

УДК 615.012:614.272:615.284

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.187>

К. В. СЕМЧЕНКО, Л. І. ВИШНЕВСЬКА

Національний фармацевтичний університет, Україна

МЕТОДОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ПРОТИГЕЛЬМІНТНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

Мета: обґрунтування методології розробки вітчизняного оригінального високоефективного лікарського засобу у формі таблеток для лікування гельмінтозів травної системи відповідно до чинних норм.

Матеріали та методи: наукові публікації, електронні бази МОЗ України та власні дослідження, а також методи узагальнення, систематизації теоретичного і практичного матеріалу, бібліосемантичного та системного аналізу.

Результати дослідження. Проаналізовано основні підходи до фармацевтичної розробки оригінальних вітчизняних лікарських засобів, зокрема для лікування гельмінтозів системи травлення, відповідно до вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)». Описано загальну схему фармацевтичної розробки таблеток з урахуванням вимог чинних норм і стандартів України та закордонний досвід. Запропоновано дерево рішень з вибору активного фармацевтичного інгредієнта для розробки протигельмінтних лікарських препаратів. Описано основні етапи розробки протигельмінтного препарату у формі таблеток.

Висновки. Обґрунтовано доцільність розробки вітчизняного оригінального лікарського препарату у формі таблеток для етіотропного лікування гельмінтозів травної системи з метою забезпечення потреби населення в якісних, доступних та безпечних протигельмінтних лікарських засобах, що є особливо актуальним в умовах політики імпортозаміщення.

Ключові слова: методологія; розробка; лікарські засоби; протигельмінтні засоби.

К. В. СЕМЧЕНКО, Л. І. ВYSHNEVSKA

National University of Pharmacy, Ukraine

METHODOLOGICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF AN ANTHELMINTIC DRUG IN THE FORM OF TABLETS

Aim. To substantiate the methodology for developing a domestic original highly effective medicinal product in the form of tablets for the treatment of helminthiasis of the digestive system in accordance with the existing standards.

Materials and methods. The scientific publications, electronic databases of the Ministry of Health of Ukraine and the own research, as well as methods of generalization, systematization of theoretical and practical material, bibliosemantic and system analysis, were used.

Results. The main approaches to the pharmaceutical development of original domestic medicines have been analyzed, in particular drugs for the treatment of helminthiasis of the digestive system in accordance with the requirements of the Manual ST-N MH 42-3.0:2011 "Medicines. Pharmaceutical Development (ICH Q8)". The general scheme for the pharmaceutical development of tablets has been described taking into account the requirements of the current norms and standards of Ukraine and foreign experience. A decision tree has been proposed for choosing an active pharmaceutical ingredient for the development of anthelmintic drugs. The main stages of the development of an anthelmintic drug in the form of tablets have been described.

Conclusions. The feasibility of developing a domestic original drug in the form of tablets for the etiotropic treatment of helminthiasis of the digestive system in order to provide the needs of the population in high-quality, affordable and safe anthelmintic drugs, which is especially important in the context of import substitution policies, has been substantiated.

Key words: methodology; development; medicines; anthelmintic drugs.

К. В. СЕМЧЕНКО, Л. И. ВИШНЕВСКАЯ

Национальный фармацевтический университет, Украина

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ФОРМЕ ТАБЛЕТОК

Цель: обоснование методологии разработки отечественного оригинального высокоэффективного лекарственного средства в форме таблеток для лечения гельминтозов пищеварительной системы в соответствии с действующими нормами.

Материалы и методы: научные публикации, электронные базы МЗ Украины и собственные исследования, а также методы обобщения, систематизации теоретического и практического материала, библиосемантического и системного анализа.

