να απαξιώνονται. Επομένως, εκεί που έτσι και αλλιώς είναι εμφανής η απουσία επαρκών φαρμάκων, είναι οι κρίσιμες αυτές περιοχές μεσαίων τιμών. Είναι κατανοητό πως τα πράγματα θα ήταν πολύ πιο ξεκάθαρα εάν υπήρχαν δεδομένα για περισσότερα φάρμακα για αυτές τις περιοχές, τα οποία θα συντελούσαν στην καλύτερη απεικόνιση και στον αποφασιστικότερο ορισμό των ορίων υψηλής και χαμηλής διαλυτότητας και διαπερατότητας και τον καθορισμό των γκρι περιοχών (grey areas) του διαγράμματος.

3. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί και πάλι η σημαντική παραδοχή που έγινε, όσον αφορά το σχήμα το μορίων του εκάστοτε φαρμάκου. Έχει αναφερθεί και εξηγηθεί στο κομμάτι των υπολογισμών πως τελικά αποφασίστηκε να θεωρηθούν όλα τα φάρμακα ότι αποτελούνται

από σφαιρικά μόρια, κάτι που έκανε εφικτό τον υπολογισμό της διαπερατότητας του καθενός. Διαφορετικά, εάν δεν είχε γίνει αυτή η παραδοχή, δεν θα ήταν δυνατό να υπολογιστεί ο συντελεστής διάχυσης  $D$ , καθώς είναι αδύνατο να βρεθούν τα σχήματα των μορίων όλων αυτών των φαρμάκων (σφαιρικά, κυλινδρικά κλπ.) και η ακτίνα  $r$  καθενός από αυτά. Έτσι, ακολουθήθηκε η διαδικασία που περιγράφηκε στο κομμάτι 6.3. Υπολογισμοί για τη διαπερατότητα.

Ίσως λοιπόν, σε ένα βαθμό να έχει επηρεάσει και αυτή η παραδοχή την εμφάνιση του διαγράμματος και τις ορισμένες «μη προβλεπόμενες» θέσεις κάποιων φαρμάκων σε αυτό. Αν και, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως και μόνο το γεγονός ότι οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν πηγάζουν από πειραματικά δεδομένα, θα μπορούσε να δικαιολογεί μικρές αποκλίσεις από τα αναμενόμενα.

### 9.1. Περαιτέρω έρευνα

Άμεσα επομένως από τα παραπάνω εξάγεται το συμπέρασμα πως μπορεί να συνεχιστεί η μελέτη σχετικά με το BCS και ειδικά όσον αφορά τον καθορισμό των ορίων υψηλής-χαμηλής διαλυτότητας και διαπερατότητας. Τα βήματα που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια είναι πολύ σημαντικά και θα μπορούσε να ειπωθεί πως η εξέλιξη και η εύρεση νέων δεδομένων στο θέμα αυτό αυξάνονται εκθετικά. Η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας επιτρέπει και θα επιτρέψει όλο και περισσότερο ακριβέστερες και πιο αξιόπιστες μετρήσεις για τα ζητούμενα μεγέθη. Αυτό, σε συνδυασμό με τον υπολογισμό δεδομένων για μεγαλύτερο αριθμό φαρμάκων, μπορούν να οδηγήσουν στην επιβεβαίωση ή ακόμα και στην απόρριψη των παρουσιαζόμενων ορίων μεταξύ των κλάσεων του BCS, με μεγαλύτερη αποφασιστικότητα και με μια πιο ξεκάθαρη εικόνα του διαγράμματος που παρουσιάστηκε. Έτσι, θα παρουσιαστεί η δυνατότητα να δοθεί περισσότερη έμφαση στις ευαίσθητες περιοχές κοντά στις γκρι ζώνες, όπου και απαιτούνται όσο το δυνατόν περισσότερα φάρμακα, ώστε να είναι πιο ξεκάθαρες οι διαχωριστικές περιοχές μεταξύ των κλάσεων.

## 11. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

*Συγκεντρωτικοί πίνακες, όπως προκύπτουν από το excel, με τις τιμές των μεγεθών που χρησιμοποιήθηκαν και υπολογίστηκαν για κάθε φάρμακο, χωρισμένα ανά κλάση.*



Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν/υπολογίστηκαν για τα φάρμακα την κλάσης 1 του BCS.

