

УДК 615.012/.014.2.002.2

С.Б. Білоус¹, Т.Г. Калинюк¹, І.С.Чекман²**ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ТА ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З НАНОРОЗМІРНИМИ АКТИВНИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹,
м. Львів, Україна**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця²,
м. Київ, Україна*

e-mail: bilous.os@gmail.com

Резюме: Проведено аналіз сучасного стану створення наноматеріалів для потреб медицини в Україні та обґрунтовано алгоритм проведення досліджень із фармацевтичної розробки лікарських засобів із нанорозмірними активними фармацевтичними інгредієнтами, що передбачає тісний взаємозв'язок технологічних досліджень із вивченням фізико-хімічних властивостей наноматеріалів та проведенням доклінічного вивчення лікарського засобу. Нанорозмірні активні фармацевтичні інгредієнти володіють іншими властивостями порівняно з мікрооб'єктами, тому створити якісний, ефективний та безпечний лікарський засіб можна лише при всебічному його вивченні на етапі фармацевтичної розробки.

Ключові слова: фармацевтична розробка, доклінічні дослідження, активні фармацевтичні інгредієнти, наночастинки.

Вступ. Досягнення нанотехнологій позначились на всіх напрямках науки, в тому числі на розвитку медицини, фармакології та фармацевтиці, де наноматеріали (НМ) знаходять своє широке застосування в діагностиці та лікуванні різних захворювань.

Нанотехнології у фармацевтиці – це перш за все створення лікарських засобів (ЛЗ) з нанорозмірними матеріалами. Під терміном «матеріал» розуміють загальне поняття, що означає сировину (вихідна сировина, реактиви, розчинники), допоміжні речовини, проміжну продукцію, активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) та матеріали для пакування і маркування¹¹. Одним із пріоритетних напрямків нанотехнології є створення НМ та дослідження їх в якості АФІ у складі ЛЗ.

В Україні розробкою потенційних НМ для потреб медицини займається низка науково-дослідних установ НАН та НАМН і вищих навчальних закладів різного профілю тощо^{22,23,24}. Для одержання НМ застосовується багато методів: газовий і плазмохімічний синтез, електронно-променева технологія, осаджування з колоїдних розчинів, термічне розкладання та відновлення, детонаційний синтез і електровибух тощо¹⁴. Останніми роками активно проводяться дослідження фі-

зичних, фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей одержаних НМ, що сприятиме їх активнішому впровадженню у практичну діяльність людини, в т.ч. медицину та фармацевтику^{14, 24}.

Якщо в інших галузях уже спостерігається перехід від фундаментальної нанонауки до комерційного продукту, то в медицині, фармакології та фармацевтиці зроблені лише перші кроки створення інноваційних ЛЗ із нанорозмірними діючими речовинами та впровадження їх у медичну практику: розроблено ЛЗ сорбційно-детоксикаційної дії «Силікс» на основі нанокремнезему, ЛЗ антигіпоксичної дії «Ліпін» на основі наноканікул фосфатидилхоліну тощо⁷.

Зацікавленість у створенні нових ЛЗ на основі нанотехнологій зростає із прийняттям в Україні Державної цільової науково-технічної програми «Нанотехнології та наноматеріали» на 2010–2014 рр., а також розробкою концепції Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських ЛЗ вітчизняними, у т.ч. біотехнологічними препаратами та вакцинами» на 2011–2021 рр., яка має на меті сприяння науковим дослідженням із розробки ЛЗ на основі ори-

гінальних фармацевтичних субстанцій вітчизняного виробництва^{10,15}.

Мета дослідження – обґрунтувати методологічні підходи до проведення досліджень із фармацевтичної розробки та доклінічного вивчення ЛЗ з нанорозмірними АФІ.

