

ANALIZA IZBIRE SOLI ZDRAVILNIH UČINKOVIN V ZDRAVILIH, REGISTRIRANIH V ZDA MED LETI 2007 IN 2016

ANALYSIS OF THE SELECTION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS' SALTS IN MEDICINAL PRODUCTS REGISTERED IN THE USA BETWEEN 2007 AND 2016

AVTOR / AUTHOR:

¹ Mojca Ule, mag. farm.

² Izr. prof. dr. Zdenko Časar, univ. dipl. inž.

¹ Lek d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

² Lek d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana
in Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: zdenko.casar@sandoz.com

POVZETEK

Tvorba soli zdravilnih učinkovin (ZU) omogoča enostavno in učinkovito prirejanje njihovih fizikalno-kemijskih, biofarmacevtskih in procesno-tehnoloških lastnosti. Pri tem je kritičnega pomena izbira ustreznega nasprotnega iona, zato smo raziskali deleže njihove uporabe v sodobnih končnih farmacevtskih izdelkih (v nadaljevanju: zdravila). Izsledki naše analize za obdobje 2007–2016 jasno kažejo, da farmacevtska industrija pogosto uporablja različne nasprotni ione: tako že prej uporabljene kot nove. Deleže je mogoče racionalno pojasniti na podlagi lastnosti posameznih nasprotnih ionov in možnosti tvorbe soli dane ZU. Pokazali smo, da je izbira odvisna tudi od farmacevtske oblike zdravila. Za vse farmacevtske oblike pa velja naslednje: kloridni in natrijev ion ostajata najpogosteje uporabljana nasprotna iona za tvorbo soli ZU.

KLJUČNE BESEDE:

Zdravilna učinkovina, sol, nasprotni ion, delež uporabe, analiza

ABSTRACT

Formulation of "active pharmaceutical ingredients" (API) salts enables simple and efficient modification of their physico-chemical, biopharmaceutical and technological-processability properties. Since counterion selection is of critical importance, we analyzed their frequencies in novel final drug products (hereinafter: drug products). Results of our analysis for years 2007–2016 clearly demonstrate that the pharmaceutical industry has been using a variety of different counterions: those previously used as well as new ones. Frequencies can be rationally explained based on the properties of individual counterions and the ability of salt formation for a given API. We demonstrated that selection also depends on the dosage form. The following can be concluded for all dosage forms: chloride and sodium ions remain most frequently used counterions for formation of API salts.

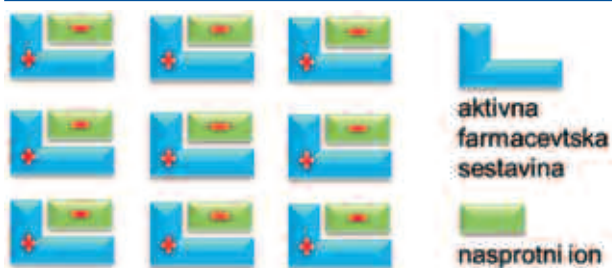
KEY WORDS:

Active pharmaceutical ingredient, salt, counterion, frequency of use, analysis



1 UVOD

Zdravilna učinkovina (ZU) v obliki soli je večkomponentna snov, v kateri sta aktivna farmacevtska sestavina in nasprotni ion med seboj povezana z ionskimi interakcijami (slika 1).



Slika 1: Prikaz gradnikov v strukturi soli.

Figure 1: Illustration of components in the structure of a salt.

S tvorbo soli ZU lahko prirejamo oziroma izboljšamo fizikalno-kemijske lastnosti ZU, predvsem topnost, in tudi lastnosti, ki so bistvene za izdelavo ter shranjevanje zdravila: kemijsko in fizikalno stabilnost, higroskopnost, korozivnost in mehanske lastnosti (1-8). Pri tem je bistvenega pomena izbira ustreznega nasprotnega iona, saj soli iste ZU z različnimi nasprotnimi ioni izkazujejo različne fizikalno-kemijske lastnosti. Farmacevtska industrija zato med razvojem ZU veliko pozornosti nameni tudi raziskavam in izbiri ustreznega nasprotnega iona ZU. Tako lahko na podlagi deležev posameznih nasprotnih ionov v zdravilih pomenljivo sklepamo o njihovi (ne)ustreznosti kot tvorcev soli ZU. Z analizo smo zato želeli raziskati pogostost uporabe posameznih nasprotnih ionov kot načina prirejanja lastnosti ZU, vgrajenih v sodobna zdravila.

2 MATERIALI IN METODE

Analizo smo zasnovali podobno kot Paulekuhn in sodelavci (9), ki so predstavili izsledke analiz deležev uporabe posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli ZU do vključno leta 2006.

Podatke o inovativnih zdravilih, ki so od ameriške Agencije za hrano in zdravila (FDA) prejela dovoljenje za promet z zdravilom (v nadaljevanju: odobrena zdravila), smo pridobili v strokovni reviji *Nature Reviews Drug Discovery* (10-19), v podatkovni bazi *Electronic Orange Book* (20) in na uradni

spletni strani FDA (21). Obdelali smo jih v računalniškem programu *Microsoft Excel*.

V analizo smo vključili ZU, ki so nove kemijske entitete, od leta 2007 do vključno leta 2016 prvič odobrene od FDA, in so kemijsko »dobro definirane« ZU: majhne kemijske entitete z definirano molsko maso, praviloma pod 1000 Da oziroma g/mol, katerih struktura je znana. V analizo smo vključili tudi ZU, ki so enostavni peptidi, pridobljeni s sintezo, katerih molska masa je do 5000 Da oziroma g/mol, saj je njihove lastnosti mogoče prirejati s tvorbo soli. Iz analize smo izključili ZU, ki so peptidni hormoni, proteini, protitelesa in encimi, pridobljeni s tehnologijo rekombinantne DNA, izvlečki rastlin ali živali, ki jih ni mogoče pridobiti (pol)sintezno, ZU v obliki kompleksov, ZU oziroma kemijske entitete, ki so radiodiagnostična sredstva, radioterapevtiki, sredstva za farmakološko obremenitev, kontrastna sredstva, kelirajoča sredstva, površinsko aktivne snovi, protismerni oligonukleotidi, polimerne molekule, ZU, sestavljene iz več komponent, in zdravila, ki vsebujejo kombinacijo več ZU in nobena ZU ni nova. Na podlagi navedenih meril smo v analizo vključili 183 od skupno 292 ZU oziroma zdravil z novo kemijsko entiteto, ki jih je od leta 2007 do vključno leta 2016 odobrila FDA. Seznam ZU, vključenih v analizo za obdobje od leta 2007 do vključno leta 2015, je dostopen na spletu (22), za leto 2016 pa so vključene sledeče ZU: brivaracetam, venetoklaks, pivamanserinjev tartrat, obetiholna kislina, lifitegrast, liksizenatid, krisaborol, rukaparibijev kamsilat.

