

ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРОМИСЛОВОСТІ ТА ВИМОГИ ДО ЇХ ЯКОСТІ

ТЕРНОВА О.М., ТАРАСЕНКО Г.В., ТЕРНОВА Д.Ю.
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Київський національний університет технологій та дизайну
e-mail: kpf@knutd.com.ua

The scope of this project was to analyze modern polymeric materials range in order to optimize the pharmaceutical products development process, create new more effective medical forms, improve drugs production technologies and their shelf life determination. Polymers occupy a special place in pharmaceutical industry: creation of new drugs as adjuvant substance and packing material; producing of medical products.

Широке застосування полімерних матеріалів (ПМ) у різних галузях виробництва, у тому числі і фармацевтичній, зумовлено низкою специфічних та фізико-хімічних властивостей [1-2]. До основних переваг ПМ відносять [3]:

— висока технологічність, завдяки якій з виборчого циклу можна вилучити трудомісткі та витратні операції механічної обробки виробів;

— мінімальна енергоємність, зумовлена тим, що температура формування цих матеріалів складає, як правило, 150⁰-250⁰ С, що значно нижче, ніж у металів та кераміки;

— можливість отримання за один цикл формування відразу декількох виробів, у тому числі складної конфігурації, а при виробництві практично всі процеси переробки автоматизовані.

Також до переваг полімерних матеріалів слід віднести: можливість використання компонентів в чистих приміщеннях, термопластичність, механічна міцність, еластичність, довгострокова доступність на ринку, легкість обробки, переваги, пов'язані з біосумісністю, сертифікованістю для контакту з лікарськими засобами, а також довговічність виробів.

Полімери, які використовуються у фармації, повинні відповідати ряду додаткових санітарно-гігієнічних вимог:

— мінімальне виділення в навколишнє середовище газоподібних продуктів, що не перевищує гранично допустиму концентрацію;

— нерозчинність у миючих розчинах;

— можливість стерилізації дезінфікуючими розчинами, газами, УФ-опроміненням та ін.

У фармацевтичній промисловості ПМ входять до складу різних лікарських препаратів (ЛП), як полімери спрямованої біологічної дії, а також їх використовують для виготовлення тари і пакувальних матеріалів у

виробництві лікарських засобів (ЛЗ). За взаємодією з організмом полімерні матеріали поділяють на:

- біоінертні (поліолефіни, кремнійорганічні полімери, полікарбонати та ін.);
- біосумісні (полівініловий спирт, полівінілпіролідон, поліакриламід та ін.);
- біонесумісні (поліантрацени, поліаміди, фенолформальдегіди та ін.);
- біоактивні спрямованої дії.

Біоінертні й біосумісні матеріали використовують у технології ліків як мазеві і супозиторні основи (рідкі та тверді поліетиленоксиди, водорозчинні ефіри целюлози, поліорганосилоксанові рідини), для одержання розчинів пролонгованої дії як згущувачі (полівініловий спирт, полівінілпіролідон, водорозчинні ефіри целюлози), як солюбілізатори та емульгатори (поліетильовані ефіри сорбітану, модифіковані аеросили та ін.), плівкоутворювачі для таблеток (співполімери малеїнової, акрилової і метакрилової кислот, водонерозчинні ефіри целюлози та ін.). У фармації вони застосовуються також як конструкційні матеріали і покриття апаратури для виробництва, транспортування та зберігання ЛП. До полімерних матеріалів спрямованої біологічної дії відносяться полімерні лікарські речовини, наприклад, бальзам Шостаковського. Створено високо впорядковані структури з включенням у полімерну пектинову матрицю кверцетину, ацетилсаліцилової кислоти, бутадіону та інших нанорозмірних сполук [4]. Також біоактивні полімери одержують шляхом хімічного зв'язування біоінертних або біосумісних полімерів з лікарськими речовинами (гепарином, сульфаніламидами, антибіотиками, тощо).

Проводяться дослідження зі створення екологічно безпечних полімерних форм хімічного захисту рослин, що піддаються біодеградації, в яких зафіксовано формування наночасток і наноструктур.

Тому, формування системних понять про сучасний стан, вимоги до якості та перспективи подальшого практичного застосування полімерних матеріалів у фармації є дуже важливим та актуальним.

Методологія дослідження. Створення лікарського засобу передбачає етапи фармацевтичної розробки, дослідження, закупівлі сировини і матеріалів, процесу виробництва та контролю, зберігання ЛЗ, доклінічних та клінічних випробувань.

