Фармацевтическая разработка пероральных гелей

Бахрушина Елена Олеговна

к.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии Института фармации и трансляционной медицины Научно-технологического парка биомедицины
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

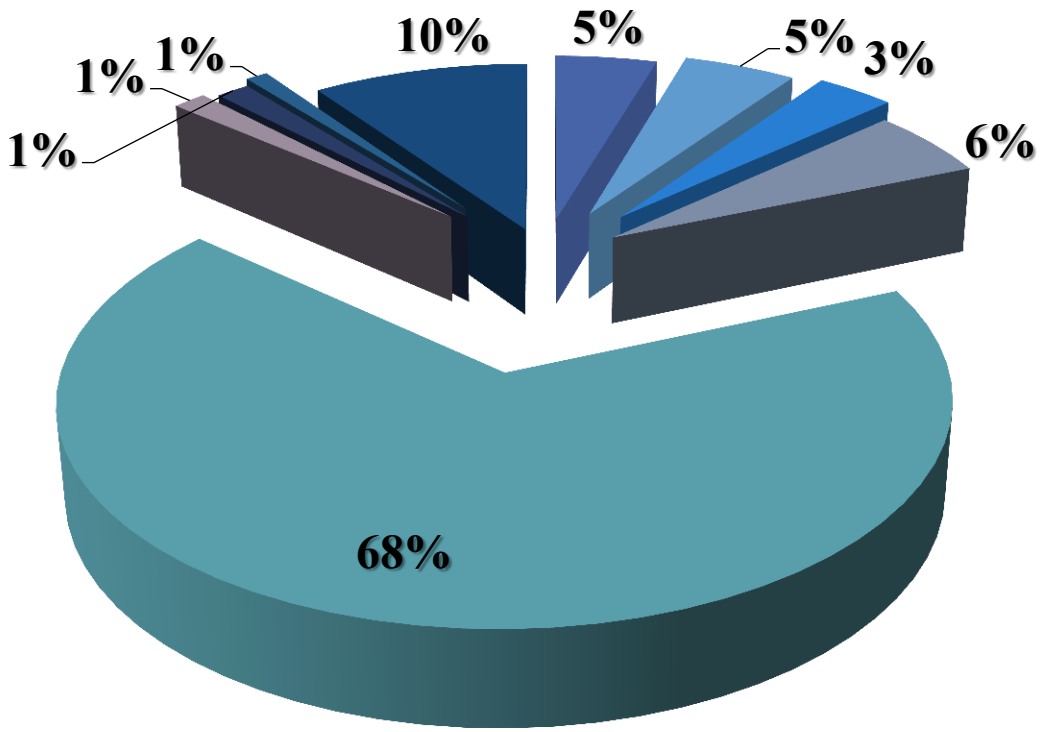
Нормативно-правовые акты

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от **27.07.2016 № 538н** «Об утверждении Перечня наименований лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения»:

> *Гель для приема внутрь – гель (как правило, гидрофильный), предназначенный для приема внутрь*

- В рекомендациях Food and Drug Administration (**FDA**) описаны лекарственные формы гель (Gel, code C 42934) и дозированный гель (Gel metered, code C60930), однако не выделяется такая лекарственная форма как гель для приема внутрь (oral gel)

Состояние рынка



- Глазные
- Для приема внутрь
- Для диагностических целей
- Вагинальные
- Для местного/наружнего применения
- Назальные
- Для подкожного введения
- Для приготовления суспензии
- Стоматологические

Лекарственные препараты

№ п/п	Торговое наименование	Международное непатентованное название	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения ЛП
1	Пепсан-Р	Диметиконы, гвайазулен	Лаборатории Роза-Фитофарма, Франция
2	Трансулоза	Трансулоза	Лаборатории Майоли Спиндлер, Франция
3	Фосфалюгель	Алюминия фосфат	Астеллас Фарма Юроп Б.В., Нидерланды

Биологически-активные добавки

№ п/п	Название	Производитель
1	Гель калий-алгалана	ОАО Архангельский опытный водорослевый комбинат (Россия)
2	Супрадин Кидс гель витаминный	Bayer AG (Германия)
3	Биовиталь гель витаминный детский	Bayer AG (Германия)
4	Магний В6 гель	ООО Эвалар (Россия)
5	Лецитин-гель с витаминами	ООО Арт-Лайф (Россия)
6	СанГиДжунг Гель Красный корень	Кумсанская Корейская компания Красный Женьшень Ко., ЛТД (Корея)
7	Черникоежка	ООО «Сибфармконтракт» (Россия)