ZU, vključene v analizo, smo razdelili v tri skupine glede na obliko, v kateri se ZU nahaja vgrajena v zdravilo (ne glede na sposobnost ionizacije molekule ZU):

- Skupina I: ZU, ki so v zdravila vgrajene v obliki soli s kislino,
- Skupina II: ZU, ki so v zdravila vgrajene v obliki soli z bazo,
- Skupina III: ZU, ki so v zdravila vgrajena v neionizirani obliki.

Na podlagi podatkov, predstavljenih v (10-19), smo analizirali deleže uporabe posameznih nasprotnih ionov od leta 2007 do vključno leta 2016 in jih primerjali z deleži do vključno leta 2006 (9) ter tako skušali prepoznati trende v uporabi posameznih nasprotnih ionov za tvorbo soli ZU v obdobju od leta 2007 do vključno leta 2016.

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

3.1 SPLOŠNO

Preglednica I prikazuje deleže ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo.

Preglednica I. Deleži ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo.

Table I. Percentage of APIs approved by the FDA until the end of year 2016, classified based on the form in which the API is formulated in the drug product.

pred 1982 (%)*	1982–1986 (%)*	1987–1991 (%)*	1992–1996 (%)*	1997–2001 (%)*	2002–2006 (%)*	celota do vključno 2006 (%)*	od 2007 do vključno 2016 (%)**
Skupina I: ZU, ki so v zdravila vgrajene v obliki soli s kislino							
38,4	42,0	40,2	38,0	40,3	32,7	38,6	38,3
Skupina II: ZU, ki v zdravila vgrajene v obliki soli z bazo							
13,6	10,1	11,1	13,3	11,1	14,6	12,8	3,8
Skupina III: ZU, ki so v zdravila vgrajene v neionizirani obliki							
48,0	47,9	48,7	48,7	48,6	52,7	48,6	57,9

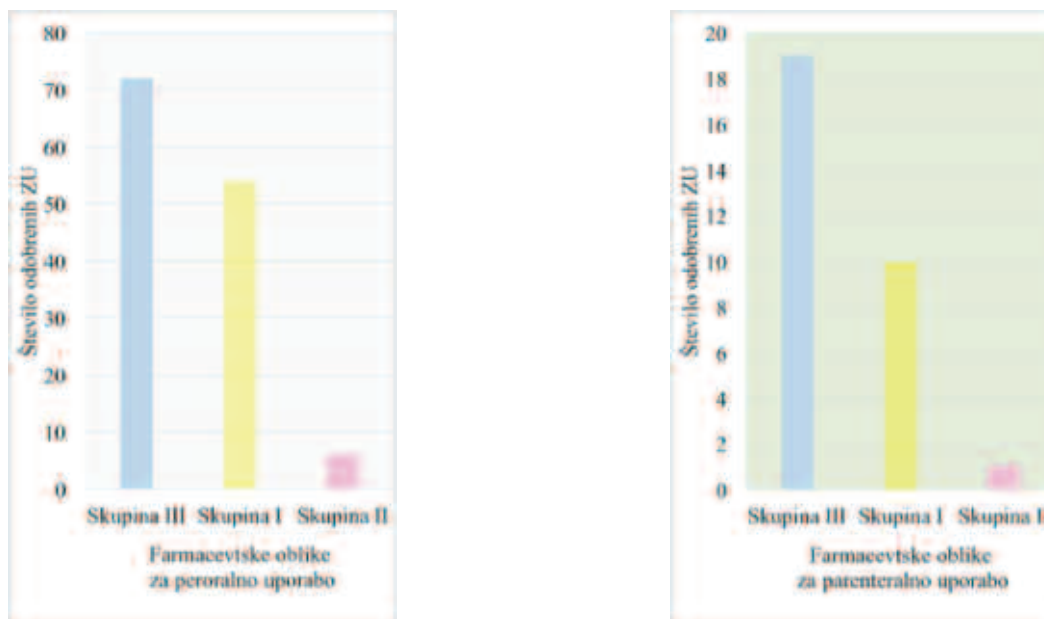
* Rezultati analize povzeti po (9).

** Rezultati naše analize podatkov predstavljenih v (10–19).

Pri primerjavi z deleži ZU skupin I–III med obdobjem do vključno leta 2006 in obdobjem 2007–2016 opazimo približno 10-odstotni porast deleža ZU, ki so v zdravila vgrajena v neionizirani obliki (skupina III). To je lahko posledica usmerjenosti farmacevtske industrije k razvoju zdravil za zdravljenje novotvorb in zdravil, ki delujejo na imunski sistem. V ZU z omenjenim farmakološkim delovanjem so prevladujoče neionizirane molekule (ne glede na sposobnost ionizacije) (23). V letih od vključno 2012 do vključno 2016 so onkološka zdravila predstavljala več kot 30 % odobrenih zdravil v ZDA, z izjemo 22-odstotnega deleža

leta 2014 in 18-odstotnega deleža leta 2016 (15-19). Poudariti moramo, da skladno z metodo dela v analizo nismo vključili rekombinantnih proteinskih ZU, od katerih jih velik delež spada v omenjeni terapevtski skupini. Kljub temu lahko sklepamo, da je velik delež ZU, ki smo jih vključili v analizo in so v zdravila vgrajene v neionizirani obliki, odraz večjega deleža ZU, namenjenih zdravljenju raka in motnjam delovanja imunskega sistema.

Slika 2 prikazuje število ZU, ki jih je FDA odobrila od 2007 do vključno 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo, in način aplikacije zdravila.



Slika 2: ZU, ki jih je odobrila FDA v obdobju od 2007 do vključno 2016, glede na obliko, v kateri je ZU vgrajena v zdravilo, in način aplikacije.

Figure 2: APIs approved by the FDA from 2007 until the end of 2016, classified based on the form in which the API is formulated in the drug product and the route of administration.



Večina ZU je v zdravila vgrajenih v neionizirani obliki (skupina III), kar velja tako za peroralne kot parenteralne farmacevtske oblike. Zanimiv je predvsem velik delež ZU, ki so v zdravila za parenteralno aplikacijo vgrajene v neionizirani obliki. Velik delež je verjetno odraz naraščajočega števila ZU za zdravljenje raka in motenj delovanja imunskega sistema, ki so v zdravila pogosto vgrajene v neionizirani obliki (23) in jih v večini primerov apliciramo parenteralno. Sklepamo, da farmacevtska industrija uporablja druge pristope za izboljšanje topnosti ZU, namenjenih za parenteralno aplikacijo.