Матеріали та методи дослідження. Джерела медичної та фармацевтичної інформації; моніторинг даних наукової літератури, нормативно-правових документів, групування та систематизації даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Першим етапом створення ЛЗ є фармацевтична розробка (ФР) – комплексне дослідження, яке повинно продемонструвати, що вибрана лікова форма (ЛФ), запропонований склад, технологія виробництва та первинне упакування забезпечують створення якісного ЛЗ. ФР є основним етапом створення ЛЗ, на якому закладаються не лише основи якості, але й ефективності та безпечності застосування^{1,2,25}.

Вимоги до організації та проведення досліджень із ФР ЛЗ в Україні регулюються настановами 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» та 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)». Однак, з огляду на велику різноманітність АФІ та ЛФ, ці настанови надають рекомендації щодо загальних принципів проведення досліджень та підготовки модуля 3 «Якість» реєстраційного досьє на ЛЗ у форматі СТД та стосуються, в основному, ЛЗ, що містять АФІ, одержані шляхом хімічного синтезу^{11,13}. Щодо специфічних видів ЛЗ, наприклад, з АФІ, одержаними методами нанотехнологій, то важливим аспектом їх ФР є розуміння розробниками особливостей нанорозмірних АФІ, що може бути пов'язано з новими, невідомими до цього часу властивостями.

Наночастинки (НЧ) володіють іншими властивостями порівняно з мікрооб'єктами, тому ФР ЛЗ з ними є нерозривно зв'язана з доклінічними дослідженнями. Як свідчать дані закордонних джерел наукової літератури та показують результати досліджень, проведених в Україні, НЧ виявляють вищу фармакологічну активність, але й більш виражену токсичність порівняно з мікрочастинками. НЧ можуть бути причиною оксидативного стресу та запалення. Клітинна відповідь на ці патологічні процеси може проявлятися у вигляді апоптозу, ушкоджень ДНК, генних та хромосомних мутацій²¹. Тому до ФР ЛЗ з нанорозмірними АФІ необхідно підходити з урахуванням медико-біологічних вимог до ЛЗ, фізико-хімічних властивостей АФІ, а та-

кож особливостей їх проникнення через біологічні мембрани, накопичення в паренхіматозних органах, способу виведення з організму, токсикологічних властивостей тощо, які встановлюються на етапі доклінічного вивчення (ДВ)⁴.

Порядок проведення ДВ ЛЗ регулюється наказом МОЗ №944 від 14.12.2009р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення ЛЗ та експертизи матеріалів доклінічного вивчення ЛЗ». ДВ ЛЗ включає проведення 3-ох груп досліджень: встановлення фармакологічної ефективності, в т.ч. фармакології безпечності, вивчення фармакокінетики та токсикологічні дослідження¹⁶. Дослідження проводяться відповідно до методичних рекомендацій, затверджених ДП «Державний експертний центр МОЗ України», з урахуванням вимог належної лабораторної практики (GLP)^{9,12,18}. При проведенні доклінічних досліджень ЛЗ із нанорозмірними АФІ особливу увагу слід приділяти дослідженню фармакології безпечності, яка включає вивчення дії ЛЗ на серцево-судинну, центральну нервову системи та систему дихання. Також останнім часом при дослідженні нових ЛЗ часто розглядаються питання про необхідність додаткового вивчення впливу ЛЗ на функцію нирок і сечовидільної системи¹⁷. Необхідність оцінки фармакологічної безпечності зумовлена тим, що негативний вплив ЛЗ на основні функціональні системи організму важко виявити при стандартному токсикологічному дослідженні¹⁷.

Враховуючи, що нанорозмірні АФІ належать до нових ЛЗ та не мають достатнього підтвердження їх ефективності та безпечності у наукових джерелах літератури, а також різноманітність методів одержання нанорозмірних речовин (методи, які не мають аналогів у світі), їх ДВ повинно включати повний обсяг досліджень, а саме: токсичність при одноразовому та повторних введеннях, репродуктивна токсичність, канцерогенність тощо. Об'єм досліджень із ДВ створюваного ЛЗ залежить від передбачуваного способу його застосування. Обсяг доклінічних досліджень нових АФІ, у т.ч., одержаних методами нанотехнологій, та ЛЗ з ними наведено у табл. 1¹⁶⁻¹⁸.