Результаты исследования. Проанализированы основные подходы к фармацевтической разработке оригинальных отечественных лекарственных средств, в частности для лечения гельминтозов пищеварительной системы, в соответствии с требованиями Руководства СТ-Н МЗУ 42-3.0:2011 «Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка (ICH Q8)». Описана общая схема фармацевтической разработки таблеток с учетом требований действующих норм и стандартов Украины и зарубежного опыта. Предложено дерево решений по выбору активного фармацевтического ингредиента для разработки противогельминтных лекарственных препаратов. Описаны основные этапы разработки противогельминтного препарата в форме таблеток.

Выводы. Обоснована целесообразность разработки отечественного оригинального лекарственного препарата в форме таблеток для этиотропного лечения гельминтозов пищеварительной системы с целью обеспечения потребности населения в качественных, доступных и безопасных противогельминтных лекарственных средствах, что особенно актуально в условиях политики импортозамещения.

Ключевые слова: методология; разработка; лекарственные средства; противогельминтные средства.

Постанова проблеми. Планування фармацевтичної розробки є невід'ємною частиною проведення наукових досліджень.

Метою фармацевтичної розробки є створення лікарського препарату відповідної якості із заданими характеристиками якості. На сьогодні в основі планування фармацевтичного експерименту лежать вимоги Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка».

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Наразі проблема гельмінтозів є особливо актуальною та потребує всебічного підходу. Особливості діагностування, клінічних проявів та патогенезу, фармакотерапії існуючими лікарськими препаратами та пошук нових методів лікування й лікарських засобів вивчаються багатьма вченими (К. І. Бодня, Н. М. Іванова, І. Б. Єршова, В. В. Стибель, О. Г. Шадрін, О. А. Сварчевський, А. Abbas, W. Newsholme та ін.). Більшість досліджень спрямовано на систематизацію інформації стосовно вітчизняного та закордонного досвіду лікування гельмінтозів, тоді як питання розробки сучасних оригінальних препаратів залишається без відповіді.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Незважаючи на наявність статей, присвячених вивченню ринку протигельмінтних засобів, аналіз методологічних аспектів розробки нових препаратів цієї категорії не проводився.

Формулювання цілей статті. Метою роботи є обґрунтування методології розробки вітчизняного оригінального високоєфективного лікарського засобу у формі таблеток для лікування гельмінтозів травної системи відповідно до чинних норм [1, 2].

Викладення основного матеріалу дослідження. Відповідно до існуючих рекомендацій лікування гельмінтозів системи травлення етапи лікування поділяють на підготовчий етап, етіотропне лікування та етап відновлення (корекція наслідків та ускладнень перенесеного захворювання) [3, 4].

Першим етапом розробки лікарського препарату є обґрунтування доцільності та аналіз потреб споживачів у цій категорії лікарських засобів (рис. 1).

Проведений раніше аналіз фармацевтичного ринку вітчизняних протигельмінтних засобів показав, що наявний асортимент представлений лише монопрепаратами, більшість з яких надходить від закордонних виробників за досить високою ціною [5]. Тому розробка вітчизняних препаратів цієї групи є актуальною. Спираючись на проведений огляд ринку, найбільш раціональною лікарською формою для розробки вітчизняного протигельмінтного препарату на основі рекомендованих лікарських засобів (альбендазол, мебендазол, празиквантел та ін. [6-11]), урахуовуючи їх фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості, ми визначили таблетки, вкриті оболонкою.

Загальна схема фармацевтичної розробки таблеток, вкритих оболонкою (рис. 2), включає ретельний підбір інгредієнтів лікарського засобу (активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин), обґрунтування раціональної технології виготовлення, визначення ризиків та розробку валідованих методик контролю якості готового продукту.

