



УДК: 615.014.6:615.453.6:615.015.4

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ В ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ИННОВАЦИОННЫХ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

С.Н. ГУРЕЕВА*Публичное акционерное общество
«Фармак», г. Киев**e-mail: s_gureeva@farmak.ua*

В статье опубликованы результаты аналитического обзора новых направлений фармацевтической разработки и внедрения в промышленное производство инновационных твердых лекарственных форм для укрепления позиций отечественных производителей на мировом фармацевтическом рынке, внедрение GMP практики в промышленное фармацевтическое производство.

Ключевые слова: инновационные твердые лекарственные формы, фармацевтическая разработка, твердые лекарственные формы, скорость высвобождения, активный фармацевтический ингредиент, биологическая доступность, пролонгированное высвобождение, терапевтическая эффективность.

На современном этапе развития фармацевтической отрасли актуализируются исследования по оптимизации разработки эффективных инновационных твердых лекарственных форм.

Фармацевтическая разработка инновационных твердых лекарственных форм – сложный наукоемкий процесс, который на основании биофармацевтической концепции включает исследования: модельных систем *in vitro*; теста на распадаемость; теста на растворение, тестов динамики и кинетики высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), сравнительного анализа высвобождения, биодоступности, биоэквивалентности, корреляционного анализа кинетики высвобождения *in vitro* и *in vivo*, а также другие технологические, аналитические и биофармацевтические исследования для внедрения инновационных фармацевтических технологий в промышленное производство.

В рамках биофармацевтической концепции лекарственные препараты рассматриваются как диалектически целостная специфическая физико-химическая система с обязательным учетом влияния переменных факторов (фармацевтических, физиологических, биохимических), которые имеют биологическое значение для доступности, эффективности и биоэквивалентности. Поэтому для оптимизации фармацевтической разработки твердых лекарственных форм важно исследование физико-химических и биофармацевтических свойств АФИ относительно принадлежности к определенному классу биофармацевтической классификационной системы (БСК) [4, 8].

Терапевтическая эффективность и биоэквивалентное действие может быть определено только при комплексном изучении влияния как фармацевтических так и биологических переменных факторов, которые в целом могут иметь доминирующее влияние на определенных этапах жизненного цикла препарата, начинания с промышленного производства и заканчивая рациональным использованием, т. е. рациональной терапией и фармацевтической опекой для пациента [1, с.8].

Концепция создания инновационных твердых лекарственных форм основывается на изучении новых методологий введения АФИ, а также инновационных способах введения лекарств в организм человека: целевая доставка, модифицированное высвобождение, нано механизмы воздействия на биологические системы клетки, возможностей биологического транспорта для повышения биодоступности [9, 12, 13].

Непосредственно разработка и внедрение в промышленное производство микрокапсул, микросфер, наномикросом является примером лекарственных форм с моделированной доставкой и высвобождением действующих веществ [6, 7].

Использование нанотехнологий и наноматериалов в фармацевтических разработках и промышленном производстве лекарств это новое мощное направление развития фармацевтической отрасли и медицины в целом. Инновационные нанопрепараты, созданные за последние пять лет в фармацевтической отрасли обуславливают биофармацевтические исследования и обоснование целесообразности их применения, терапевтической эффективности при минимизации побочного действия.



Дальнейшие фармацевтические исследования по внедрению инновационных лекарственных форм требуют модернизации фармацевтического производства, реализации концепции лабораторного инжиниринга. Эффективному фармацевтическому производству способствует оптимизация технологических процессов, интеграция отечественной промышленной отрасли и укрепление позиций отечественных производителей на мировом фармацевтическом рынке, внедрение GMP практики в промышленное фармацевтическое производство [3].

Лабораторные исследования влияния фармацевтических факторов на качество лекарственных препаратов промышленного производства, создание моделей технологических процессов, внедрение компьютерных технологий в условиях лаборатории промышленной фармации способствуют оптимизации фармацевтических разработок. На современном этапе в создании инновационных твердых лекарственных форм с модифицированным высвобождением существенное влияние имеет использование покрытий, которые обеспечивают целевое высвобождение в желудочно-кишечном тракте [5].

Инновационные комбинированные покрытия исследованы группой японских ученых С. Охори, Я. Охно, Т. Макино, Т. Кашихара. Доказана возможность повышения ударной вязкости комбинированного полимерно-сахарного покрытия. Оптимальным является нанесение покрытия, которое содержит 20% микрокристаллической целлюлозы Avicell PH – F20. Наличие в комбинированном покрытии микрокристаллической целлюлозы существенно не влияет на распадаемость и растворимость таблеток [10, с.322].

