

# Биоаналитические исследования лекарственных средств с неустановленным метаболизмом и фармакокинетикой при приведении регистрационного досье в соответствие

**Арчакова Ольга Александровна**

Заведующая лабораторией биоаналитических исследований  
Исследовательского центра ООО «ЦФА»

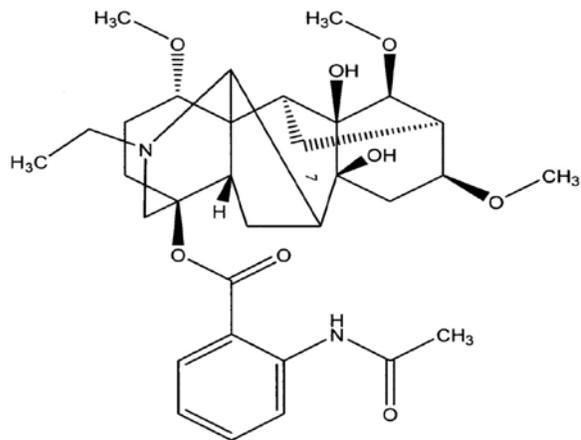


# Разработка новых методик определения ЛВ в биологической матрице

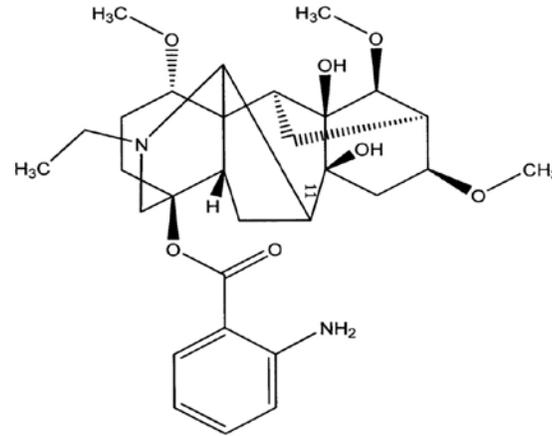
- ✓ Приведение регистрационного досье в соответствии с Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
- ✓ Изучение фармакокинетики и биоэквивалентности ЛС с неустановленной фармакокинетикой.

# Лаптаконитин – антиаритмическое средство растительного происхождения

Лаптаконитин



N-дезацетиллаптаконитин (метаболит)



- ✓ Входит в перечень ЖНВЛП
- ✓ Включен в перечень препаратов, рекомендованных к применению у пациентов с фибрилляцией предсердий для улучшения контроля за синусовым ритмом

# Разработка методики определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека

- ✓ Высокоэффективный жидкостной хроматограф Nexera XR с тандемным масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Япония).

