УДК 615.1:615.453:661.12

Г.К. Кумисбек, David Vetchy
Faculty of Pharmacyofthe University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic
ТОО «ВиваФарм» (Viva Pharm LLP)

СОВРЕМЕННЫЕ ВИДЫ МОДИФИЦИРОВАННЫХ (ПРОЛОНГИРОВАННЫХ) ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С СОДЕРЖАНИЕМ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА- КЕТОПРОФЕНА

В данной статье приведен обзор научных исследований мировой практики, посвященных фармацевтической разработке лекарственных форм кетопрофенас модифицированным высвобождением. Актуальность модифицированных формпрепаратов с содержанием кетопрофена обуславливается возможностью достижения максимальной терапевтической эффективности при сокращенной частоте приема препарата и минимуме побочных действий путем изменения скорости высвобождения и абсорбции лекарственного средства.
Ключевые слова: *кетопрофен, модифицированное (пролонгированное) высвобождение, пеллеты*

Актуальность.
Кетопрофен, являясь производным пропионовой кислоты, относится к группе нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП) и используется в качестве противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего средства для симптоматического лечения острого и хронического ревматоидного артрита, остеоартрита, анкилозирующего спондилита, первичной дисменореи, при болях различного происхождения[1, 2, 3].
Кетопрофен обладает преимуществами по сравнению с другими НПВП, поскольку не вызывает зависимость, не имеет эффекта угнетения дыхания, а также не оказывает седативного влияния[3].
Общий рынок НПВП в виде таблеток и капсул в Республике Казахстанпо итогам 2017 года в упаковках составляет около 11 млншт. и около 6,5 млрд в тенге, с положительным ростом на 14,27% в упаковках, 4,37% в тенге (данныеIMSHealth – IQVIA™).
Кетопрофензанимает шестое местов десятке лидеров рынка НПВП в виде таблеток и капсул по количеству проданных упаковок, что составляет5,15% от общего рынка в натуральном выражении (Рисунок 1),и второе место в денежном выражении, что составляет 12,83% от общего рынка.
Десять лидеров рынка НПВП в виде таблеток и капсул по натуральным показателям:
1. Ибупрофен
2. Кетолорак
3. Нимесулид
4. Диклофенак
5. Ибупрофен*Питофенон*Фенпиверин
6. Кетопрофен
7. Индометацин
8. Напроксен
9. Мелоксикам
10. Лорноксикам

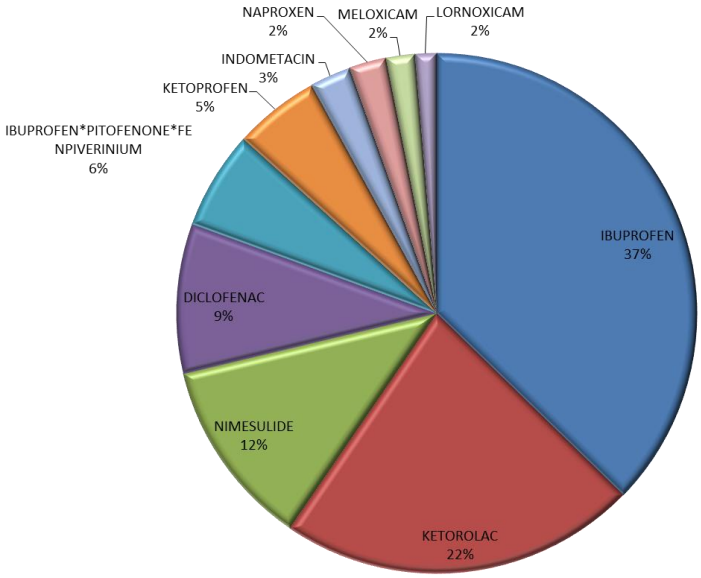

Рисунок 1 - Доли рынка НПВП в виде таблеток и капсул в натуральном выражении

По итогам 2017 года наблюдается прирост продаж кетопрофенав виде таблеток и капсул на 6,77% в натуральном выражении по сравнению с 2016 годом.
На рынке Республики Казахстан среди НПВП в виде таблеток и капсул кетопрофен представлен следующими препаратами:
1) Дозированные формы с немедленным высвобождением:
- Кетонал®, капсулы, 50 мг (Лек Фармасьютикалсд.д.,Словения);
- Кетонал®форте, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг (Лек Фармасьютикалсд.д., Словения);
- Кетотоп® форте, таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг (АО «Химфарм», Казахстан);
- Кетотоп®, капсулы, 50 мг (АО «Химфарм», Казахстан);
2) Дозированные формы с модифицированным высвобождением:
- Кетонал®ДУО, капсулы с модифицированным высвобождением, 150 мг (Лек Фармасьютикалсд.д., Словения) [9].

