

УДК 615.012:616.329

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ОЖОГОВ ПИЩЕВОДА

Воробьева В.М., Полухин Д.Г., Крафт Л.А., Кудрикова Л.Е., Мотин Ю.Г.
*ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, e-mail: vmv@agmu.ru*

Оптимизировать исследования по созданию лекарственных препаратов позволяет методологический подход к фармацевтической разработке. В связи с этим проведено экспериментально-теоретическое обоснование алгоритм-схемы разработки лекарственных препаратов для местной терапии ожогов пищевода. На этапе информационного поиска выявлена потребность в препаратах, предлагаемых к разработке, сформулированы цель, задачи исследования, требования к лекарственным препаратам. На исследовательском этапе осуществлена оптимизация качественного и количественного состава композиций, разработана рациональная технология, определены показатели качества. Выбор концентрации лекарственного вещества проведён с учетом поступления препаратов в ЖКТ. В качестве рациональной лекарственной формы выбран порошок для приготовления суспензии, разработана технология, определены особенности упаковки и хранения. На стандартизационно-фармакологическом этапе установлены критерии оценки качества сухих суспензий, валидированы ВЖЭХ-методики количественного определения метронидазола, преднизолона, лидокаина гидрохлорида, метилурацила, составлены проекты ФСП и лабораторных регламентов на препараты «Премелтоп» и «Ремелтоп», проведена их фармакологическая оценка. Алгоритм-схема используется как основа методологии создания лекарственных препаратов для терапии ожогов пищевода.

Ключевые слова: методология разработки лекарств, ожоги пищевода, алгоритм-схема создания лекарств

THE METHODOLOGY OF THE DEVELOPMENT OF MEDICINES FOR THE LOCAL TREATMENT OF BURNS OF THE ESOPHAGUS

Vorobyeva V.M., Polukhin D.G., Kraft L.A., Kudrikova L.E., Motin Y.G.
The Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: vmv@agmu.ru

Methodological approach to pharmaceutical development enables to optimize the studies for drug making. Thus, the experimental theoretical substantiation of the algorithm-scheme of the development of medicines for the local treatment of burns of the esophagus was made. At the information search stage the need for drugs proposed for development was identified and the goal, the objectives of the study, the requirements to drugs were stated. In the research phase the optimization of the qualitative and quantitative composition was performed, the rational technology was developed and the quality rating was determined. The choice of drug concentration was made according to its entering the digestive tract. The powder for suspension was selected as a rational dosage form, the technology was developed and the peculiarities of the packaging and storage were defined. At the stage of standardization and pharmacological trials the criteria for assessing the quality of dry suspensions were specified, HPLC methods for quantitative determination of metronidazole, prednisolone, lidocaine hydrochloride, methyluracil were validated, the projects of normative documents and laboratory regulations for Premeltop and Remeltop drugs and their pharmacological evaluation were made. Algorithm-scheme is used as the basis of the methodology of medicine development to treat the burns of the esophagus.

Keywords: methodology of drug development, burns of the esophagus, the algorithm-scheme of drug development.

В современных условиях разработка лекарственных препаратов возможна только при теоретически и экспериментально обоснованном процессе планирования и проведения исследований. Большинство экспериментаторов самостоятельно строят план исследовательской работы при создании лекарственного препарата. Такой подход рассчитан на высокую квалификацию специалиста как в области разработки лекарственных препаратов, так и в смежных областях, что при современном объеме информации не всегда достижимо. Огромный спектр требований и этапов разработки лекарственного препарата обуславливает необходимость привлечения высококвалифицированных специалистов различного профиля, владеющих информацией в своей области исследований и разнообразными методиками ведения эксперимента, способных при этом

к ассоциативному аналитико-синтетическому мышлению. Оптимизировать исследования по созданию лекарственных препаратов позволяет методологический подход к фармацевтической разработке. В настоящее время предложены методологии разработки лекарственных препаратов следующих видов действия: противоопухолевого [11], с иммунобиологической и адсорбционной активностью [14], для коррекции некоторых патологий кровообращения, дефицита магния и фтора [8], для лечения раневых и воспалительных процессов на основе местно-анестезирующего средства анилокаина [1], противомикробных средств со спермицидной активностью [9], для коррекции сахарного диабета и его осложнений при метаболическом синдроме [12].

