

УДК 615.014.21:615.213:615.31:615.072
DOI: 10.15587/2519-4852.2017.93393

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУБСТАНЦІЇ ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ. СПЕЦИФІКА ПРОВЕДЕННЯ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

© Є. С. Шакін, Н. М. Асмолова, Т. Г. Ярних

Препарати на основі субстанції леветирацетаму широко застосовуються в медичній практиці при лікуванні різних форм епілепсій. В результаті виконання робіт по фармацевтичній розробці було отримано виробничу формулу для таблеток на основі субстанції леветирацетам та розроблена нова технологія його отримання.

Метою досліджень в межах проведення фармацевтичної розробки лікарського засобу було визначено необхідність проведення комплексу робіт, пов'язаних із стандартизацією лікарських засобів Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та Левіцитам 500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг. Експериментальні дослідження мають бути направлені на визначення цільового профілю якості препарату (QTPP), у відповідності до рекомендацій ICH Q8. З урахуванням специфіки виробництва вказаних лікарських засобів визначено об'єм робіт, необхідний для розробки фармако-технологічних показників з метою введення їх до відповідних специфікацій на готовий лікарський засіб, а також на проміжну продукцію, отриману на різних стадіях технологічного процесу.

Методи дослідження. За результатами випробувань, які здійснювалися у відповідності до фармакопейних вимог, встановлені критерії прийнятності фармако-технологічних показників для відповідних об'єктів контролю.

Результати дослідження. Результати проведених робіт щодо визначення цільового профілю якості препарату (QTPP) покладені в основу розробки специфікацій на препарати Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та Левіцитам 500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, виконаних у форматі методик контролю якості та специфікацій на випуск серій готового лікарського засобу.

Проведені експериментальні дослідження зразків продукції, які отримані на відповідних стадіях технологічного процесу, та розроблені фармако-технологічні показники, які введені у специфікації на готову продукцію, а також в специфікації на проміжну продукцію. За результатами оцінки отриманих даних продемонстровано, що фармако-технологічні показники є важливими не тільки для оцінки якості лікарського засобу, але становлять доказову базу для підтвердження відтворюваності технологічного процесу.

Висновки. Результати досліджень в межах стандартизації препаратів Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та Левіцитам 500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг демонструють технологічність процесу отримання препаратів, який здійснює ТОВ «Фарма Старт», а також гарантію забезпечення якості лікарських засобів від серії до серії

Ключові слова: цільовий профіль якості препаратів, стандартизація, специфікація, критерії прийнятності, фармако-технологічні показники, протиепілептичні таблетки, розробка, технологія

1. Вступ

Епілепсія вважається тяжким захворюванням і характеризується не тільки медичними, але і соціальними проблемами, тому що у тяжких формах приводить до недієздатності людини, втрати нею працездатності, неможливості керування транспортом, проблем сімейного плану, особливо щодо можливості батьківства. Етіологія епілепсії різна, наприклад, спадкова, яка виникає внаслідок генетичної схильності, а також придбана, яка може бути наслідком черепно-мозкових травм, інфекцій, пов'язана з метаболічними порушеннями, алкоголізмом, судинними ураженнями головного мозку, пухлинами мозку та іншими захворюваннями. Епілепсія складно діагностується, навіть до цього часу існують форми епілепсії, причини виникнення яких невідомі [1, 2]. Статистика поширення захворювання епілепсією показує тенденцію зростання і становить від 0,5 до 1 % населення світу, при цьому із 40 мільйонів хворих на епілепсію до 75 % не отримують належної медичної допомоги.

В Україні цим тяжким захворюванням страждають до 500 тисяч пацієнтів, серед яких більше третини складають діти. Найбільш уражені цим захворюванням діти віком до 5 років, поширеність захворювання серед дітей у світі складає до 1 % [3].

Сучасна медицина значну увагу приділяє адекватному лікуванню епілепсій, яке розвивається в напрямку від лікування самих випадків до лікування епілепсії як хвороби з психічними і неврологічними розладами, з необхідністю покращення якості життя хворого. Основним напрямком розвитку протиепілептичної терапії є не тільки усунення випадків, а і попередження їх розвитку, тобто, вирішення питання щодо контролю розвитку випадків. Але існує серйозна проблема застосування протиепілептичних препаратів – наявність серйозних побічних реакцій, більшість із яких мають схильність проявлятися, в тому числі і за рахунок взаємодії самих лікарських засобів при застосуванні комплексної терапії [4]. Тому вважається, що

монотерапевтичне лікування допомагає уникнути зайвих побічних реакцій.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими чи практичними питаннями

Важливе місце серед сучасних протиепілептичних препаратів займає леветирацетам, який, наряду з високою протиепілептичною активністю, характеризується меншими побічними ефектами і рекомендований як у комплексній терапії, так і в монотерапії епілепсії. Тому лікарські форми леветирацетаму є одними з найбільш рекомендованими при лікуванні різних форм епілепсії, у тому числі в педіатрії, у зв'язку з тим, що наряду з високою терапевтичною активністю він характеризується задовільною безпекою [5, 6].