Етап фармацевтичної розробки – розробка препарату та процесу його виробництва. Вимоги до розробки визначено настановою «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q 8)». Компоненти лікарського засобу (як лікарська речовина, так і допоміжні речовини) можуть бути речовинами різної хімічної структури, у тому числі і полімерні матеріали. Також настановою визначено необхідність обґрунтування вибору первинних та вторинних пакувальних матеріалів, серед яких використовуються також полімерні матеріали. Розмаїття полімерних матеріалів, їх особливий хімічний склад, викликає необхідність знання точних відомостей про поведінку у контакті з лікарським засобом та потребує ретельних досліджень при добірї полімерного пакувального матеріалу з урахуванням показників якості.

Результати та їх обговорення. Мета фармацевтичної розробки – отримати якісний препарат і процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

В цю проблему слід включити такий важливий і неоднозначний для інтерпретації ефективності та доцільності напрямок, як використання нанотехнологій та наноматеріалів.

На сьогодні, завдяки інтенсивному розвитку нанонауки і нанотехнологій, відомі такі наноматеріалами і наночастинки як: ліпосоми, фулерени, дендримери, наносфери, наностержні, наноплівки, нанотрубки, нанокompозити, нанокристали, нанодротинки, нанопорошки, нанороботи, нанокапсули, нанобіосенсиори, нанопристрої, нанобіоматеріали, наноструктурні рідини (колоїди, міцели, гелі, полімери) [5-8].

Основним завданням нанофармації є поліпшення фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських препаратів, зменшення їх токсичності та імуногенності з метою досягнення максимальної фармакологічної ефективності і досягнення мінімальних небажаних побічних ефектів. Для досягнення цієї мети проводяться розробки специфічних особливих лікарських форм препаратів, які мають можливість цільової доставки медикаментів до певних органів при введенні до організму.

Прогрес у створенні лікарських форм досягається шляхом розробки нових наноносіїв для доставки препаратів, наприклад, для ефективного транспорту малорозчинних лікарських засобів, використовуючи їх як нанокур'єри. Для контролю за процесом вивільнення препарату, його специфічної доставки, захисту від впливу оточуючого середовища (зокрема, шлункового соку), можуть бути використані наноносії у вигляді полімерів, ліпідів, кераміки або білкові сполуки. Наноносії мають особливі фізичні або хімічні характеристики, такі як властивість біодеградації, біосумісність, чутливість до зміни рН або температури [9-10].

Значна кількість сучасних ефективних фармацевтичних препаратів за хімічною природою є білками і пептидами, які не здатні долати поверхні слизових оболонок і біологічних мембран, і не можуть ефективно протистояти деструкції під впливом середовища, яке існує в шлунково-кишковому тракті. Для підвищення біодоступності та стійкості таких сполук можна застосовувати наноносії [11]. Трансдермальне введення лікарських засобів дозволяє уникнути проблем, таких як подразнення шлунково-кишкового тракту, порушення обміну речовин, зміна біодоступності в зв'язку з наявністю їжі. Недоліками трансдермального введення є повільні темпи проникнення, відсутність точності та гнучкості дозування і відносно низька абсорбція в системний кровообіг. Вирішити ці проблеми також можна за допомогою наноносіїв. Парентеральний спосіб введення препаратів (наприклад, в вену, в м'яз або під шкіру) дуже важливий, але більш агресивний в порівнянні з пероральним та трансдермальним шляхами. Наноносії лікарських засобів мають потенціал для поліпшення доставки препаратів через слизову оболонку носа і сублінгвально, кожен з цих шляхів (як і вищезгадані парентеральні) дозволяє уникнути ефекту першого проходження печінки. Ще один важливий шлях доставки лікарських засобів – інгаляційний [12]. Дозовані інгаляторні системи можуть містити наноструктури, такі як ліпосоми, міцели, наночастинки та дендримери. Вони застосовуються для лікування респіраторних захворювань і все частіше пропонуються для доставки лікарських препаратів системно. Тим не менш, успіх інгаляційної доставки білкових препаратів зменшується через діяльність макрофагів у легенях, що знижує їх загальну біодоступність [13].

При розробці нових ефективних нанопрепаратів слід враховувати деякі особливості [14]:

- нанопрепарати повинні проявляти значно більш виражену лікувальну дію у порівнянні з подібним препаратом, що застосовується у медичній практиці;
- нанопрепарати повинні викликати менше побічних ефектів, ніж аналогічний лікарський засіб;
- нанопрепарати мають бути стабільним і зберігати хімічну структуру протягом певного часу;
- фармакоекономічні показники нанопрепаратів мають бути позитивними;
- лікарська форма нанопрепаратів повинна бути зручною для застосування;
- технологія виробництва нанопрепарату повинна бути доступною та екологічно чистою.