3.2 DELEŽI UPORABE ANIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I

Preglednica II prikazuje deleže uporabe anionov ZU skupine I za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016. Deleži so predstavljeni ločeno za obdobje do vključno leta 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016 v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih obli-

Preglednica II. Deleži anionov ZU skupine I za obdobje do vključno 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016, v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih oblikah.

Table II. Frequencies of anions in API group I until the end of 2006 and in years from 2007 until the end of 2016, in all dosage forms and separately in peroral dosage forms and parenteral dosage forms.

Anionski nasprotni ioni	Skupno vse farmacevtske oblike		Peroralne farmacevtske oblike		Parenteralne farmacevtske oblike	
	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016 (%)**	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016 (%)**	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016 (%)**
Acetat	3,3	10,0	0,9	7,4	5,8	30,0
Benzoat	0,2	1,4	0,3	1,9		
Besilat	0,8	1,4	0,6		1,4	
Bromid	4,6	5,7	4,1	1,9	4,3	10,0
Kamsilat	0,2	1,4		1,9	0,5	
Klorid	53,4	34,3	56,6	35,2	53,4	30,0
Teoklat	0,2		0,3		0,5	
Citrat	2,7	2,9	3,4	3,7	2,4	
Etandisulfonat	0,2		0,3		0,5	
Fumarat	1,7	5,7	1,6	7,4	0,5	
Glukoheptonat	0,2				0,5	
Glukonat	0,4		0,3		0,5	
Glukuronat	0,2				0,5	
Hipurat	0,2		0,3			

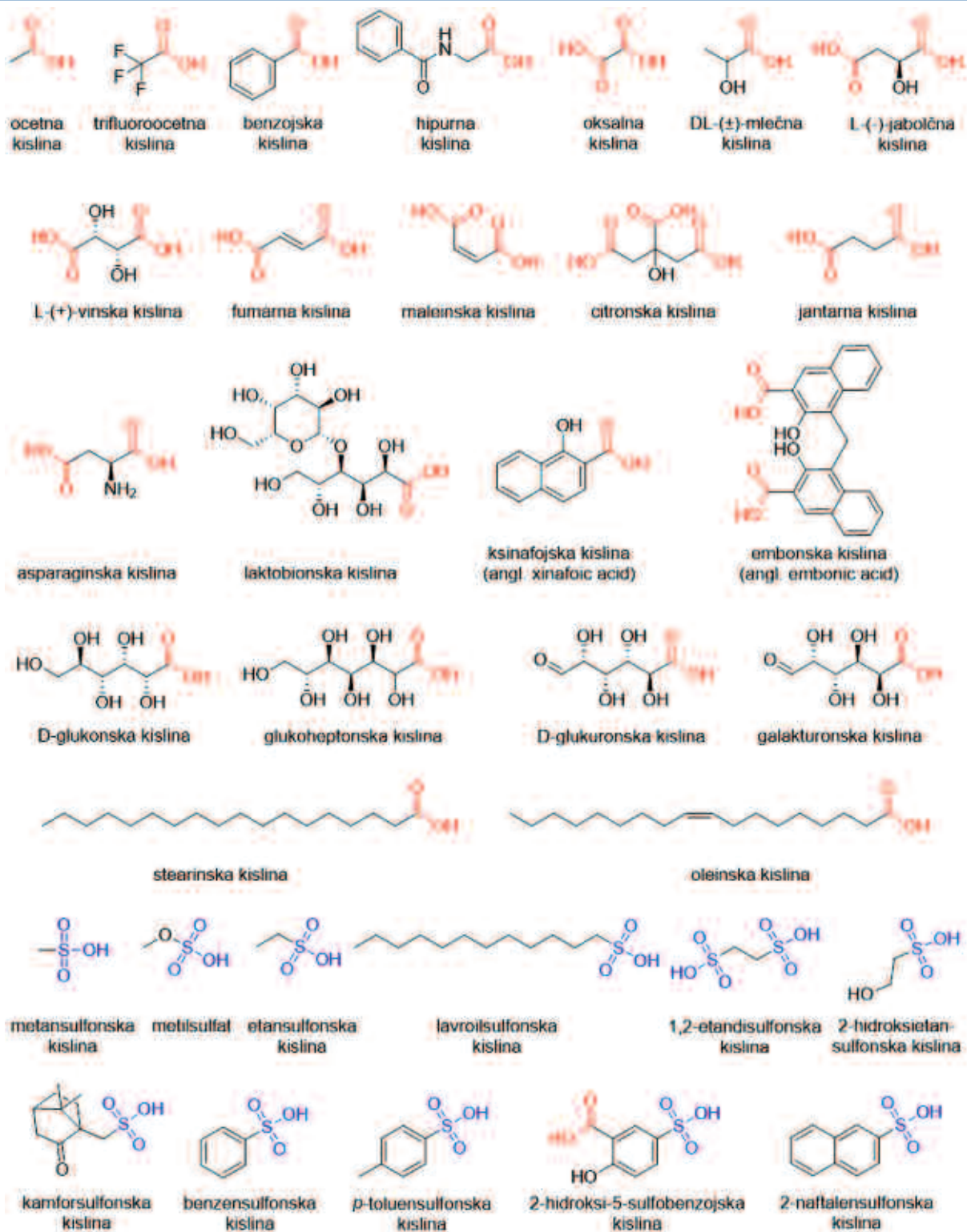
Jodid	1,0		0,3		1,0	
Izetonat	0,4				1,0	
Laktat	1,3	1,4	0,3	1,9	2,9	
Laktobionat	0,2				0,5	
Lavrilsulfat	0,2		0,3			
Malat	0,4	1,4	0,3	1,9	0,5	
Maleat	4,2	4,3	6,9	3,7	1,4	
Mesilat	4,2	10,0	4,4	11,1	3,9	10,0
Metilsulfat	0,4		0,6			
Hidroksinaftoat	0,2					
Napsilat	0,4		0,6			
Nitrat	1,7		0,6		0,5	
Stearat	0,2		0,3			
Oleat	0,2				0,5	
Oksalat	0,2	1,4	0,3	1,9		
Embonat	0,8		0,9		0,5	
Fosfat	2,7	5,7	2,5	5,6	3,4	10,0
Poligalakturonat	0,2		0,3			
Sukcinat	1,2	1,4	1,9	1,9	0,5	
Sulfat	7,5	2,9	7,5	3,7	8,2	
Sulfosalicilat	0,2					
Tartrat	3,8	2,9	2,8	3,7	3,9	
Tosilat	0,4	2,9	0,3	3,7	0,5	
Trifluoroacetat	0,2				0,5	
Aspartat		1,4				10,0
Esilat		1,4		1,9		
število ZU v obliki soli	523	70	320	54	208	10

* Rezultati analize, povzeti po (9).