## Подбор условий масс-спектрометрического детектирования

### ➤ Условия детектирования лаппаконитина

*585,30 m/z → 324,15 m/z*

*585,30 m/z → 162,15 m/z*

### ➤ Условия детектирования N-дезацетиллаппаконитина

*544,25 m/z → 120,00 m/z*

*543,25 m/z → 324,10 m/z*

*544,25 m/z → 325,25 m/z*

*543,25 m/z → 120,10 m/z*

### ➤ Условия детектирования тримебутина

*388,20 m/z → 198,05 m/z*

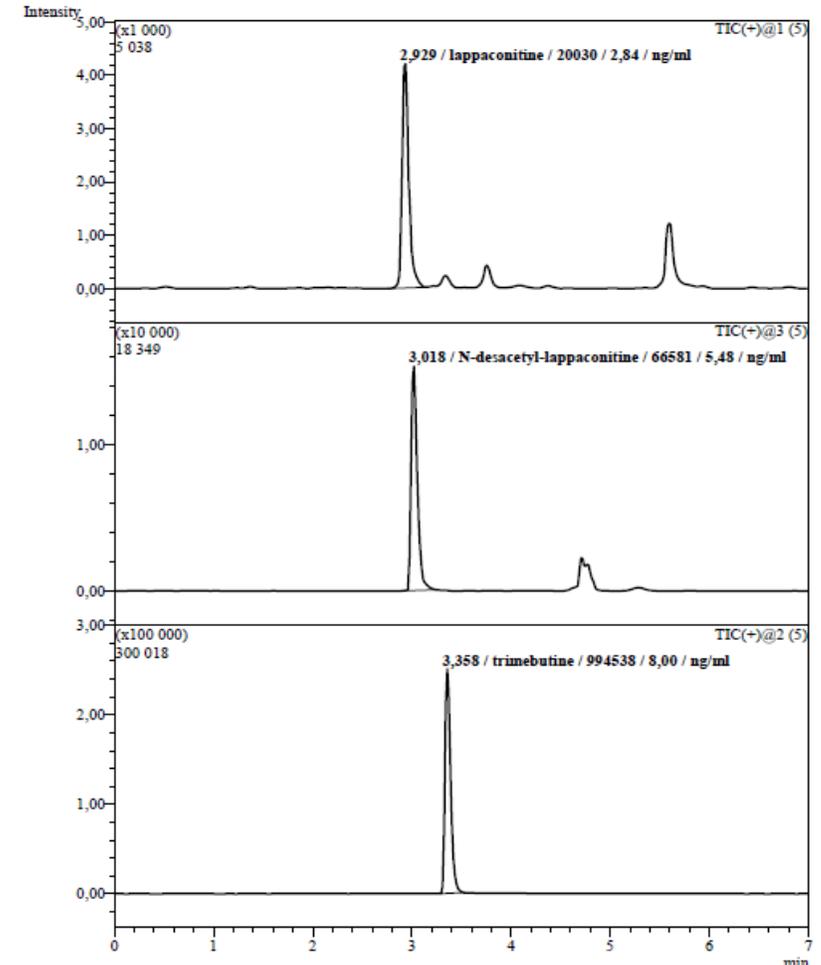
*388,20 m/z → 195,10 m/z*

*388,20 m/z → 131,05 m/z*

# Разработка методики определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека

## Подбор условий хроматографического разделения

- ✓ **НФ:** YMC-Pack Pro C18, 100x2,0 мм, 3 мкм
- ✓ **ПФ:** Элюент А: 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде с прибавлением 0,08% аммиака (по объёму); Элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в метаноле с прибавлением 0,08% аммиака (по объёму)
- ✓ **Режим элюирования:** градиентный
- ✓ **ВС:** тримебутин
- ✓ **Исходный аналитический диапазон:** 1,00 – 1000,00 нг/мл
- ✓ **Скорректированный аналитический диапазон для лаппаконитина:** 0,50 – 50,00 нг/мл
- ✓ **Скорректированный аналитический диапазон для N-дезацетиллаппаконитина:** 0,50 – 100,00 нг/мл





# Валидация методики определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС

- Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2018.
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.).
- Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2011.

# Расчет фармакокинетических параметров лаппаконитина

Фармакокинетические параметры, таблетки, 25 мг

- ✓  $C_{max} = 28,43 \pm 17,34$  нг/мл
- ✓  $T_{max} = 0,90 \pm 0,40$  часа
- ✓  $AUC_{0-\infty} = 55,48 \pm 33,84$  нг\*ч/мл
- ✓  $AUC_{0-t} = 53,09 \pm 33,74$  нг\*ч/мл
- ✓  $C_{max}/AUC_{0-t} = 0,54 \pm 0,17$  ч<sup>-1</sup>
- ✓  $T_{1/2} = 1,93 \pm 0,40$  часа
- ✓  $MRT = 3,00 \pm 0,62$  часа

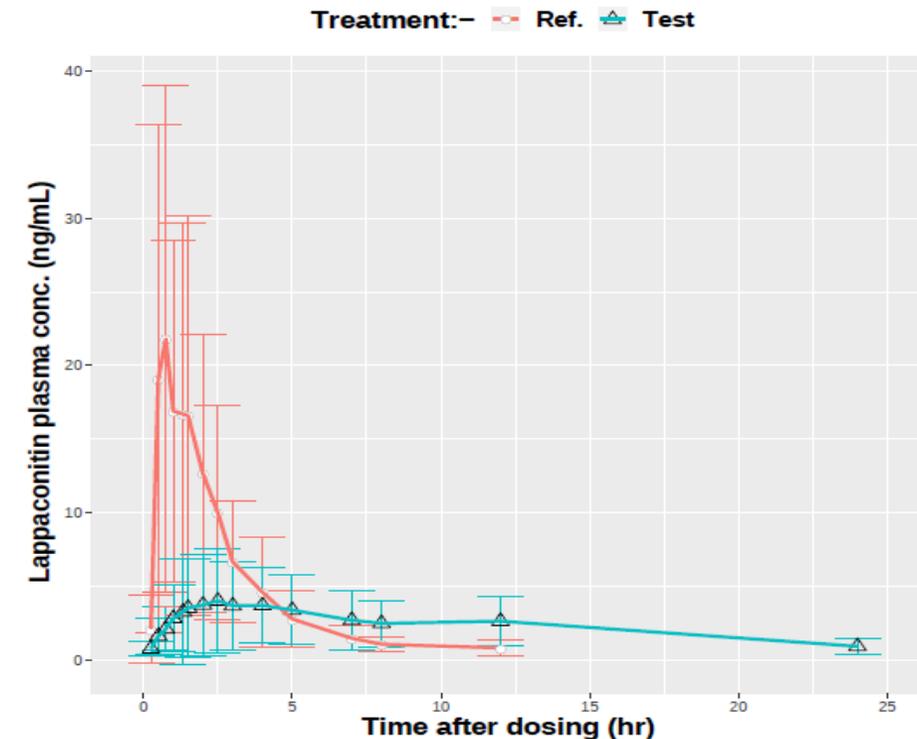
Фармакокинетические параметры,  
таблетки пролонгированного действия, 25 мг