ДВ ЛЗ включає дослідження в лабораторних умовах та досліди на лабораторних тваринах з метою вивчення специфічної активності та безпечності ЛЗ. Досліди з використанням теплокровних тварин відіграють визначальну роль у доклінічних дослідженнях, оскільки лише за їх результатами можна зробити правильні висновки щодо проведе-

них досліджень⁸. Однак, такі методи дослідження вимагають використання великої кількості тварин та не завжди є достатньо ефективними. Зокрема, при екстраполяції даних, отриманих у токсикологічних досліджах на тваринах, на людський організм, найвідтворюванішими є визначення ушкоджень системи кровотворення, серцево-судинної, видільної систем та шлунково-кишкового тракту. Найменш передбачені ураження шкіри при локальній дії ЛЗ⁸. Тому, почина-

ючи з 80–90-х рр. ХХ ст., завдяки новим фармакологічним методикам, комп'ютерним технологіям, бурхливому розвитку хімії та клітинної біології, у ДВ почали використовувати альтернативні методи. Це комп'ютерні та математичні моделі, біохімічні методи, культури клітин та тканин, експерименти *in vitro* на мікроорганізмах тощо^{8,19,20}. Також удосконалюються методичні підходи до проведення досліджень на тваринах, які дозволяють мінімізувати больові і стресогенні чинники¹⁹.

Таблиця 1. Обсяг доклінічних досліджень нових АФІ та ЛЗ

Доклінічні дослідження		Мета дослідження (очікувані результати)	Об'єкти дослідження				Метод вивчення та спосіб уведення тваринам	Час спостереження
Вид дослідження	Досліджувані показники		АФІ	Створюваний ЛЗ				
				Для орального застосування	Для парентерального застосування	Для зовнішнього застосування		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фармакологічна ефективність	Фармакодинаміка	Дані загальної фармакологічної дії (кількісні показники доза-ефект, доза-час) та порівняльні показники з референт-зразком	+	+	+	+	Залежно від виду патології вивчення проводиться з використанням кількох адекватних моделей патології	Залежно від виду патології та передбачуваного застосування ЛЗ
	Фармакологія безпеки	Наявність побічних реакцій (вплив на життєво важливі функції організму лабораторних тварин: <i>серцево-судинну*</i> , <i>дихальну**</i> , <i>центральну нервову системи***</i>). Лікова залежність****	+	+	+	–	Визначається шляхом введення, який планується використовувати при клінічному застосуванні та здійснюється при уведенні однієї дози – найвищої при вивченні токсичності за повторних уведеннях	14–28 днів
Фармакокінетика	Всмоктування	Інформація про всі процеси, що відбуваються з ЛЗ в організмі	+	+	–	+	Визначається шляхом введення, який планується використовувати при клінічному застосуванні при одноразовому та повторних уведеннях. Однак, при всіх шляхах введення рекомендується також вивчення при внутрішньосудинному введенні	Визначається часом виявлення речовини у досліджуваному біоматеріалі, але у всіх випадках повинен бути не меншим 3–5 величин періоду напіввиведення
	Розподіл		+	+	+	–		
	Метаболізм		+	+	+	–		
	Виведення		+	+	+	–		