** Rezultati naše analize podatkov predstavljenih v (10-19).

kah. Strukturne formule organskih kislin, katerih nasprotni ioni so navedeni v preglednici II, torej kislin, uporabljenih

za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, prikazuje slika 3.



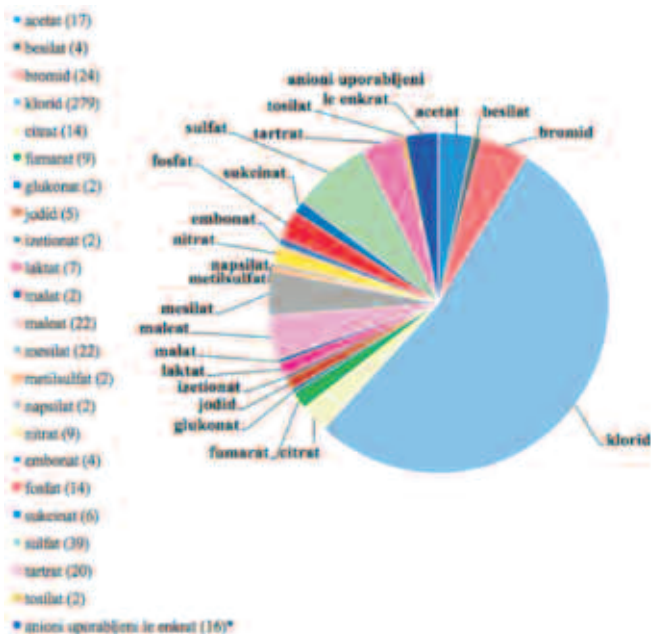
Slika 3: Strukturne formule ključnih organskih kislin, uporabljenih za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016.

Figure 3: Structural formulas of key organic acids, used for formation of API salts, approved by the FDA until the end of year 2016.

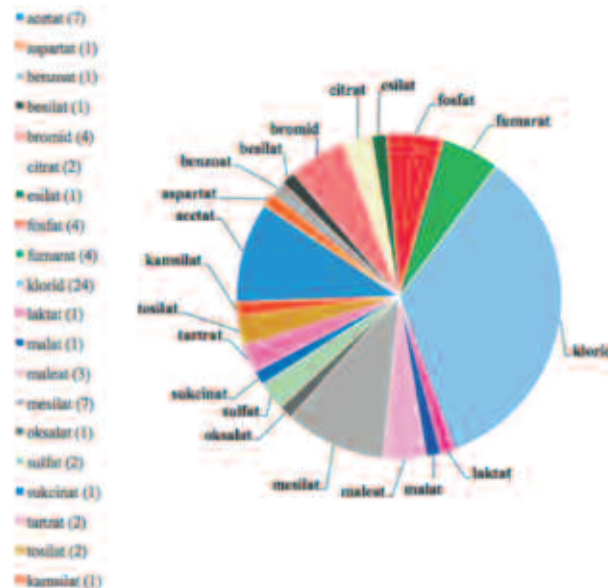
Slika 4 s tortnima grafikonoma prikazuje deleže anionov ZU skupine I iz preglednice II za skupno vse farmacevtske oblike. Levi tortni grafikon prikazuje deleže za

skupno vse farmacevtske oblike v obdobju do vključno leta 2006, desni pa v obdobju od leta 2007 do vključno leta 2016.

Obdobje do vključno leta 2006



Obdobje od leta 2007 do vključno leta 2016



* Anioni, uporabljeni le enkrat (16): benzoat, kamsilat, teoklat, etandisulfonat, glukoheptonat, glukuronat, hipurat, laktobionat, lavrilsulfat, hidroksinaftoat, stearat, oleat, oksalat, poligalakturonat, sulfosalicilat, trifluoroacetat.

Slika 4. Deleži anionov ZU skupine I v skupno vseh farmacevtskih oblikah. Za obdobje do vključno leta 2006 izdelano glede na rezultate analiz Paulekuhna in sodelavcev (9).

Figure 4. Frequencies of anions in API group I in all dosage forms. For years until the end of year 2006 prepared based on analysis results presented by Paulekuhn et al. (9).

3.2.1 DELEŽI UPORABE ANIONIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I ZA SKUPNO VSE FARMACEVTSKE OBLIKE

Do vključno leta 2006 so v posameznem petletnem obdobju uporabili od 11 do 15 različnih nasprotnih ionov (9) za tvorbo bazičnih ZU. V obdobju od leta 2007 do 2016 so uporabili kar 20 različnih nasprotnih ionov, od tega so jih devet uporabili le enkrat. Opazimo torej uporabo širkega nabora različnih ionov. Trditev potrjujeta regulatorni odobritvi prve ZU, ki je sol z etansulfonsko kislino, tj. nintedanibijev esilat, in prve ZU, ki je v obliki soli z asparaginsko kislino, tj. pasireotidijev aspartat.

Enako kot v preteklih obdobjih je tudi v obdobju 2007–2016 najpogosteje uporabljen kloridni nasprotni ion. Vendar je mogoče opaziti padec deleža njegove uporabe. Za ob-

dobje do vključno leta 2006 delež znaša 53,4 % (9), v obdobju 2007–2016 pa so klorid uporabili v 34,3 % soli ZU. Pogosto uporabo lahko pojasnimo z lastnostmi kloridnega iona oziroma klorovodikove kisline. Klorovodikova kislina omogoča tvorbo soli tudi zelo šibko bazičnih ZU (v območju pKa –6,1 do –3 (24)). Poleg tega je kloridni ion naravno prisoten v človeškem telesu. Slednje je lahko razlog za njegovo pogosto uporabo v preteklih obdobjih, saj je bil tako splošno priznan kot varen in uporabljen brez omejitev. Kljub velikemu deležu uporabe kloridnega iona, kloridne soli ZU pravzaprav lahko izkazujejo kar nekaj lastnosti, zaradi katerih kloridni ion ni vedno optimalen kandidat za tvorbo soli, kar je možen vzrok za vztrajen padec v deležu njegove uporabe. Prisotnost kloridnega iona v želodčni kislini lahko bistveno zmanjša topnost kloridne soli ZU, vgrajene v farmacevtsko obliko za peroralno aplikacijo; pojav

imenujemo učinek skupnega iona (5, 24-26). Kloridne soli lahko izkazujejo neustrezno stabilnost, saj je kloridni ion zaradi svoje hidrofilnosti in posledične higroskopsnosti dovzeten za adsorbcijo vlage (5). V primeru farmacevtske oblike tablet ali kapsul je lahko težavna tudi močna kislost klorovodikove kisline, saj povzroča korozivno delovanje na sestavne dele naprav za stiskanje tablet in polnjenje kapsul (1). Po drugi strani je manjši delež uporabe lahko zgolj posledica že omenjenega trenda raziskovanja in uporabe možnosti prirejanja lastnosti ZU, ki jih ponujajo različni drugi nasprotni ioni. Ter nenazadnje, velik delež uporabe kloridnega iona ni nujno pokazatelj uporabnosti le-tega za izboljšanje fizikalno-kemijskih lastnosti ZU, saj je tudi v primerih, ko so lastnosti ZU ustrezne, kloridni ion prva izbira za namen kristalizacije in čiščenja ZU (5). Manjši delež uporabe kloridnega iona kaže na usmerjenost farmacevtskih podjetij v izbiro drugih nasprotnih ionov.