До переваг наночасточок перед іншими матеріалами слід віднести такі властивості – розмір, хімічний склад, структура, велику площу поверхні та форму, але ці властивості водночас забезпечують і їхній можливий токсичний вплив на біологічні системи. Тому, перш за все, необхідно встановити молекулярні механізми впливу наночастинок на організм, можливі механізми розвитку токсичних ефектів, а також шляхи усунення чи послаблення їх небажаного впливу. Найбільш чутливими до наночастинок є органи, які безпосередньо взаємодіють із зовнішнім середовищем: дихальна система, шлунково-кишковий тракт, шкіра, а також кров і центральна нервова система. Одним із основних механізмів ушкодження внутрішніх органів наночастинками є оксидативний стрес, що призводить до активації різних факторів транскрипції, які, в свою чергу, підвищують синтез прозапальних речовин. Це вимагає проведення подальших фундаментальних досліджень з вивчення фізіологічних, біохімічних і біофізичних механізмів дії наночастинок на різні органи і системи організму, на функцію мембран клітин, мітохондрій, рибосом, ферментів, ДНК, РНК. Не менш важливим медико-соціальним аспектом нанонауки є нанотоксикологія, дослідження з якої, на жаль, розвивається досить повільно [15-18].

Важливим етапом при створенні лікарського засобу є підбір упаковки для зберігання препарату та відпуску хворим.

Вибір упаковки та первинної тари проводиться індивідуально в кожному конкретному випадку [19] і залежить від властивостей інгредієнтів, які входять до складу лікарського препарату. Наприклад для пакування таблеток використовують папір, метал, картон, скло; широкого розповсюдження набули целофан, поліетилен, поліпропілен, полістерол, полівінілхлорид та різні їх поєднання. Обовязково при виборі матеріалу враховують мінімальну проникливу здатність та взаємодію з лікарськими засобами [20].

У настанові «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» [21] за пунктом 2.4. Система контейнер/закупорювальний засіб для препарату пропонуваного для розміщення на ринку, слід обговорити вибір та обґрунтувати підбір системи контейнер/закупорювальний засіб, описаної в п.3.2.P.7 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD [22]. Слід надати увагу передбачуваному призначенню лікарського препарату і придатності

системи контейнер/закупорювальний препарат для зберігання та поставки, включаючи, при необхідності, контейнер для зберігання та транспортну тару для нерозфасованого лікарського препарату.

Слід обґрунтувати вибір первинних пакувальних матеріалів. Обговорення має містити відомості про дослідження, що проводилися для доказу цілості контейнера та закупорювального засобу. Слід увагу можливій взаємодії між продукцією та контейнером або етикеткою.

При підборі первинних матеріалів слід врахувати, наприклад, вибір матеріалів, захист від вологи та світла, сумісність матеріалів пристрою з лікарською формою (включаючи сорбцію контейнером і виділення речовин з пакувального матеріалу), безпеку матеріалів пристрою. Якщо це має відношення до справи, слід включити обґрунтування для вторинних пакувальних матеріалів.

Якщо використовується дозуючий пристрій (наприклад, піпетка для крапель, шприц-ручка, інгалятор для сухих порошоків), важливо довести, що за умов випробування, які, наскільки можливо, моделюють застосування препарату, видається відтворювана та правильна (точна) доза препарату.

Пакувальні матеріали повинні відповідати законодавству про упаковку, яка вступає в прямий контакт з харчовими продуктами і лікарськими засобами: Американським Регламентом та стандартам США, ЄС-Регламентом та Директивам, ЄС Регламент Комісії (ЄС) про належну виробничу практику відповідно ISO та регуляторним вимогам країн.

Контроль якості плівки ПВХ або ПВДХ здійснюється за показниками «Опис», «Ідентифікація», «Ширина плівки», «Товщина плівки», «Щільність», «Напрямок намотування шару: піридиновий тест», «Усадка при нагріванні», «Мікробіологічна чистота». При цьому використовуються методи візуального контролю, хімічного та інструментального. Наприклад, випробування на ідентичність перевіряють двома методами: визначенням інфрачервоного спектру та/або хімічним методом. Вимоги до виробництва, властивостей, ідентифікації, випробувань, кількісного визначення матеріалів на основі пластифікованого полівінілхлориду різного призначення та поліолефінів визначено Державною Фармакопеею України [23].

