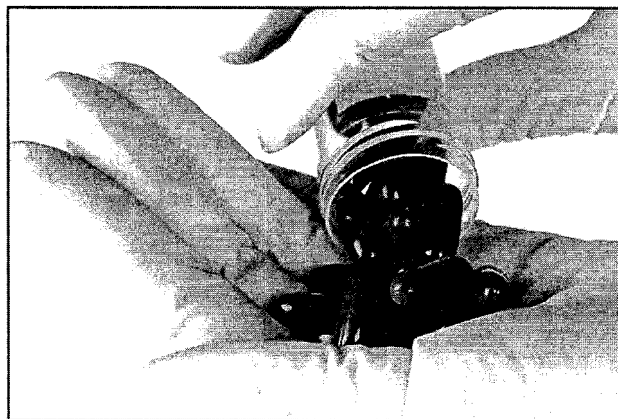


УДК:615.014.24:615.014.83

**В.А. ШЕВЧЕНКО<sup>2</sup>, В.С. БОНДАРЬ<sup>1</sup>, С.Н. РОЛИК<sup>2</sup>, С.А. ПОВЕТКИН<sup>2</sup>,**  
*кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации<sup>2</sup>; доктор фармацевтических наук, профессор кафедры токсикологической химии, Национальный фармацевтический университет<sup>1</sup>; кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей фармации и безопасности лекарств; кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет<sup>2</sup>, г. Харьков, Украина*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПОЛИЭТИЛЕНОВОЙ УПАКОВКЕ

Оральные лекарственные средства являются одной из наиболее удобных для приема больными форм лекарств, рациональной с фармакокинетической точки зрения и обеспечивающей оптимальное терапевтическое действие.



### АННОТАЦИЯ

В статье приведены основные этапы разработки оральных лекарственных средств в полиэтиленовой упаковке, описаны методологические подходы по фармацевтической разработке оральных лекарственных препаратов в полимерной упаковке (ампуле), обоснован состав и технология приготовления лекарственного средства, а также выбор и исследования влияния первичной упаковки на препарат.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, фармацевтическая разработка, вспомогательные вещества, корригенты, ароматизаторы.

### ВВЕДЕНИЕ

Оральная лекарственная форма (ЛФ) позволяет принимать препараты с фиксированной лекарственной дозой, в том числе и тем категориям больных, у которых применение парентеральных и таблетированных форм вызывает затруднение [1].

Однако создание оральных ЛФ связано с некоторыми трудностями, поскольку на пути всасывания из пищеварительного тракта препарат подвергается воздействию значительного числа факторов. В то же время оральные ЛС требуют (по сравнению с други-

ми лекарственными формами) введения не только вспомогательных веществ, используемых для стабилизации раствора, но и корригентов вкуса и запаха, а в некоторых случаях и консервантов для ЛС, выпускаемых в многодозовых контейнерах [2,3].

На основании вышесказанного создание системного подхода к разработке оральных ЛС в полимерной упаковке (ампуле), базирующееся на общем методологическом подходе и обоснованных медико-биологических требованиях к данной лекарственной форме, является актуальным.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На ООО «НИКО» (г. Макеевка, Донецкая обл.) введена технологическая линия по производству растворов для питья в полимерных ампулах, представляющая собой разовую дозу ЛС, позволяющая оптимизировать прием препарата и использовать лекарство в строго фиксированной дозе.

При разработке состава оральных ЛС использовался методологический подход к проведению фармацевтической разработки (ФР) с набором показателей качества и критериями приемлемости их величин [4-8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фармацевтическая разработка оральных ЛС проводится в несколько этапов. На первом этапе осуществляется изучение физико-химических свойств лекарственного вещества (ЛВ), на основании чего проводится выбор вспомогательных веществ с последующей разработкой состава и технологии приготовления орального ЛС, включая подбор первичной упаковки.

При изучении химической природы ЛВ прежде всего определяется, к какому классу соединений оно относится, изучается его химическая структура, наличие функциональных групп, растворимость в воде или других растворителях, на основании чего определяется возможность создания ЛФ либо в виде истинного раствора, либо путем улучшения растворимости ЛВ с использованием вспомогательных веществ (ВВ) солибилизаторов.