Анализ литературы и данных собственных исследований позволили сформировать

общий алгоритм методологического подхода, в котором можно выделить ряд последовательных блоков исследований: информационно-поисковый, исследовательский, стандартизационно-фармакологический, клинический, внедрение в производство. Наиболее разработанными и регламентированными являются этапы стандартизационно-фармакологический (Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, под ред. Р.У. Хабриева, 2005), клинический (ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика»), внедрения в производство (ГОСТ 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», ОСТ 91 500.05.001–00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»). Вместе с тем в «Руководстве...» под ред. Р.У. Хабриева представлены методики для изучения наиболее распространенных фармакологических эффектов, что обуславливает необходимость создания моделей для исследования фармакологических действий, не включенных в Руководство. Отсутствие лекарственных препаратов для местной терапии ожогов пищевода, модели для исследования фармакологического эффекта и показателей качества для лекарственных препаратов данной направленности обусловили актуальность нашей работы.

Цель работы – экспериментально-теоретическое обоснование алгоритм-схемы разработки лекарственных препаратов для местной терапии ожогов пищевода.

Материалы и методы исследования

При выполнении исследований по разработке экспериментальных препаратов для местной терапии ожогов пищевода были использованы лекарственные средства: метронидазол (ФС 42-0257-07), метилурацил (ФС 42-0256-07), преднизолон (ФС 42-2779-91), лидокаина гидрохлорид (ФС 42-0251-07), гиалуронидаза (ФС 42-2606-93); вспомогательные вещества: регенкур (ФС 42-3395-97), крахмал, глицерин, натрия сахаринат, фруктоза, стевиозид, ароматизаторы, идентичные натуральным.

В процессе разработки экспериментальных препаратов микробиологические исследования проведены на 24 тест-микробах методом диффузии в агар и методом прямого контакта [7], реологические параметры установлены на ротационном вискозиметре NDJ-1 «Comecta» (Испания), высвобождение лекарственных веществ из композиции изучены методом диализа [2].

Экспериментальные препараты в форме порошка и гранул для приготовления суспензий анализировали согласно ГФ XI, вып. 2, статьи «Порошки», «Гранулы» и «Суспензии», а также по показателям «сыпучесть» на вибрационном устройстве марки ВП-12А и «насыпная масса» на вибрационном уплотнителе 545Р-АК-3. Микроскопическим методом определяли размер частиц твердой фазы в готовой суспензии. Подлинность оценивали с помощью химических реакций. Испытание на стерильность проводили на базе Барнаульского

филиала ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии по железнодорожному транспорту» (Протоколы лабораторных исследований № 3740 и № 3741 от 27 апреля 2011) в соответствии с требованиями ГФ XII, ОФС 42-0066-07 «Стерильность». Статистическую обработку экспериментальных данных осуществляли с использованием программ Statistica 6.1 и Microsoft Excel. Результаты исследований ($P = 95\%$) обрабатывали при помощи критерия Стьюдента по стандартным методикам ГФ XII изд.

Количественное содержание действующих веществ устанавливали на микроколоночном жидкостном хроматографе *МилиХром А-02* (ЗАО «Институт хроматографии «ЭкоНова», г. Новосибирск), с УФ-детектором, колонкой $2 \times 7,5$ мм и сорбентом ProntoSIL-120-5-C18 (размер частиц 5 мкм). Результаты исследования обрабатывали с использованием программы «МультиХром» для «Windows» [3].

Фармакологические исследования проводили на 24 кроликах породы «Шиншилла» обоего пола в возрасте 1,5–2 месяцев массой тела 1,0–1,5 кг, на кожной модели химического ожога. Морфометрические показатели определяли с использованием графического пакета AxioVision 4.7LE (Carl Zeiss, Germany). Оценку межгрупповых различий осуществляли по критерию Дана или по критерию Даннетта. При статистической обработке результатов морфометрического исследования использовали компьютерную программу SigmaStat 3.5 для Windows, Systat Software, Inc. [4].