ΚΛΑΣΗ 1	ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ				ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ				
	Διαλυτότητα (mg/L) στη θερμο. αναφ. [1]	Θερμοκρασία αναφοράς T <sub>ref</sub> (K) [1]	Σημείο τήξης T <sub>m</sub> (K) [1]	Διαλυτότητα (mg/L) στους 37°C	Συντελ. κατανομής οκτ.-νερ. P [1, 2]	Μοριακό Βάρος MW [4]	Πυκνότητα ρ (g/cm <sup>3</sup> ) [4]	Συντελεστής διάχυσης D (cm <sup>2</sup> /s)	Διαπερατότητα μεμβράνης P <sub>mem</sub> (cm/s)
Abacavir	608.3	298	438	279.86	12.589	286.34	1.7	1.09E-06	9.1E-03
Atropine	3944	298	391.5	1030.61	67.608	289.41	1.19	9.61E-07	4.3E-02
Bupirone	21.35	298	475	15.53	426.680	385.57	1.24	8.86E-07	2.5E-01
Captopril	18230	298	379	3083.61	2.188	217.28	1.272	1.08E-06	1.6E-03
Chloroquine	10.62	298	562	8.74	42657.952	319.92	1.111	9.09E-07	2.6E+01
Chlorpheniramine	4529	298	415	1425.67	2398.833	274.82	1.107	9.55E-07	1.5E+00
Desipramine	58.6	298	489	39.15	79432.823	266.42	1.047	9.47E-07	5.0E+01
Diazepam	50	298	405	28.19	680.893	284.74	1.26	9.85E-07	4.3E-01
Diltiazem	12.3	298	504	9.70	630.957	414.52	1.26	8.69E-07	3.7E-01
Diphenhydramine	3060	298	441	1173.83	1862.087	255.36	1.024	9.53E-07	1.2E+00
Disopyramide	44.88	298	388	20.89	380.189	339.53	1.059	8.77E-07	2.2E-01
Doxepin	31.6	298	461	21.85	19498.446	279.41	1.122	9.54E-07	1.2E+01
Ephedrine	71480	298	490	23693.98	13.490	165.23	1.124	1.14E-06	1.0E-02
Ethinyl estradiol	116.4	298	456	68.41	5754.399	296.4	1.21	9.59E-07	3.7E+00
Fluoxetine	38.35	298	453	25.39	11220.185	345.79	1.159	8.98E-07	6.7E+00
Ketorolac	572.3	298	439	266.24	125.893	155.272	1.33	1.23E-06	1.0E-01
Ketoprofen	120.4	298	367	44.90	1318.257	254.28	1.198	1.01E-06	8.8E-01
Labetolol	72.9	298	461	45.58	1230.269	328.41	1.2	9.24E-07	7.6E-01
Levofloxacin	676200	298	488	178005.35	125.893	361.37	1.48	9.60E-07	8.1E-02
Lidocaine	4100	303	341.5	774.76	275.423	234.34	1.028	9.82E-07	1.8E-01
Meperidine	3220	303	543	2131.30	524.807	247.37	1.055	9.73E-07	3.4E-01
Metoprolol	4777	298	393	1230.24	75.858	267.37	1.033	9.42E-07	4.8E-02
Nifedipine	357.5	298	446	180.07	158.489	346.4	1.271	9.26E-07	9.8E-02
Phenobarbital	1110	298	447	491.67	29.512	232.24	1.234	1.05E-06	2.1E-02
Prednisolone	223	298	508	134.40	41.687	360.44	1.31	9.23E-07	2.6E-02

Propranolol	228	298	389	76.48	3019.852	259.38	1.093	9.88E-07	2.0E+00
Salicylic acid	2240	298	431	851.11	181.970	138.12	1.44	1.31E-06	1.6E-01
Valproic acid	2000	293	398	411.97	562.341	144.21	0.92	1.11E-06	4.2E-01

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν/υπολογίστηκαν για τα φάρμακα την κλάσης 2 του BCS.