Mesilatni ion so v obdobju 2007–2016 uporabili v 10,0 % soli ZU. Ta ion so v preteklih obdobjih redkeje uporabili, v obdobju od leta 1997 do 2006 pa je delež narasel (9). Metansulfonska kislina je po ustreznih lastnostih primerljiva s klorovodikovo, hkrati mesilat ne izkazuje nekaterih neustreznih lastnosti kloridnega iona: mesilatne soli so bistveno manj dovzetne za učinek skupnega iona (26). V zvezi z nasprotnimi ioni sulfonskih kislin so se v preteklosti pojavili dvomi o njihovi varnosti. Možni stranski produkti tvorbe soli s sulfonskimi kislinami so ob uporabi alkoholov med sintezo in čiščenjem ZU namreč sulfonatni estri, ki so genotoksični in potencialno karcinogeni (27, 28). Kasneje so dokazali, da uporaba ekvimolarnih koncentracij ZU in sulfonske kisline prepreči tvorbo genotoksičnih stranskih produktov (27, 28).

Acetatne soli predstavljajo 10,0 % ZU. Ocetno kislino so v preteklosti redko uporabljali (9), kar lahko pojasnimo z njeno šibko kislostjo, saj pogosto ne zadosti t. i. pKa pravilu za tvorbo soli, ki narekuje, da je prenos protona med ZU oz. aktivno farmacevtsko sestavino in molekulo, ki tvori nasprotni ion, mogoč, če je $\Delta pK_a \geq 1$; ΔpK_a je razlika med pKa konjugirane kisline molekule, ki je baza, in pKa molekule, ki je kislina (29).

Fumaratni, fosfatni in bromidni anioni so bili v obdobju 2007–2016 uporabljeni vsak v 5,7 % soli ZU. Zanimiva je uporaba bromovodikove kisline, ki sicer tvori izrazito dobro topne soli, a je bromid za organizem dokazano kronično toksičen (30).

Izpostaviti velja tudi odobritev ZU rukaparibijev kamsilat v letu 2016, torej ZU v obliki soli s kamforsulfonsko kislino. Le-to so v preteklosti uporabili za tvorbo le ene soli ZU, in sicer pred letom 1982. Kumar in sodelavci so v primeru

ZU prazosin ugotovili, da so lastnosti soli ZU s kamforsulfonsko in metansulfonsko kislino primerljive; obe soli ZU izražata dobro topnost in nehigroskopsnost v primerjavi s slabo topno in higroskopsno kloridno soljo ZU (31).

Drugi nasprotni ioni so bili izbrani v manj kot 5 % soli ZU. Za določene nasprotne ione je mogoče prepoznati splošno redko uporabo, kar lahko pojasnimo z njihovo šibko kislostjo, neustreznimi lastnostmi ali toksičnostjo. Nitrati ioni lahko posredno povzročijo oksidacijo hemoglobina v methemoglobin (32). Nekateri nasprotni ioni oziroma njihove soli ZU pa izkazujejo specifične lastnosti, zaradi katerih so redko uporabljani, a niso zato nič manj pomembni: sol ZU kinidin s poligalakturonsko kislino izkazuje manjše draženje gastrointestinalne mukoze (33).

3.2.2 DELEŽI UPORABE ANIONIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I ZA PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Kloridni ion so v obdobju 2007–2016 uporabili v 35,2 % soli ZU, vgrajenih v zdravila za peroralno uporabo. Delež je manjši kot v preteklih obdobjih, ko so se deleži gibali med 45,0 in 79,2 % za posamezna časovna obdobja (9). Razlog je verjetno v neustreznih lastnostih klorida, ki se izrazijo prav v peroralnih farmacevtskih oblikah, kot so učinek skupnega iona in težave pri tabletiranju kot posledica korozivnega delovanja na procesno opremo (1).

Delež uporabe mesilatnega iona je med letoma 2007 in 2016 znašal 11,1 %. Splošno so deleži uporabe mesilata od leta 1997 večji kot v preteklosti (9). Zanimiva je prevladujoča uporaba mesilatnega iona kot tvorca soli ZU, vgrajenih v farmacevtsko obliko peroralnih kapsul. To lahko pojasnimo z visoko topnostjo mesilatnih soli in bistveno manjšo verjetnostjo učinka skupnega iona. Sklepamo lahko tudi na ustrezno (ne)higroskopsnost odobrenih mesilatnih soli ZU, kot so ugotovili med razvojem ZU za zdravljenje revmatoidnega artitisa v obliki peroralnih kapsul; mesilatna sol ZU ni higroskopsna, kloridna sol pa ob prisotnosti vode tvori več hidratnih oblik (34). Podobno so ugotovili Kumar in sodelavci (31). Nehigroskopsnost ZU je izrednega pomena za stabilnost le-te v peroralnih kapsulah, katerih ovojnica lahko vsebuje tudi do 16 % vode (35).

Fumaratni ion so med letoma 2007 in 2016 uporabili za tvorbo 7,4 % ZU. Zanimiva je uporaba fumarne kisline kot tvorca soli ZU, vgrajene v peroralno farmacevtsko obliko s podaljšanim sproščanjem. Poleg fumarne so za prirejeno sproščanje učinkovine kot tvorec soli uporabili tudi strukturno podobno in po kislosti primerljivo jantarno kislino.

Sklepamo torej lahko na ustreznost obeh kislin za želeno prirejeno sproščanje ZU na mestu absorpcije. V obdobju 2007–2016 so za tvorbo soli ZU prvič uporabili etansulfonsko kislino. Učinkovino, nintedanibijev esilat, so vgradili v farmacevtsko obliko kapsul. Primer kaže na večjo ustreznost sulfonskih kislin za tvorbo soli ZU, vgrajenih v peroralne kapsule.