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Токсикологічні дослідження	Токсичність при одноразовому введенні (гостра токсичність)	Дослідження токсичних реакцій, що можуть виникнути внаслідок одноразового введення	+	+	+	+	Не менше 2-ох різних способів уведення, один з яких ідентичний або подібний до того, що рекомендується для введення, а інший – забезпечує системну дію	14 днів
	Токсичність при введенні повторних доз (підгостра та хронічна токсичність)	Виявлення фізіологічних і морфологічних змін, спричинених повторним введенням ЛЗ, та визначення залежності цих змін від дози	+	+	+	+	Визначається шляхом уведення, який планується використовувати при клінічному застосуванні, та можливістю системної абсорбції	2–4 тижні або 3–6 місяців (залежно від передбачуваного застосування ЛЗ)
	Репродуктивна токсичність	Виявлення побічної дії ЛЗ на статеву функцію і фертильність дорослих самців і самок лабораторних тварин, а також токсичного впливу на розвиток потомства	+	+	+	+/-	Спосіб введення, який забезпечує системну дію	Визначається тривалістю основних фізіологічних періодів, які характеризують репродуктивну функцію різних гризунів
	Ембріотоксичність та тератогенність	Виявлення токсичного впливу на ембріон та плід за умови введення його самкам лабораторних тварин у період вагітності	+	+/-*	+/-*	+/-*	Визначається шляхом введення, який планується використовувати при клінічному застосуванні	Визначається тривалістю вагітності та постнатального періоду різних досліджуваних тварин
	Мутагенний потенціал (генотоксична дія)	Виявлення змін у генетичному матеріалі під впливом досліджуваного ЛЗ, здатних призвести до стійких спадкових змін.	+	+	+	+/-	Застосовують набір тестів «in vivo» та «in vitro»*****	Залежно від методу дослідження
	Канцерогенний потенціал	Виявлення можливої канцерогенної дії	***	***	***	***	Визначається шляхом введення, який планується при клінічному застосуванні	2 роки
	Місцевоподразнювальна дія, улцерогенна дія (для ЛЗ для орального застосування)	Визначення впливу досліджуваного ЛЗ на тканини організму в ділянках, що можуть з ним контактувати унаслідок уведення.	+	+***	+***	+	Визначається шляхом уведення, який планується використовувати при клінічному застосуванні	Залежно від передбачуваного застосування ЛЗ

Примітки: * – досліджують скоротливість міокарду, тиск крові у великому колі кровообігу, хвилиний об'єм крові, загальний периферичний опір судин, тривалість інтервалу QT кардіограми; ** – досліджують частоту дихальних рухів, дихальний об'єм, насичення крові киснем і вуглекислим газом, кислотно-основний баланс крові; *** – досліджують реакції поведінки; **** – дослідження проводяться для ЛЗ, близьких за структурою та властивостями до ЛЗ, що мають наркозалежну дію; ***** – набір тестів для дослідження генотоксичної дії: тест генних мутацій у бактерій; цитогенетична оцінка хромосомних порушень у клітинах ссавців «in vitro», аналіз генних мутацій у клітинах лімфоми миші «in vitro», тест «in vivo» хромосомних порушень в клітинах гематопоєзу гризунів; «+» – дослідження є обов'язковими; «-» – дослідження не проводяться; «+/-» – дослідження проводяться за умови наявності системної абсорбції, не проводяться за умови доведення відсутності системної абсорбції; «+*» – системна адсорбція досліджується з урахуванням вірогідності застосування ЛЗ на uszkodжених ділянках шкіри; «+/-*» – дослідження може не проводитись, якщо ЛЗ не буде призначатись жінкам дітородного віку; «+**» – дослідження проводяться, якщо досліджуваний ЛЗ подібний за хімічною будовою до відомих канцерогенів; при проведенні довготривалих токсикологічних досліджень тест-зразок спричинив підозрілі зміни; виявлено мутагенну дію тест-зразка; ЛЗ планується для застосування протягом тривалого періоду життя; «+***» – дослідження проводяться, якщо ЛЗ планується застосовувати в режимі повторних уведень.