Гели для приема внутрь. Ретроспектива

Антацидный гель для приема внутрь с гидроксидом алюминия (Япония) – первый пероральный гель для медицинского применения

1978

Нитроглицерин в форме перорального геля (Франция)

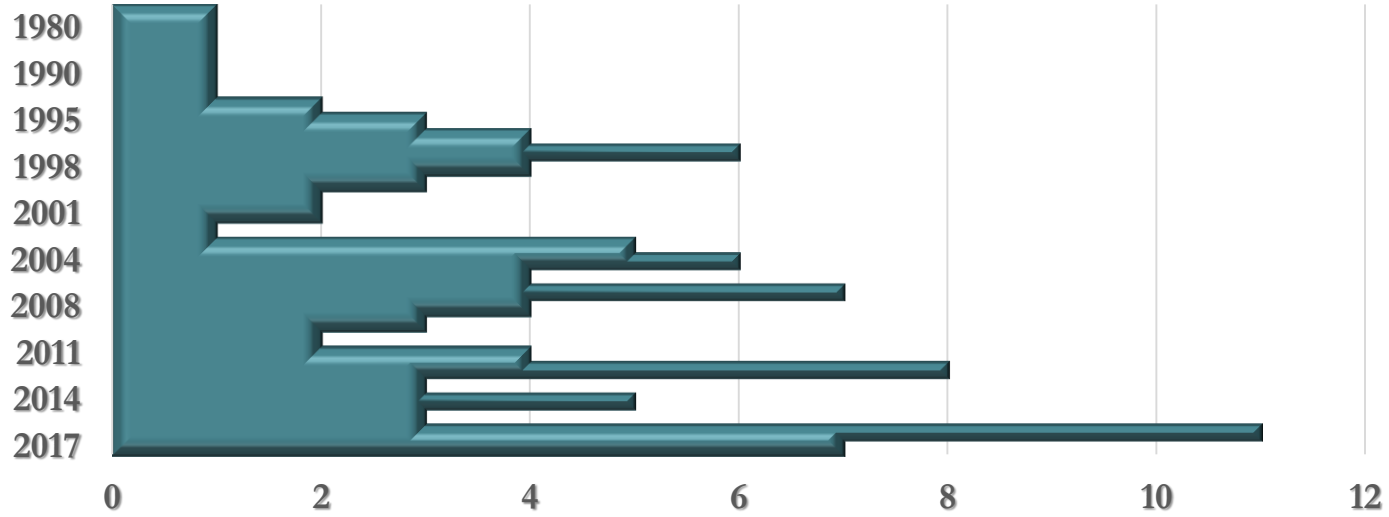
1980

Значительное расширение ассортимента разрабатываемых фармацевтических композиций в форме гелей для приема внутрь

1994-1999

1967

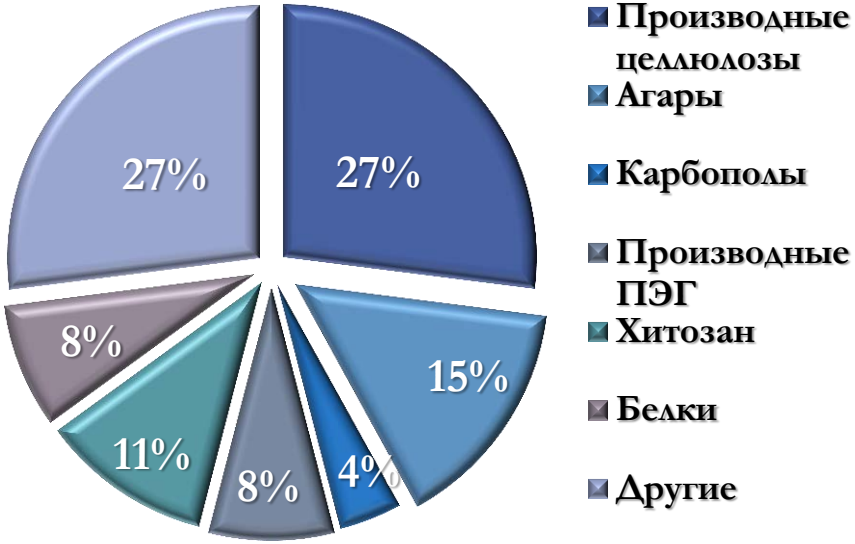
Первый гель для приема внутрь – антигельминтный гель Дихловорс (Германия) для применения в ветеринарии