Результаты исследования и их обсуждение

На этапе информационного поиска была выявлена потребность в лекарственных препаратах для местной терапии ожогов пищевода, сформулированы цель и задачи исследования, проведен анализ литературных источников по данной патологии и истории болезни больных. Анализ полученных данных показал, что основным этиологическим фактором является случайный (дети) или суицидальный (взрослые) прием средств бытовой химии на основе натрия гидроксида, уксусной кислоты, соляной или серной кислот, при этом особенностью ожога пищевода является наличие одновременно участков ожога всех степеней поражения. Сравнительная характеристика послойного строения кожи и пищевода показала, что для терапии ожогов пищевода применим дифференцированный подход к лечению раневого процесса [13]. Обобщение полученной информации позволило сформулировать требования к лекарственным препаратам для местной терапии ожогов пищевода для фазы воспаления: местноанестезирующее действие в связи с выраженным болевым синдромом, противовоспалительный эффект, антимикробная активность; и для II–III фаз патологического процесса: выраженный регенерирующий эффект, антипролиферативное действие для уменьшения образования грубой соединительной ткани на месте ожога и профилак-

тики развития рубцовых деформаций, анти-микробная активность для профилактики наложения вторичной инфекции, которые дополнены требованиями к лекарственной форме: достаточная вязкость для обеспече-

ния более длительного нахождения на пораженной поверхности слизистой пищевода; оптимальные органолептические свойства (корректирование вкуса и запаха); удобство приема для больного [4, 5].

Диаметр зоны торможения роста *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P (FDA 209-P), мм

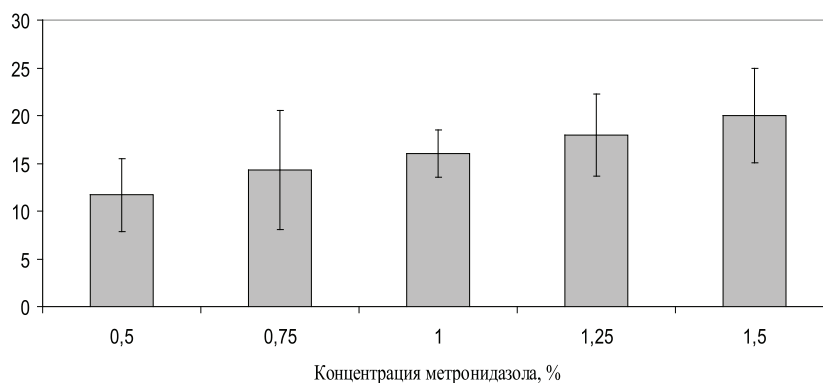


Рис. 1. Антимикробная активность состава № 2 (содержание полимера 2% для улучшения контакта композиции с агаром)

На втором этапе (исследовательском) осуществляли оптимизацию качественного и количественного состава композиций, разработку рациональной технологии, определение показателей качества. Важным фактором, который учитывали при создании лекарственных препаратов для местной терапии ожогов пищевода, являлось не только местное действие на ткани пищевода, но и поступление комплекса лекар-

ственных и вспомогательных веществ в желудочно-кишечный тракт. В связи с этим кроме выбора концентрации метронидазола микробиологическим методом (рис. 1) и обоснования концентраций лидокаина, преднизолона и метилурацила, проводили расчет оптимальных количеств лекарственных веществ в составе лекарственной формы с учетом средней массы тела ребенка (таблица).

Расчет количества лекарственных веществ в лекарственной форме для детей в возрасте 4–5 лет (прием 8 раз в сутки по 5,0)

Лекарственное вещество	Суточная терапевтическая доза, г	Разовая терапевтическая доза, мг	Содержание в 100,0 лекарственной формы, г
Метронидазол	0,3	37,5	0,75
Лидокаин	0,04	5	0,1
Преднизолон	0,02	2,5	0,05
Метилурацил	0,75	100	2,0
Гиалуронидаза	51,2 ед.	6,4 ед.	128 ед.

На данном этапе исследований выбирали вспомогательные вещества (полимеры, корригенты) по технологическим, микробиологическим, биофармацевтическим и реологическим параметрам, принимая во внимание тот факт, что лекарственная форма должна дозироваться ложками, при проглатывании задерживаться в пищеводе и обладать адекватными органолептическими свойствами. Вязкость экспериментальных препаратов обеспечивали за счет

гидрофильных полимеров, разрешенных к медицинскому применению. Комфортность приема достигали включением в составы композиций подсластителей, таких как натрия сахаринат, стевииозид, фруктоза, а также корригентов вкуса и запаха: ароматизатора «клубника», идентичного натуральному, масла лимона или масла сладкого апельсина [10]. Разработанные составы для фаз воспаления и роста грануляций ожогового процесса запатентованы [15].