После определения растворимости ЛВ проводят анализ его стабильности в водных растворах и изучают возможность получения растворов с оптимальными значениями рН среды. Данное свойство является особенно важным, поскольку получение кислых или щелочных растворов существенно влияет на вкусовые качества ЛС. С этой целью должна быть изучена величина константы ионизации субстанции, степень ее диссоциации при различных значениях рН, обоснованы оптимальные пределы рН для стабильности ЛВ, что в дальнейшем служит основанием для введения стабилизаторов в раствор. В зависимости от функционального назначения ВВ рассматриваются их критические характеристики, которые могут влиять на качество готового продукта, определяется совместимость с ЛВ и другими ВВ, входящими в состав ЛС.

В качестве ВВ для оральных ЛС применяются безвредные и преимущественно натуральные вещества. Количество их, в том числе и углеводов, обосновывается, оно должно быть оптимальным и обеспечивать необходимую стабильность и выраженный терапевтический эффект.

Одной из важных характеристик оральных ЛС являются органолептические характеристики ЛФ, что определяется приемлемым при употреблении вкусом, запахом и цветом.

Маскировка неприятных вкусовых качеств зависит не только от свойств ЛВ, степени их горечи, солености, но также и от наличия соответствующего ассортимента корригентов, обладающих необходимыми маскирующими свойствами. В связи с этим следует отметить проблему исправления вкуса сильно горьких ЛВ, для которых использование традиционного арсенала подсластителей, таких как фруктоза (Ксл = 1,2), сахароза (Ксл = 1), ксилит (Ксл = 1), глюкоза (Ксл = 0,5), сорбит (Ксл = 0,5), манит (Ксл = 0,3), мало приемлемо из-за низкого коэффициента их сладости. Для замены рекомендуются подсластители, имеющие более высокий коэффициент сладости, такие как сахаринат натрия (Ксл = 450), ацесульфам калия (Ксл = 200), цикламат натрия (Ксл = 30). Кроме того, введение большо-

го количества углеводов может способствовать изменению всасываемости действующего вещества и, как следствие, снижению его активности.

Для маскировки специфического запаха, присущего некоторым ЛВ, применяются ароматизаторы, из которых наиболее популярны мята, апельсин, малина, банан, вишня и т.д.

Микробиологическими показателями качества оральных ЛС служат стерильность или микробиологическая чистота, которая обеспечивается в процессе производства препарата. При использовании многодозовой упаковки микробиологическая чистота достигается применением antimicrobных консервантов, наиболее распространенными из которых являются натрий бензоат, нипагин, нипазол, кислота сорбиновая. Введение консервантов для оральных ЛС, выпускаемых в однодозовой упаковке, необязательно.

На следующем этапе фармацевтической разработки оральных ЛС осуществляется разработка технологии приготовления, основными исследованиями которой являются:

- изучение технологических параметров приготовления оральных ЛС (выбор режимов растворения ЛВ и ВВ, порядка введения их в раствор);
- изучение процесса фильтрации и выбор фильтрующих материалов для максимальной очистки раствора;
- выбор метода получения ЛС с необходимой микробиологической чистотой.

В процессе исследований устанавливаются критические параметры и стадии технологического процесса, которые могут повлиять на качество продукта. Исследования по разработке технологического процесса составляют основу для его масштабирования в промышленных условиях.

Одним из немаловажных этапов фармацевтической разработки оральных ЛС является выбор первичных упаковочных материалов. На данном этапе изучается взаимное влияние параметров технологического процесса, вида и материала упаковки, в данном случае – ампулы из полиэтилена [9-12].

При выборе упаковки учитывается ее безопасность и разрешение на использования в фармацевтическом производстве. Выбор упаковки обосновывается совместимостью и возможностью взаимодействия между лекарственным препаратом и первичной упаковкой, которая подтверждается изучением стабильности оральных ЛС в процессе хранения в течение регламентируемого срока. Это такие показатели, как сорбция компонентов раствора материалами первичной упаковки, выделение компонентов материала упаковки в раствор, изменение физико-химических и микробиологических показателей качества.

## Выводы

Обоснован методологический подход к фармацевтической разработке оральных лекарственных средств в полимерной упаковке.

Описаны основные этапы при разработке оральных лекарственных средств, включающие изучение действующего вещества, выбор и изучение вспомогательных веществ, позволяющих сохранить стабильность препарата в течение регламентированного срока хранения.

Описаны основные этапы разработки состава и технологии приготовления орального лекарственного средства.

Обоснован выбор первичной упаковки, а также исследование взаимного влияния первичной упаковки и лекарственного средства.

