УДК 615.014:378.147:378.661

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ТЕХНОЛОГИИ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Гладышев В.В., д. фарм.н., профессор, Нагорный В.В., к.фарм.н., ассистент, *Бражко А.А., к.фарм.н., доцент, Головкин В.В., к.фарм.н., ассистент

Запорожский государственный медицинский университет
**Запорожский государственный университет*

Разработаны методологические принципы биофармацевтических исследований по созданию парафармацевтических препаратов, алгоритм которых предусматривает поэтапное изучение выбираемых композиций "активно-действующий компонент - носитель". Предлагаемая последовательная стратегия исследований позволяет использовать результаты предыдущих серий опытов для оптимального планирования последующих с конечной целью разработки эффективного парафармацевтического препарата.

Ключевые слова: методология, биофармацевтические исследования, технология, парафармацевтические системы.

Гладишев В.В., Нагорний В.В., *Бражко О.А., Головкін В.В. ОПТИМІЗАЦІЯ МЕТОДОЛОГІЇ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ПРИ РОЗРОБЦІ ТЕХНОЛОГІЇ ПАРАФАРМАЦЕВТИЧНИХ СИСТЕМ./ Запорізький державний медичний університет, *Запорізький державний університет, Україна

Розроблені методологічні принципи біофармацевтичних досліджень щодо створення парафармацевтичних препаратів, алгоритм яких передбачає поетапне вивчення вибіркових композицій "активно-діючий компонент - носій". Запропонована послідовна стратегія досліджень дозволяє використовувати результати попередніх серій досліджень для оптимального планування наступних з кінцевою метою розробки ефективного парафармацевтичного препарату.

Ключові слова: методологія, біофармацевтичні дослідження, технологія, парафармацевтичні системи.

Gladyshev V.V., Nagorny V.V., *Bragko A.A., Golovkin V.V. OPTIMIZATION of the METHODOLOGY of BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES AT DEVELOPMENT of the TECHNOLOGY PARAFARMACEUTICAL of SYSTEMS./ Zaporozhye state medical university, *Zaporozhye state university, Ukraine.

The methodological principles of biopharmaceutical researches on creation parafarmaceutical of drugs designed, the algorithm envisions which one installment learning of selected compositions " actively - operated of components - carrier ". The tendered series strategy of researches allows to utillize outcomes of the previous series of experiences for optimal planning subsequent with a final goal of development effective parafarmaceutical of a drug.

Key words: the methodology, biopharmaceutical researches, technology, parafarmaceutical of the system.

Традиционная медицина концентрирует свое внимание на физических аспектах здоровья и психических функциях организма, используя его приоритет к самоисцелению [1,2]. Биоэнергетический механизм, лежащий в основе адаптации биосистемы, открывает возможности управления биологической и социальной адаптивностью человека, а также поднимает на качественно новый уровень развитие медицины и фармации [3,4]. В связи с этим на сегодняшний день остро встает вопрос об обеспечении профилактической медицины высокоэффективными лечебно-профилактическими препаратами, способными регулировать адаптивные функции, направленные на поддержание динамического равновесия, психических и физических функций человека в условиях постоянно изменяющихся природных и социальных факторов [5,6]. Источником получения таких препаратов являются лекарственные растения и другие биообъекты, созданные природой.

Разработка научно обоснованных подходов к созданию алгоритмов-схем оптимизации технологии парафармацевтических препаратов, разработка новых критериев их биофармацевтической и технологической оценок представляет собой актуальную проблему, решение которой должно внести определенный вклад в развитие фармацевтической технологии.

Создание парафармацевтических систем лечебно-профилактической направленности в плане разработки их состава, технологии и производства достаточно трудоемко. Обеспечение их стойкости, фармацевтической и биологической доступности и, в конечном итоге, терапевтической эффективности требует научно обоснованного подбора физико-химических свойств активно действующего компонента (АДК), вспомогательных веществ, соответствующей технологической схемы производства.

Нами предложен алгоритм исследований по технологии и изучению парафармацевтических систем, состоящий из отдельных блоков, объединяющих основные элементы-задания, представленный в табл.1.

Особенностью организации исследований согласно приведенному алгоритму является поэтапное изучение выбираемых композиций "АДК- носитель". Предусматривается предварительный анализ имеющейся информации об особенностях назначения лечебно-профилактических средств из различных фармакологических групп, учитываются особенности патогенеза заболевания и целесообразность рекомендуемой терапии. На этом этапе устанавливается растворимость, совместимость, устойчивость АДК со вспомогательными веществами.

По результатам проведенного ознакомления с учетом априорной информации конкретизируются объекты исследований и осуществляется поиск оптимальных фармацевтических факторов. При этом обязательно устанавливаются биофармацевтические и физико-химические свойства получаемых композиционных составов будущей парафармацевтической системы.