3.2.3 DELEŽI UPORABE ANIJSKIH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE I ZA PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

Tudi za parenteralne farmacevtske oblike za vsa obdobja velja, da je najpogosteje uporabljan kloridni ion. Vendar se delež ZU v obliki kloridnih soli postopno zmanjšuje. Med letoma 2007 in 2016 je bil delež njegove uporabe 30,0 %, torej najmanjši glede na pretekla obdobja (9).

Uporaba acetata se postopoma povečuje, od 14,3 % med letoma 1997 in 2001 (9) do 30 % v obdobju 2007–2016. Metansulfonsko in bromovodikovo kislino so za tvorbo soli ZU med letoma 2007 in 2016 uporabili enkrat.

Med letoma 2007 in 2016 so odobrili prvo ZU v obliki soli z asparaginsko kislino, pasireotidijev aspartat. Zdravilna učinkovina pasireotid je sintezno pridobljen heksapeptid, ki v obliki soli z asparaginsko kislino izkazuje želeno fizikalno-kemijske lastnosti. To kaže na uporabnost tvorbe soli za prirejanje lastnosti ZU, ki so sodobni manjši peptidi.

3.3 DELEŽI UPORABE KATIONSkih NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II

Preglednica III prikazuje deleže uporabe kationov ZU skupine II za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016. Deleži so predstavljeni ločeno za obdobje do vključno leta 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016 v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih oblikah. Strukturne formule organskih baz, katerih nasprotni ioni so navedeni v preglednici III, torej baz, uporabljenih za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016, prikazuje slika 5.

Slika 6 s tortnima grafikonoma prikazuje deleže kationov ZU skupine II iz preglednice III za skupno vse farmacevtske oblike. Levi tortni grafikon prikazuje deleže za skupno vse farmacevtske oblike v obdobju do vključno leta 2006, desni pa v obdobju od leta 2007 do vključno leta 2016.

3.3.1 DELEŽI UPORABE KATIONSkih NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II ZA SKUPNO VSE FARMACEVTSKE OBLIKE

Med letoma 2007 in 2016 so odobrili sedem ZU v obliki soli s štirimi različnimi kationi. V petletnih obdobjih od 1982 do vključno leta 2006 so v vsakem odobrili od 12 do 21 soli ZU, tvorjenih z dvema do petimi različnimi kationi (9). V letu 2008 so odobrili zdravilo z ZU eltrombopag v obliki soli z novim nasprotnim ionom olaminom, ki izhaja iz monoetanolamina. Za obdobje 2007–2016 tako lahko potrdimo trend uporabe različnih kationskih nasprotnih ionov.

Najpogosteje uporabljeni kation je natrij, z deležem 42,9 % soli ZU. Velik delež uporabe tega iona, ki je do vključno leta 2006 znašal kar 75,3 % (9), kaže na veliko uporabnost natrijevega hidroksida za tvorbo soli ZU. Vendar se delež njegove uporabe skozi obdobja manjša. V letih 1997–2001 je tvoril 87,5 % odobrenih soli ZU, v letih 2002–2006 so natrijev nasprotni ion uporabili v 62,5 % (9) ter med letoma 2007 in 2016 v 42,9 % soli ZU. Natrijev ion je glede na zmožnost tvorbe soli, varnost in lastnosti primerljiv z anionskim kloridnim ionom. Natrijev hidroksid je močna baza, natrij je naravno prisoten v organizmu in varen. Vzrok za njegovo redkejšo uporabo je morda v težnji natrijevih soli ZU, da tvorijo solvate/hidrate, ter v zmanjšani topnosti zaradi učinka skupnega iona (5, 36). Manjši delež uporabe natrijevega iona kaže na usmerjenost farmacevtskih podjetij v izbiro drugih nasprotnih ionov.

Kalij je med letoma 2007 in 2016 tvoril 28,6 % soli ZU. Njegova uporaba je do vključno leta 2006 znašala le 6,3 % (9). Odstotek je v obdobju 2007–2016 torej večji kot v prejšnjih obdobjih. Podobno velja za kalcijev ion. Topnost kalijevih soli ZU je primerljiva topnostjo natrijevih, medtem ko so kalcijeve soli praviloma slabše topne (24).

Zanimiva je odobritev prve ZU v obliki soli z monoetanolaminom, in sicer olaminijev eltrombopagat. Nekatere nasprotnne ione s šibko bazično aminske skupine so v preteklosti sicer že uporabljali, a izrazito redko. Izbiro nasprotnega iona olamin namesto bolj bazičnega kovinskega lahko morda pojasnimo z manjšo higroskopnostjo aminske soli ZU, kot v primeru ZU penicilin (5, 37).

Drugi nasprotni ioni izkazujejo šibko ionizirajoče, neustrezne, toksične ali specifične lastnosti, zaradi katerih jih značilno redkeje uporabljamo. Protibakterijsko delovanje srebra lahko s tvorbo soli ZU sulfadiazin in drugih derivatov sulfanilamida s srebromim ionom s pridom uporabimo za zdravljenje bakterijskih okužb (38).



Preglednica III. Deleži kationov ZU skupine II za obdobje do vključno 2006 in obdobje od 2007 do vključno 2016, v skupno vseh farmacevtskih oblikah ter posamezno v peroralnih farmacevtskih oblikah in parenteralnih farmacevtskih oblikah.

Table III. Frequencies of cations in API group II until the end of 2006 and in years from 2007 until the end of 2016, in all dosage forms and separately in peroral dosage forms and parenteral dosage forms.

Kationski nasprotni ioni	Skupno vse farmacevtske oblike		Peroralne farmacevtske oblike		Parenteralne farmacevtske oblike	
	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016** (%)	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016** (%)	Obdobje do vključno 2006 (%)*	Obdobje od 2007 do vključno 2016** (%)
Benzatin	0,6		1,3		1,0	
Kalcij	6,9	14,3	12,0	16,7	2,9	
Holin	0,6		1,3			
Diolamin	0,6				1,0	
Dietilamin	0,6				1,0	
Lizin	0,6				1,0	
Magnezij	1,2		2,7			
Meglumin	2,9				4,9	
Piperazin	0,6		1,3			
Kalij	6,3	28,6	13,3	33,3	1,0	
Prokain	0,6				1,0	
Srebro	0,6					
Natrij	75,3	42,9	65,3	33,3	85,4	100,0
Trometamol	1,7		2,7		1,0	
Cink	1,2					
Olamin		14,3		16,7		
Število ZU v obliki soli	174	7	75	6	103	1

* Rezultati analize povzeti po (9).