Враховуючи вищевказане, було поставлене завдання розробити состав вітчизняного протиепілептичного препарату на основі субстанції леветирацетам та технологію його виробництва, що в умовах GMP дозволить виробляти якісний, ефективний та безпечний препарат.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

В результаті проведених експериментальних досліджень в рамках фармацевтичної розробки було отримано виробничу формулу лікарського засобу на основі субстанції леветирацетам та розроблена технологія його виробництва методом прямого пресування. Розроблена технологія отримання лікарського засобу у формі таблеток дозволила гарантувати якість препарату від серії до серії при його промисловому виробництві.

4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

Як відомо, технологія отримання твердих дозованих форм характеризується специфікою проведення технологічного процесу, яка передбачає значну кількість контролів як проміжного, так і готового продукту. Частина контролів проміжного продукту направлена на відстеження ведення технологічного процесу в регламентованих межах та з метою його регулювання. При проведенні фармацевтичної розробки лікарського засобу мають бути ідентифіковані критичні характеристики якості препарату (Critical Quality Attributes (CQA)s), дослідження яких стали об'єктом вивчення і контролю.

5. Формулювання цілей (завдань) статті

При стандартизації таблеток Левіцитам експериментальні дослідження були направлені на визначення цільового профілю якості препарату (QTPP), у відповідності до рекомендацій ICH Q8, з урахуванням властивостей діючої речовини – субстанції леветирацетам. Прийнято до уваги, що цільовий профіль якості препарату має бути еквівалентним до референтного лікарського засобу, а також включати всі характеристики, необхідні для забезпечення його якості, ефективності та безпечності [7].

Роботи мають бути скеровані також особливостями технологічного процесу виробництва таб-

леток Левіцитам, що передбачає здійснювати ідентифікацію критичних характеристик якості препарату, серед яких важливе місце відводиться фармако-технологічним показникам якості.

6. Виклад основного матеріалу дослідження (матеріалів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Визначення цільового профілю якості препаратів (QTPP) для лікарських засобів Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та Левіцитам 500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг здійснювали у відповідності з референтними лікарськими засобами КЕППРА® 250 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою та КЕППРА® 500 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою, виробництва ЮСБ Фарма С.А., Бельгія. Серед критичних елементів, отриманих при оцінюванні цільового профілю якості вказаних препаратів, значна увага приділена фармако-технологічним показникам. Опираючись на досвід виробництва твердих дозованих форм та враховуючи, що фармако-технологічні показники є важливим не тільки для оцінки якості лікарського засобу, але становлять суттєву доказову базу для підтвердження відтворюваності технологічного процесу, в межах фармацевтичної розробки визначено об'єм досліджень, який направлений на ідентифікацію критичності фармако-технологічних показників з метою їх включення у специфікації для здійснення контролів в процесі виробництва [8].

Експериментальні дослідження фармако-технологічних показників якості проводилися у відповідності до фармакопейних методів, зокрема: стиральність, стійкість до роздавлювання, розпадання, розчинення, однорідність дозованих одиниць, однорідність маси [9, 10].

Так як технологія отримання таблеток передбачає стадію таблетування, пов'язану з пресуванням суміші порошків, одним із етапів контролю стало тестування міцності таблеток-ядер, що визначається за стійкістю до роздавлювання та стиральності. Дослідження показників стиральності та стійкості таблеток-ядер до роздавлювання проводили згідно фармакопейних вимог [9, 10]. Необхідно відмітити, що результати досліджень показників стійкості до роздавлювання та стиральності для таблеток, не покритих плівковою оболонкою, згідно з якими також оцінювалась властивість та здатність таблеткової маси до пресування, враховані при виборі технології виготовлення препарату. За результатами ідентифікації критичності вищевказаних показників якості отримані експериментальні дані були використані для включення у специфікації на проміжну продукцію. Результати представлені в табл. 1.

Однорідність маси таблеток визначали згідно вимог фармакопейної статті «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» та як критерій прийнятності вибрано відхилення в масі не більше 5 % для двох таблеток із 20 випробовуваних в експерименті та за умови, що жодна таблетка не має перевищувати відхилення в масі більш як на 10 %. Результати випробовувань, які введені до специфікацій на проміжну продукцію, наведені в табл. 1.