Патентный поиск

Авторы	Номер патента	Название	Характеристика
William Crowe; Kevin M. Smith; M. Graca H. Vicente; Brian Hales; James E. Henry	US 20100273803 A1	Oral Formulations for Tetrapyrrole Derivatives	Пероральный способ приема фотосенсибилизирующих веществ в форме таблеток, геля и пасты для фотодинамической терапии онкологических заболеваний
Peter Cunningham	US 2009/0047328	Caffeine delivery systems	Препараты кофеина в форме пероральной пленки и перорального геля. Отмечено, что подобный способ доставки действующего вещества имеет ряд преимуществ перед имеющимися системами
Sanwa Kagaku Kenkyusho	US 6/707/013	Polystyrene sulfonate-containing gel preparation	Лекарственный препарат в форме перорального геля для лечения гиперкалиемии, содержащий в своем составе полистирола сульфонат в качестве действующего вещества
Todd Maibach	US 2009/0155363	Methods for oral administration of active drugs	Лекарственная форма для перорального применения в виде геля для разработки препаратов НПВС, антибиотиков, противовирусных препаратов, гормонов, антацидных препаратов, противоэпилептических препаратов, сердечно-сосудистых, антиаритмических, антигипертонических и других

Патентный поиск



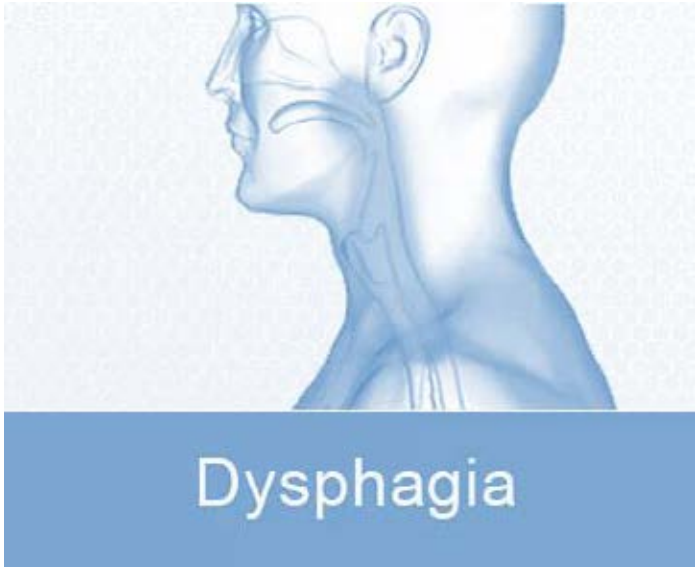
Конкурентные преимущества

- Увеличение биодоступности по сравнению с традиционными твердыми лекарственными формами;
- Снижение ульцерогенного действия за счет обволакивающего эффекта и возможность pH-зависимого растворения комбинированной матрицы-носителя;
- Простота технологии производства – не требует дорогого, высокотехнологичного сложного оборудования;
- Простота коррекции вкуса;
- Удобство применения. Не требуется запивать большими количествами воды;
- Удобная упаковка (однодозовая/многодозовая);
- Возможность сокращения кратности приема до одного раза в сутки за счет пролонгированного высвобождения

Дисфагия

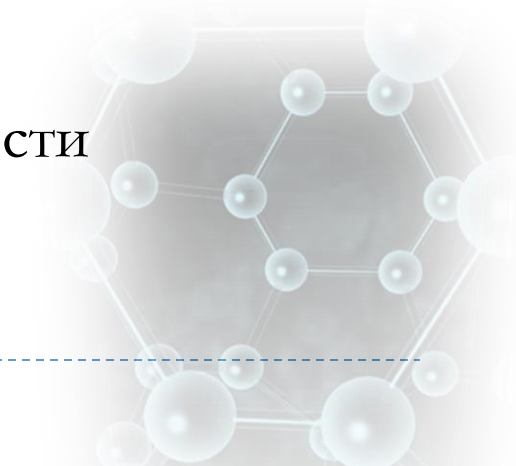
- Распространенной причиной снижения комплаентности пациента терапии препаратами в твердой лекарственной форме являются дисфагии различной этиологии
- Дисфагия, как симптом, сопровождает клиническую картину многих заболеваний, в числе которых как поражения ЖКТ, так и расстройства нервной системы
- Согласно исследованиям, дисфагия часто проявляется у детей и пациентов в преклонном возрасте

