

МЕТОДОЛОГІЯ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕЛЬМІНТОЗІВ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

Семченко К. В., Коноваленко І. С., Крюкова А. І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Метою фармацевтичної розробки є створення ЛП відповідної якості із заданими характеристиками якості. На сьогоднішній день в основі планування фармацевтичного експерименту лежать вимоги Настанови 42–3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби: Фармацевтична розробка / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 16 с.

Відповідно до вітчизняних рекомендацій лікування гельмінтозів системи травлення поділяють на три етапи (рис. 1).

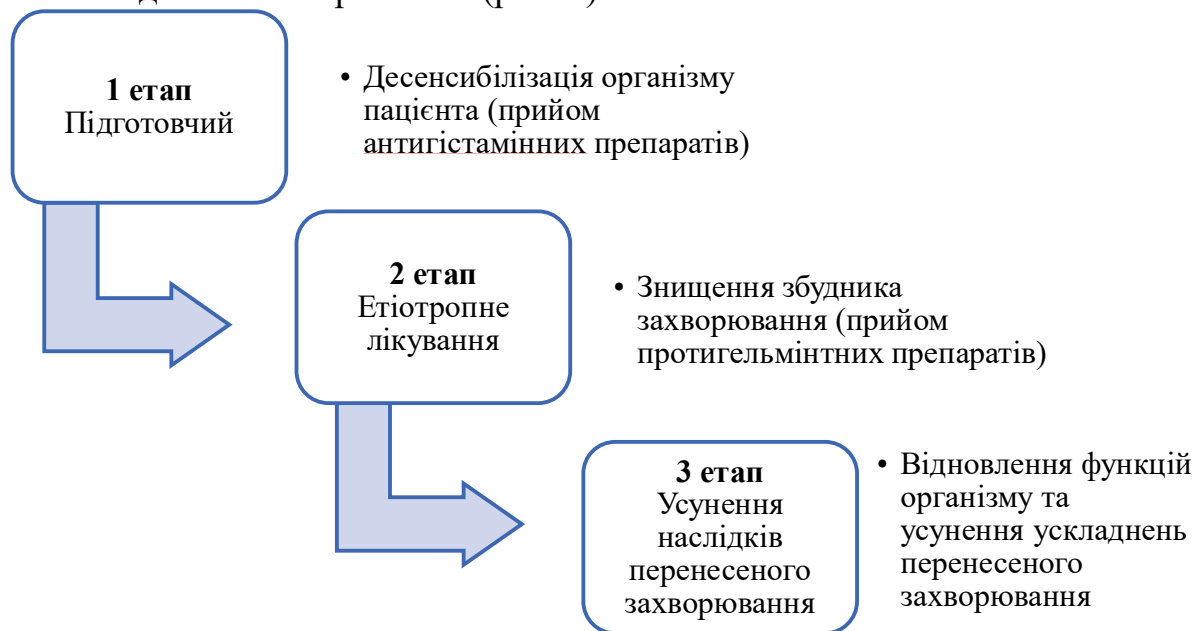


Рис. 1. Етапи лікування гельмінтозів травної системи

Мета дослідження. Метою даної роботи є розробка методології лікарських засобів для лікування гельмінтозів травної системи на прикладу комплексу з таблеток вкритих оболонкою і пастилок жувальних для 2 етапу та капсул твердих для 3 етапу.

Методи дослідження. У процесі роботи нами були використані методи узагальнення та систематизації даних літературного аналізу вітчизняних та закордонних джерел та власні розробки з методології фармацевтичної розробки.

Основні результати. Спираючись на проведений аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку протигельмінтних препаратів, було зроблено висновок про доцільність розробки препаратів для другого і третього етапів лікування гельмінтозів травної системи.

Першочерговим завданням було обґрунтування методології розробки ЛП для лікування гельмінтозів травної системи у дорослих у вигляді таблеток.

Першим етапом розробки ЛП для другого етапу лікування гельмінтозів травної системи є обґрунтування доцільності та аналіз потреб споживачів у цій категорії ЛЗ (рис. 2).