Однорідність розподілу субстанції леветирацетам визначали, керуючись вимогами статті «Од-

норідність дозованих одиниць», та проводили розрахунково-ваговим методом [9, 10]. Критерій прийнятності для однорідності дозованих одиниць визначено з урахуванням фармакопейних вимог для твердих дозованих форм. Результати випробовувань

були використані для включення у специфікації для контролю якості готової продукції, а також для контролю проміжних продуктів на відповідних етапах технологічного процесу. Отримані результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Результати експериментальних досліджень фармако-технологічних показників якості для лікарських засобів Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та Левіцитам 500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг

№ з/п	Фармако-технологічний показник	Фармакопейні вимоги	Експериментальні зразки	За отриманими результатами показник, введений у специфікацію
1	Розпадання таблеток	Стаття 2.9.1 Всі дозовані одиниці розпадаються повністю	Таблетки-ядра	Не більше 7 хв.
			Таблетки нерозфасовані	Не більше 30 хв.
2	Тест «розчинення» для твердих дозованих форм	Критерій прийнятності згідно статті 2.9.3.	Таблетки-ядра	Не менше 80 % (Q) леветирацетаму від кількості, вказаної у розділі «Склад на одну таблетку» – за 30 хвилин.
			Таблетки нерозфасовані	
			Готова продукція	
3	Однорідність маси	Критерій прийнятності згідно статті 2.9.5.	Таблетки-ядра	Не більше двох індивідуальних мас таблеток-ядер можуть відхилитися від середньої маси таблетки-ядра більше як на $\pm 5\%$. При цьому жодна індивідуальна маса таблетки-ядра не повинна відхилитися від середньої маси таблетки-ядра більше як на $\pm 10\%$.
			Таблетки нерозфасовані	Не більше двох індивідуальних мас таблеток можуть відхилитися від середньої маси таблетки більше як на $\pm 5\%$. При цьому жодна індивідуальна маса таблетки не повинна відхилитися від середньої маси таблетки більше як на $\pm 10\%$.
4	Стиранність	Стаття 2.9.7. Не має перевищувати 1,0 %	Таблетки-ядра	Не більше 0,3 %
5	Стойкість до роздавлювання	Стаття 2.9.8. Не нижче 50 N	Таблетки-ядра Левіцитам 250	Від 65 N до 110 N
			Таблетки-ядра Левіцитам 500	Від 90 N до 200 N
6	Однорідність дозованих одиниць	Стаття 2.9.40, критерій прийнятності як для твердих та рідких дозованих форм	Таблетки-ядра	Має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)
			Таблетки нерозфасовані	Має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)
			Готова продукція	Має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40 (розрахунково-ваговий метод)
7	Діаметр	Організація роботи з комбінованим тестером Multichек 5.1	Таблетки-ядра Левіцитам 250	Просим Вас подправити діапазон по примеру Від 10,7–11,3 мм (11,0 \pm 0,3 мм)
			Таблетки нерозфасовані Левіцитам 250	Від 10,7–11,3 мм (11,0 \pm 0,3 мм)
			Таблетки-ядра Левіцитам 500	Від 12,7–13,3 мм (13,0 \pm 0,3 мм)
			Таблетки нерозфасовані Левіцитам 500	Від 12,7 – 13,3 мм (13,0 \pm 0,3 мм)
8	Висота	Організація роботи з комбінованим тестером Multichек 5.1	Таблетки-ядра Левіцитам 250	Від 4,1 до 4,9 мм (4,5 \pm 0,4 мм)
			Таблетки нерозфасовані Левіцитам 250	Від 4,1 до 4,9 мм (4,5 \pm 0,4 мм)
			Таблетки-ядра Левіцитам 500	Від 5,7 до 6,7 мм (6,2 \pm 0,5 мм)
			Таблетки нерозфасовані Левіцитам 500	Від 5,8 до 6,8 мм (6,3 \pm 0,5 мм)

Показник «Розпадання», за яким побічно можна оцінювати ступінь розчинення препарату, визна-

чали згідно вимог статті «Розпадання таблеток і капсул», з використанням методу А та відповідного об-

ладнання. За критерій прийнятності вибрано умову, коли всі таблетки розпадаються повністю [9, 10]. Проведені дослідження в рамках фармацевтичної розробки були покладені в основу вибору вказаного показника у специфікаціях на проміжну продукцію, результати наведені в табл. 1.