ΚΛΑΣΗ 2	ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ				ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ				
	Διαλυτότητα (mg/L) στη θερμοκρασία αναφοράς [1]	Θερμοκρασία αναφοράς T <sub>ref</sub> (K) [1]	Σημείο τήξης T <sub>m</sub> (K) [1]	Διαλυτότητα (mg/L) στους 37°C	Συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού P [1, 2]	Μοριακό Βάρος MW [4]	Πυκνότητα ρ (g/cm <sup>3</sup> ) [4]	Συντελεστής διάχυσης D (cm <sup>2</sup> /s)	Διαπερατότητα μεμβράνης P <sub>mem</sub> (cm/s)
Carbamazepine	17.66	298	464	12.04	281.838	252.27	1.363	1.05E-06	2.0E-01
Carvedilol	0.5829	298	387.5	0.64	15488.166	405.48	1.25	8.73E-07	9.0E+00
Chlorpromazine	19.94	298	330	6.04	257039.578	318.86	1.212	9.37E-07	1.6E+02
Cisapride	2.707	298	383	2.28	1965.262	465.945	1.29	8.43E-07	1.1E+00
Ciprofloxacin	11480	298	528	5002.18	1.905	331.34	1.481	9.84E-07	1.3E-03
Diclofenac	4.518	298	557	3.98	32359.366	298.15	1.6341	1.06E-06	2.3E+01
Flurbiprofen	17.7	298	386.5	10.89	14454.398	244.26	1.279	1.04E-06	1.0E+01
Glipizide	37.17	298	481	25.73	81.283	445.53	1.34	8.66E-07	4.7E-02
Glyburide	0.06346	298	443	0.09	50118.723	484	1.38	8.41E-07	2.8E+01
Ibuprofen	41.05	298	349	15.34	9332.543	206.28	1.028	1.03E-06	6.4E+00
Indomethacin	3.114	298	431	2.70	18620.871	357.79	1.32	9.27E-07	1.2E+01
Lansoprazole	3.43	298	453	2.88	79.433	369.36	1.5	9.57E-07	5.1E-02
Lovastatin	2.137	298	447.5	1.96	18197.009	404.54	1.12	8.43E-07	1.0E+01
Mebendazole	50.08	298	561.5	36.26	676.083	285.3	1.388	1.01E-06	4.5E-01
Naproxen	144.9	298	426	76.32	1513.561	230.26	1.197	1.04E-06	1.0E+00
Oxaprozin	8.804	298	431.5	6.71	15488.166	293.34	1.222	9.66E-07	1.0E+01
Phenytoln	178.6	298	559	116.19	295.121	252.27	1.257	1.03E-06	2.0E-01
Piroxicam	19.54	298	472	14.30	1148.154	331.34	1.563	1.01E-06	7.7E-01
Raloxifene	0.2596	298	418	0.31	158489.319	473.58	1.289	8.38E-07	8.9E+01
Spironolactone	28.38	298	474	20.02	602.560	416.57	1.24	8.63E-07	3.5E-01
Tamoxifen	0.1936	298	353	0.29	12589254.118	371.51	1.042	8.46E-07	7.1E+03
Terfenadine	0.003468	298	420	0.01	12589254.118	471.74	1.088	7.93E-07	6.7E+03
Warfarin	54.27	298	434	33.14	501.187	308.33	1.307	9.71E-07	3.2E-01

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν/υπολογίστηκαν για τα φάρμακα την κλάσης 3 του BCS.

ΚΛΑΣΗ 3	ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ				ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ				
	Διαλυτότητα (mg/L) στη θερμοκρασία αναφοράς [1]	Θερμοκρασία αναφοράς T <sub>ref</sub> (K) [1]	Σημείο τήξης T <sub>m</sub> (K) [1]	Διαλυτότητα (mg/L) στους 37°C	Συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού P [1, 2]	Μοριακό βάρος MW [4]	Πυκνότητα ρ (g/cm <sup>3</sup> ) [4]	Συντελεστής διαχύσης D (cm <sup>2</sup> /s)	Διαπερατότητα μεμβράνης P <sub>mem</sub> (cm/s)
Atropine	3944	298	391.5	1030.61	67.608	289.41	1.19	9.61E-07	4.3E-02
Captopril	18230	298	379	3083.61	2.188	217.28	1.272	1.08E-06	1.8E-03
Cimetidine	7426	298	413	2151.04	2.512	252.34	1.27	1.03E-06	1.7E-03
Ciprofloxacin	11480	298	528	5002.18	1.905	331.34	1.461	9.84E-07	1.3E-03
Ganciclovir	1000000	298	523	288488.86	0.022	255.23	1.81	1.15E-06	1.7E-05
Hydrochlorothiazide	1292	298	547	702.57	0.851	297.74	1.693	1.07E-06	6.1E-04
Metformin	1000000	298	497	262989.60	0.316	129.16	1.28	1.29E-06	2.7E-04
Methotrexate	2600	298	468	1124.75	0.014	454.44	1.538	9.01E-07	8.5E-06
Nadolol	22400	298	400	4896.31	6.457	309.45	1.189	9.40E-07	4.0E-03
Ranitidine	25660	298	343	1283.18	1.862	350.87	1.184	9.00E-07	1.1E-03
Tetracycline	3877	298	449	1497.78	0.050	444.43	1.644	9.28E-07	3.1E-05
Trimethoprim	2334	298	512	1138.07	8.128	290.32	1.252	9.77E-07	5.3E-03
Zalcitabine	24170	298	490.5	8931.73	0.050	211.22	1.57	1.17E-06	3.9E-05

