# NHỮNG TÌNH HUỐNG TRONG VIỆC NGHIÊN CỨU THUỐC CLARITIN® ( LORATADINE) >< CLARINEX® (DESLORATADINE)

# SỰ TRAO ĐỔI CHẤT TRONG CƠ THỂ: DƯỢC LỰC HỌC

*Hình 13.15: Claritin® (Loratadine) được chuyển hóa thành hợp chất tích cực Clarinex®*

*(Desloratadine) bởi CYP450 3A4 and CYP450 2D6.*

Sự phát minh ra các loại thuốc kháng Histamin mới, không gây ngủ, là một lĩnh vực được nghiên cứu rất phát triển vào những năm 1980 và đầu năm 1990. Schering – Plough là một hợp chất được phát minh ra bởi Công ty Merck, và sau đó được tiếp thị trên thị trường là sản phẩm Claritin® (thành phần Loratadine, *Hình 13.15*). Và sau đó được chuyển thành sản phẩm chuyển hóa tích cực là Clarinex (thành phần Desloratadine) , chuyển hóa bởi CYP450 3A4 và CYP450 2D6, nhưng con đường để sản phẩm được thị trường chấp thuận thì dài hơn dự kiến. Họ đã nộp đơn NDA lên FDA vào năm 1986, nhưng sản phẩm vẫn chưa được thương mại hóa cho đến năm 1993, gần 77 tháng sau đó. Khi qui trình chấp thuận bắt đầu, FDA đã miễn cưỡng chấp thuận cho một hợp chất kháng Histamin khác, và đã không mang lại lợi thế cạnh tranh cho sản phẩm này. Vị trí này chỉ thay đổi dần dần khi những rắc rối của Sledane® (Terfenadine) bắt đầu nổi lên. Sau đó, thì việc bán hàng sản phẩm hàng năm của Claritin® (Loratadine) mới vượt mốc 2 triệu USD, việc bán hàng tại nhà thuốc được công nhận vào năm 2002, cùng năm với việc bằng sáng chế của sản phẩm này hết hạn.

Không như người tiền nhiệm của nó, sản phẩm Claritin® (Loratadine) đã tồn tại trên thị trường, nhưng một lần nữa, lỗi của công ty sáng lập là đã không lường trước số phận của hợp chất khi vào cơ thể, và nó đã tạo điều kiện cho một công ty khác đưa một hợp chất cạnh tranh khác vào thị trường . Trong trường hợp này, những nhà khoa học tại Sepracor đã nhận ra sự chuyển hóa tích cực của Claritin® (Loratadine), hợp chất đã được chuyển hóa bởi CYP450 3A4 và CYP450 2D6. Sự chuyển hóa tích cực này sau này được đưa vào thị trường là sản phẩm Clarinex® (Desloratadine, *Hình 13.15*), và đã cải thiện đáng kể các đặc tính dược động học hơn hợp chất mẹ.

Như được đề cập ở bảng 13.1, cả 2 hợp chất Cmax và Tmax được so sánh như sau:



Sự trao đổi chất T 1/2 của Clarinex ® (Desloratadine) thì hơn gấp đôi sự trao đổi chất của Claritin ® (Loratadine), và sự chuyển đổi này dẫn tới sự tiếp xúc tổng thể cao hơn đối với sự chuyển hóa của mỗi hợp chất. Họ đã đạt được bằng sáng chế về chất chuyển hóa là Schering–Plough vào năm 1997, và được FDA công nhận cho phép bán hàng vào năm 2002 ( cùng với năm mà Claritin ® (Loratadine) được phép bán tại nhà thuốc. Clarinex ® (Desloratadine) đã trở thành 1 loại thuốc bom tấn cho Schering–Plough và Sepracor (vào năm 2006, doanh số bán hàng năm đạt 722,41 triệu USD). Trường hợp này là một lời nhắc nhở nghiêm khắc về tầm quan trọng của việc hiểu về số phận của chất chuyển hóa trong cơ thể để sử dụng thuốc. Trong trường hợp này, Schering–Plough đã bỏ lỡ 1 cơ hội quan trọng trở thành 1 nhà sở hữu duy nhất của hợp chất điều trị này. Ngược lại, Sepracor đã có thể tận dụng điều này và đã giành lấy miếng bánh trong 1 thị trường lớn. Những câu chuyện về Claritin® (Loratadine)/Clarinex® (Desloratadine) và Seldane® (Terfenadine)/Allegra® (Fexofenadine) đã tạo sự chú ý gần về số phận trao đổi chất của các ứng viên hợp chất. Những nguy cơ và thành quả đều rất đáng kể.

 Người dịch: Lê Thị Kiều Trang