Применение препаратов в виде гелей позволит решить проблему, связанную с трудностями при проглатывании твердых лекарственных форм, особенно актуальную для педиатрической и гериатрической практики, а также для пациентов, страдающих дисфагиями различной этиологии



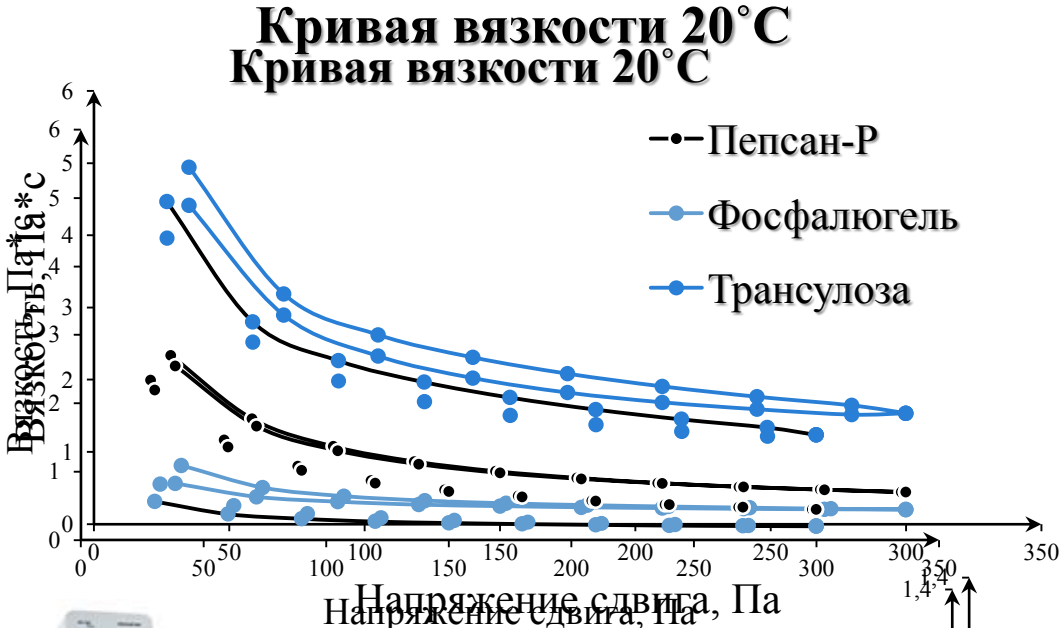
Общие подходы к разработке

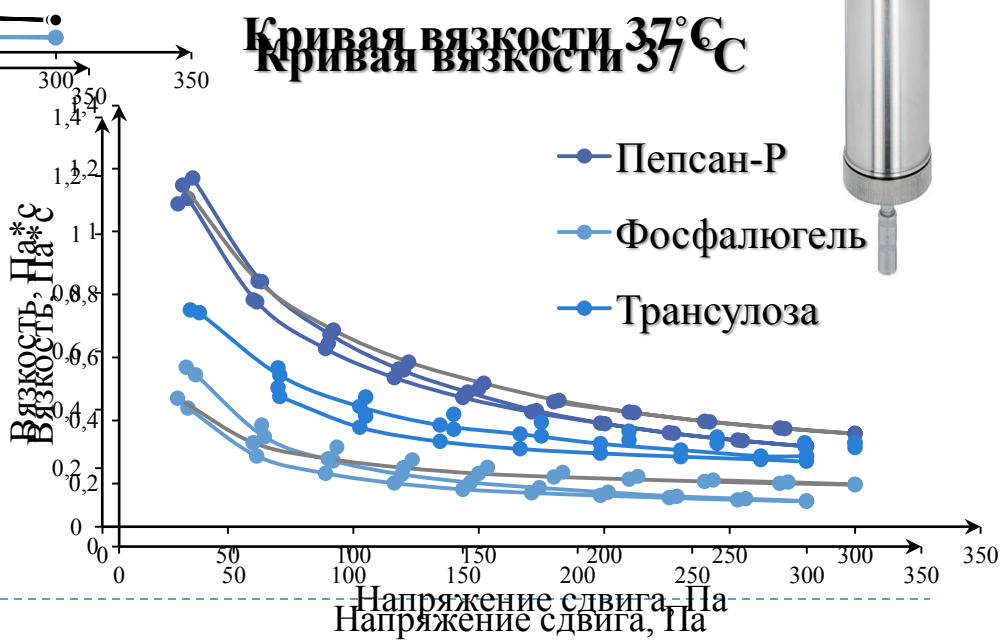
- Коррекция вкуса лекарственных и вспомогательных веществ
- Достижение оптимальной консистенции с точки зрения приема внутрь
- Оптимальные реологические свойства для обеспечения стабильности при хранении и высвобождения действующих веществ
- Удобство дозирования пациентом
- pH водного извлечения в оптимальном диапазоне
- Незначительные биоадгезивные свойства
- Обеспечение микробиологической устойчивости
- Достижение агрегативной стабильности