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά μεγέθη που χρησιμοποιήθηκαν/υπολογίστηκαν για τα φάρμακα την κλάσης 3 του BCS.

<b>ΚΛΑΣΗ 4</b>	ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ				ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ				
	Διαλυτότητα (mg/L) στη θερμοκρασία αναφοράς [1]	Θερμοκρασία αναφοράς $T_{ref}$ (K) [1]	Σημείο τήξης $T_m$ (K) [1]	Διαλυτότητα (mg/L) στους 37°C	Συντελεστής κατανομής οκτανόλης-νερού P [1, 2]	Μοριακό Βάρος MW [4]	Πυκνότητα ρ (g/cm <sup>3</sup> ) [4]	Συντελεστής διάχυσης D (cm <sup>2</sup> /s)	Διαπερατότητα μεμβράνης P <sub>mem</sub> (cm/s)
Chlorthalidone	1361	298	512	697.62	7.079	338.75	1.601	1.01E-06	4.8E-03
Chlorothiazide	1206	298	623	712.36	0.575	265.73	2.04	1.14E-06	4.4E-04
Ciprofloxacin	11480	298	528	5002.18	1.905	331.34	1.461	9.84E-07	1.3E-03
Hydrochlorothiazide	1292	298	547	702.57	0.851	297.74	1.693	1.07E-06	6.1E-04
Methotrexate	2600	298	468	1124.75	0.014	454.44	1.536	9.01E-07	8.5E-06

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

*Ενδεικτική παρουσίαση υπολογιστικής διαδικασίας και πράξεων που ακολουθήθηκαν για το φάρμακο doxeripin, μέχρι τον υπολογισμό της διαλυτότητας και της διαπερατότητάς του.*

Επιλέγοντας ενδεικτικά το doxeripin, παρουσιάζεται η διαδικασία η οποία ακολουθήθηκε ξεκινώντας από το μηδέν έως τον υπολογισμό και την εξαγωγή της διαλυτότητάς του στους 37°C και της διαπερατότητας μεμβράνης του.

Για τη διαλυτότητα:

Από drugbank.ca [1] βρίσκεται για το doxeripin ότι η υδατική του διαλυτότητα στους 25°C (298K) είναι 31.6mg/L, επομένως έχουμε:

$$S_{(298K)} = 31.6 \text{ mg/L}$$

$$T_{\text{ref}} = 298 \text{ K}$$

Από την πηγή [50] βρίσκεται το σημείο τήξης του doxeripin:

$$T_m = 461 \text{ K}$$

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση (β) από το κομμάτι 6.2. Υπολογισμοί για τη διαλυτότητα, υπολογίζουμε τελικά τη διαλυτότητα του doxeripin στους 37°C (310K):

$$\text{Log}S_{310K} = \text{Log}S_{\text{ref}} \cdot \frac{(T_m - 310K) T_{\text{ref}}}{(T_m - T_{\text{ref}}) 310K} = 1.3355, \text{ δηλαδή } S_{310K} = 21.65 \text{ mg/L}$$

Για τη διαπερατότητα:

Από drugbank.ca [1] βρίσκεται για το doxeripin ότι ο δεκαδικός λογάριθμος του συντελεστή κατανομής οκτανόλης-νερού (octanol-water partition coefficient) είναι:

$$\text{Log}P = 4.29, \text{ επομένως } P = 19498.446$$

Από την on-line βιβλιοθήκη www.ChemSpider.com [4], βρίσκονται το μοριακό βάρος MW και η πυκνότητα ρ του μορίου του doxeripin:

$$\text{MW} = 279.41$$

$$\rho = 1.12 \text{ g/cm}^3$$

τα οποία χρησιμοποιούνται, μαζί με:

$$\text{αριθμός Avogadro } N_A = 6.023 \times 10^{23} \text{ [51]}$$

$$\text{σταθερά Boltzmann } k = 1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K [51]}$$

$$\text{ιξώδες υγρού γαστροεντερικού σωλήνα } \eta = 0,00515 \text{ Pa}\cdot\text{s [29, 30, 31]}$$

$$\text{θερμοκρασία } T = 310 \text{ K}$$

στην εξίσωση (ζ) του κομματιού 6.3. Υπολογισμοί για τη διαπερατότητα μεμβράνης  $P_{mem}$ , από την οποία υπολογίζεται ο συντελεστής διάχυσης  $D$  (diffusion coefficient) του doxeripin:

$$D = \frac{k T}{6\pi\eta \left[ \frac{3MW}{4\rho N_A} \right]^{1/3}} = 0,953 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{sec}$$

Επομένως, μπορούν τώρα οι τιμές των  $P$  και  $D$  να αντικαταστατούν στην εξίσωση (ε), στην οποία το  $h$  είναι το πάχος της προς διαπέραση μεμβράνης (μεμβράνη τοιχώματος λεπτού εντέρου) ισούται με:

$$h = 15 \text{ nm} = 15 \cdot 10^{-4} \text{ cm} \quad [49]$$

$$\text{Άρα: } P_{mem} = \frac{P D}{h}, \text{ δηλαδή } \boxed{P_{mem} = 1,2 \text{ cm/sec}}$$

#### Σχόλια:

- Τονίζεται και πάλι, όπως και στο αντίστοιχο κομμάτι της θεωρίας αλλά και στα σχόλια και συμπεράσματα, πως τα μόρια του doxeripin (όπως και όλων των υπόλοιπων μελετηθέντων φαρμάκων) θεωρήθηκαν σφαιρικά για να μπορέσουν να γίνουν οι μετατροπές που περιγράφονται κατά τη διαδικασία κατασκευής της εξίσωσης (ζ) στο κομμάτι 6.3. Υπολογισμοί για τη διαπερατότητα μεμβράνης  $P_{mem}$ , οι οποίες κάνουν εφικτή και τελέσφορη την προσπάθεια που πραγματοποιείται για τον υπολογισμό της διαπερατότητας μεμβράνης των εν λόγω φαρμάκων.
- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις μονάδες των μεγεθών και των τιμών τους που χρησιμοποιούνται. Η διαλυτότητα εκφράζεται σε mg/L και κατά τη διαδικασία υπολογισμού της, λόγω διαιρέσεων κατά μέλη (βλ. εξίσωση (β)) δεν απαιτείται κάποια μετατροπή στις μονάδες. Όσον αφορά τη διαπερατότητα όμως, χρειάζεται προσοχή ώστε να μπορέσουμε να καταλήξουμε σε ορθό αποτέλεσμα με μονάδες cm/sec, καθώς παρατηρούμε πως εμπλέκονται Joule, Kelvin, Pascal, μm, cm, cm<sup>2</sup>, cm<sup>3</sup>, grams και seconds.



## 10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Για τη συγγραφή της παρούσης μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι πηγές που ακολουθούν, ηλεκτρονικές και μη. Έγινε προσπάθεια αναφοράς τους με τη σειρά που αυτές χρησιμοποιήθηκαν, ωστόσο, οι ανάγκες του θέματος δεν επέτρεψαν να πραγματοποιηθεί κάτι τέτοιο σε καθολικό βαθμό, καθώς πολλές φορές, όπως θα πρόσεξε και ένας αρκετά παρατηρητικός αναγνώστης, είναι επιτακτική ανάγκη να ανατρέξουμε σε πηγές που έχουν ήδη αναφερθεί και χρησιμοποιηθεί σε παλαιότερα σημεία του κειμένου. Επιπλέον, κάθε κομμάτι του κειμένου δεν είναι απαραίτητο, ούτε και επιθυμητό βέβαια, να έχει προκύψει από πληροφορίες που αντλήθηκαν από μια και μόνο πηγή. Εξάλλου, είναι αναγκαίο, για να θεωρηθεί μια οποιαδήποτε πρόταση αξιόπιστη ή πιστευτή, πόσο μάλλον μια επιστημονική πρόταση, να έχουν διασταυρωθεί οι σχετικές πληροφορίες από διάφορες πηγές και να μην αρκείται ο ομιλητής ή ο συγγραφέας της πρότασης αυτής σε μια και μόνο πληροφορία που είδε, άκουσε ή διάβασε, πόσο μάλλον την εποχή του διαδικτύου, στο οποίο πέρα από πολύ χρήσιμα και σωστά πράγματα μπορεί κανείς να παγιδευτεί και να παρασυρθεί από την άποψη που έχει εκφράσει ως σωστή κάποιος αμαθής ή ακόμα και ημιμαθής.