Рис. 2. Дерево рішень доцільності розробки нового оригінального ЛП для другого етапу лікування гельмінтозів травної системи для вітчизняного фармацевтичного ринку

Проведений аналіз фармацевтичного ринку вітчизняних протигельмінтних засобів показав, що наявний асортимент представлений виключно монопрепаратами, більшість з яких надходить від закордонних виробників за досить високою ціною. Тому розробка вітчизняних препаратів цієї групи є актуальною. За результатами аналізу ринку, найбільш раціональною ЛФ для розробки вітчизняного протигельмінтного препарату на основі рекомендованих ЛЗ (альбендазол, мебендазол, празиквантел та ін.) і з урахуванням їх фармакотехнологічних та біофармацевтичних властивостей були визначені таблетки, вкриті оболонкою.

Загальна схема фармацевтичної розробки таблеток вкритих оболонкою (рис. 3) містить підбір інгредієнтів ЛЗ (АФІ та допоміжних речовин), обґрунтування раціональної технології виготовлення, визначення ризиків та розробку валідованих методик контролю якості готового продукту.

Вибір АФІ. АФІ визначає фармакологічні властивості розроблюваного ЛП. Відповідно до вимог Настанови 42-3.1:2004 вибір АФІ та його концентрації необхідно обґрунтувати експериментально або шляхом посилок на відповідні наукові джерела літератури.

Зокрема, вибір АФІ для нового ЛЗ для лікування гельмінтозів травної системи здійснювали на основі рекомендацій низки проколів лікування, враховуючи сучасний стан асортимент ринку протигельмінтних засобів.



Рис. 3. Загальна схема фармацевтичної розробки таблеток вкритих оболонкою

Вибір допоміжних речовин. Допоміжні речовини відіграють ключову роль у забезпеченні якості готового продукту, визначають фармакокінетичні та фармакодинамічні показники ЛЗ.

У технології таблетованих ЛФ допоміжні речовини призначені надавати таблетковій масі необхідні технологічні властивості, що забезпечують точність дозування, механічну міцність, розпадання і стабільність таблеток у процесі зберігання.

Вибір типу та кількості допоміжних речовин ґрунтується на основі комплексу експериментальних досліджень фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних властивостей АФІ і є унікальним для кожної їх композиції.

Гранулювання. Оскільки пряме пресування обраної групи АФІ (протигельмінтні засоби) є неприйнятним за фізико-хімічними і технологічними показниками, доцільним є уведення стадії гранулювання.

Грануляція необхідна для поліпшення плинності таблеткової маси, що відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок у разі їх склеювання в гранули, а, отже, відповідного зменшення тертя, що виникає між цими частинками під час руху. Розшарування багатокомпонентної порошкоподібної суміші зазвичай відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значеннях питомої щільності лікарських і допоміжних компонентів, що входять до її складу.

Таблетування. Технологічні аспекти отримання таблеток-ядер передбачають вивчення параметрів пресування (сила пресування, розмір пуансону, тип матриці тощо) та проведення контролю якості отриманого

продукту (зовнішній вигляд, фізичні параметри, середня маса, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, розпадання тощо) з урахуванням кількості некондиційних таблеток-ядер.

Покриття таблеток-ядер. Нанесення оболонки має на меті: надати таблеткам рівномірний зовнішній вигляд, збільшити їх механічну міцність, приховати неприємний смак, запах, захистити від впливу навколишнього середовища (світла, вологи, кисню повітря), локалізувати або пролонгувати дію АФІ, захистити слизові оболонки стравоходу і шлунка від руйнівної дії лікарської речовини тощо. Залежно від бажаного фармакологічного ефекту, зокрема лікування гельмінтозів травної системи або гельмінтозів інших типів, за допомогою покриття таблетки-ядра можна забезпечити вивільнення АФІ як у шлунку, так і в кишківнику, з ефектом пролонгованої або модифікованої дії тощо. Існуючий асортимент типів покриття дозволяє обрати ті, що якнайкраще відповідатимуть вимогам як з технологічного, так і з біофармацевтичного погляду. Вибір типу покриття ґрунтується лише на результатах відповідних експериментальних досліджень.

Відповідно до вимог Настанови 42-3.1:2004 розробка твердих ЛФ, зокрема таблеток, обов'язково передбачає вивчення однорідності та випробування функціональних характеристик розроблюваного ЛЗ (тест на розпадання та розчинення для твердих дозованих ЛФ).

Контроль якості таблеток для перорального застосування регламентується вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ).

Забезпечення потреб населення у доступних та якісних ліках передбачає, зокрема задоволення попиту на ЛЗ різних вікових груп.