1. Вибір компонентів лікарського засобу

Вибір АФІ. АФІ визначає фармакологічні властивості розроблюваного лікарського

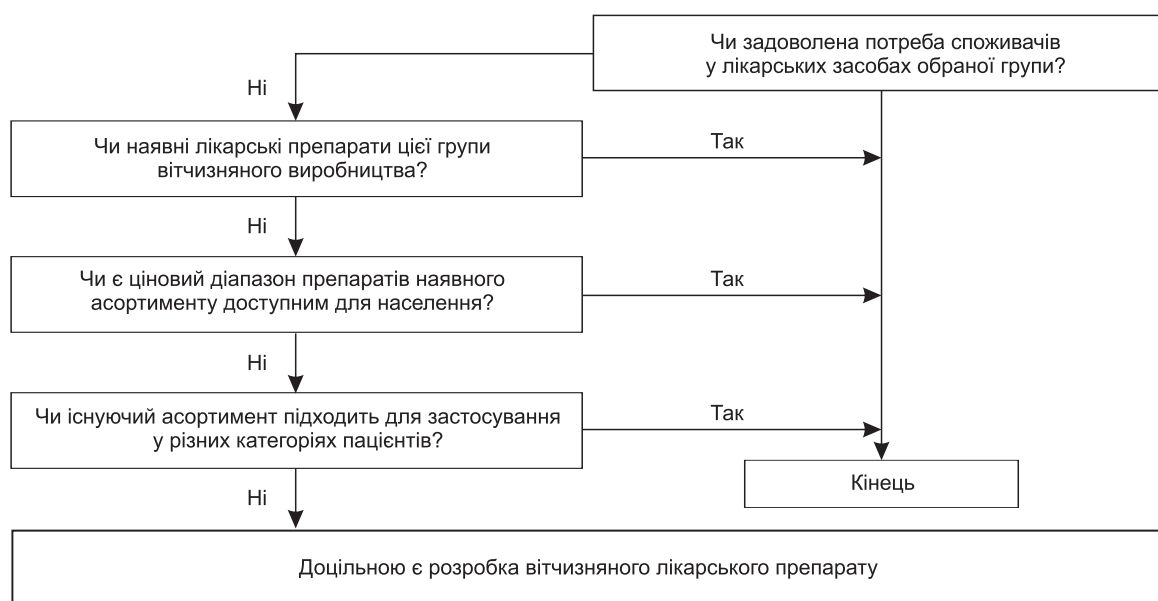


Рис. 1. Дерево рішень доцільності розробки нового оригінального лікарського препарату для вітчизняного фармацевтичного ринку

препарату. 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.

Зокрема, вибір АФІ для нового лікарського засобу для лікування гельмінтозів травної системи здійснювали на основі рекомендацій низки проколів лікування [6-11], враховуючи сучасний асортимент ринку протигельмінтних засобів [12].

Дерево рішень з вибору діючих речовин для розробки протигельмінтних лікарських препаратів наведено на рис. 3.

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

У технології таблетованих лікарських форм допоміжні речовини призначені надати таблетковій масі необхідні технологічні властивості, що забезпечують точність