Τέλος, πριν την παράθεση των πηγών αυτών, να αναφερθεί και πάλι, για λόγους τυπικότητας και πληρότητας της σχετικής παραγράφου, πως μέσα σε ολόκληρη την εργασία οι αριθμοί που συναντά ο αναγνώστης αντιστοιχούν στις ακόλουθες αριθμημένες βιβλιογραφικές πηγές, οι οποίες ταιριάζουν απόλυτα και είναι αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για το αντίστοιχο κομμάτι της εργασίας στο οποίο παραβρίσκονται περιεχόμενες σε αγκύλες.

Οι βιβλιογραφικές λοιπόν πηγές περί των οποίων έγινε όλος αυτός ο πρόλογος είναι οι ακόλουθες:

[1]: <http://www.drugbank.ca>

[2]: Virtual Computational Chemistry Laboratory, <http://www.vcclab.org/lab/alogs/start.html>

[3]: Han van de Waterbeemd, Bernard Testa, "Drug Bioavailability: Estimation of Solubility, Permeability, Absorption and Bioavailability", Volume 40, Second Edition

[4]: <http://www.chemspider.com>

[5]: <http://www.medilexicon.com/drugsearch.php?z=true>

[6]: Douglas C. Scott, Jeffrey W. Clymer, "Estimation of Distribution Coefficients from the Partition Coefficient and pKa", *Pharmaceutical Technology*, 2002

[7]: Christopher A. Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W. Dominy, Paul J. Feeney, "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 23, Issues 1–3, 15 January 1997, Pages 3–25

[8]: P. Artursson, J. Karlsson, "Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells",

- [9]: Shawahna R. Rahman NU., "Evaluation of the use of partition coefficients and molecular surface properties as predictors of drug absorption: a provisional biopharmaceutical classification of the list of national essential medicines of Pakistan", *DARU* Vol. 19, No. 2 2011, Pages 83-99
- [10]: Manthena V. Varma, Iain Gardner, Stefanus J. Steyn, Paul Nkansah, Charles J. Rotter, Carrie Whitney-Pickett, Hui Zhang, Li Di, Michael Cram, Katherine S. Fenner, and Ayman F. El-Kattan, "pH-Dependent Solubility and Permeability Criteria for Provisional Biopharmaceutics Classification (BCS and BDDCS) in Early Drug Discovery", *Mol. Pharmaceutics*, 2012, 9 (5), pages 1199–1212
- [11]: Urban Fagerholm, "Evaluation and suggested improvements of the Biopharmaceutics Classification System (BCS)", *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2007, 59: 751–757
- [12]: P. Artursson, S. Neuhoff, P. Matsson, "Passive Permeability and Active Transport Models for the Prediction of Oral Absorption", *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 2007, Vol 5, Pages 259–278
- [13]: H. Lennernäs, "The Biopharmaceutics Classification System", *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 2007, Vol 5, Pages 971–988
- [14]: <http://166.78.14.201/tsrlinc.com/services/bcs/results.cfm>
- [15]: Christel A. S. Bergström, Ulf Norinder, Kristina Luthman, Per Artursson, "Experimental and Computational Screening Models for Prediction of Aqueous Drug Solubility", *Pharmaceutical Research*, February 2002, Volume 19, Issue 2, pp 182-188
- [16]: "Importance, Objectives & Factors Affecting Dissolution Rate, Theories of Dissolution And Official Dissolution Tests (Equipments of Dissolution Study)
- [17]: K. Sandy Pang, "Modeling of intestinal drug absorption: Roles of transporters and metabolic enzymes (for the gillete review series)", *Drug Metabolism and Disposition*, 2003, vol. 31 no. 12, pages 1507-1519
- [18]: "Drug absorption, distribution and elimination pharmacokinetics",  
<http://www.columbia.edu/itc/gsas/g9600/2004/GrazianoReadings/Drugabs.pdf>
- [19]: [http://mips.stanford.edu/courses/pharmacokinetics/Lin\\_comp/MDR/RepDosing0.html](http://mips.stanford.edu/courses/pharmacokinetics/Lin_comp/MDR/RepDosing0.html)
- [20]: <http://sepia.unil.ch/pharmacology/index.php?id=94>
- [21]: "Controlled Release Estimation of the Diffusion Coefficient", From Kydonieus,A., "Treatise on Controlled Drug Delivery"  
[http://users.rowan.edu/~farrell/Courses/Controlled%20Release/Course%20Notes/Diffusion%20Coefficient%20\(2b\).pdf](http://users.rowan.edu/~farrell/Courses/Controlled%20Release/Course%20Notes/Diffusion%20Coefficient%20(2b).pdf)

