

diseasesis relevantagain. An important condition is the possibility of localized drug administration, duration of the action and constant concentration of the active substance. Medicated chewing gums (MCG),which provide oral drug delivery, are such dosage form. According to statistics, about 80% of adolescents and young people in our country regularly use chewing gum.

Aim. To justify the gum as the optimumdosage form for use indentistry as well as to consider the main groups of excipientsincluded into this form.

The main part. Our research was motivated by the fact that the medicated chewing gum as a dosage formneither common in Ukraine nor included into the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). According to the European Pharmacopoeia (EP), MCGsare solid medicines which contain a baseandone or more active substances, andare intended to be chewed, not swallowed.After dissolving or dispersion of the active substances in saliva, chewing gums are intended to be used for local treatment of mouth diseases, systemic delivery after absorption through the mucosaof the mouth or the gastrointestinal tract. Besides active pharmaceutical ingredients (APIs), medicated chewing gums contain a tasteless masticatory gum base,which consists of natural or synthetic elastomersand suchexcipients as fillers, softeners, plasticizers, sweetening agents, flavouring substances, stabilizers and authorizedcolouring matter. As of today, the urgency of using medicated chewing gums in dentistry proved by many researches conducted in the world. But little domestic scientific research cover the issues involving this dosage form.

Conclusions. Development of drugs in the form of medicated chewing gums is a relevant and perspective objective of medicine and pharmacy.This dosage form serves as an alternative for patients who find it difficult to swallow, or for children who cannot swallow the medicine. Furthermore, chewing gums can be used at any time or in situations when water is not available. The analysis of the assortment of existing medicated chewing gum has been carried out, gum bases and excipientsused in the production of this form have been considered in details, because only an optimum combination of active substances and excipients can provide rapid therapeutic effect.

Key words: dentistry, medicated chewing gum, active pharmaceutical ingredients, base, excipients,methods of obtaining.

Відомості про авторів:

Маслій Юлія Сергіївна – к.фарм.н., доцент кафедри заводської технології ліків НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4.

Рубан Олена Анатоліївна – д.фарм.н., професор, зав. кафедри заводської технології ліків НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-88-52.

УДК 615.03;615.1/3

© Ж.М.ПОЛОВА, 2014

Ж.М.Полова

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ОЦІНКИ БЕЗПЕКИ ПРИ РОЗРОБЦІ ПРОТИАНЕМІЧНОГО ЗАСОБУ З НАНОРОЗМІРНИМИ ЧАСТИНКАМИ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Вступ. Анемічні стани привертають все більшу увагу фахівців, яка зумовлена постійним зростанням кількості випадків цих захворювань в Україні. Антианемічні лікарські засоби, що є на ринку України, на 71% представлені препаратами закордонного виробництва, тому актуальним питанням є створення безпечних

інноваційних лікарських засобів для лікування залізодефіцитної анемії на основі оригінальних фармацевтичних субстанцій вітчизняного виробництва.

Мета. Аналіз вітчизняного ринку протианемічних препаратів та існуючої нормативної бази щодо визначення безпечності лікарських нанопрепаратів на етапі їх створення.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження постали наночастинки заліза, розроблені науково-дослідними установами України.

Результати. Використання нанотехнологій під час фармацевтичної розробки лікарських засобів є не лише засобами вирішення актуальних потреб людства, але й можуть викликати нові загрози та ризики здоров'ю людини. Водночас високі темпи поширення наноматеріалів, і в першу чергу наночастинок металів, не відповідають існуючому методичному рівню оцінки потенційних ризиків їх використання. В Україні проводиться робота по розробці єдиної стандартизованої системи методів визначення безпеки лікарських нанопрепаратів, створених на основі нанотехнологій, встановлення уніфікованих критеріїв їх безпечності та біосумісності, методи виявлення, ідентифікації і кількісного визначення наноматеріалу в організмі

Висновки. Фармацевтична розробка безпечного протианемічного лікарського засобу з наночастинками металів можлива лише з урахуванням комплексного підходу до технологічних, біофармацевтичних, доклінічних та токсикологічних досліджень.

Ключові слова: протианемічний лікарський засіб, наночастинки, оцінка безпеки.

ВСТУП

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – захворювання системи крові, що зумовлене дефіцитом заліза в організмі, супроводжується змінами параметрів його метаболізму, зменшення концентрації гемоглобіну в еритроцитах, кількісними та якісними змінами, клінічними виявами анемічної гіпоксії, сидеропенії та метаболічної інтоксикації. У структурі всіх анемій ЗДА становить понад 80% [2].