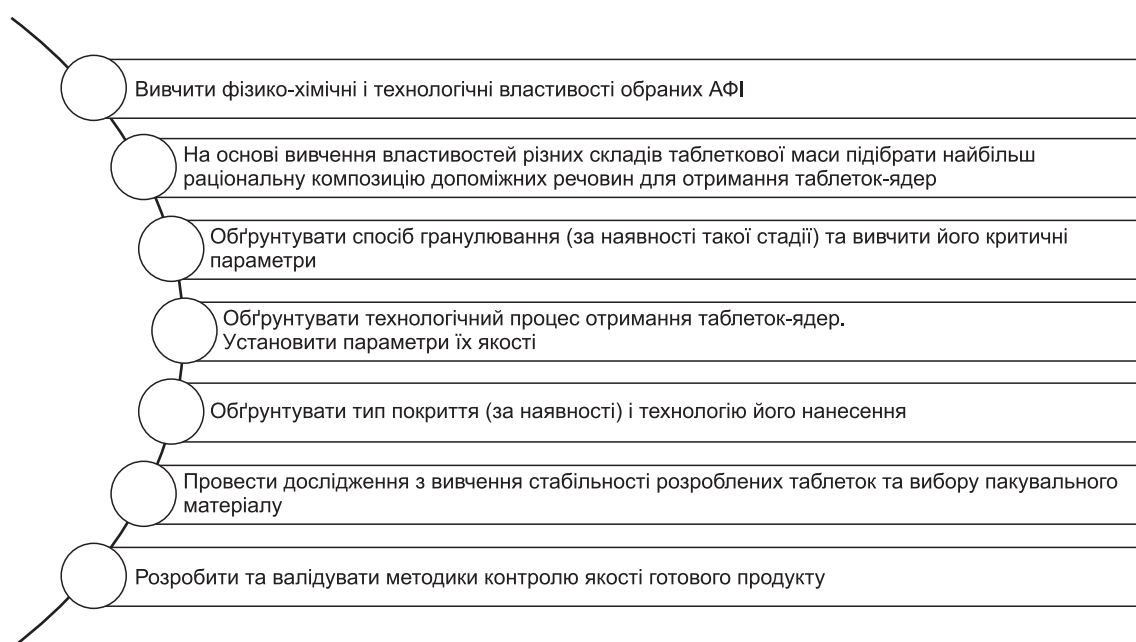


Рис. 2. Узагальнена схема фармацевтичної розробки таблеток, вкритих оболонкою

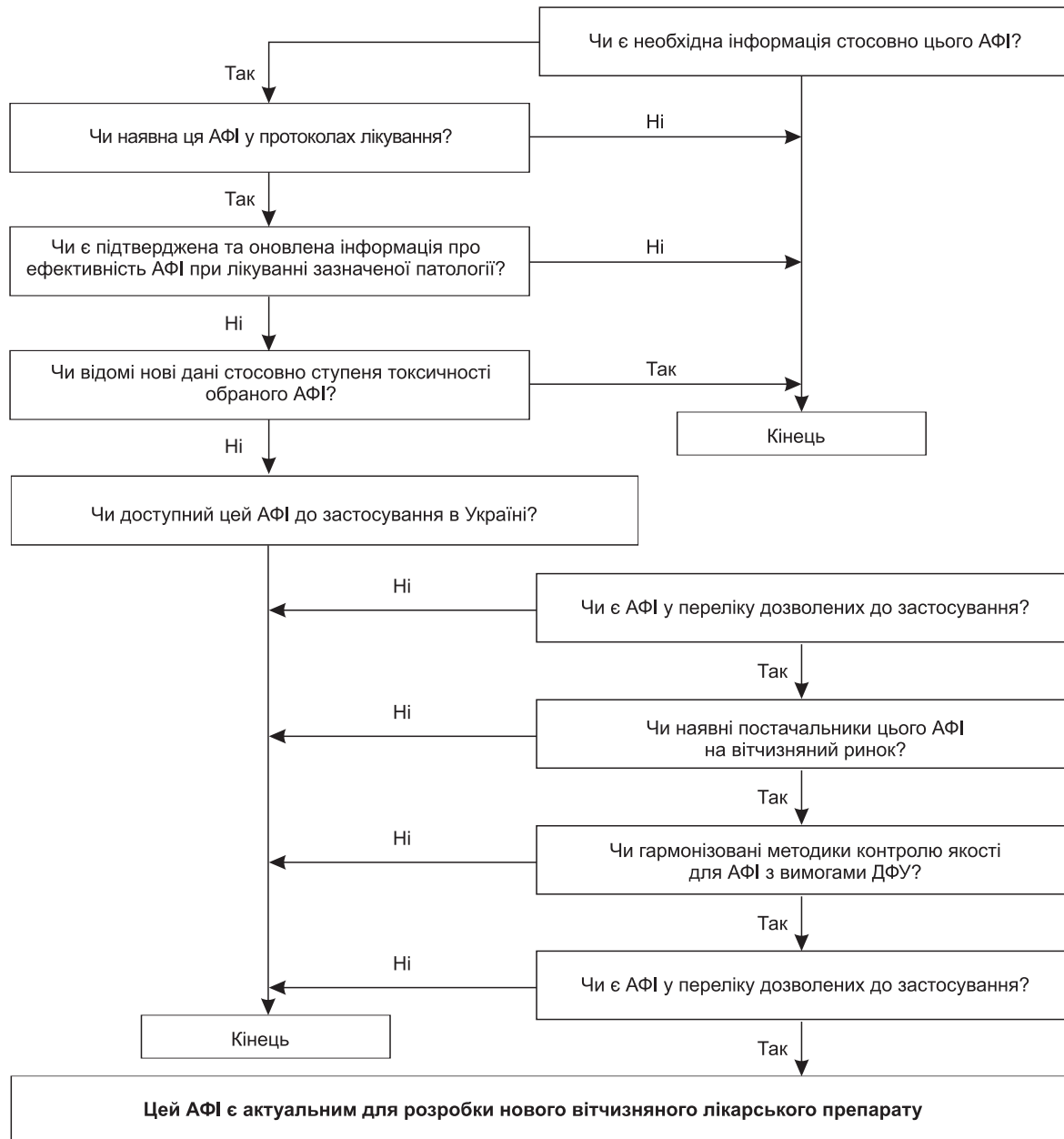


Рис. 3. Дерево рішень з вибору АФІ для розробки протигельмінтних лікарських препаратів

дозування, механічну міцність, розпадання і стабільність таблеток у процесі зберігання [13]. 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.

2. Технологічний процес

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

необхідна для поліпшення плинності таблеткової маси, що відбувається в результаті значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх склеюванні в гранули, а отже, відповідного зменшення тертя, що виникає між цими частинками при русі. Розшарування багатоконпонентної порошокподібної суміші зазвичай відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значеннях питомої щільності входять до її складу лікарських і допоміжних компонентів.

Таблетування. Технологічні аспекти отримання таблеток-ядер передбачають вивчення параметрів пресування (сила пресування,

розмір пуансона, 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 рівномірного зовнішнього вигляду, 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 кишечнику, з ефектом пролонгованої або модифікованої дії тощо.

Існуючий асортимент типів покриття дозволяє обрати ті, що якнайкраще відповідають вимогам як з технологічного, так і з біофармацевтичного погляду. Вибір типу покриття ґрунтується виключно на результатах відповідних експериментальних досліджень.

Перелік використаних джерел інформації