Последующее проведение микробиологических, фармакокинетических и фармакологических исследований позволяет достоверно оценить биологическую значимость отобранных в результате экспериментов фармацевтических факторов, подтвердить рациональность состава парафармацевтической системы в сравнении с аналогами или традиционными средствами.

Таблица 1 - Алгоритм исследований по технологии и изучению парафармацевтических систем.

Блоки	Элементы-задания
1.Ознакомление с объектом исследования	1.1.Сбор и учет информации о подлежащем исследованию средстве, возможных аналогах, перспективных разработках парафармацевтических систем, сырьевых источниках 1.2.Проведение предварительных экспериментов по установлению растворимости изучаемого АДК в компонентах-носителях системы
2.Выбор фармацевтических факторов	2.1.Выбор качественных факторов: вида носителя, вспомогательных веществ, технологических приемов, методик идентификации 2.2.Выбор количественных факторов: степени дисперсности ингредиентов, количественного соотношения веществ в парафармацевтической системе, интенсивности различных технологических операций.
3.Изучение фармацевтической доступности (в опытах in vitro)	3.1.Изучение динамики высвобождения АДК из составленных композиций в сравнении с аналогами, композиционными составами, различающиеся видами фармацевтических переменных 3.2.Определение уравнения кинетики и вычисление константы скорости высвобождения и времени полувысвобождения АДК из композиций 3.3.Корректировка состава композиции системы по показателям фармацевтической доступности
4.Изучение биологической доступности (опыты in vivo)	4.1.Определение кинетики поступления АДК в биологическую жидкость (кровь, мочу, лимфу и др.) после введения системы лабораторным животным 4.2.Проведение корреляционного анализа результатов эксперимента in vitro и in vivo 4.3.Установление модели фармакокинетики и вычисление основных параметров: постоянных скорости всасывания, элиминации, распределения, степени биологической доступности и др. 4.4.Корректировка выбора композиции в соответствии с полученными данными по фармакокинетике и биодоступности парафармацевтической системы
5.Доклинические (фармакологические, микробиологические) исследования	5.1.Установление безвредности отобранной композиции системы в эксперименте 5.2.Сравнительное определение специфической активности 5.3.Сравнительное определение микробиологической активности в случае, если парафармацевтическая система обладает антимикробными свойствами или устойчивостью к микробной

	контаминации
6.Определение условий хранения, упаковки и стабильности физико-химических и биофармацевтических показателей	6.1.Изучение стабильности физико-химических показателей качества и биологической активности отобранной парафармацевтической системы в процессе "искусственного" хранения 6.2.Выбор упаковки и определение стабильности парафармацевтической системы при различных условиях длительного хранения 6.3.Окончательная корректировка фармацевтических переменных: вида упаковки, фасовки, условий хранения парафармацевтической системы
7.Составление нормативной документации. Организация работы по проведению клинических испытаний	7.1.Разработка проекта нормативной документации (ВФС, ДСТУ) на парафармацевтическую систему 7.2.Разработка совместно с предприятием-изготовителем технологического регламента для выпуска опытной серии средства 7.3.Заключение договоров с клиническими учреждениями на проведение апробации парафармацевтического средства

Большинство элементов-заданий предложенного алгоритма являются многофакторными объектами. Для их реализации часто используют математическое планирование экспериментов с использованием его различных моделей, позволяющее осуществить направленный поиск с оптимальным числом опытов и минимальной ошибкой эксперимента [7].

Результаты исследований оформляются в виде пакета нормативной документации на разработанный парафармацевтический препарат (форму) для последующих решений по опытному производству и проведению клинических испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методологические принципы биофармацевтических исследований по созданию парафармацевтических препаратов.

2. Разработанная последовательная стратегия исследований позволяет использовать результаты предыдущих серий опытов для оптимального планирования последующих с конечной целью разработки эффективного парафармацевтического препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.- М.: Медицина, 1979.- 294 с.

2. Айдаралиев А.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. и др. Комплексная оценка функциональных резервов организма.- Фрунзе: Илим, 1988.- 196 с.

3. Баевский Р.М. Состояние и перспективы развития проблемы прогнозирования адаптивных возможностей здорового человека // Проблемы оценки и прогнозирования функционального состояния в прикладной физиологии: Тез. докл. Всесоюзн. симп.- Фрунзе, 1988.- С.16-18.

4. Маликов Н.В. О некоторых методических подходах к оценке адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы организма // Вісник Запорізького державного університету.- 2001.- N1.- С.187-191.

5. Андреева И.Н., Степанова Э.Ф., Сампиев А.М. и др. О методологии создания многокомпонентных фитопрепаратов в виде современных лекарственных форм //Теорія і практика створення лікарських препаратів: Матеріали міжнарод.конф.- Харьків, 1998.- С.25-31.

6. Андреева И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания корригированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: Автореф.дис... докт.фарм. наук.- Пятигорск, 2000.- 42 с.

7. Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А. Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии.- Киев: Вища Школа, 1992.- 180 с.