Серед основних причин розвитку залізодефіцитної анемії можна виділити хронічні втрати крові (внаслідок менорагій, кровотеч при язві шлунка, геморою, геморагічних діатезів), недостатне або незбалансоване харчування, а також фізіологічні стани, за яких підвищується вимога організму до заліза (період вагітності, інтенсивного росту у дітей) [2,7].

Належить констатувати той факт, що анемічні стани привертають все більшу увагу фахівців, яка зумовлена постійним зростанням кількості випадків цих захворювань в Україні, а також актуальним питанням є створення безпечних інноваційних лікарських засобів для лікування ЗДА.

Номенклатура антианемічних лікарських засобів (ААЛЗ), зареєстрованих в Україні, нараховує 52 найменування. Відповідно до міжнародної класифікації АТС, антианемічні препарати належать до групи препаратів, що впливають на систему крові та гемопоєз (В-рівень класифікації) і складають підгрупу В03. Групу В03 «Антианемічні засоби» складають такі основні підгрупи: В03А А «Препарати двовалентного заліза для перорального застосування», В03А В «Препарати тривалентного заліза для перорального застосування», В03А С «Препарати тривалентного заліза для парентерального застосування», В03А D «Препарати заліза в комбінації з фолієвою кислотою», В03А Е «Препарати заліза в комбінації з іншими засобами», В03В А «Ціанокобаламін і його похідні, В03В В «Фолієва кислота та її похідні», В03Х А «Інші стимулятори гемопоєзу» [1,3,6,10].

Частина цих лікарських засобів виробляють вітчизняні виробники (29%), а більшість – зарубіжні виробники (71%). Основними вітчизняними

фірмами-виробниками антианемійних лікарських засобів є ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ВАТ «Київський вітамінний завод», АТ «Галичфарм» та «Київмедпрепарат», корпорації «Артеріум», СП «Сперко Україна», ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». Щодо закордонних країн-імпортерів ААЛЗ є Індія (23%), Німеччина (10%), Швейцарія (8%) та Франція (6%).

Одним з головних питань розвитку сучасної фармацевтики в Україні на новому якісному рівні і рішенням завдання забезпечення ліками населення є розширення асортименту лікарських препаратів українського виробництва, що є відображено у концепції Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у т.ч. біотехнологічними препаратами та вакцинами» на 2011–2021 рр., яка має на меті сприяння науковим дослідженням із розробки лікарських засобів на основі оригінальних фармацевтичних субстанцій вітчизняного виробництва [8].

Беззаперечним фактом науково-технічного прогресу на сьогоднішній день в світі є визначальна роль наноматеріалів, які синтезуються різними методами і застосовуються у наномедицині, нанофармакології, нанотоксикології та нанофармації [18]. За існуючими прогнозами до 2015 року глобальний ринок нанотехнологій буде оцінюватися більш ніж в один трильйон доларів США.

До наноматеріалів умовно відносять матеріали, що містять структурні елементи, розміри яких, хоча б в одному вимірі, не перевищують 100 нм і мають якісно нові функціональні характеристики. Серед сучасних матеріалів, які мають застосування у нанофармакології при розробці лікарських препаратів, найбільш широко представлені наночастинки металів [11].

Мета. Аналіз вітчизняного ринку протианемічних препаратів та існуючої нормативної бази щодо визначення безпечності лікарських нанопрепаратів на етапі їх створення

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єктами дослідження постали наночастинки заліза, модифіковані аскорбіновою кислотою; розроблені в Інституті біоколоїдної хімії імені Ф.Д. Овчаренка, а також наночастинки заліза, розроблені в лабораторії „Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини” Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нові тенденції науково-технічного прогресу є не лише засобами вирішення актуальних потреб людства, але й можуть викликати нові загрози та ризики здоров'ю людини. Водночас високі темпи поширення наноматеріалів, і в першу чергу наночастинок металів, не відповідають існуючому методичному рівню оцінки потенційних ризиків їх використання.

В країнах Європейського Союзу застосування наявних і новостворюваних наноматеріалів суворо контролюється та регулюється на законодавчому рівні. Використання наноматеріалів здійснюється лише за наявності рекомендацій, в основі яких покладені висновки та пропозиції Наукового Комітету з виникнення й ідентифікації нових ризиків для здоров'я (SCENIHR) та Об'єднаного Дослідницького Центру (JRC).