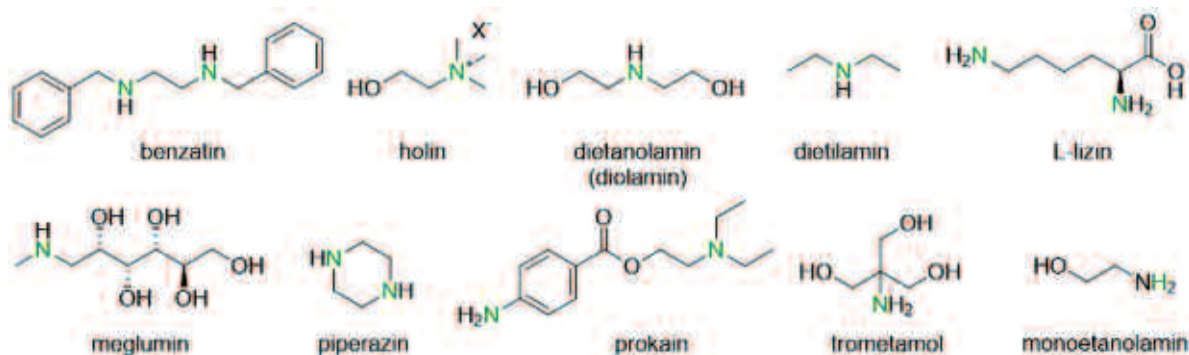
** Rezultati naše analize podatkov predstavljenih v (10-19).

3.3.2 DELEŽI UPORABE KATIONSКИH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II ZA PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

V obdobju 2007–2016 opazimo 33,3-odstotni delež uporabe natrijevega in 33,3-odstotni delež uporabe kalijevega nasprotnega iona. V preteklih obdobjih so natrij bistveno pogosteje uporabili za tvorbo soli ZU, z velikimi deleži 83,3 % in 88,9 % v obdobjih 1987–1991 in 1997–2001 (9). Kalij so sicer v preteklosti v splošnem redko uporabljali. Kalcij je skozi časovna obdobja značilno tretji najpogosteje uporabljeni nasprotni ion.

3.3.3 DELEŽI UPORABE KATIONSКИH NASPROTNIH IONOV V ZDRAVILNIH UČINKOVINAH SKUPINE II ZA PARENTERALNE FARMACEVTSKE OBLIKE

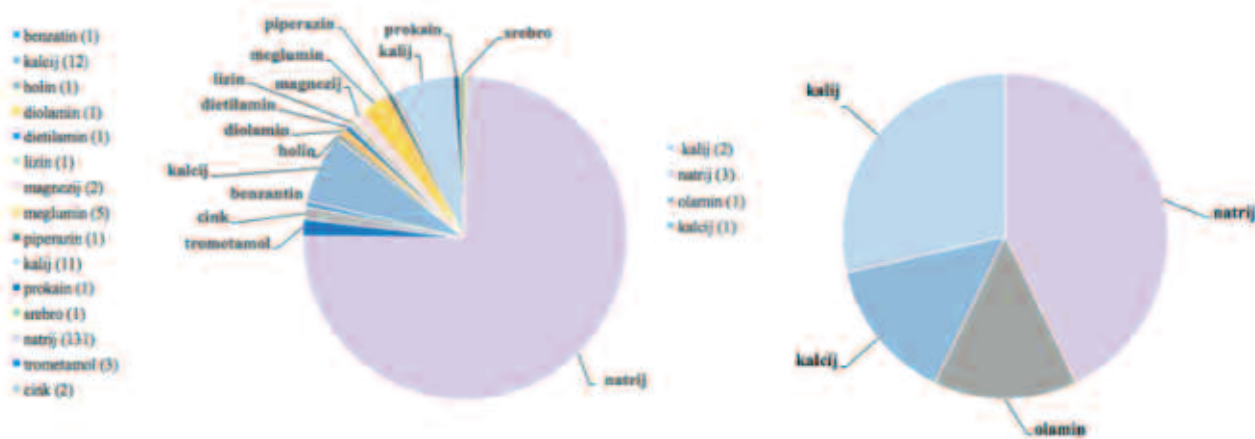
Med letoma 2007 in 2016 so odobrili eno ZU v obliki soli za parenteralno aplikacijo, in sicer z natrijevim ionom. Enako velja za pretekla obdobja: število ZU v obliki soli, namenjenih za parenteralno aplikacijo, je splošno majhno in večina je tvorjenih z močno bazičnim in varnim natrijevim hidroksidom (9).



Slika 5: Strukturne formule organskih baz, uporabljenih za tvorbo soli ZU, ki jih je odobrila FDA do vključno leta 2016.
Figure 5: Structural formulas of organic bases, used for formation of API salts, approved by the FDA until the end of year 2016.

Obdobje do vključno leta 2006

Obdobje od leta 2007 do vključno leta 2016



Slika 6: Deleži kationov ZU skupine II v skupno vseh farmacevtskih oblikah. Za obdobje do vključno leta 2006 izdelano glede na rezultate analiz Paulekuhn in sodelavcev (9).

Figure 6: Frequencies of cations in API group II in all dosage forms. For years until the end of year 2006 prepared based on analysis results presented by Paulekuhn et al. (9).

4 REGULATORNI VIDIK ZDRAVILNIH UČINKOVIN V OBLIKI SOLI

Poleg prirejanja lastnosti ZU tvorba soli omogoča tudi preoblikovanje ZU, ki so že na trgu, za potrebe novih farmacevtskih oblik (npr. prehod s farmacevtske oblike za peroralno uporabo v farmacevtsko obliko za oči). Izbira vrste soli ZU je pomembna tudi z vidika pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ter patentne zaščite zdravila, tako inovativnega kot generičnega. Sprememba soli že odobrene ZU v drugo vrsto soli iste ZU omogoča ali vložitev

samostojne in neodvisne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z inovativnim zdravilom ali vložitev skrajšane generične vloge, odvisno od določil nacionalnih regulatornih organov. Razvoj druge vrste soli že odobrene ZU v ZDA omogoča vložitev vloge za inovativno zdravilo, ne pa tudi generične vloge. Nasprotno velja za evropski trg, kjer je v omenjenem primeru mogoča skrajšana vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. S patentno zaščito vrste soli ZU (39) lahko proizvajalci inovativnih zdravil podaljšajo obdobje patentne zaščite zdravila, generičnim podjetjem pa lahko določena vrsta soli ZU omogoči vstop na trg pred potekom specifičnih patentov inovativnega zdravila, ki se nanašajo na soli ali polimorfe ZU (40).

5 SKLEP

Predstavljena analiza omogoča celosten pregled nad tvorbo soli ZU kot načina prirejanja fizikalno-kemijskih lastnosti v zdravilih, ki so v ZDA med leti 2007 in 2016 pridobila dovoljenje za promet z zdravilom. Naša analiza izbire soli ZU v zdravilih, odobrenih v ZDA, ima uporabno vrednost za farmacevtska podjetja, ki bodo razvijala inovativna zdravila, kot tudi za generično farmacevtsko industrijo, saj podaja strnjen pregled registriranih farmacevtsko sprejemljivih soli in omogoča prioritizacijo primernih tvorcev soli ZU. S tem je omogočen bolj racionalen pristop k reševanju soli in s tem boljša izraba časa ter tudi materialnih virov pri načrtovanju novih zdravil na osnovi novih soli ZU.