На основании данных экспериментальных исследований разработана оптимальная технология. При прогнозировании сроков годности было установлено, что разработанные составы, представляющие собой суспензионно-гелевые композиции, имеют небольшой срок годности (10 суток) в связи с большим содержанием жидкой фазы. Известно, что более длительному хранению подлежат «сухие» суспензии, к которым добавляют необходимое количество растворителя перед применением. «Сухие» суспензии чаще всего изготавливают в виде гранул или порошков для суспензий. На основании проведенных технологических исследований в качестве рациональной лекарственной формы выбран порошок для приготовления суспензии, разработана технология, определены особенности упаковки и хранения [6].

Стандартизационно-фармакологический этап разработки лекарственных препаратов является наиболее универсальным для большинства групп лекарственных препаратов. На данном этапе установлены кри-

терии оценки качества экспериментальных препаратов в форме порошка для приготовления суспензии: описание, размер частиц твердой фазы в готовой суспензии, влажность, подлинность, количественное определение лекарственных веществ, стерильность. ВЭЖХ-методики количественного определения метронидазола, преднизолона, лидокаина гидрохлорида, метилурацила, входящих в составы экспериментальных препаратов, валидированы. Результаты проведенных исследований использованы при разработке проектов ФСП и лабораторных регламентов на предложенные препараты «Премелтоп» и «Ремелтоп» [3, 6].

Как свидетельствуют данные фармакологических исследований, разработанные препараты наряду с необходимой вязкостью и адекватными органолептическими свойствами обладают выраженным благоприятным влиянием на процесс заживления химического ожога, что должно обеспечить их успешное использование в клинике для лечения химических ожогов пищевода и желудка (рис. 2) [4].

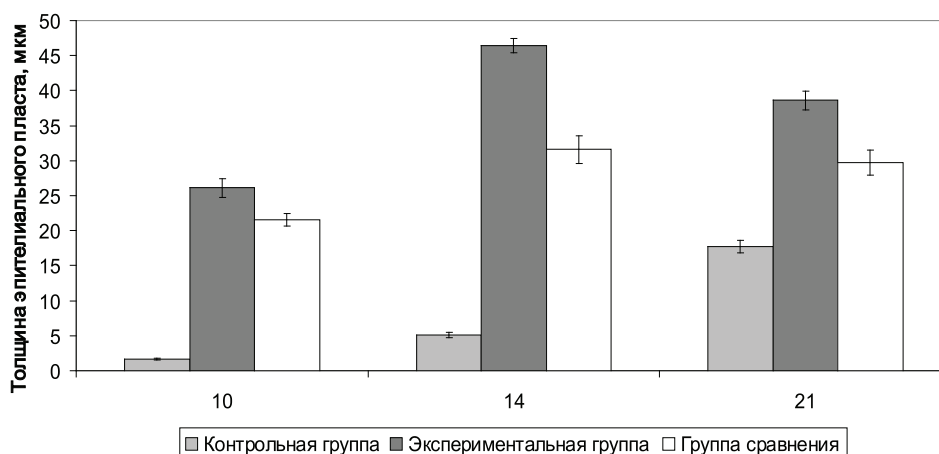


Рис. 2. Динамика регенерации эпителиального пласта (M ± t, мкм)

Таким образом, на основании обобщения экспериментальных данных и анализа научных источников выделены основные этапы разработки и сформирована алгоритм-схема (рис. 3), которая используется как основа методологии создания лекарственных препаратов для терапии ожогов пищевода.

Список литературы

1. Алексеева И.В. Комплексные исследования с целью создания лекарственных форм для лечения раневых и воспалительных процессов на основе местноанестезирующего средства: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 2009. – 49 с.
2. Воробьева В.М., Коньшева И.М., Попов П.А. Биофармацевтические исследования регенерирующей компо-

зиции для лечения ожогов пищевода у детей // Приоритеты фармацевтической науки и практики: сб. науч. статей заоч. междунар. конф. посвящ. 100 летию И.А. Муравьева (21 октября 2005). – М.: Изд-во РУДН, 2006. – С. 349–351.

3. Воробьева, В.М., Кудрикова Л.Е., Макарова О.Г. Валидация ВЭЖХ-методики анализа состава для терапии ожогов пищевода в фазу воспаления // Вестник Уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по фармации. – Екатеринбург, 2011. – № 3/1 (37). – С. 80.