Аспекты разработки

Реологические оптимумы





Разработка лекарственных форм

- Учебная лаборатория кафедры фармацевтической технологии Института фармации и трансляционной медицины Научно-технологического парка биомедицины Сеченовского Университета
- Лаборатория дизайна лекарственных форм Центра Живых Систем ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

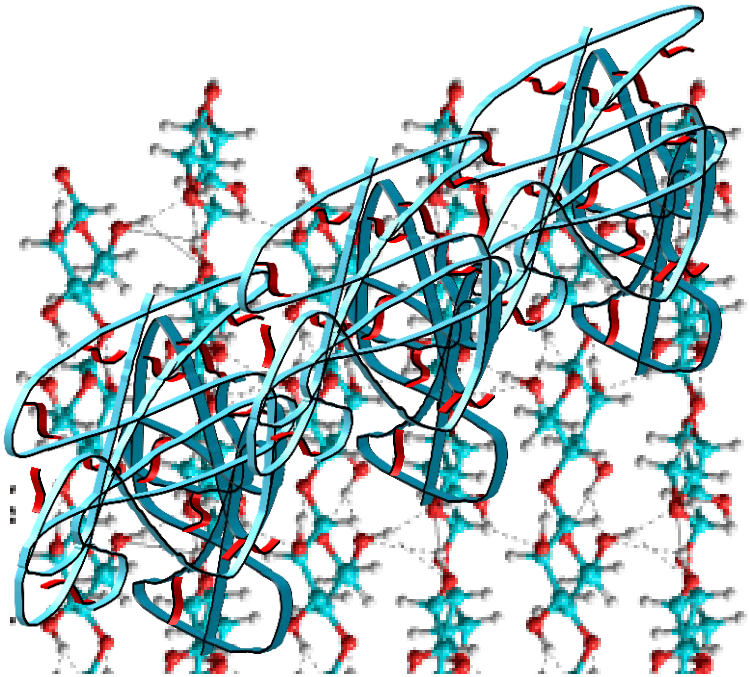
Глицин: гель для приема внутрь

Показатель качества	Метод определения/ документация
Описание	Гель молочного цвета, гомогенный, вязкий, без механических включений, с запахом ванили и сладким вкусом
Подлинность	УФ-спектрофотометрия – наличие пиков при 410 и 580 нм ИК-спектроскопия
pH	5,9-6,4
Вязкость	Пластическая вязкость, определенная по модели Кэссона, в диапазоне скоростей сдвига от о до 300 $с^{-1}$ при температуре 20 °С, должна лежать в диапазоне 0,11-0,20 Па·с, предел текучести 15,0-20,0 Па
Растворение	Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии по степени высвобождения нимесулида из лекарственной формы через 5, 15, 30 и 45 мин: Q_1-15-20%; Q_2-20-25%; Q_3-40-45%;Q_4-45-50%
Масса содержимого упаковки	Не менее 95,0
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия; содержание глицина 2,65-2,75 г
Однородность дозирования	УФ-спектрофотометрия;