Оскільки саме діти формують найбільшу групу ризику захворювання на гельмінтози травної системи, була сформульована методологія розробки дитячого ЛЗ у формі жувальних пастилок.

Загальна схема фармацевтичної розробки жувальних пастилок (рис. 4) містить вибір інгредієнтів ЛЗ (АФІ та допоміжних речовин), обґрунтування раціональної технології виробництва, визначення ризиків та розроблення затверджених методів контролю якості готової продукції.

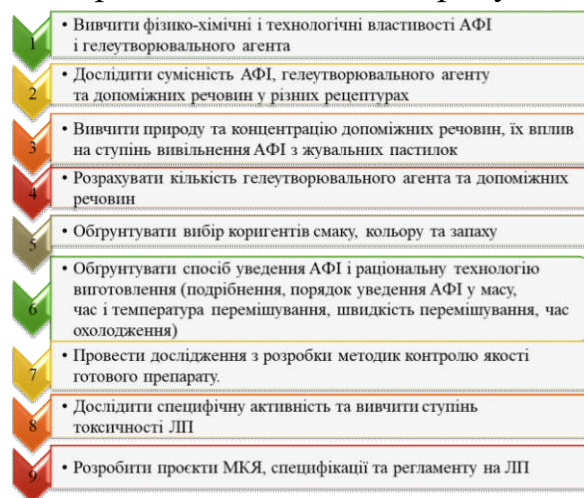


Рис. 4. Загальна схема фармацевтичної розробки жувальних пастилок

АФІ визначає фармакологічні властивості препарату, що розробляється. Відповідно до вимог Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» вибір АФІ та його концентрації необхідно обґрунтувати експериментально або шляхом посилань на відповідні наукові джерела літератури. Дерево рішень із вибору АФІ наведено на рис. 5.