- ✓  $C_{max} = 5,09 \pm 4,07$  нг/мл
- ✓  $T_{max} = 4,43 \pm 3,54$  часа
- ✓  $AUC_{0-\infty} = 71,24 \pm 43,20$  нг\*ч/мл
- ✓  $AUC_{0-t} = 42,96 \pm 34,48$  нг\*ч/мл
- ✓  $C_{max}/AUC_{0-t} = 0,13 \pm 0,04$  ч<sup>-1</sup>
- ✓  $T_{1/2} = 8,21 \pm 5,13$  часа
- ✓  $MRT = 14,03 \pm 6,35$  часа

Усредненные фармакокинетические профили

*Ref – таблетки, 25 мг*  
*Test – таблетки пролонгированного действия, 25 мг*

Obs. Mean Drug Plasma Conc. (with SD), N = 28



# Расчет фармакокинетических параметров N-дезацетиллаппаконитина

Фармакокинетические параметры, таблетки, 25 мг

- ✓  $C_{max} = 54,21 \pm 34,46$  нг/мл
- ✓  $T_{max} = 1,25 \pm 0,63$  часа
- ✓  $AUC_{0-\infty} = 183,06 \pm 105,97$  нг\*ч/мл
- ✓  $AUC_{0-t} = 175,59 \pm 103,37$  нг\*ч/мл
- ✓  $T_{1/2} = 5,00 \pm 2,30$  часа
- ✓  $MRT = 6,18 \pm 2,12$  часа

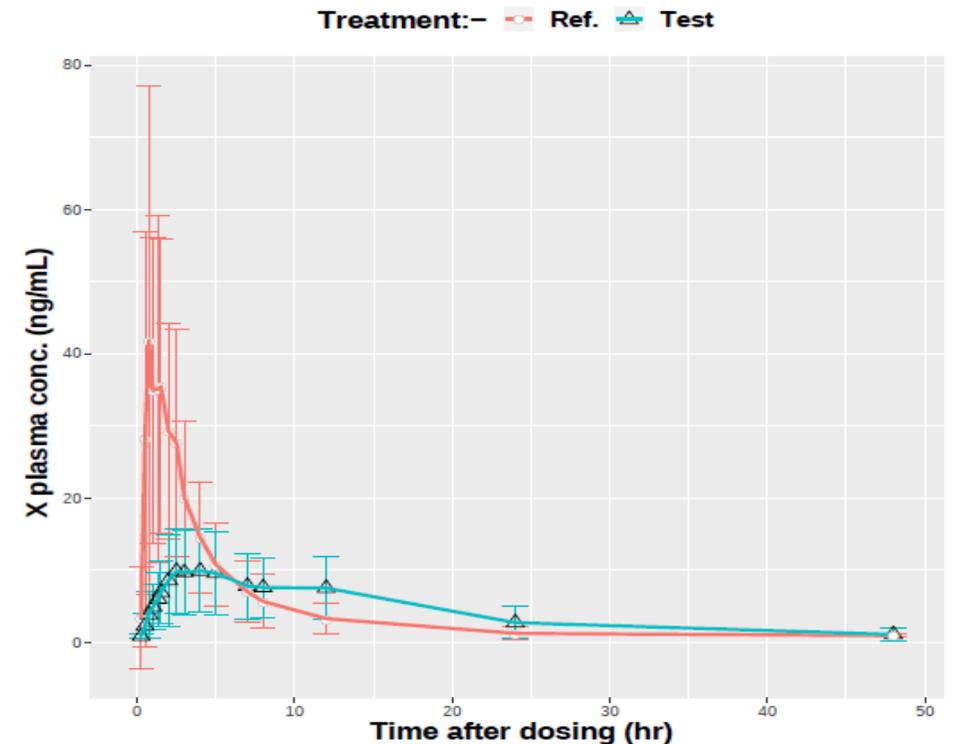
Фармакокинетические параметры,  
таблетки пролонгированного действия, 25 мг