З урахуванням результатів визначення цільового профілю якості препаратів (QTPP) для лікарського засобу Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та лікарського засобу Левіцитам 500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, проведені експериментальні дослідження показника, який характеризує вивільнення субстанції леветирацетам із лікарської форми. «Тест «розчинення» для твердих дозованих форм» проводили відповідно до фармакопейних вимог [9, 10]. При цьому була застосована методика, рекомендована для твердих дозованих форм із традиційним вивільненням. Згідно фармакопейних вимог при визначенні даного показника для контролю вказаної лікарської форми – таблеток, як критерій прийнятності для ступеня розчинення було прийнято, що за 30 хвилин має вивільнитися діючої речовини не менше 80 % (Q) від кількості, вказаної в складі на одну таблетку. Час розчинення та межі випробування вибрано у відповідності з критеріями, встановленими для референтних препаратів, КЕППРА® 250 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою та КЕППРА® 500 мг, таблетки вкриті плівковою оболонкою, ЮСБ Фарма С. А., Бельгія. Дослідження вказаного випробування проводили як для готової лікарської форми, так і для проміжної продукції на відповідних стадіях технологічного процесу, і за результатами проведених досліджень вказаний показник включений в специфікацію як на готову лікарську форму, так і в специфікації для

контролю проміжної продукції. Результати представлені в табл. 1.

Проведені також експериментальні дослідження відповідних зразків проміжної продукції з метою визначення показників висоти та діаметру таблеток. Роботи проводилися згідно внутрішніх процедур підприємства із застосуванням комбінованого тестеру Multicheck 5.1. Результати досліджень наведені у табл. 1.

Результати оцінки цільового профілю якості препаратів (QTPP) враховані при визначенні критичних характеристик якості препаратів (Critical Quality Attributes (CQA)s), що покладено в основу розробки програми контролів, передбачених в процесі виробництва лікарських засобів.

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

За результатами визначення цільового профілю якості препаратів (QTPP) для лікарського засобу Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг та лікарського засобу Левіцитам 500, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг розроблені специфікації на готовий продукт у форматі методики контролю якості та специфікації на випуск препарату. Результати досліджень фармакологічних показників були використані для розробки специфікацій на проміжну продукцію, отриману на відповідних стадіях технологічного процесу. Проведені дослідження щодо стандартизації розробленої твердої лікарської форми продемонстрували технологічність виготовлення препарату, а також можливість виробництва готового продукту стабільної якості від серії до серії.

Література

1. Власов, П. Н. Клиническая характеристика и перспективы использования новых противоэpileптических препаратов у взрослых [Текст] / П. Н. Власов // Фарматека. – 2002. – № 1. – С. 25–33.
2. Громов, С. А. Эпидемиология эпилепсии и риск ухудшения качества больных [Текст] / С. А. Громов, В. А. Михайлов, Е. Беги // Неврологический журнал. – 1997. – Т. 3, № 2. – С. 27–30.
3. Pediatric Epilepsy. Diagnosis and treatment [Text] / J. M. Pellock, B. F. D. Bourgeois, E. W. Dodson, D. R. Nordli, R. Sankar (Eds.). – New York: Demos, 2008. – 895 p.
4. Holtkamp, M. Anticonvulsant, antiepileptogenic, and antiictogenic pharmacostategies [Text] / M. Holtkamp, H. Meierkord // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2007. – Vol. 64, Issue 15. – P. 2023–2041. doi: 10.1007/s00018-007-7021-2
5. Гехт, А. Б. Современная стратегия лечения эпилепсии [Текст] / А. Б. Гехт // Фарматека. – 2002. – № 1. – С. 15–24.
6. Юрьев, К. Л. Новітні – третього покоління – протиепілептичні препарати [Текст] / К. Л. Юрьев // Український медичний часопис. – 2012. – № 4. – С. 107–109.
7. Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Текст] / ред. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпрудников, К. Жемерова, О. Соловйов, Н. Тахтаулова. – К.: МОЗ України, 2011. – 42 с.
8. Настанова 42-3.2:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності [Текст] / ред. В. Георгієвський. – К.: МОЗ України, 2004. – 38 с.
9. Державна Фармакопея України. Т. 1 [Текст]. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – 1130 с.
10. European Pharmacopoeia current hot topics [Text]. – European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care (EDQM). – Strasbourg: Council of Europe, 2016. – 21 p.

Дата надходження рукопису 11.01.2017

Шакін Євген Сергійович, ТОВ Фарма Старт, компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, Україна, 03124
E-mail: Sh.e.s.@list.ru

Асмолова Наталія Миколаївна, кандидат фармацевтичних наук, ТОВ Фарма Старт, компанія Acino Group, бул. І. Лепсе, 8, м. Київ, Україна, 03124
E-mail: Natalia.Asmolova@acino.swiss

Ярних Тетяна Григорівна, доктор фармацевтичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, Лауреат Державної премії України, кафедра технології ліків, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002
E-mail: tl.2012@mail.ru