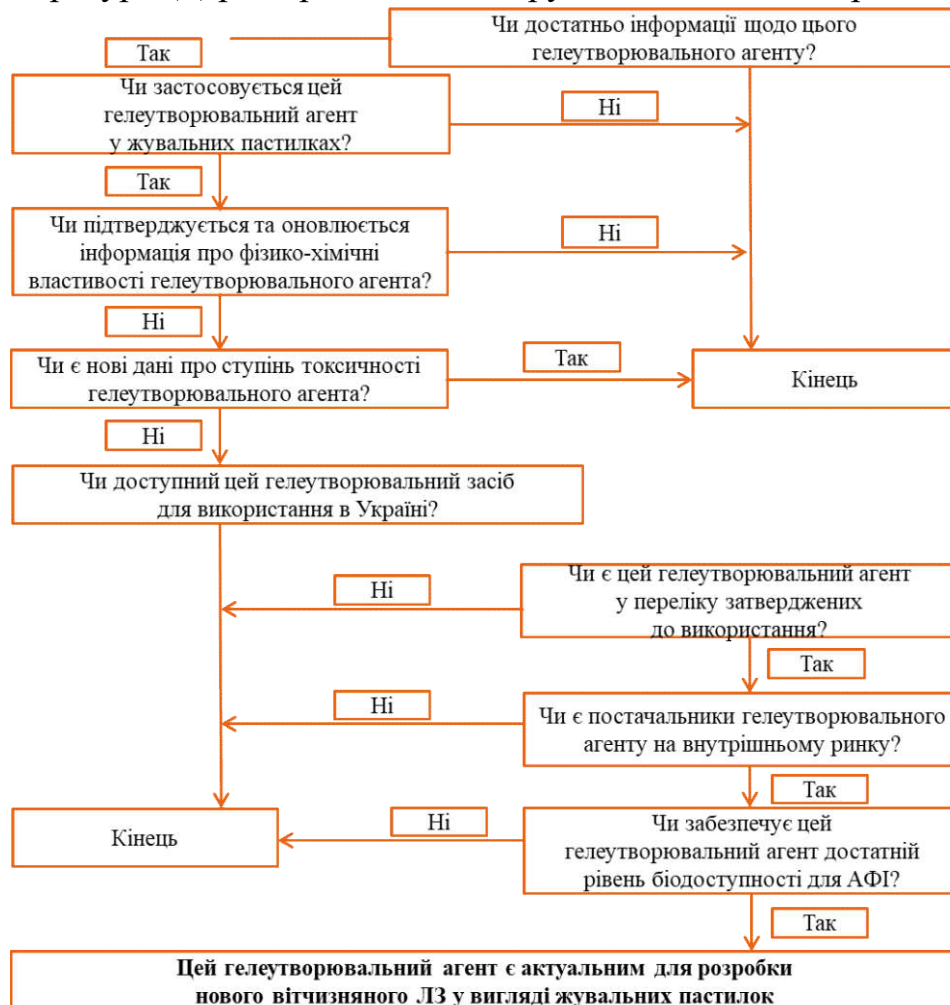


Рис. 5. Дерево рішень щодо вибору гелеутворювального агента для розробки складу жувальних пастилок

Другий етап – це вибір типу гелеутворювального агента, який є носієм ЛФ, забезпечуючи її належні структурно-механічні властивості та біофармацевтичні параметри.

Желатин найчастіше використовується як гелеутворювальний агент для отримання жувальних пастилок, хоча в літературі також описано використання агару та яблучного пектину. Класичний склад основи жувальних пастилок наближений до супозиторної основи желатино-гліцеринової. Але остаточне співвідношення компонентів залежить від кількісного вмісту та агрегатного стану складу АФІ. Важливо використовувати желатин певної щільності (не менше 250 г/см², за Bloom).

Для забезпечення належної якості готового продукту та його смакових характеристик також додаються регулятори кислотності (наприклад, лимонна кислота), коректори смаку (наприклад, сироп глюкози, фруктоза, сор-біт, цукор),

фруктові ароматизатори та харчові барвники (дозволені для використання у фармацевтичній практиці).

Важливим кроком у розробці жувальних пастилок є вибір ароматизаторів для корекції смаку, кольору та запаху (рис. 6).

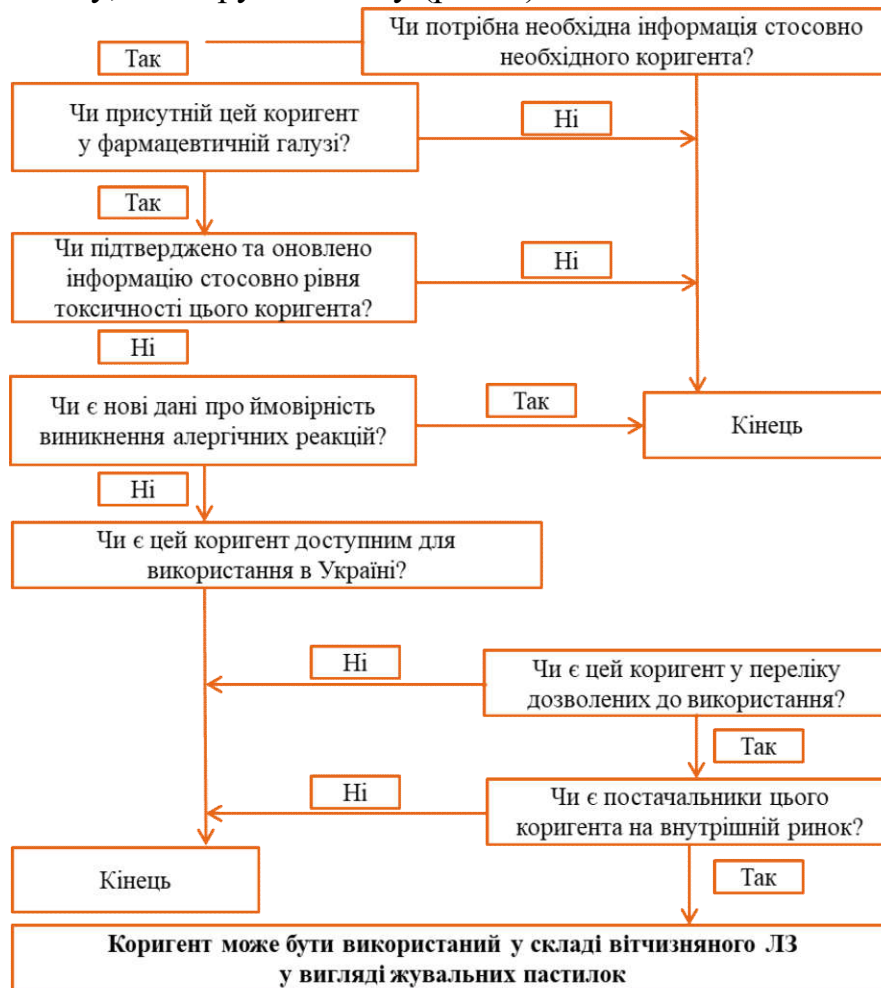


Рис. 6. Дерево рішень щодо вибору коригентів смакових характеристик у розробці складу жувальних пастилок

Отже, перший етап – це вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей обраного АФІ, а також теоретичне обґрунтування вибору гелеутворювального агента та допоміжних речовин.