4. Морфологическая оценка заживления кожной модели химического ожога под влиянием новых лекарственных композиций / В.М. Воробьева, А.В. Лепилов, Ю.Г. Мотин, А.К. Смирнов, Д.Г. Полухин // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 2 (68). – С. 45–48.

5. Основные принципы разработки лекарственных препаратов для лечения ожогов пищевода / В.М. Воробьева, А.К. Смирнов, Д.Г. Полухин, Г.Ю. Боровинская // Лекарственные растения в фармакологии и фармации: материалы



Рис. 3. Алгоритм-схема разработки лекарственных препаратов

науч. конф., посв. 50-летию Алтайского гос. мед. университета: тезисы докл. – Барнаул, 2004. – С. 33–35.

6. Воробьева В.М., Полухин Д.Г. Технология и биофармацевтическая оценка экспериментальных препаратов «Премелтоп» и «Ремелтоп» // Современные проблемы медицины: теория и практика: материалы межд. заоч. научно-практич. конф. – Новосибирск: Изд. «Сибирская ассоциация консультантов», 2012. – С. 49–54.

7. Вичкуткина Е.А., Воробьева В.М., Крафт Л.А. Сравнительная оценка результатов микробиологического исследования композиций на основе гидрогеля регенкура // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 4. – С. 95.

8. Ганичева Л.М. Методологические подходы к разработке лекарственных препаратов для коррекции некоторых патологий кровообращения, дефицита магния и фтора: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Пермь, 2007. – 43 с.

9. Камаева С.С. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания лекарственных форм противомикробных средств со спермицидной активностью: автореф. дис. ... док. фарм. наук. – М., 2009. – 45 с.

10. Конышева И.М., Воробьева В.М., Боровинская Г.Ю. Корригирование органолептических свойств композиций для терапии ожогов пищевода у детей // Актуальные проблемы фармации: сб. науч. работ. – Вып. II. – Барнаул, 2005. – С. 57–61.

11. Лопатин П.В. Современная методология создания готовых лекарств на основе веществ, отобранных в эксперименте // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. Т. 3. – № 4. – С. 8–12.

12. Огай М.А. Экспериментально-теоретическое обоснование состава и технологии оригинальных лекарственных форм для коррекции сахарного диабета и его осложнений при метаболическом синдроме: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук. – Пятигорск, 2012. – 44 с.

13. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1990. – 592 с.

14. Решетников В.И. Методология разработки лекарственных форм препаратов с иммунобиологической и адсорбционной активностью: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Пермь, 2005. – 51 с.

15. Способ лечения химических ожогов пищевода у детей: патент № 2286781 RU С 2 Кожевников В.А., Воробьева В.М., Смирнов А.К., Турецкова В.Ф., Полухин Д.Г. (RU). Заявка № 2003121575/14, заявлено 11.07.2003., опубл. 10.11.2006. – Бюл. Изобретения. Полезные модели. – № 31 – 3 с.

References

1. Alekseeva I.V. Kompleksnye issledovaniya s cel'ju sozdaniya lekarstvennyh form dlja lecheniya ranevykh i vospalitel'nykh processov na osnove mestnoanestezirujushhego sredstva: Author's Abstract of Doctoral Dissertation of Pharmaceutical Sciences (PSFA, Perm', 2009), 49 p.

2. Vorobyeva V.M., Konysheva I.M., Popov P.A. Biofarmaceuticheskie issledovaniya regenerirujushhej kompozicii dlja lechenija ozhogov pishhevoda u detej. Prioritety farmaceuticheskoj nauki i praktiki: sb. nauch. statej zaoch. mezhdunar. konf. posvjashh. 100 letiju I.A. Murav'eva (21 oktjabrja 2005), (The priorities of pharmaceutical science and practice: collection of scientific articles zaoch. conf. 100 th anniversary of the I.A. Muraveva). Moscow: PFUR, 2006, pp. 349–351.

3. Vorobyeva V.M., Kudrikova L.E., Makarova O.G. Validacija VJeZhH-metodiki analiza sostava dlja terapii ozhogov pishhevoda v fazu vospaleniya. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. Tematicheskij vypusk po farmacii (Vestnik Ural Medical Academy of science. The thematic issue of pharmacy). Ekaterinburg, 2011, no 3/1 (37), pp. 80.