6 LITERATURA

1. Stahl PH, Nakano M. *Pharmaceutical aspect of the drug salt form*. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 83–116.
2. Bastin RJ, Bowker MJ, Slater BJ. *Salt selection and optimisation procedures for pharmaceutical new chemical entities*. *Org Process Res Dev*. 2000 Sep;4(5):427-35.
3. Serajuddin ATM. *Salt formation to improve drug solubility*. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007 Jul;59(7):603-16.
4. Elder DP, Holm R, Lopez de Diego H. *Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility*. *Int J Pharm*. 2013 Aug;453(1):88-100.
5. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, et al. *Strategies to address low drug solubility in discovery and development*. *Pharmacol Rev*. 2013 Jan;65(1):315-499.
6. Domingos S, André V, Quesma S, Martins ICB, Minas da Piedade MF, Duarte MT. *New forms of old drugs: improving without changing*. *J Pharm Pharmacol*. 2015 Jun;67(6):830–46.
7. Wiedmann TS, Naqwi A. *Pharmaceutical salts: Theory, use in solid dosage forms and in situ preparation in an aerosol*. *Asian J Pharm. Sci*. 2016 Dec;11(6):722-34.
8. Berry DJ, Steed JW. *Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design*. *Adv Drug Delivery Rev*. 2017 Aug; 117: 3-24.
9. Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C. *Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the orange book database*. *J Med Chem*. 2007 Dec; 50(26):6665-72.
10. Hughes B. 2007 FDA drug approvals: a year of flux. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Feb;7(2):107-9.
11. Hughes B. 2008 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Feb; 8(2):93-6.
12. Hughes B. 2009 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Feb; 9(2):89-92.
13. Mullard A. 2010 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Feb; 10(2):82-5.
14. Mullard A. 2011 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Feb; 11(2):91-4.
15. Mullard A. 2012 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Feb; 12(2):87-90.
16. Mullard A. 2013 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Feb; 13(2):85-9.
17. Mullard A. 2014 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2015 Feb; 14(2):77-81.
18. Mullard A. 2015 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Feb;15(2):73-6.
19. Mullard A. 2016 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Feb;16(2):73-6.
20. U. S. Food and Drug Administration. *Orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations* [Internet]. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; 2018 [cited 2018 May 30]. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>.
21. U. S. Food and Drug Administration. *New molecular entity (NME) drug and new biologic approvals* [Internet]. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; 2018 [cited 2018 May 30]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/ucm373420.htm>.
22. Ule M. *Analiza izbire soli zdravilnih učinkovin v zdravilih, registriranih v ZDA med leti 2007 in 2015* [Internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2017 [cited 2018 May 30]: Available from: http://www.ffa.uni-lj.si/docs/default-source/knjiznica-doc/magistrske/2017/ule_mojca_mag_nal_2017.pdf?sfvrsn=2.
23. Charifony PS, Walters WP. *Acidic and basic drugs in medicinal chemistry: a perspective*. *J Med Chem*. 2014 Dec;57(23):9701-17.
24. Stahl PH, Wermuth CG. *Monographs on acids and bases*. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 265–327.
25. Serajuddin ATM, Pudipeddi M. *Salt-selection strategies*. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use*. Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 135–160.
26. Li S, Doyle P, Metz S, Royce AE, Serajuddin ATM. *Effect of chloride ion on dissolution of different salt forms of haloperidol, a model basic drug*. *J Pharm Sci*. 2005 Oct;94(10):2224-31
27. Snodin DJ. *Residues of genotoxic alkyl mesylates in mesylate salt drug substances: Real or imaginary problems?* *Regul Toxicol Pharmacol*. 2006 Jun;45(1):79-90.
28. Teasdale A, Eyley SC, Delaney E, Jacq K, Taylor-Worth K, Lipczynski A, et al. *Mechanism and processing parameters affecting the formation of methyl methanesulfonate from methanol and methanesulfonic acid: an illustrative example for sulfonate ester impurity formation*. *Org Process Res Dev*. 2009 May;13(3):429-33.
29. U.S. Food and Drug Administration. *Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals guidance for industry* [Internet]. Silver Spring: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2018 [cited 2018 May 30]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM281764.pdf>.

30. Torosian G, Finger KF, Stewart RB. Hazards of bromides in proprietary medication. *Am J Hosp Pharm.* 1973 Aug;30(8):716-18.
31. Kumar L, Lal Meena C, Pawar Y. Effect of counterions on physicochemical properties of prazosin salts. *AAPS PharmSciTech.* 2013 Mar;14(1):142-50.
32. Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC. Pharmaceutical salts. *J Pharm Sci.* 1977 Jan;66(1):1-19.
33. Halpern A, Shafitel N, Monte Bovi AJ. The synthesis and study of quinidine polygalacturonate. *Am J Pharm Sci Support Public Health.* 1958 Jun;130(6):190-201.
34. Bowker MJ. A procedure for salt selection and optimization. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use.* Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 161–189.
35. Stegemann S. Hard gelatin capsules today – and tomorrow [Internet]. *Capsugel*, 2002; [cited 2018 May 30]. Available from: <http://www.capsugel.com/media/library/hard-gelatin-capsules-today-and-tomorrow.pdf>.
36. Lee S, Hoff C. Large-scale aspects of salt formation: processing of intermediates and final products. In: Stahl PH, Wermuth CG. *Handbook of pharmaceutical salts: properties, selection, and use.* Verlag Helvetica Chimica Acta and Wiley VCH, 2002: 191–235.
37. Schwartz MA, Buckwalter FH. Pharmaceuticals of penicillin. *J Pharm Sci.* 1962 Dec;51(12):1119-28.
38. Bult A, Klasen HB. The characterization of the silver compounds of some sulfanilamide derivatives. *Arch Pharm.* 1978 Jan; 311(10)(78):855-61.
39. Kapczynski A, Park C, Sampat B. Polymorphs and prodrugs and salts (oh my!): an empirical analysis of "secondary" pharmaceutical patents. *PLOS ONE.* 2012 Dec;7(12): 1-9.
40. Nardi R, Masina M, Cioni G, Leandri P, Zuccheri P. Generic – equivalent drugs use in internal and general medicine patients: distrust, confusion, lack of certainties or of knowledge? Part 2. *Misconceptions, doubts and critical aspects when using generic drugs in the real world.* *Ital J Med.* 2014 May;8(2):88-98.