1. Aulton M. E. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. 2nd ed. London : Churchill Livingstone, 2002. P. 682.
2. Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби: Фармацевтична розробка / Міністерство охорони здоров'я України. Київ : Моріон, 2004. 16 с.
3. Єршова І. Б., Осичнюк Л. М., Мочалова Г. О. Гельмінтози у дітей. *Перинатологія і педіатрія*. 2013. № 2(54). С. 125-131.
4. Горленко О. М., Поляк-Говт В. М., Поляк М. А. Гельмінтози: епідеміологія, клініка, діагностика та лікування. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2013. № 2(20). С. 10-14.
5. Tolochko K. V., Vyshnevska L. I. Analysis of the domestic pharmaceutical market of anthelmintic medicines. *Вісник фармації*. 2017. № 1 (89). С. 56-60.
6. Настанова 00019. Гострики (ентеробіоз). URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00019&format=pdf> (дата звернення: 13.02.2020 р.).
7. Настанова 00020. Аскаридоз. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00020&format=pdf> (дата звернення: 13.02.2020 р.).
8. Настанова 00021. Кишкові цестодози. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00021&format=pdf> (дата звернення: 13.02.2020 р.).
9. Настанова 01038. Стронгілоїдоз. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01038&format=pdf> (дата звернення: 13.02.2020 р.).
10. Настанова 01039. Нематодози. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01039&format=pdf> (дата звернення: 13.02.2020 р.).
11. Настанова 01043. Трихоцефальоз. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01043&format=pdf> (дата звернення: 13.02.2020 р.).