Наступне дослідження модельних зразків жувальних пастилок різного складу дозволяє встановити сумісність компонентів та найбільш раціональне співвідношення допоміжних речовин та гелеутворювального агента для забезпечення належної якості ЛЗ.

Обов'язковими є біофармацевтичні дослідження для визначення фармакокінетичних параметрів ЛЗ, зокрема швидкості та повноти вивільнення АФІ. Оскільки жувальні пастилки повинні мати приємні смакові характеристики, необхідно провести біофармацевтичні дослідження для визначення індексу смаку, що дозволяє обґрунтувати вибір та концентрацію коригентів смакових характеристик.

На основі отриманих даних можна визначити оптимальний склад жувальних пастилок та розробити відповідну технологію виготовлення з урахуванням критичних параметрів виробничого процесу.

Подальші дослідження стосуються адаптації запропонованої технології виробництва пастилок до реальних умов виробничого процесу та розробки затверджених методик контролю якості на кожному етапі виробництва.

Контроль якості отриманих жувальних пастилок має відповідати вимогам ДФУ.

Одним з головних аспектів фармацевтичної розробки нового ЛЗ є адаптація методик контролю якості, які наведено у фармакопеї, для ЛП. Зокрема, в Україні у 2004 р. вийшли настанови з якості, гармонізовані з відповідними правилами країн ЄС. Настанови містять роз'яснення та посилання на відповідні статті та розділи чинної фармакопеї України.

Для встановлення уніфікованих вимог до якості оромукозних ЛЗ, зокрема жувальних пастилок, був проведений порівняльний аналіз вимог фармакопей України та інших країн світу до оромукозних ЛФ. Вивчали випробування, які є обов'язковими для кожного типу оромукозних ЛЗ, описаних у Державній фармакопеї України, European Pharmacopoeia, United States Pharmacopoeia, British Pharmacopoeia, Japanese Pharmacopoeia.

Структура будови загальних статей у ДФУ, EurPh та BPh є аналогічною, тоді як у USP не має як такої загальної статті про оромукозні ЛЗ. JPh за структурною будовою близька до USP і не містить загальної статті про оромукозні ЛЗ (табл. 1).

Таблиця 1

Вимоги фармакопей світу до якості оромукозних ЛЗ

Показник якості (тип оромукозного ЛЗ)	ДФУ	EuPhr	BPh	USP	JPh
Загальні					
Однорідність дозованих одиниць	+	+	+	+	+
Однорідність вмісту	+	+	+	+	+
Однорідність маси	+	+	+	+	+
Специфічні					
Однорідність дози, що доставляється (оромукозні краплі в однодозових контейнерах)	+	-	-	Немає загальної статті стосовно оромукозних ЛЗ. Специфічні вимоги містяться у відповідних загальних статтях до кожної ЛФ	Немає загальної статті стосовно оромукозних ЛЗ. Специфічні вимоги містяться у відповідних загальних статтях до кожної ЛФ
Однорідність дози, що доставляється (оромукозні спреї та сублінгвальні спреї)	-	+	+		
Розчинення (пресовані льодяники, сублінгвальні та защічні таблетки, мукоадгезивні ЛЗ)	+	+	+		

Деякі випробування можна проводити декількома методами, наприклад, тест розчинення. Тому, обираючи найбільш раціональний метод випробування, доцільно вивчити аспекти його прийнятності до обраної ЛФ

Важливо враховувати, що, крім використання загальноприйнятих методів, описаних та рекомендованих фармакопеєю, також необхідно вивчати світовий досвід та можливості сучасних методів аналізу. Так, кожний метод для проведення випробувань має підлягати валідації та бути максимально точним. Тому у розробці методик контролю якості та досьє на ЛП припустимим є використання методів, що не описані у фармакопеї, але є доказово точнішими порівняно з фармакопейними (рис. 7).