Пантотеновая кислота: гель для приема внутрь

Показатель качества	Метод определения/ документация
Описание	Гель от молочного до желтоватого цвета, гомогенный, вязкий, без механических включений, без запаха, с кисло-сладким вкусом
Подлинность	ВЭЖХ с УФ-детектированием (проводится разработка методики) ИК-спектроскопия
pH	6,5-7,0
Вязкость	-
Растворение	-
Масса содержимого упаковки	Не менее 95,0
Количественное определение	ВЭЖХ с УФ-детектированием(проводится разработка методики)
Однородность дозирования	ВЭЖХ с УФ-детектированием(проводится разработка методики)

Комбинированная полимерная матрица



- Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б. Разработка состава и технологии пероральных пролонгированных гелей нимесулида на основе производных акриловой и полиметакриловой кислот // Фармация. №6. 2016. С. 30-34. (Web of Science)
- Бахрушина Е.О., Анурова М.Н., Демина Н.Б., Краснюк И.И. Изучение технологических и биофармацевтических характеристик экспериментальных образцов перорального пролонгированного геля ибупрофена // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – Т.20. – №1.– С. 3-6 (ВАК)

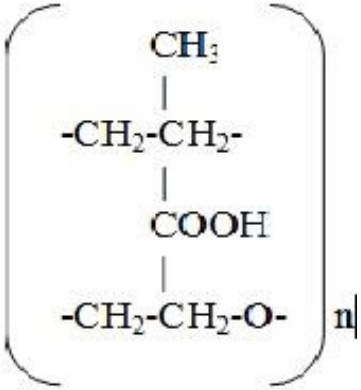
Полимерные цепи гелеобразователей, составляющие комбинированную матрицу, соединяются в структуры различной плотности, в зависимости от концентрации и удерживают молекулы действующего вещества, так обеспечивается замедленное высвобождение действующего вещества.

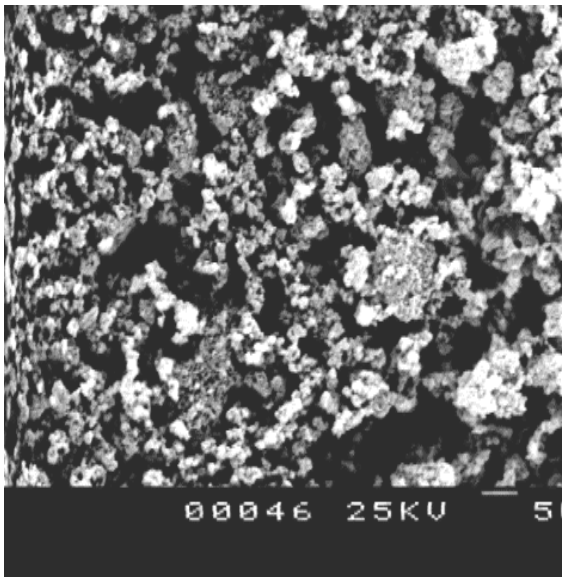
Нимесулид: гель для приема внутрь

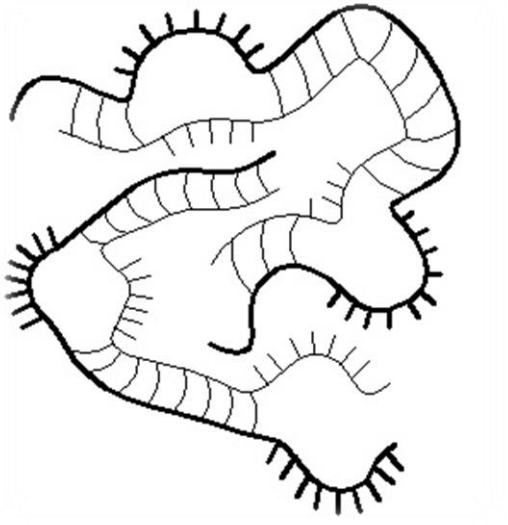
Показатель качества	Метод определения/ документация
Описание	Гомогенный гель от молочно-белого до желтовато-оранжевого цвета, с запахом апельсина, сладкого вкуса
Подлинность	ИК-спектр высушенной пленки геля в области от 400 до 4000 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандарта нимесулида
	Определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 390±2 нм по абсолютному и относительному временам удерживания в сравнении со стандартным раствором нимесулида
pH	pH 5,0-5,5
Вязкость	Пластическая вязкость, определенная по модели Кэссона, в диапазоне скоростей сдвига от о до 300 $с^{-1}$ при температуре 20 °С, должна лежать в диапазоне 0,55-0,65 Па·с, предел текучести 12,0-15,5 Па
Растворение	Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии по степени высвобождения нимесулида из лекарственной формы через 1, 3, 5 ч: Q_1-0-5%; Q_3-40-60%; Q_5-≥80%
Масса содержимого упаковки	Определение проводят на 10 упаковках по разности масс заполненной и пустой упаковки. Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы - 237,5.
Количественное определение	0,950 – 1,050 г в 100 г геля
Однородность дозирования	Количественное определение содержания нимесулида в каждой единице лекарственного препарата проводят методом ВЭЖХ. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости AV ≤ 15%