Міжнародна організація із стандартизації (ISO) створила «Технічний комітет 229 - нанотехнології» (ISO/TC 229) з метою розробки міжнародних стандартів термінології, номенклатури, метрології, специфікації, методології

тестування, моделювання та імітації, а також для підготовки інструкцій для галузей охорони здоров'я та безпеки навколишнього середовища. Сьогодні дослідження в галузі оцінки безпеки нанотехнологій та наноматеріалів активно проводяться більш ніж в 50 країнах світу [5,9,16].

Щодо України, то на сьогоднішній день проводиться робота по розробці єдиної стандартизованої системи методів визначення безпеки лікарських нанопрепаратів, створених на основі нанотехнологій, встановлення уніфікованих критеріїв їх безпечності та біосумісності, методи виявлення, ідентифікації і кількісного визначення наноматеріалу в організмі [15].

Питання гармонізація та впровадження системи методів, алгоритму та нормативно-методичної документації щодо оцінки потенційних ризиків впливу лікарських нанопрепаратів на людину для забезпечення єдиного, науково-обґрунтованого підходу до оцінки їх безпеки є вкрай важливим. Згідно резолюції IV Національного конгресу з біоетики (20-23 вересня 2010 року, м. Київ): "широке впровадження наноматеріалів і нанотехнологій без попередньої оцінки їх безпечності несе реальну загрозу для здоров'я людини і оточуючого середовища". Існує "необхідність першочерговості розробок питань нанобезпеки та нанотоксикології, створення методології в цій галузі, зокрема, встановлення безпечних рівнів впливу на організм людини". Необхідне "проведення повного комплексу досліджень токсикологічної оцінки нанопрепаратів та наноматеріалів...".

Оцінка безпеки нанопрепаратів повинна включати як проведення комплексних токсикологічних досліджень, так і прогнозування можливих ризиків та негативних ефектів впливу на організм людини [9,15].

Наночастинки володіють іншими властивостями порівняно з мікро-об'єктами, тому фармацевтична розробка лікарських засобів з ними є нерозривно зв'язана з доклінічними дослідженнями - фармакологічними, мікробіологічними, токсикологічними. Особливо важливими є дослідження особливостей проникнення наночастинок через біологічні мембрани, накопичення їх в паренхіматозних органах та виведення з організму. При фармацевтичній розробці спеціалісту необхідно знати як фізико-хімічні, так і фармакокінетичні та токсикологічні властивості речовини. Поряд з перевагами наночастинок, на сьогодні наука має обмежену інформацію про токсичність наноматеріалів, без якої розробка безпечних лікарських засобів є неможливою [4,12].

Адже доклінічне дослідження ліків — етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим упровадженням препарату в промислове виробництво та медичну практику [14].

Одним з найважливіших завдань на шляху розробки ефективних, безпечних конкурентоспроможних ліків в Україні є створення ефективної системи доклінічних випробувань, які відповідають міжнародним стандартам. Система правил Належної лабораторної практики (GLP) спрямована на забезпечення якості та достовірності результатів, отриманих при проведенні досліджень. Метою доклінічного вивчення є визначення їх терапевтичної ефективності, а також впливу на основні анатомічні та фізіологічні системи організму. У процесі вивчення фармакодинаміки нового лікарського

препарату визначають не тільки його специфічну фармакологічну дію, але й можливі побічні ефекти, які пов'язані з механізмом його дії. Вплив лікарського препарату на здоровий та хворий організм може бути різним, тому фармакологічні дослідження проводяться на здорових тваринах і тваринах з модельованою патологією.

У токсикологічних дослідженнях визначають характер та вираженість можливої шкідливої дії препарату на організм експериментальних тварин шляхом вивчення гострої токсичності при одноразовому введенні, токсичності при повторних введеннях (підгострої, субхронічної та хронічної) та специфічних видів токсичності: ембріотоксичності, тератогенності, гонадотоксичності, імунотоксичності, алергогенності, мутагенності, ульцерогенності, місцевопозражувальної дії, пірогенності. Таким чином, за результатами етапу доклінічних досліджень можна значною мірою гарантувати безпеку їх клінічних випробувань та подальшого медичного застосування [13,14].

Враховуючи той факт, що наноматеріали є новими та малодослідженими речовинами з високим споживчим потенціалом у багатьох галузях життєдіяльності людини, способи їх введення при оцінці безпечності і токсичності повинні забезпечувати всі можливі системні впливи на живий організм.