4. Vorobyeva V.M., Lepilov A.V., Motin Ju.G., Smirnov A.K., Poluhin D.G. Morfologicheskaja ocenka zazhivlenija kozhnoj modeli himicheskogo ozhoga pod vlijaniem novyh lekarstvennykh kompozicij. Siberian medical review, 2011, no (68), pp. 45–48.

5. Vorobyeva V.M., Smirnov A.K., Poluhin D.G., Borovinskaja G.Ju. Osnovnye principy razrabotki lekarstvennykh preparatov dlja lechenija ozhogov pishhevoda. Lekarstvennye rasteniya v farmakologii i farmacii: materialy nauch. konf., posvjashh. 50-letiju Altajskogo gos. med. universiteta: tezisy dokl, (Medicinal plants in pharmacology and pharmacy). Barnaul, 2004, pp. 33–35.

6. Vorobyeva V.M., Poluhin D.G. Tehnologija i biofarmaceuticheskaja ocenka jeksperimental'nykh preparatov «Pre-meltop» i «Remeltop». Sovremennye problemy mediciny: teorija i praktika: materialy mezhd. zaoch. nauchno-praktich. konf. (Modern problems of medicine: theory and practice). Novosibirsk: Izd. «Sibirskaja asociacija konsul'tantov», 2012, pp. 49–54.

7. Vichkutkina E.A., Vorobyeva V.M., Kraft L.A. Sravnitel'naja ocenka rezul'tatov mikrobiologicheskogo issledovaniya kompozicij na osnove gidrogelja regenкура. Scientific Journal «Fundamental research» (Fundamentalnie issledovaniya), 2004, no 4, pp. 95.

8. Ganicheva, L.M., Metodologicheskie podhody k razrabotke lekarstvennykh preparatov dlja korrekcii nekotorykh patologij krovoobrashhenija, deficita magnija i flora: Author's Abstract of Doctoral Dissertation of Pharmaceutical Sciences (ИПФА, Perm', 2007), 43 p.

9. Kamaeva S.S. Teoreticheskoe i jeksperimental'noe obosnovanie sozdaniya lekarstvennykh form protivomikrobnnykh sredstv so spermičnoj aktivnost'ju: Author's Abstract of Doctoral Dissertation of Pharmaceutical Sciences (MMA, Moscow, 2009), 45 p.

10. Konysheva I.M., Vorobyeva V.M., Borovinskaja G.Ju. Korrigirovanie organolepticheskikh svojstv kompozicij dlja terapii ozhogov pishhevoda u detej. Aktual'nye problemy farmacii (Urgent problems of pharmacy), Vyp. II, Barnaul, 2005, pp. 57–61.

11. Lopatin P.V. Sovremennaja metodologija sozdaniya gotovykh lekarstv na osnove veshhestv, oboabrannykh v jeksperimente. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal, 2004, Vol. 3. no 4. pp. 8–12.

12. Ogaj M.A. Jeksperimental'no-teoreticheskoe obosnovanie sostava i tehnologii original'nykh lekarstvennykh form dlja korrekcii saharного diabeta i ego oslozhnenij pri metabolicheskom sindrome: Author's Abstract of Doctoral Dissertation of Pharmaceutical Sciences (PSFA, Pjatigorsk, 2012), 44 p.

13. Rany i ranevaja infekcija: Rukovodstvo dlja vrachej / Pod red. M.I. Kuzina, B.M. Kostjuchenok. 2-e izd., M.: Medicina, 1990, 592 p.

14. Reshetnikov V.I. Metodologija razrabotki lekarstvennykh form preparatov s immunobiologicheskoj i adsorbicijnoj aktivnost'ju: Author's Abstract of Doctoral Dissertation of Pharmaceutical Sciences (PSFA, Perm', 2005), 51 p.

15. Sposob lechenija himicheskikh ozhogov pishhevoda u detej: patent no. 2286781 RU S 2 / Kozhevnikov V.A., Vorobyeva V.M., Smirnov A.K., Turckova V.F., Poluhin D.G. (RU). Zajavka no. 2003121575/14, zajav. 11.07.2003., opubl. 10.11.2006., Bjul. Izobreteniya, Poleznye modeli, no 31, 3 p.

Рецензенты:

Карабинцева Н.О., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск;

Беляев М.К., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 07.06.2013.