Композиционный полимерный носитель

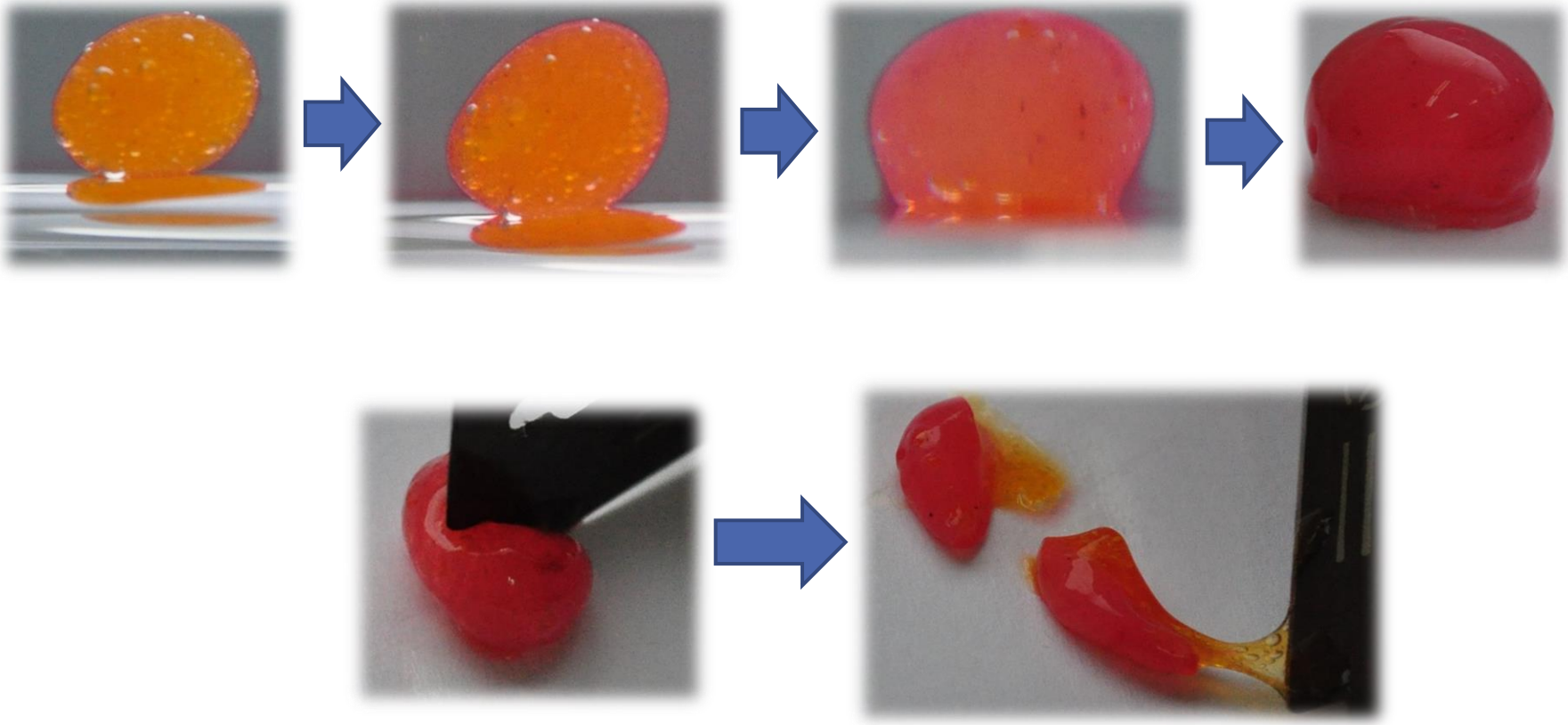
- Интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля, разработанный НИИ Химии и технологии полимеров им. Каргина (Дзержинск)