Кетопрофенотносится ко II классу согласно Биофармацевтической Классификационной Системе (БКС), что указывает на низкую растворимость и высокую проницаемость вещества с пероральной биодоступностью90%, и характеризуется коротким периодом полувыведения и низкой растворимостьюв воде, что влияет на его биодоступность[6,7].В этой связи модифицированная форма препаратов с содержанием кетопрофена с контролируемым высвобождением, применение которой позволяет достигать максимальной терапевтической эффективности при сокращенной частоте приема препарата и минимуме побочных действий путем изменения скорости высвобождения и абсорбции лекарственного средства, является наиболее актуальной на сегодняшний день.

Обзор научных исследований.

В развитии технологии производства твердых дозированных лекарственных форм по параметру высвобождения наблюдаются два поколения:

1) Первое поколение – классическое, традиционное высвобождение: немедленное высвобождение лекарственного (активного) вещества из лекарственной формы после приема лекарственного препарата;

2) Второе поколение – модифицированное (контролируемое) высвобождение: контролируемое высвобождение, которое достигается путем комбинирования лекарственного (активного) вещества со специальным ингредиентом и с помощью особой технологии, позволяющей программировать скорость и место высвобождения лекарственного (активного) вещества.

Виды модифицированного высвобождения:

- замедленное (пролонгированное, prolonged);
- отсроченное (delayed);
- пульсативное (pulsatile).

Твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением - это дозированные формы с покрытием или без покрытия, представленные, в основном, в виде гранул, пеллет, кишечнорастворимых капсул, таблеток на матричной основе, микротаблеток, микрочастиц.

В последнее время множество исследований направлены на разработку подобных лекарственных форм с использованием специальных полимеров, подразделяющихся на: синтетические, полусинтетические и натуральные полимеры, полимеры водорастворимые и нерастворимые, биоразлагающиеся.Особойпопулярностью пользуются натуральные полимерные материалы, поскольку они имеют такие положительные качества, как высокаябиосовместимость, биоразлагаемость и отсутствие токсичности. Например, ксилоглюкан камеди тамаринда, получаемый из семян тамаринда, является гидрофильным полимером и в основном используется в пищевой промышленности как эмульгатор, загуститель, желирующий и связующий агент. Полисахарид тамаринда был апробирован в качестве материала матрицы для длительного высвобождения активного вещества кетопрофен [5].

Выделение полисахарида ксилоглюканиз порошка тамаринда проводили методом «водная экстракция - не водное осаждение». Таблетки кетопрофена, полученные методом безводной влажной грануляции с использованием нескольких составов с различными концентрациями полимера, показали положительные результаты фармако-технологических и аналитических испытаний. Твердость таблеток находилась в пределах 4,5-5,5 кг/см² с величинами истираемости менее 0,3%. Изменение веса и количественное содержание активного вещества находилось в пределах норм. Исследования растворения in-vitro таблеток кетопрофена показали медленное ипролонгированное высвобождение в течение 12 часов. Увеличение содержания полимера уменьшало высвобождение активного вещества из таблеток, которое, предположительно, обусловлено образованием слоя геля вокруг ядра таблетки. ИК-спектральные исследования подтвердили хорошую совместимостьмежду активным веществом и полимером в лекарственной форме. Было показано, что природный полимер,выделенный из семян тамаринда, может быть использован в качестве вещества, замедляющего высвобождение активного вещества Кетопрофен [5].

Еще одним натуральным полимером, который может быть использован для формирования матричных таблетоккетопрофена, является слизь листьев Hibiscusrosa-sinensis. Посредствомисследований была доказана эффективность природногогидрофильного полимера в замедлении высвобождения лекарственного вещества из матрицы таблетки, получаемой методом прямого прессования [3].

Показано, что матричные таблетки на основе слизи высушенных листьевHibiscusrosa-sinensisимеют низкую вариабельность значений по показателям: однородность, прочность, истираемость и количественное содержание лекарственного (активного) вещества. Свойства набухания, скорость высвобождения и исследованиякинетики растворения in-vitro доказали, что слизь высушенных листьевHibiscusrosa-sinensisможет служить в качестве материала для формирования матрицы таблеток с модифицированным высвобождением [3].