Відповідно до вимог Настанови 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» розробка твердих лікарських форм, зокрема таблеток, обов'язково передбачає вивчення однорідності та випробування функціональних характеристик розроблюваного лікарського засобу (тест на розпадання та розчинення для твердих дозованих лікарських форм).

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

Висновки

1. Описано основні підходи оцінки доцільності розробки нових оригінальних вітчизняних лікарських препаратів для лікування гельмінтозів травної системи.

2. Наведено дерево рішень з вибору активного фармацевтичного інгредієнта для розробки вітчизняних лікарських препаратів.

3. Наведено основні методологічні аспекти розробки сучасних лікарських препаратів у формі таблеток з урахуванням основних етапів розробки цієї лікарської форми.

Перспективи подальших досліджень.

На підставі проведених досліджень обґрунтовано доцільність розробки нового лікарського препарату у формі таблеток для етіотропного лікування гельмінтозів травної системи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

12. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 13.02.2020 р.).
13. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. В 2 ч. Ч.1 / В. И. Чуешов, Е. В. Гладух, И. В. Сайко и др. Винница : Нова Книга, 2014. 696 с.

References

1. Aulton, M. E. (2002). *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. (2nd ed.). London: Churchill Livingstone, 682.
2. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2004). *Nastanova 42–3.1:2004. Nastanovy z yakosti. Likars'ki zasoby: Farmatsevtichna rozrobka*. Kyiv: Morion.
3. Yershova, I. B., Osychniuk, L. M., Mochalova, H. O. (2013). *Perynatolohyia y pedyatryia*, 2 (54), 125–131.
4. Horlenko, O. M., Poliak-Tovt, V. M., Poliak, M. A. (2013). *Problemy klinichnoi pediatrii*, 2 (20), 10–14.
5. Tolochko, K. V., Vyshnevska, L. I. (2017). Analysis of the domestic pharmaceutical market of anthelmintic medicines. *Visnyk farmatsii*, 1 (89), 56–60.
6. *Nastanova 00019. Hostryky (enterobioz)*. (2020). Available at: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00019&format=pdf> (Date of Access: 13 Feb. 2020).
7. *Nastanova 00020. Askarydoz*. (2020). Available at: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00020&format=pdf> (Date of Access: 13 Feb. 2020).
8. *Nastanova 00021. Kyshkovi tsestodozy*. (2020). Available at: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00021&format=pdf> (Date of Access: 13 Feb. 2020).
9. *Nastanova 01038. Stronhiloidoz*. (2020). Available at: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01038&format=pdf> (Date of Access: 13 Feb. 2020).
10. *Nastanova 01039. Nematodozy*. (2020). Available at: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01039&format=pdf> (Date of Access: 13 Feb. 2020).
11. *Nastanova 01043. Trykhotsefaloz*. (2020). Available at: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01043&format=pdf> (Date of Access: 13 Feb. 2020).
12. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv*. (2020). Available at: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (Date of Access: 13 Feb. 2020).
13. Chueshov, V. I., Gladukh, E. V., Saiko, I. V. et al. (2014). *Tekhnologiya lekarstv promyshlennogo proizvodstva*. Vinnytsia: Nova Knyha.

Відомості про авторів:

Семченко К. В., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>). E-mail: tolochko.kv@gmail.com

Вишнеvsька Л. І., докторка фармацевтичних наук, професорка, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Information about authors:

Semchenko K. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>). E-mail: tolochko.kv@gmail.com

Vyshnevskaya L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Сведения об авторах:

Семченко Е. В., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>). E-mail: tolochko.kv@gmail.com

Вишнеvsкая Л. И., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой аптечной технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>)

Надійшла до редакції 12.04.2020 р.