Инкапсулирование геля на основе КПН в 0,1 М HCl



Ибупрофен: гель для приема внутрь

Показатель качества	Метод определения/ документация
Описание	Гомогенный гель от белого до молочно-белого цвета, с приятным запахом, сладкого вкуса
Подлинность	ИК-спектр высушенной пленки геля в области от 400 до 4000 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандарта ибупрофена
	Определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 210±2 нм по абсолютному и относительному временам удерживания в сравнении со стандартным раствором ибупрофена
pH	pH 5,5-6,0
Вязкость	Пластическая вязкость, определенная по модели Кэссона, в диапазоне скоростей сдвига от о до 300 $с^{-1}$ при температуре 20 ºС, должна лежать в диапазоне 0,6-1,2 Па·с, предел текучести 22,0-28,0 Па
Растворение	Определение проводят методом УФ-спектрофотометрии по степени высвобождения ибупрофена из лекарственной формы через 1, 3, 5 ч: Q_1-0-5%; Q_3-25-35%; Q_5-≥60%
Масса содержимого упаковки	Определение проводят на 10 упаковках по разности масс заполненной и пустой упаковки. Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы - 237,5.
Количественное определение	0,950 – 1,050 г в 100 г геля
Однородность дозирования	Количественное определение содержания ибупрофена в каждой единице лекарственного препарата проводят методом ВЭЖХ. Объем выборки 10. Первый показатель приемлемости AV ≤ 15%

Флуоксетин: гель для приема внутрь

Показатель качества	Метод определения/ документация
Описание	Гомогенный гель от белого до молочно-белого цвета, без запаха и вкуса
Подлинность	ИК-спектр высушенной пленки геля в области от 400 до 4000 $см^{-1}$ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандарта флуоксетина
	Методом УФ-спектрофотометрии с предварительной пробоподготовкой методом жидкость-жидкостной экстракцией (проводится разработка методики)
pH	pH 6,5-7,0
Вязкость	Пластическая вязкость, определенная по модели Кэссона, в диапазоне скоростей сдвига от о до 300 $с^{-1}$ при температуре 20 °С, должна лежать в диапазоне 0,7-1,0 Па·с, предел текучести 30,0-35,0 Па
Растворение	-
Масса содержимого упаковки	Определение проводят на 10 упаковках по разности масс заполненной и пустой упаковки. Среднее значение массы содержимого упаковки не должно быть менее 95% от указанной массы - 237,5.
Количественное определение	Методом УФ-спектрофотометрии (проводится разработка методики)
Однородность дозирования	

Выводы

- Гели для приема внутрь – перспективная для разработки, отвечающая всем современным стандартам лекарственная форма
- Перспективно использование пероральных гелей в педиатрической и гериатрической практиках
- Посредством принципа комбинирования матриц, разрешенных для перорального применения эксципиентов, возможно достигать модифицированного высвобождения из гелей для приема внутрь

Благодарю за внимание!

Сеченовский Университет

Аспекты разработки

Коррекция вкуса

Анкета для сравнительного анализа экспериментальных образцов по методу А.И. Тенцовой

Параметры	Образец №	Образец №	Образец №
Сладость: 1 – несладкий 5 – очень сладкий	…	…	…
Наличие послевкусия: 1 – отсутствует 5 – присутствует сильное	…	…	…
Характер послевкусия: 1 – неприятный 5 – очень приятный	…	…	…
Вкус в целом: 1 – неприятный 5 – приятный	…	…	…

Название	SES
Глюкоза	0,46
Фруктоза	1,17
Мальтоза	0,32
Галактоза	0,32
Лактоза	0,16
Ксилитол	1,0
Сорбитол	0,5–0,6
Маннитол	0,5
Мальтитол	0,75
Тауматин	3000,0
Стевиозид	300,0
Глицирризин	100,0
Сахарин	300,0
Аспартам	200,0
Сукралоза	650,0