Наиболее широко используются инертные синтетические нерастворимые полимеры на основе поливинилхлоридов, полиэтиленов, полиуретанов, винилхлоридов, этилцеллюлоз, акрилатов и др. В матричных таблетках лекарственное вещество высвобождается путем диффузии через сеть каналов между уплотненными полимерными частицами. Таблетки с матрицей на основе полимеров: полигликолид (polyglycolide), PGA-ко-капролактон (PGA-co-caprolactone), PGA-ко-пентадекалактон (PGA-co-pentadecalactone)и производные эфира этилцеллюлозы (EthocelFP100 Premium) могут быть успешно использованы в производстве таблеток кетопрофена с пролонгированным высвобождением, полученных методом прямого прессования [1].

В последние годы использование гидрофильных полимеров, в частности производных целлюлозы, привлекло значительное внимание для разработки технологии производства таблеток контролируемого высвобождения из-за их способности образовывать гели в водной среде. Было изучено влияние полимеров эфиров целлюлозы: метилцеллюлозы (MC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC) и гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) на кинетику высвобождения лекарственного вещества с использованием различных рецептур для разработки оптимальных таблеточныхматриц. По результатам испытаний свойств набухания, профилей растворения in-vitroбыло определено, что гидроксипропилметилцеллюлоза марок HPMC K15M и HPMC K100M является более эффективной матричной основой для таблеток кетопрофена с пролонгированным высвобождением [7].

Новейшие технологии с применением гидрофильных биополимеров предложили лекарственную форму кетопрофена в виде гелевых шариков: альгинатныеи хитозан-альгинатные шарики. Исследования механизма высвобождения показали, что гелевые шарики на основе альгината имеют высвобождение лекарственного вещества кетопрофена в среде pH 1.0 менее 10% в течение двух часови в среде с pH 6.8 около 95% в течение 45 минут, что соответствует требованиям к лекарственным формам немедленного высвобождения. В то время как гелевые шарики на основе хитозан-альгината имели высвобождениелекарственного вещества кетопрофена в среде pH 1.0 менее 5% в течение двух часов, в среде с pH 6.8 около 50% 6 часов и 95% в течение 12 часов, что характеризует пролонгированное высвобождение.

В результате было определено, что кетопрофен в виде гелевыхальгинатных шариков с немедленным освобождением может быть применен как анальгетик быстрого действия, в то время как кетопрофен в виде гелевыххитозан-альгинатных шариков в качестве НПВП пролонгированного действия - при более длительных курсах лечения [8].

Перспективы.

На мировом рынке распространены и имеют опыт практического применения у пациентов капсулированные формы с содержанием лекарственного вещества кетопрофен в виде пеллет. В основном пеллеты покрываются специальными веществами-полимерами либо имеют специальные слои, которые обеспечивают пролонгированное высвобождение активного вещества кетопрофен из лекарственной формы [10].

В научно-исследовательской лаборатории фармацевтических разработок факультета Фармации Университета Ветеринарных и Фармацевтических наук, г. Брно, Чешская Республика (R&D laboratory of the Faculty of Pharmacy ofthe University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno, Czech Republic), начаты исследования по разработке состава и технологии лекарственного препарата Кетопрофен, капсулы с пролонгированным высвобождением. Для подбора оптимального состава и технологии производства содержимого капсул-пеллетиспользуются методы экструзии-сферонизации и покрытия в установке для сушки в псевдоожижженом слое. После получения положительных результатов технологию производства препарата планируется внедрить в промышленное производство предприятия ТОО «Вива Фарм» с целью обеспечения населения качественными и доступными лекарственными средствами. Основной целью научной работы является создание генерического препарата Кетопрофен, капсулы с пролонгированным высвобождением, эквивалентного по качеству, безопасности и эффективности оригинальному препарату Orudis® (Oruvail®), капсулы с пролонгированным высвобождением, 100 мг, 200 мг (Sanofi-Aventis), с проведением полного спектра испытаний по кинетике растворения in-vitroи исследованиябиоэквивалентности in-vivo на здоровых добровольцах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Syed Umer Jan, Gul Majid Khan, Haroon Khan, Asim-ur-Rehman, Kamran Ahmad Khan, ShefaatUllah Shah, KifayatUllah Shah, Amir Badshah, Izhar Hussain. Release pattern of three new polymers in Ketoprofen controlled-release tablets //African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2012. - №6(9). - P. 601-607.