#### ТҮЙІН

**В.А. ШЕВЧЕНКО<sup>2</sup>, В.С. БОНДАРЬ<sup>1</sup>,  
С.Н. РОЛИК<sup>2</sup>, С.А. ПОВЕТКИН<sup>2</sup>,**

*фармацевтика ғылымдарының кандидаты, дәрі-дәрмек қауіпсіздігі мен жалпы фармация кафедрасының доценті, Фармация мамандары біліктілігін жоғарылату институты<sup>2</sup>; фармацевтика ғылымдарының докторы, токсикологиялық химия кафедрасының профессоры, Ұлттық фармацевтикалық университет<sup>1</sup>; фармацевтика ғылымдарының кандидаты, дәрі-дәрмек қауіпсіздігі мен жалпы фармация кафедрасының доценті; фармацевтика ғылымдарының кандидаты, дәрі-дәрмек қауіпсіздігі мен жалпы фармация кафедрасының ассистенті, Фармация мамандары біліктілігін жоғарылату институты, Ұлттық фармацевтикалық университет<sup>2</sup>, Харьков, Украина*

### АУЫЗ АРҚЫЛЫ ҚАБЫЛДАНАТЫН ПОЛИЭТИЛЕНДІК ҚАПТАМА-ДАҒЫ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ЖАСАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ТӘСІЛДЕРІ

Мақалада ауыз арқылы қабылданатын полиэтилендік қаптамадағы дәрілік заттарды жасаудың негізгі сатылары келтірілген. Ауыз арқылы қабылданатын

полимерлі қаптамадағы (ампула) дәрілік заттарды фармацевтикалық тұрғыдан өзірлеудің әдіснамалық тәсілдері сипатталған. Дәрілік заттың құрамы мен өзірлеу технологиясы, сонымен қатар, оны таңдау мен алғашқы қаптаманың препаратқа өсері негізделді.

**Түйін сөздер:** дәрілік заттар, фармацевтикалық өзірлеу, көмекші заттар, корригенттер, ароматизаторлар.

#### SUMMARY

**V.A. SHEVCHENKO<sup>2</sup>, V.S. BONDAR<sup>1</sup>,  
S.N. ROLIK<sup>2</sup>, S.A. POVETKIN<sup>2</sup>,**

*candidate of Pharmaceutical Sciences, associated professor of general pharmacy and drug's safety, Institute for Advanced Studies specialists in pharmacy<sup>2</sup>; doctor of Pharmaceutical Sciences, Department of Toxicological Chemistry, National University of Pharmacy<sup>1</sup>; candidate of Pharmaceutical Sciences, associated professor of general pharmacy and drug's safety; candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant of General Pharmacy and Drug's Safety Department, Institute of professional development for Pharmacy, National University of Pharmacy<sup>2</sup>, Kharkov, Ukraine*

### MODERN APPROACHES TO DEVELOPMENT OF ORAL DRUGS IN POLYETHYLENE PACKAGE

The main stages in the development of oral drugs in polyethylene package have been given in the article, methodological approaches to the pharmaceutical development of oral medicines in polyethylene package (vial) have been described, the composition and technology of preparation of the medicine as well as the selection and investigation of the primary package influence on the drug have been grounded.

**Keywords:** medicines, pharmaceutical development, adjuvants, flavorings, aromatizes. ■

#### Литература:

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. Фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. / В.І. Чуешов, Л.М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; за ред. В.І. Чуешова – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
2. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Edited by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. – London – Chicago, 2006.
3. Руководство 42-3.6:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Вспомогательные вещества. – Киев, МЗ Украины, 2004. – 11 с.
4. Руководство 42-3.1:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка. – Киев, МЗ Украины, 2004. – 50 с.
5. Руководство 42-3.0:2011. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка. – Киев, МЗ Украины, 2011. – 33 с.
6. Руководство 42-3.3:2004. Руководства по качеству. Лекарственные средства. Производство готовых лекарственных средств. – Киев, МЗ Украины, – 2004. – 59 с.
7. Pharmaceutical Development / Q8, ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Current Step 4 version dated: 10 November 2005.
8. Pharmaceutical Quality System / Q10, ICH Harmonised Tripartite Guideline. – Current Step 2 version dated: 9 May 2007.
9. Гоцуля Т.С. Полімерні матеріали у фармації / Т.С. Гоцуля, А.В. Самко // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, №3 – С. 153-156.
10. Артемьев, А.И. Требования к качеству упаковки для лекарственных средств // Новая аптека. – 2003. – №3. – С. 59-61.
11. Артемьев, А.И. Требования к материалам упаковки для лекарственных средств // Новая аптека. – 2003. – №5. – С. 72-75.
12. Polymers for Pharmaceutical Applications // Pharmaceutical bulletin №1. – January 2002. – 35 p.