До НЧ розробники відносять як частинки власне АФІ, так і більш складні структури, що можуть містити поряд із молекулою діючої речовини і допоміжні компоненти, які приймають участь у структуроутворенні: високомолекулярні сполуки, поверхнево-активні речовини (ПАР) тощо. У зв'язку з наведеним, залишаються невирішеними проблеми безпечності, пов'язані з наявністю таких допоміжних речовин як полімери, що захоплюються клітинами ретикулоендотеліальної системи, або ПАР, здатні негативно впливати на біологічні мембрани, що у результаті може призводити до нагромадження наночастинок у печінці та селезінці; утворення капсул і гранульом у місцях введення; гемолізу клітин під впливом наночастинок тощо^{6,21}.

Проведення досліджень із ФР ЛЗ з нанорозмірними АФІ вимагає інтегрованих знань не лише з фахових фармацевтичних дисциплін, але й інших наукових напрямків, зокрема фізики, фізичної хімії, які вивчають міжатомні та міжмолекулярні взаємодії, квантові ефекти тощо^{3,5}. Необхідні також знання з екологічної безпеки, зокрема для розробки

методів утилізації продуктів нанотехнології та дослідження можливого негативного впливу НЧ на навколишнє середовище¹⁴.

Дослідження, які проводяться на етапі ФР ЛЗ, вимагають наявності сучасного високоточного обладнання для якісного та кількісного визначення НЧ у ЛЗ.

Нами опрацьовано алгоритм ФР ЛЗ із нанорозмірними АФІ, який базується на проведенні комплексу теоретичних, фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних, доклінічних фармакологічних та токсикологічних досліджень, що забезпечить одержання якісних, ефективних та безпечних ЛЗ. Алгоритм досліджень включає 4-ри основні етапи: інформаційно-пошуковий, технологічний, стандартизаційний та доклінічний (рис. 1). Запропонований підхід до ФР ЛЗ з АФІ, одержаними методами нанотехнологій, дозволить досягнути максимальної безпечності застосування ЛЗ при проведенні клінічних досліджень та подальшому застосуванні у медичній практиці завдяки всебічному його вивченню на етапі ФР.

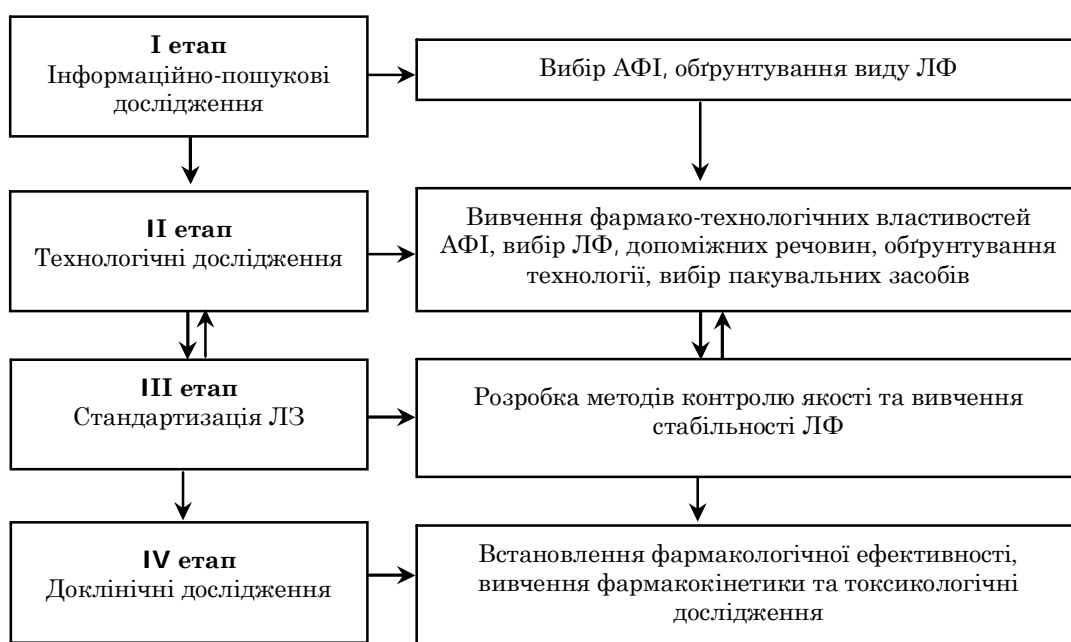


Рис. 1 Алгоритм досліджень ФР ЛЗ з нанорозмірними АФІ

Висновки:

1. В Україні відбувається активний процес створення потенційних наноматеріалів для потреб медицини. Однак, створювані речовини ще не достатньо досліджені, зокрема на предмет біосумісності з живим організмом та наявності у них фармако-технологічних властивостей, необхідних

для введення їх до складу лікарських засобів, тому вимагають всебічного вивчення.

2. Обґрунтовано вимоги до обсягу досліджень із доклінічного вивчення нанорозмірних активних фармацевтичних інгредієнтів та відповідних лікарських засобів

залежно від передбачуваного способу застосування.

- Опрацьовано алгоритм фармацевтичної розробки лікарських засобів із нанорозмірними активними фармацевтичними інгредієнтами, що базується на тісному взаємозв'язку технологічних досліджень

із вивченням фізико-хімічних властивостей наноматеріалів і проведенням доклінічного вивчення лікарського засобу та включає 4-ри основні етапи: інформаційно-пошуковий, технологічний, стандартизаційний та доклінічний.

Література:

- Антипова О.Е. Фармацевтическая разработка – залог качества лекарственных средств / О.Е. Антипова // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – №8. – С.72-80
- Безугла Е.П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация / Е.П. Безугла, Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко // Промышленное обозрение. – 2008. – №6 (11). – С. 36-41
- Білоус С.Б. Від нанорозмірних речовин до інноваційних лікарських засобів / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Нанотехнології у фармації та медицині: Матер. Міжн. наук.-практ. конфер. – Харків, 2011. – С.35-36.
- Білоус С.Б. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів з діючими речовинами, одержаними методами нанотехнології / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Фармація України. Погляд у майбутнє. Матер. VII Націонал. з'їзду фармацевтів України. – Харків.: Вид-во НфаУ, 2010. – С. 443.
- Білоус С.Б. Створення лікарських засобів з нанорозмірними діючими речовинами як міждисциплінарний процес / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Підготовка спеціалістів фармації у вищих навчальних закладах: здобутки та перспективи майбутнього: Матер. навч.-метод. конфер. – Луганськ, 2011. – С.8-9.
- Деміна Н.Б. Фармацевтическая нанотехнология: развитие технологических дисциплин в высшем фармацевтическом образовании / Н.Б. Деміна, С.А. Скотков // Фармація. – 2009. – №2. – С.46-50.
- Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlez.kiev.ua/>
- Добреля Н. Використання лабораторних тварин у доклінічних фармакологічних дослідженнях: стан та перспективи / Н. Добреля, Т. Шатиркіна // Вісн. фармакології та фармації. – 2006. – С.35-40.
- Коваленко В.Н. Современные требования к доклиническим исследованиям при регистрации лекарственных средств / В.Н. Коваленко // Вісн. фармакології та фармації. – 2006. – №8. – С.14-17.
- Концепція Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами» на 2011–2021 роки. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/78579>
- Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружеников [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2011. – 33 с.
- Настанова СТ-Н МОЗУ:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. – Київ, МОЗ України, 2009. – 27 с.
- Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2004. – 15 с.
- Патон Б. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б. Патон, В. Москаленко, І. Чекман [та ін.] // Вісник НАН України. – 2009. – №6. – С.18-26.
- Про затвердження Державної цільової науково-технічної програми «Нанотехнології та наноматеріали» на 2010–2014 роки. Постанова КМУ від 28 жовтня 2009 р. №1231. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1231-2009-%D0%BF>
- Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів. Наказ МОЗ від 14.12.2009 р. №944. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.pharma-center.kiev.ua/view/new_doc
- Солов'єв А. Safety pharmacology – «забытый» в Украине критерий оценки безопасности лекарственных средств / А. Солов'єв, А. Хромов // Вісн. фармакології та фармації. – 2006. – №5. – С.10-16.
- Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
- Трахтенберг І. Альтернативные методы в доклинических токсикологических исследованиях лекарственных средств. Сообщение 1. / И. Трахтенберг, В. Коваленко // Вісн. фармакології та фармації. – 2006. – №6. – С. 23- 29.
- Трахтенберг І. Альтернативные методы в доклинических токсикологических исследованиях лекарственных средств. Сообщение 2. / И. Трахтенберг, В. Коваленко // Вісн. фармакології та фармації. – 2006. – №7. – С.19-26.
- Чекман І.С. Наногенотоксикология: вплив наночастинок на клітину / І.С. Чекман, М.О. Говоруха, А.М. Дорошенко // Укр. мед. часопис. – 2011. – №1 (81). – С.30-35.