Рис. 7. Дерево рішень з вибору підходящого методу проведення аналізу якості лікарського засобу

Дослідження методів випробування показників якості оромукозних лікарських форм показало, що більшість методів корелюються між собою, що свідчить про відповідність методик світовим стандартам з якості фармацевтичних продуктів. ДФУ, EuPhr та VPh містять майже ідентичний опис методів проведення випробувань якості. Опис аналогічних методів у USP та JPh є більш специфічним та орієнтованим на вимоги до кожної окремої групи ЛЗ.

Оскільки лікування гельмінтозів травної системи передбачає комплексний підхід, окрім препаратів для етіотропного лікування (другий етап фармакотерапії), нами був запропонований ЛЗ на основі ЛРС для третього етапу лікування (усунення наслідків перенесеного захворювання та відновлення організму пацієнта).

Серед існуючої різноманітності ЛФ на особливу увагу заслуговують капсули, оскільки саме інкапсуляція ЛЗ залишається популярним способом уведення АФІ. З погляду практичності застосування в екстемпоральній рецептурі, тверді желатинові капсули зручніше порівняно з таблетками і порошками за рахунок поєднання можливості варіювання складу препарату і точності дозування.

Для забезпечення комплексної дії як активні фармацевтичні інгредієнти нами були обрані стандартизовані сухі екстракти (рис. 8).

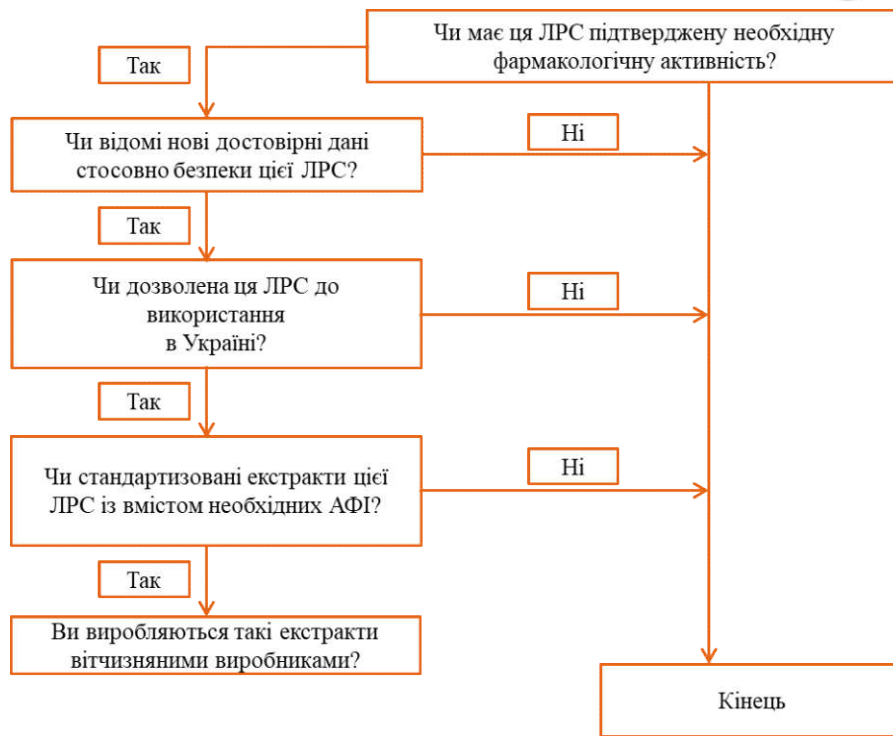


Рис. 8. Дерево рішень з вибору ЛРС для розробки капсул на третьому етапі лікування гельмінтозів травної системи

На основі вимог вищевказаної настанови та ДФУ нами був запропонований алгоритм фармацевтичної розробки капсул (рис. 8).