В последнее время в США патентируются препараты в форме пеллет и таблеток с модифицированным высвобождением, использованием покрытий на основании комбинаций гидроксипропилметилсукцинат целлюлозы с триэтилацетатом, натрия лаурилсульфатом, натрия гидроксидом, которые обеспечивают целевое высвобождение в щелочной среде с определенным значением pH [15, с.469].

Для АФИ, которые являются лабильными в кислой среде желудка используют нанесение инертного полимера, как приемлемого фармацевтического наполнителя, в виде промежуточного слоя между таблеткой-ядром и следующим слоем покрытия полимера, резистентного к воздействию кислой среды. Такие инновационные твердые лекарственные формы используются для профилактики нарушений пищеварения, вызванных повышенной секрецией.

Широко внедряются инновационные твердые лекарственные формы целевой доставки с программируемым высвобождением в кишечнике с использованием амилонных пленок и комбинированных покрытий водной дисперсией амилозы и этилцеллюлозы (Surelease (R) EA-7100), доступной для ферментного расщепления в кишечной среде.

Исследована эффективность использования кишечнорастворимых полимеров сукцината хитозана и фталата хитозана для целевой доставки АФИ в кишечник, минуя растворение в желудке. В модели растворения покрытия отмечено отсутствие растворения в кислой среде и полное растворение в щелочной среде [7].

Представлены результаты исследования модифицированного высвобождения АФИ из дисперсии сополимера полиметакриловой кислоты и метакрилата (евдрагит S), толщиной слоя 5 мг/см, ровную поверхность, резистентного к действию желудочного сока на протяжении 2 часов [11].

Разработано оптимальный состав смешанной полимерной композиции сфероидов для модифицированного высвобождения активного ингредиента. Полученные сфероиды, покрытые оболочками из водной смеси высоковязкой гидроксипропилметилцеллюлозы та натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Для получения ядра сфероида использован роторный процессор, а для нанесения покрытия распыление у псевдооживленном слое.

Пролонгированный процесс высвобождения активного ингредиента с таблетлируемых лекарственных форм обеспечивается введением добавок поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля 400 к водным дисперсиям ГПМЦ и КМЦ-Na. Оптимальное соотношение ГПМЦ/КМЦ-Na составляет 3:1. С помощью электронной сканирующей эмиссии исследовано, что все сфероиды покрыты равномерно. Процесс высвобождения АФИ из сфероидов описывается кинетическим уравнением первого порядка [6].

Пролонгированное высвобождение таблетлируемых препаратов, покрытых оболочкой исследуют по методике А фармакопеи США. Доказано, что акриловые полимеры в отличие от ацетилфталилцеллюлозы (АФЦ) не влияют на форму и размер таблеток, обеспечивают высвобождение, которое описывается кинетическим уравнением первого порядка, тогда, как для АЦФ – нулевого порядка [11].

Анализ качественного состава покрытий 70% инновационных твердых лекарственных форм (таблетлируемые препараты) за последние пять лет показал, 42% з них содержат АФЦ, 21% – фталат ОПМЦ, 18% – акрилаты и 11% – комбинированные полимерные покрытия (рис 1.).

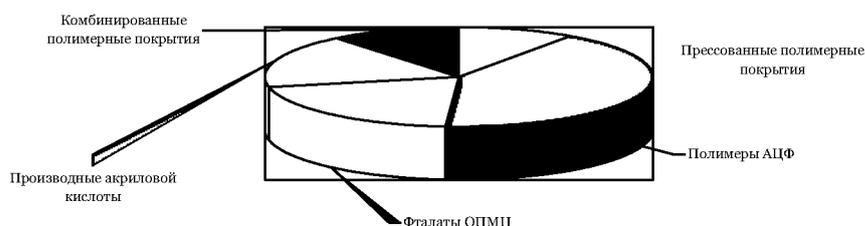


Рис. 1. Анализ качественного состава покрытий инновационных твердых лекарственных форм (таблетлируемые препараты)

На примере сферических гранул кристаллической целлюлозы диаметром 600 мкм, обработанных водным раствором пигмента (голубой №1) в качестве модели активного ингредиента, который представляет собой ядро лекарственной формы, покрытое оболочкой (спиртовой раствор сополимера метакрилата-ММА) в подвижном псевдооживленном слое, исследовано влияние размера частиц аэрозоля на качество инновационной лекарственной формы, а именно, способности к высвобождению активного ингредиента, кинетику высвобождения, а также механизм нанесения покрытия в псевдооживленном слое. Доказано, что таблетлируемые лекарственные формы с оптимальным высвобождением активного ингредиента могут быть получены при нанесении покрытия в псевдооживленном слое в том случае, когда размер частиц аэрозоля пленкообразующего состава равен 40 мкм. [2, 8, 14].