- [22]: [http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/41559/11095\\_2004\\_Article\\_305415.pdf?sequence=1](http://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/41559/11095_2004_Article_305415.pdf?sequence=1)
- [23]: The Merck Index Online, <https://www.rsc.org/Merck-Index/>
- [24]: “Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997, BP 1
- [25]: J. B. Dressman, D. Fleisher, “Mixing-tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1986, Volume 75, Issue 2, pages 109–116
- [26]: Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 2000, BP
- [27]: Yingqing Ran, Samuel H. Yalkowsky, “Prediction of Drug Solubility by the General Solubility Equation (GSE)”, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001, 41, 354-357
- [28]: Σημειώσεις μαθήματος 7ου εξαμήνου Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π. «Σχεδιασμός Χημικών Προϊόντων», Δ. Χατζηαβραμίδης, Καθηγήτης Ε.Μ.Π.
- [29]: Pernille Barbre Pedersen, Peter Vilmann, Daniel Bar-Shalom, Anette Müllertz, Stefania Baldursdottir, “Characterization of fasted human gastric fluid for relevant rheological parameters and gastric lipase activities”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 85, Issue 3, Part B, November 2013, Pages 958–965
- [30]: MJ Ferrua, RP Singh, “Modeling the Fluid Dynamics in a Human Stomach to Gain Insight of Food Digestion”, *J Food Sci.*, Sep 2010; 75(7): R151–R162.
- [31]: Anita Loof Nielsen, Pernille Barbre Pedersen, Stefania Baldursdottir, Anette Møllertz, “Impact of physiologically relevant viscosity on intrinsic dissolution rate of poorly soluble compounds in simulated gastric media”, Department of Pharmacy, Faculty of Health and Medical Sciences, Bioneer:FARMA, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
- [32]: Yu LX, Lipka E, Crison JR, Amidon GL., “Transport approaches to the biopharmaceutical design of oral drug delivery systems: prediction of intestinal absorption”, *Adv Drug Deliv, Rev.* 1996;19:359–76.
- [33]: Willmann S, Schmitt W, Keldenich J, Dressman JB., “A physiologic model for simulating gastrointestinal flow and drug absorption in rats”, *Pharm Res.* 2003;20:1766–71.
- [34]: Willmann S, et al., “A physiological model for the estimation of the fraction dose absorbed in humans”, *J Med Chem.*, 2004;47:4022–31.