Колективом українських вчених під керівництвом І.М. Трахтенберга запропоновані методичні рекомендації, у яких здійснено узагальнення фундаментальних наукових розробок як підґрунтя для методичного забезпечення розробки єдиної системи прогнозно-аналітичного оцінювання безпеки лікарських нанопрепаратів. Така розробка можлива завдяки системі тестів, що дозволяють оцінити безпечність наноматеріалів штучного походження за їх впливом на показники життєдіяльності біологічних систем різного рівня організації (мікроорганізмів, компонентів клітин еукаріотичних організмів, культури клітин тварин та людей, організмів лабораторних тварин). Окреслені методичні підходи адаптовані та апробовані при оцінці безпеки наночастинок металів та їх оксидів медико-біологічного призначення.

Викладений алгоритм оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів, розроблених з використанням наночастинок металів, орієнтований, перш за все, на експресний скринінг таких лікарських засобів з метою виявлення наявності потенційних ризиків їх застосування з подальшим необхідним об'ємом токсикологічних досліджень згідно методичних рекомендацій «Доклінічні випробування лікарських засобів».

ВИСНОВКИ

Широкі перспективи впровадження наноматеріалів у медицину потребують глибокого та всебічного вивчення потенційних ризиків, пов'язаних з використанням цих матеріалів. Існує потреба в обґрунтуванні підходів щодо оцінки безпечності наноматеріалів, оскільки збільшення/зменшення їх токсичності зумовлене такими властивостями наноматеріалів як розмір, поверхневий заряд, площа вільної поверхні, функціоналізація поверхні та інші. Завдяки квантовим ефектам, що зумовлені малими розмірами і великою площею (відносно розмірів) поверхні, наноматеріали мають унікальні властивості. Наноматеріали, створені з інертних речовин стають високоактивними у нанометровому діапазоні і можуть проявляти небезпечні властивості в певному розмірному діапазоні.

Оцінка безпеки наноматеріалів, у першу чергу, повинна включати систему тестування їхнього впливу на найважливіші біологічні характеристики

живої клітини: вплив на генетичний апарат (генотоксичність, мутагенність), на функціонування енергоперетворюючих ферментних систем, ліпідів та білків живого організму, проникність біологічних мембран, активність окислювально-відновних процесів та біотрансформацію.

Фармацевтична розробка безпечного протианемійного лікарського засобу з наночастинками металів можлива лише з урахуванням комплексного підходу до технологічних, біофармацевтичних, доклінічних та токсикологічних досліджень.

Література

1. Rx-index – класифікатор лікарських препаратів – К.: ВД «Фармацевт-практик», 2010. – 1136 с.

2. Анемія. – Режим доступу: <http://www.gemclinic.ru/anemia.html>

3. АТС-класифікація лікарських засобів. – Режим доступу: <http://www.compendium.com.ua/>

4. Білоус С.Б. Від нанорозмірних речовин до інноваційних лікарських засобів / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Матер. Міжн. наук. - практ. конфер. [Нанотехнології у фармації та медицині]. – Харків. - 2011. - С. 35-36.

5. Біобезпечні наночастинки металів в наномедицині та нанобіотехнології / З.Р.Ульберг, Т.Г.Грузіна, С.М.Дибкова [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. - 2010. - Вип. 4. - С. 72 - 77.

6. Державний реєстр лікарських засобів. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/>

7. Князькова І.І. Сучасні підходи до діагностики анемії / І. І.Князькова // Ліки України. – 2010. – №7. – С. 52–56.

8. 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.arteka.ua/article/78579>

9. Проблема оцінки потенційних ризиків наноматеріалів та шляхи її вирішення / Кундієв Ю.І., Ульберг З.Р., Трахтенберг М.І. [та ін.] // Доповіді НАНУ. - 2013. - №1. -С. 177-183.

10. Мнушко З.М. Фармакоєкономічний аналіз оптимальної терапії залізодефіцитної анемії / З.М. Мнушко, Н.В. Шолойко // Фармацевтичний журнал. – 2008. – №1. – С. 46–50.

11. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б.Патон, В.Москаленко, І.Чекман [та ін.] // Вісник НАН України. - 2009. -№ 6. - С. 18 - 26.

12. Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла,Ю. Підпружников [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2011. - 33 с.

13. Настанова СТ-НМОЗУ:2008. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. – Київ: МОЗ України, 2009. – 27 с.

14. 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

15. Трахтенберг І.М. Питання безпеки виробництва та застосування наноматеріалів / Трахтенберг І.М., Дмитруха Н.М., Апихтіна О.Л. // Матеріали

міжнародного семінару «Етикананотехнологій та нанобезпека», 13 жовтня 2011, Київ. - С. 57-58.

16. Біобезпечні наночастинки металів в наномедицині та нанобіотехнології / Ульберг З. Р., Грузіна Т.Г, Дибкова С. М., Резніченко Л. С. // Вісник проблем біології та медицини. - 2010. - В. 4. - С.72-77.