Существует несколько методов локализации действия лекарственных веществ: снижение растворимости в определенной среде химическим путем; адсорбции лекарственного вещества на сорбентах-носителях (целевая доставка), но самым распространённым в медицинский практике является использование пролонгируемого и программируемого растворения в кишечной среде путем нанесения на твердую лекарственную форму специального покрытия, а также введение в лекарственную форму кишечнорастворимых композиций в виде таблеток-ядер или пеллет с последующим формированием лекарственной формы.

Литература

1. Біофармацевтичний кластер при створенні ліків / Перцев І.М., Рубан О. А., Тамм Т. І., Дмитрієвський Д.І. / Щотижневик «Аптека». – 2012. – 23 (844). – С.8.
2. Гаврилов А. Применение метода математического планирования для задачи оптимизации состава красителей и пигментов в дражированной оболочке таблеток/ А.Гаврилов, І. Залукіна, А. Петров //
3. \Хим.-фармац. ж. –N 4. –2002, т.36. –С. 44-47.
4. Гой А. М. Совмещение и выделение производств готовых лекарственных форм. Риски и выгоды / А.М. Гой, Г. В. Костюк, Р. А. Смишко // Фармацевтическая отрасль: промышленное обозрение, 2009. – №5 (16).– С. 24 – 27.
5. Головенко М.Я. Біофармацевтична класифікаційна система / М.Я. Головенко, О.П.Баула, І.Ю.Борисюк. – К.: 2010. –300с.
6. Гурєва С. М. Місце та роль біофармацевтичної класифікаційної системи і використання її як інструменту при створенні біоеквівалентних твердих лікарських форм / С. М. Гурєва // Український журнал лабораторної та клінічної медицини. –2012. –Т.7.– №3. –С.6 –11.
7. Получение и оценка магнитно-направляемых хитозановых микросфер, высвобождающих аспирин // РЖ 190. Технология лекарственных веществ / ВИНТИ 2003. – №17. – С. 3.
8. Получение и характеристика микрокапсул, представляющих комплексы хитозана и этилцеллюлозы // РЖ 190. Технология лекарственных веществ / ВИНТИ 2003. – №19. – С. 4.



9. Сучасний стан, створення, виробництва та дослідження таблеткованих лікарських препаратів. / Марценюк В.П., Белей Н.М., Гуреева С.М., Грошовий Т.А. та ін. // Фармацевтичний часопис, 2009.- №4. –С.77–80.
10. Ingenerf G. Kontinuierliche Wirbelschicht-Granulierung und Trocknung von Arzneimitteln / G. Ingenerf // Pharma Int. – 2000. – № 2. – P. 60-62.
11. Improvement of impact toughness of sugar-coated tablets manufactured by the dusting method / Ohmori Shinji, Ohno Yasuo, Makino Tadashi, Kashihara Toshio // Chem. and Pharm. Bull. N 3, 2004, т.52, – P.322–328.
12. Lehmann K. Coating of tablets and small particales with acrylic resins by fluid bed technology / K. Lehmann, D. Dreher // Bit J, Pharm. Technol. Prod -1981. -Vol.4. P.31-43.
13. Modified-Release Drug Delivery Technology / Mitchael J. Rathbone, J. Hardgraft, S. Roberts and al. – Drugs and Pharmaceutical sciences/ -Vol. 126. – 996 p.
14. Jia S. Nanopore technology and its application / S. Jia, H. Sun, Q. Wang // Prog. Biochem. Biophys. –2002. –P. 202–205.
15. Schmid C. Nanoparticles from theory to application / C. Schmid– Weinchem: Wiley VCH Verlag, 2004. – 407 p.
16. Wouessidjewe D. Aqueous polymethacrylate dispersions as coating materials for sustained and enteric release systems / STP pharma sci. 6, 1997. T.7, –P. 469–475.

FARMACEUTICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT OF INDUSTRIAL MANUFACTUR INNOVATIVE SOLD MEDICINAL FORMS

S.N. GUREEVA

*JOIN-Stock company "Farmak",
Kiev*

e-mail: s_gureeva@farmak.ua

In the article the results of state-of-the-art review new direction of pharmaceutical development and applying are published in industrial industry innovative sold medicinal, integration of home industrial industry and strengthening of positions of home producers in the world pharmaceutical market are provided by applying of GMP of practice in industrial pharmaceutical industry.

Key words: innovative sold medicinal forms, pharmaceutical development, sold medicinal forms, speed of freeing; active pharmaceutical ingredient, biological availability prolonged freeing, therapeutic effective.