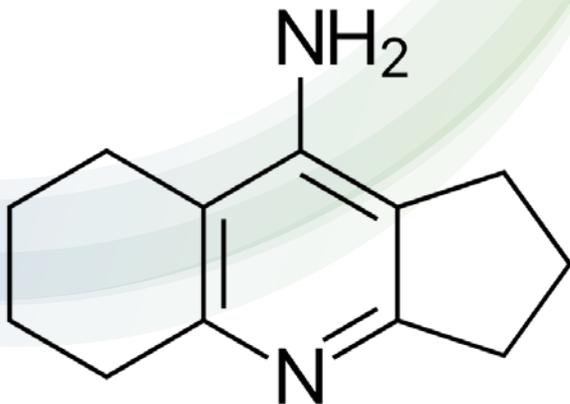
- ✓  $C_{max} = 11,66 \pm 6,21$  нг/мл
- ✓  $T_{max} = 4,04 \pm 2,18$  часа
- ✓  $AUC_{0-\infty} = 189,42 \pm 114,41$  нг\*ч/мл
- ✓  $AUC_{0-t} = 167,42 \pm 114,41$  нг\*ч/мл
- ✓  $T_{1/2} = 9,04 \pm 2,57$  часа
- ✓  $MRT = 15,39 \pm 3,36$  часа

Усредненные фармакокинетические профили

*Ref – таблетки, 25 мг*  
*Test – таблетки пролонгированного действия, 25 мг*

Obs. Mean Drug Plasma Conc. (with SD), N = 28





## Ипидакрин – ингибитор ацетилхолинэстеразы, блокатор калиевых каналов клеточной мембраны

- ✓ Включен в перечень препаратов, рекомендованных к применению у пациентов с болезнью Альцгеймера

### Разработка методики определения ипидакрина в плазме крови человека

- ✓ Высокоэффективный жидкостной хроматограф Nexera XR с тандемным масс-спектрометрическим детектором LCMS-8040 (Shimadzu Corporation, Япония)