17. 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.

18. Чекман І.С. Основи наномедицини / І.С. Чекман, В.О. Маланчук, А.В. Рибачук. - К.: Логос, 2011. - 250 с.

Ж.Н. Полова

Актуальные вопросы оценки безопасности при разработке противоанемического средства с наноразмерными частицами

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Вступление. Анемические состояния привлекают все большее внимание специалистов, которое обусловлено постоянным ростом количества случаев этих заболеваний в Украине. Антианемические лекарственные средства, на рынке Украины, на 71% представлены препаратами зарубежного производства, поэтому актуальным вопросом является создание безопасных инновационных лекарственных средств для лечения железодефицитной анемии на основе оригинальных фармацевтических субстанций отечественного производства.

Цель. Анализ отечественного рынка противоанемических препаратов и существующей нормативной базы касательно определения безопасности лекарственных нанопрепаратов на этапе их создания.

Материалы и методы. Объектами исследования были наночастички железа, разработанные научно-исследовательскими учреждениями Украины.

Результаты. Использование нанотехнологий при фармацевтической разработке лекарственных средств является не только способом решения актуальных потребностей человечества, но и могут вызвать новые угрозы и риски для здоровья человека. Одновременно высокие темпы распространения наноматериалов, и в первую очередь наночастиц металлов, не соответствуют существующему методическому уровню оценки потенциальных рисков их использования. В Украине проводится работа по разработке единой стандартизированной системы методов определения безопасности лекарственных нанопрепаратов, созданных на основе нанотехнологий, установление унифицированных критериев их безопасности и биосовместимости, методов обнаружения, идентификации и количественного определения наноматериалов в организме.

Выводы. Фармацевтическая разработка безопасного противоанемического лекарственного средства с наночастицами металлов возможна лишь на основе комплексного подхода к технологическим, биофармацевтическим, доклиническим и токсикологическим исследованиям.

Ключевые слова: противоанемическое лекарственное средство, наночастицы, оценка безопасности.

Z.N.Polova

Topical issues of safety assessment in development of nanoparticles-containing anti-anaemic drug

Bohomolets National Medical University

Introduction. Anemic conditions are of professionals' increasing concern, which is due to the constant increase in the number of cases of these diseases in Ukraine. The Ukrainian market of anti-anaemic medicines is represented by 71% of foreign drugs, therefore creation of safe innovative medicines for the treatment of iron deficiency anemia on the basis of the original pharmaceutical substances produced domestically is relevant.

Purpose. Analysis of the domestic market of anti-anemic medicines and existing regulatory framework regarding safety of medicinal nanoproducts at the stage of their creation.

Materials and methods. Iron nanoparticles developed by research institutions in Ukraine were used as objects of the study.

Results. Use of nanotechnology in development of pharmaceuticals is not only a tool to resolve the urgent needs of humanity, but also a challenge which can cause new threats and risks to human health. However, high rates of spreading nanomaterials, especially nanoparticles of metals, do not correspond with the methodological level of potential risks assessment. Some activity to develop a standardized system for determining safety of medicinal nanoproducts, establish unified criteria for their safety and biocompatibility, develop methods for detection, identification and quantification of nanomaterials in the body is done in Ukraine

Conclusions. Pharmaceutical development of safe antianemic drug containing metal nanoparticles can only be based on an integrated approach to technology as well as on findings of biopharmaceutical, preclinical and toxicological studies.

Key words: anti-anemic drug, nanoparticle, safety assessment.

Відомості про автора:

Полова Жанна Миколаївна - к.фарм.н., доцент, в. о. зав. кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Адреса: Київ, вул. Пушкінська 22, тел.: (044) 235-90-66.

УДК 615.03;615.1/3

© В.Д. РИБАЧУК, 2014

В.Д. Рибачук

ВИВЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ЗМІШУВАННЯ ПРИ ВИРОБНИЦТВІ ТАБЛЕТОК ЦЕОЛІТУ ПРИРОДНОГО

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. Серед основних операцій технологічного процесу отримання таблеток на особливу увагу заслуговує змішування, від якого залежить однорідність дозування та якість готового фармацевтичного препарату.

Мета. Дослідити технологічні параметри змішування цеоліту природного з допоміжними речовинами при виробництві твердих лікарських форм на його основі.

Матеріали та методи. Порошок цеоліту природного фракцій 0,25-0,5 та 0,5-1,0 мм, його суміші з 15% МКЦ, таблетоза-80, манітолу та сорбітолу. Критерієм якості змішування слугували значення стандартного відхилення результатів фракційного