2 Liversidge GG (1981). Ketoprofen // In Analytical Profiles of Drug Substances. - London, UK: Academic Press, 1981. - Vol. 10. - P. 443 - 471.

3 M. Kaleemullah, K. Jiyauddin, E. Thiban, S. Rasha, S. Al-Dhalli, S. Budiasih, O.E. Gamal, A. Fadli, Y. Eddy. Development and evaluation of Ketoprofen sustained release matrix tablet using Hibiscus rosa-sinensis leaves mucilage // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2017. - №25. - P. 770–779.

4 Thau-Ming Cham, Shiao-Feng Huang, Tong-Rong Tsai, Yuh-Tyng Huang, Wen-Ho Chuo.Effects of different manufacturing methods on pharmaceutical properties and release kinetic models of ketoprofen sustained-release microparticles // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2012. - Vol. 6(45). - P. 3145-3157.

5 Bharath Srinivasan, AnushaGanta, DeveswaranRajamanickam, Basavaraj Basappa Veerabhadraiah, Madhavan Varadharajan. Evaluation of tamarind seed polysaccharide as a drug release retardant // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2011.-Vol. 9., Issue 2. – P. 159-167.

6 Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., Vasilenko, G.F., Evaluation of in-vitro equivalence for drugs containing BCS class II compound ketoprofen // Dissolution Technol. - 2011. – P. 26–29.

7 M.L.Vueba, L.A.E. Batista de Carvalho, F. Veiga, J.J. Sousa, M.E. Pina. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen releasefrom hydrophilic matrix tablets // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. -2004. - №58. – P. 51–59.

8 Bingchao Cheng, Dongyang Li, QiyeHuo, Qianqian Zhao, Qi Lan, Mengsuo Cui, Weisan Pan, Xinggang Yang. Two kinds of ketoprofen enteric gel beads (CA and CS-SA) using biopolymer alginate // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2017. - №2. – P. 423-436.

9 Официальный web-сайт РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники Министерства здравоохранения Республики Казахстан». http://www.dari.kz/category/search_prep

10 Thau-Ming Cham, Shiao-Feng Huang, Tong-Rong Tsai, Yuh-Tyng Huang, Wen-Ho Chuo. Effects of different manufacturing methods on pharmaceutical properties and release kinetic models of ketoprofen sustained-release microparticles // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. - 2012. - Vol. 6(45). - P. 3145-3157.

Г.К. Кумисбек, David Vetchy

ҚҰРАМЫНДА КЕТОПРОФЕН БЕЛСЕНДІ ЗАТЫ БАР МОДИФИКАЦИЯЛАНҒАН (МЕРЗІМІ ҰЗАРТЫЛҒАН) ҚАТТЫ ДӘРІЛІК ҚАЛЫПТАРДЫҢ ЗАМАНАУИ ТҮРЛЕРІ

Түйін: Бұл мақалада модификацияланған жолмен шығарылатын кетопрофеннің дәрілік түрлерін фармацевтикалық әзірлеуге арналған әлемдік практиканың ғылыми зерттеулеріне шолу жасалған. Құрамында кетопрофен бар препараттардың модификацияланған түрлерінің өзектілігі препаратты қабылдаудың қысқартылған жиілігінде және жанама әсерлері аз болғанда дәрілік заттың шығарылу және абсорбциялану жылдамдығын өзгерту арқылы ең жоғары терапевтік әсерге жету мүмкіндігімен негізделеді.

Түйінді сөздер: кетопрофен, модификацияланған (ұзартылған) жолмен шығарылу, пеллеттер

G.K. Kumisbek, David Vetchy

MODERN TYPES OF MODIFIED (PROLONGED) SOLID DOSAGE FORMS CONTAINING THE ACTIVE SUBSTANCE KETOPROFEN

Resume: This article provides an overview of the global scientific studies on the pharmaceutical development of modified-release dosage forms of ketoprofen. The relevance of modified forms of ketoprofen-containing medicines is due to the possibility of achieving maximum therapeutic efficacy with a reduced frequency of medicine administration and a minimum of side effects by changing the release rate and absorption of the medicine.

Keywords: ketoprofen, modified (prolonged) release, pellets