- [35]: Willmann S, Edginton AN, Dressman JB., "Development and validation of a physiology-based model for the prediction of oral absorption in monkeys", *Pharm Res.* 2007;24:1275–82.
- [36]: Parrott N, Lave T., "Prediction of intestinal absorption: comparative assessment of Gastroplus and IDEA", *Eur J.Pharm Sci.* 2002;17:51–61.
- [37]: Kimura T, Higaki K., "Gastrointestinal transit and drug absorption", *Biol Pharm Bull.* 2002;25:149–64.
- [38]: D. Fleisher, C. Li, Y. Zhou, L. H. Pao, and A. Karim, "Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clinical implications", *Clin. Pharmacokinet.* 36:233–254 (1999).
- [39]: J.M.Custodio and L.Z.Benet, unpublished data
- [40]: Wu C-Y, Benet LZ, "Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system", *Pharm Res.* 2005;22:11–23
- [41]: <http://chemistry.niser.ac.in/labhandouts/C141-Exp1.pdf>
- [42]: Cao X, Gibbs ST, Fang L, Miller HA, Landowski CP, Shin H-C, Lennernas H, Zhong Y, Amidon GL, Yu LX, Sun D., "Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model", *Pharm Res.* 2006;23:1675–1686
- [43]: Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu LX, Amidon GL., "A provisional Biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain and Japan", *Mol Pharm.* 2006;3:631–643
- [44]: Vikash Dash, Asha Kesari, "Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program", *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 2011; 5 (1): 28-31
- [45]: Jorgensen W. L. et al, 2002
- [46]: Lobel L. M. et al, 2003
- [47]: Christel A. S. Bergström, Melissa Strafford, Lucia Lazorova, Alex Avdeef, Kristina Luthman, Per Artursson, "Absorption Classification of Oral Drugs Based on Molecular Surface Properties", *J. Med. Chem.*, 2003, 46 (4), pp 558–570
- [48]: Eleni Rinaki, Georgia Valsami, Panos Macheras "Quantitative Biopharmaceutics Classification System: The Central Role of Dose/Solubility Ratio", *Pharmaceutical Research*, Vol. 20, No. 12, December 2003, pages 1917-1925
- [49]: A. Avdeef, *Absorption and Drug Development, Solubility, Permeability and Charge State*, 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley& Sons, Inc., Publication, 2012, p. 698

- [50]: [http://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0CE0QFjAE&url=http%3A%2F%2Flib.njutc.edu.cn%2Fyaodian%2Fep%2FEP501E%2F16\\_monographs%2F17\\_monographs\\_dk%2Fdoxepin\\_hydrochloride%2F1096e.pdf&ei=HpZKU83pMIvo7AakvoDQDA&usg=AFQjCNH4ScAOZDK5AxBUckFzO1Pk1zKA&bvm=bv.64542518,d.ZGU](http://www.google.gr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0CE0QFjAE&url=http%3A%2F%2Flib.njutc.edu.cn%2Fyaodian%2Fep%2FEP501E%2F16_monographs%2F17_monographs_dk%2Fdoxepin_hydrochloride%2F1096e.pdf&ei=HpZKU83pMIvo7AakvoDQDA&usg=AFQjCNH4ScAOZDK5AxBUckFzO1Pk1zKA&bvm=bv.64542518,d.ZGU)
- [51]: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)
- [52]: Εργασία 9<sup>ου</sup> εξαμήνου Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ φοιτήτριας Γεωργαντά Ευγενίας, «Η άποψη του Χημικού Μηχανικού για το Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων και Βιοφαρμάκων, Υπεύθυνος άσκησης: Δημήτρης Χατζηαβραμίδης PhD
- [53]: Huang, Lee, Yu, “Mechanistic Approaches to Predicting Oral Drug Absorption”, The AAPS Journal, Vol.11, No. 2, June 2009, Pages 217-224
- [54]: Amidon, Lennernas, Shah, Crison, “ A theoretical basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability”, Pharm. Res., Vol. 12, No. 3, 1995, Pages 413-420
- [55]: Dahan, Miller, Amidon, “Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional BCS Classification of the World’s Top Oral Drugs”, The AAPS Journal, Vol. 11, No. 4, December 2009, Pages 740-746
- [56]: Dressman, Amidon, Fleisher, “Absorption Potential: Estimating the Fraction Absorbed for Orally Administered Compounds”, Journal of Pharm. Sci., Vol. 74, No. 5, May 1985, Pages 588-589
- [57]: Oh, Curl, Amidon, “Estimating the Fraction Dose Absorbed from Suspensions of poorly soluble compounds in humans: A Mathematical Model”, Pharm Res., Vol. 10, No. 2, 1993, Pages 264-270
- [58]: Benet, Amidon, Barends, Lennernas, Polli, Shah, Stavchansky, Yu, “The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs”, Pharm. Res., Vol. 52, No. 3, March 2008, Pages 483-488
- [59]: Lindenberg, Kopp, Dressman, “Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to BCS”, Eur. Journal of Pharm. And Biopharm., 58 (2004) 265-278
- [60]: Fogler, Gurmen, “Reaction Mechanisms, Pathways, Bioreactions and Bioreactors”, University of Michigan, 2008
- [61]: Aroojalvi, “Determination of Absorption Rate Constant”, 2011