### Подбор условий масс-спектрометрического детектирования

- Условия детектирования ипидакрина

*189,05 m/z → 161,20 m/z*

*189,05 m/z → 134,05 m/z*

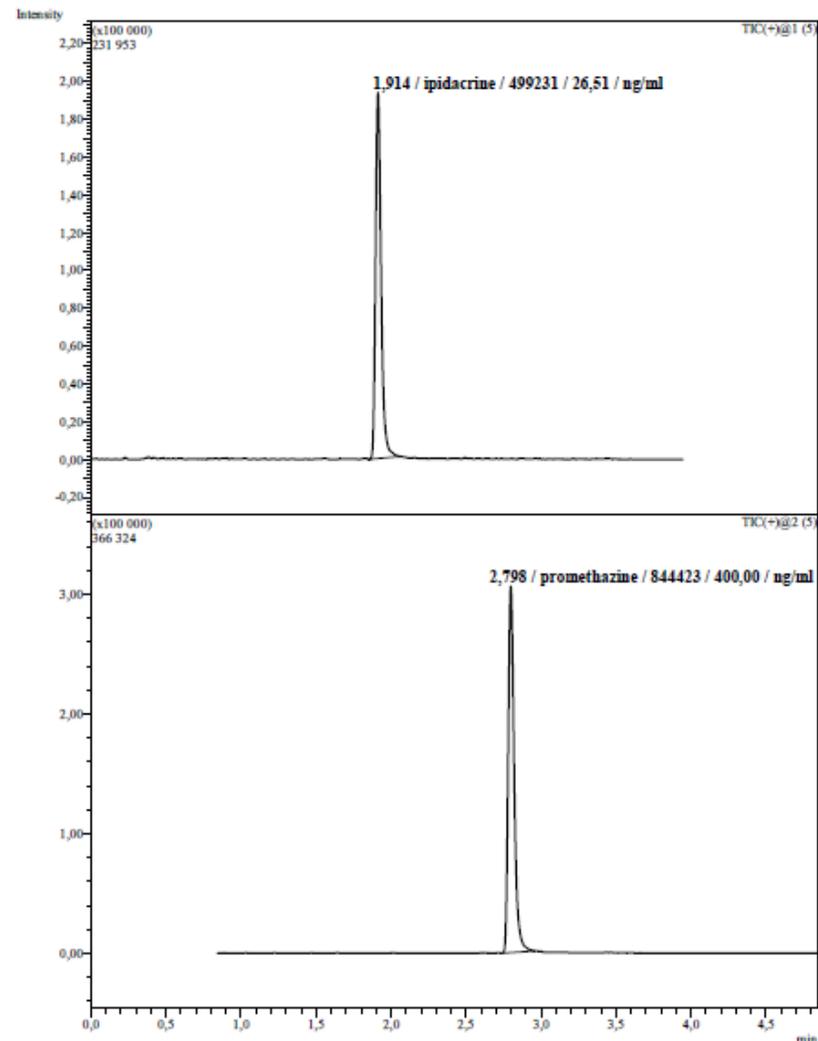
- Условия детектирования прометазина

*285,15 m/z → 198,05 m/z*

# Разработка методики определения ипидакрина в плазме крови человека

## Подбор условий хроматографического разделения

- ✓ **НФ:** Phenomenex Luna C18, 50x4,6 мм, 5 мкм
- ✓ **ПФ:** Элюент А: 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде Milli-Q (по объёму) (по объёму); Элюент В: 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (по объёму)
- ✓ **Режим элюирования:** градиентный
- ✓ **ВС:** прометазин
- ✓ **Исходный аналитический диапазон:** 1,00 – 1000,00 нг/мл
- ✓ **Скорректированный аналитический диапазон:** 0,50 – 200,00 нг/мл





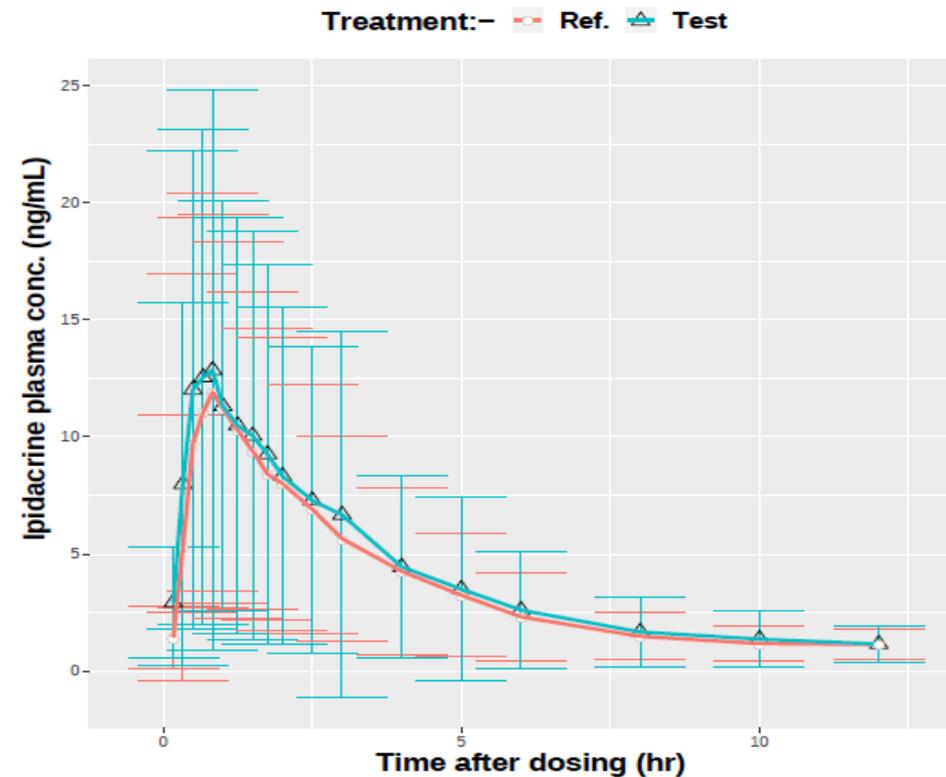
# Валидация методики определения ипидакрина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС

- Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2018.
- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением №85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.).
- Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2011.

# Расчет фармакокинетических параметров ипидакрина

## Усредненные фармакокинетические профили

Obs. Mean Drug Plasma Conc. (with SD), N = 53



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