-
22. Чекман І.С. Нанонаука: стан, перспективи досліджень та впровадження результатів у медичну практику / І.С. Чекман // Клінічна фармація. – 2009. – Т.13. – №4. – С.11-16.
23. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
24. Чекман І.С. Основи наномедицини / І.С. Чекман, В.О. Маланчук, А.В. Рибачук. – К.: Логос, 2011. – 250 с.
25. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. / Edited by J. Swarbrick, New York, London: Informa healthcare, 2007 – 1171 p.
-

УДК 615.012/.014.2.002.2

ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ И ДОКЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С НАНОРАЗМЕРНЫМИ АКТИВНЫМИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ ИНГРЕДИЕНТАМИ

С.Б. Билоус¹, Т.Г. Калынюк¹, И.С. Чекман²

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹, г. Львов, Украина

Национальный медицинский университет имени О.О. Богомольца², г. Киев, Украина

Резюме: Проведен анализ современного состояния создания наноматериалов для потребностей медицины в Украине и обоснован алгоритм проведения исследований по фармацевтической разработке лекарственных средств с наноразмерными активными фармацевтическими ингредиентами, который предусматривает тесную взаимосвязь технологических исследований с изучением физико-химических свойств наноматериалов и проведением доклинического изучения лекарственного средства. Наноразмерные активные фармацевтические ингредиенты владеют другими свойствами по сравнению с микрообъектами, поэтому создать качественное, эффективное и безопасное лекарственное средство можно лишь при всестороннем его изучении на этапе фармацевтической разработки.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, доклинические исследования, активные фармацевтические ингредиенты, наночастицы.

UDC 615.012/.014.2.002.2

GENERAL APPROACHES TO THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND PRECLINICAL STUDY OF MEDICINAL PREPARATIONS WITH NANOSIZED ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

S.B. Bilous¹, T.H. Kalynyuk¹, I.S. Chekman²

Danylo Halytsky Lviv national medical university¹, Lviv, Ukraine

A.A. Bogomoletz national medical university², Kyiv, Ukraine

Summary: The analysis of modern state of nanomaterials creation in Ukraine for medicinal necessity has been conducted and the algorithm of pharmaceutical development researches of medicinal preparations with nanosized active pharmaceutical ingredients that foresees close connection of technological researches with the study of physical and chemical properties of nanomaterials and preclinical study of medicinal preparation has been grounded. Nanosized active pharmaceutical ingredients own other properties than microparticles, that is why development of quality, effective and safe medicinal preparation is possible only at its detailed study on the stage of pharmaceutical development.

Keywords: medicinal preparations, pharmaceutical development, preclinical study, active pharmaceutical ingredients, nanoparticles.

Надійшла до редакції 10.05.2012 р.