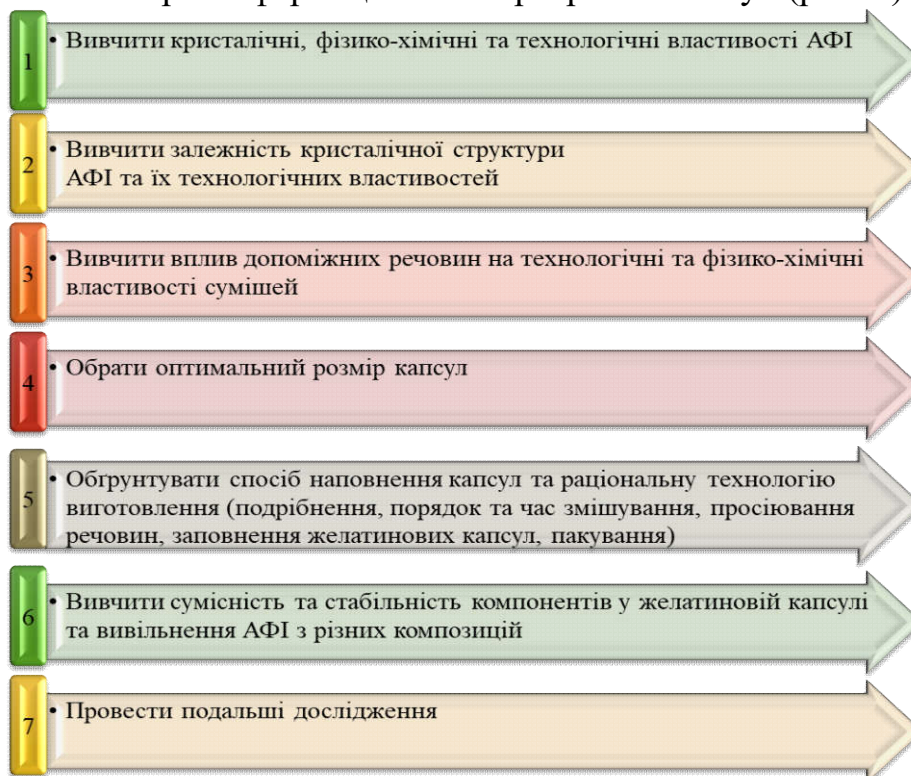


Рис. 8. Загальний алгоритм фармацевтичної розробки капсул

Вищеописані методологічні підходи до створення таблеток, пастилок жувальних та капсул були використані у подальшій розробці протигельмінтних ЛЗ у відповідних ЛФ.

Висновки. Визначено загальну методологію зі створення ЛЗ у формі таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних та капсул для другого і третього етапів лікування гельмінтозів травної системи, яка дозволить отримати препарати із заданими функціональними характеристиками.

Список літературних джерел

1. Semchenko K. V. Capsules: history and modern directions of development / K. V. Semchenko, Ye. I. Bysaga // Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. – P. 246- 263.
2. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Methodological aspects of drug development in the form of chewable troches. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2 (54). С. 25-31.
3. Допоміжні речовини у розробці лікарських засобів: фармакологічні, фармацевтичні та технологічні аспекти / Д. С. Савченко та ін. *Запорозький медичний журнал*. 2011. Т. 13, № 5. С. 122–129.
4. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 13 с. (Стандарт МОЗ України).
5. Настанова 42–3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби: Фармацевтична розробка / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 16 с.
6. Настанова СТ–Н МОЗУ 42–4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ : МОЗ України, 2011. 252.
7. Семченко К. В., Вишневіська Л. І. Методологічні аспекти розробки протигельмінтного лікарського засобу. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6 (2). С. 13-18.
8. Семченко К. В., Вишневіська Л. І. Методологічні підходи до розроблення складу капсул «Фітогельмін». *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75 (6). С. 78-85.

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ДОЦІЛЬНОСТІ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У ФОРМІ КАПСУЛ

Семченко К. В., Коноваленко І. С., Галайда Ю. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Капсули (лат. capsula – букв. футляр, ящик) – це тверда лікарська форма з м'якою або твердою оболонкою, містить дозу однієї або більше діючих речовин [7].

Широкі можливості призначення лікарських речовин у формі капсул зумовили збільшення їх виробництва і споживання. Так, за кордоном серед дозованих препаратів промислового виробництва капсули посідають 3-є місце після таблеток і ампульованих розчинів.

Мета дослідження. Метою даної роботи є аналіз перспективності розробки лікарських засобів у формі капсул та ретроспективний її аналіз.

Методи дослідження. У процесі роботи нами були використані методи узагальнення та систематизації даних літературного аналізу вітчизняних та закордонних джерел.