Висновки. Вивчення та використання широкого асортименту полімерних матеріалів оптимізує розробку, технологію виробництва лікарських засобів та їх терміну придатності. Перспективою є можливість створення нових більш ефективних лікарських форм, за умови виконання вимог якості. На сьогодні актуальним є поглиблене вивчення механізмів дії нових препаратів на основі наночастинок та їх побічного впливу, розробка фармацевтичних технологій, отримання адекватних лікарських форм з метою успішного застосування у медичній практиці. Поки що маловивченим залишаються фармакологічні, фармацевтичні та токсикологічні аспекти застосування продуктів нанотехнологій у біомедичних цілях, зокрема клінічній фармації.

Література

1. Особливості структури нанопоруватих вуглецевих матеріалів отриманих методом темплатного синтезу / Гомза Ю.П., Головка Л.В. та ін. // Полімерний журнал. – 2005. -№3 – С.143-154.
2. Тихонов О.І. Аптечна технологія ліків. / Тихонов О.І., Ярних Т.Г. – Харків, РВП «Оригінал», 2006. – 703 с.

3. Полімерні матеріали у фармації / Т.С. Гоцуля, А.В. Самко // Запорожский медицинский журнал. – Т.12, №3. С. 153 – 156.
4. Нанотехнології природи / О.М. Гриценко, В.С. Пилипчук, В.І. Тодорова // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 5. – С.24 - 29.
5. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев -2-е изд., испр. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. - 416 с.
6. Природні механізми дії наноматеріалів: фізико-хімічні, фізіологічні, біохімічні, фармакологічні, токсикологічні аспекти / Москаленко В.Ф., Яворівський О.П., Цехмістер Я.В., Чекман І.С. [та ін.] // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2011. - №4. - С. 21 - 26.
7. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б. Патон, В. Москаленко, І. Чекман, Б. Мовчан // Вісн. НАН України. -2009. - № 6. - С. 18 - 26.
8. Чекман І. С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект / І. С. Чекман // Лікарська справа. Врачебное дело. - 2008. - № 3-4. -С. 104-109.
9. Dutta R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress / R. C. Dutta // Curr. Pharm. Des. - 2007. - Vol. 13, № 7. - P. 761-769.
10. Greco F. Polymer-drug conjugates: current status and future trends / F. Greco, M. J. Vicent // Front Biosci. - 2008. - Vol. 13. - P. 2744 -2756.
11. Multi-functional nanocarriers for targeted delivery of drugs and genes / L. Jabr-Milane, L. van Vlerken, H. Devalapally [et al.] // J Control Release. - 2008. - Vol. 130, № 2. - P. 121 -128.
12. Mistry A. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs / A. Mistry, S. Stolnik, L. Illum // Int. J Pharm. - 2009. - Vol. 379, № 1. - P. 146 -57.
13. Нанолікарства. Концепції доставки лікарств в нанонауку / [гл. ред. -А. Лампрехт]. - М.: Научный мир, 2010, 232 с.
14. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман- К.: Задруга, 2011. - 424 с.
15. Трефілов В. І. Фуллерены - основа матеріалів майбутнього / В. І. Трефілов. -К.: Изд-во АДЕФ - Украина, 2010. - 148 с.
16. Фармакологічний, токсикологічний і клінічний аспекти наномедицини / І. С. Чекман, С. П. Каплинський, Т. Ю. Небесна, А. О. Терентьев // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2008. - № 4 (5). - С. 3-9.
17. Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд) / І. С. Чекман, А. М. Сердюк, Ю. І. Кундієв [та ін.] // Довкілля та здоров'я. - 2009. - № 1 (48). -С. 3-7.
18. Clinical toxicities of nanocarrier systems / K. R. Vega-Villa, Takemoto J. K., Yanez J. A., [et al.] // Adv Drug Deliv Rev. - 2008. - Vol. 60, № 8. - P. 929-38.
19. Требования к качеству упаковки для лекарственных средств /Артемьев А.И.// Новая аптека. – 2003. - №3. – С. 59-61.
20. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М. Перцева – Вінниця, 2007.
21. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q)». – Київ. – МОЗ України. – 2011. – 35с.
22. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС /Под.ред. А.В. Стефанов (пред. редкол.) и др.; Авт.-сост.: В.А. Усенко, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая и др. – К.: МОРИОН, 2002. – 256с.
23. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х.: Piper, 2004. – 527.