

M.K. Kolodziejczyk, M.M. Zgoda, Польща

Мезим® капсули: сучасна формула комплексу панкреатичних ферментів

Технологія створення лікарської форми та клінічний ефект

З огляду на сучасні технології та вимоги до виготовлення лікарських засобів ефективна фармакотерапія залежить не лише від діючої речовини та її дози, а й від відповідної лікарської форми [1-3]. Завданням сучасної фармакології є розроблення лікарської форми, що відповідатиме таким критеріям:

- забезпечення максимального терапевтичного ефекту;
- зручність і безпечність;
- досягнення відповідного часу, місця та швидкості дії;
- мінімізація ризику розвитку можливих побічних ефектів;
- збереження необхідної стабільності препарату [4, 5].

Ці завдання можуть бути виконані тільки при використанні відповідних допоміжних речовин, завдяки яким активна речовина перестає характеризуватися лише одним із трьох агрегатних станів (твердим, рідким або газоподібним) і перетворюється на лікарську форму з додатковими властивостями. Своєю чергою, застосовність певної лікарської форми залежить від вимог фармакотерапії [6].

У процесі розроблення нового лікарського засобу можна виділити дві фази: преформуляційні дослідження та створення лікарської форми. Перша фаза включає вивчення фізико-хімічних характеристик біологічно активної речовини й допоміжних компонентів. Визначається розчинність, кристалічна структура та наявність/вид взаємодії між компонентами. Друга фаза зосереджена на створенні належної лікарської форми й контролюється відповідними нормативними документами [7]. У результаті цих зусиль з'являється клінічно ефективний лікарський засіб, який у руках лікаря може стати методом поліпшення здоров'я пацієнта [6, 8].

Сьогодні фармацевтичний ринок наповнений різними технологічними рішеннями, котрі можна класифікувати залежно від шляху введення лікарського засобу – перорального чи парентерального. Для перорального прийому препарату використовуються такі тверді лікарські форми, як таблетки, капсули та гранули.

Сучасні технології дають змогу розробляти лікарські форми, що поєднують властивості капсул, таблеток і гранул. Мета їх створення – підвищення ефективності й безпечності препарату, а також комфортне для пацієнта застосування [9, 10].

Необхідність розроблення нових лікарських форм найчастіше зумовлена характеристиками активної речовини. Особливо актуальна вона для препаратів, які мають пептидну структуру (ферменти, гормони). Під час розроблення нової лікарської форми необхідно захистити лікарську речовину від несприятливих умов середовища (наприклад, низьких або високих значень pH), а також забезпечити її вивільнення в певний час і в певному місці.

Створення лікарської форми з активних компонентів із пептидною структурою пов'язане з низькою труднощі. Метаболічна активність складників майбутнього препарату може викликати значні технологічні проблеми. Яскравий приклад – препарати на основі панкреатичних ферментів, які проявляють активність щодо всіх основних поживних речовин.

Біохімічні та фізіологічні властивості панкреатичних ферментів у сучасній технології Eurand Minitabs®

Одним із найпоширеніших ферментних комплексів є панкреатин. Він містить травні ферменти підшлункової залози: ліпазу, амілазу та протеазу. Фізіологічною характеристикою панкреатину є його активність у лужному середовищі тонкої кишки. Цей фермент не може бути доставлений за допомогою звичайної твердої пероральної лікарської форми (таблетки чи капсули), оскільки такі таблетки й капсули вивільняють діючу речовину в кислому середовищі шлунка, що призводить до її інактивації.

Панкреатичний сік має різко лужну pH ($\geq 7,5-8,0$). До його складу входять ферментні (ферменти та проферменти) й мінеральні компоненти. Протеолітична активність панкреатичного соку зумовлена наявністю трьох ендopeптидаз: трипсину, хемотрипсину й еластази [13]. Дія трипсину спрямована на пептидні з'єднання між основними амінокислотами, хемотрипсину – на пептидні з'єднання між ароматичними амінокислотами, а еластази – на пептидні з'єднання між малими амінокислотами (гліцин, аланін, серин).

Каталізатором перетворення трипсиногену на трипсин є фермент слизової оболонки тонкої кишки ентерокиназа. Під її впливом від проферменту від'єднується невеликий поліпептид, молекула трипсину набуває протеолітичної активності. Трипсин, своєю чергою, активує решту молекул трипсиногену й інші проферменти.

Амілолітична активність панкреатичного соку забезпечується α -амілазою, дія котрої подібна до такої α -амілази слини. Панкреатична α -амілаза розщеплює крохмаль і глікоген. Панкреатична ліпаза сприяє розщепленню тригліцеридів на гліцерин і вищі жирні кислоти. Цей фермент відіграє найважливішу роль у процесі перетравлення жирів.

Вищеописані властивості панкреатичних ферментів дають змогу зрозуміти, наскільки високоспецифічною має бути

лікарська форма, щоби забезпечити ефективну дію всіх компонентів ферментного комплексу. Прикладом сучасного підходу до терапевтичного застосування панкреатину при низці захворювань шлунково-кишкового тракту (хронічному панкреатиті, муковісцидозі, звуженні протоки підшлункової залози, станах, зумовлених повною чи частковою резекцією підшлункової залози) є препарат Мезим® капсули, виготовлений за технологією інкапсульованих мінітаблеток Eurand Minitabs® [14-17].

Деякі аспекти застосування твердих пероральних лікарських форм – капсул і таблеток

Препарат Мезим® капсули створений на основі сучасної технології Eurand Minitabs®, яка забезпечує вищу фармакологічну доступність панкреатину порівняно зі стандартними твердими пероральними лікарськими формами, такими як таблетки чи капсули, заповнені гранулами. Закономірним наслідком застосування технології Eurand Minitabs® є підвищення біологічної активності панкреатину.

Мезим® капсули представлений лікарською формою, що поєднує властивості капсул і таблеток. При цьому мінітаблетки, якими заповнені капсули, стійкі до дії кислого середовища шлунка. Для повного розуміння можливостей такої комбінованої системи слід розглянути особливості її окремих елементів [14-17].

Таблетки – тверда дозована лікарська форма, що містить один або кілька активних/допоміжних компонентів. Капсули також є твердою дозованою лікарською формою, що включає один або кілька активних компонентів, уміщених в оболонку з желатину, крохмалю, похідних целюлози чи інших сполук [4, 7].

Допоміжні компоненти, котрі застосовуються при виготовленні таблеток і капсул, не мають чинити негативного впливу на термін зберігання, фармацевтичну й біологічну доступність активних компонентів [4, 7, 11].

Незважаючи на деякі загальні ознаки, капсули й таблетки мають багато відмінностей у технології виробництва та фармацевтичній ефективності. Клінічний ефект препарату залежить від методу розроблення формули, використовуваних допоміжних компонентів і виробничого процесу. Застосування однакової дози активної речовини в різних лікарських формах супроводжується різним клінічним ефектом [4, 7, 11].

Технологія модифікованого вивільнення активної речовини

Полімери Eudragit, використані для формування захисної оболонки мінітаблеток, є аніонними та катіонними похідними складних ефірів акрилової й метакрилової кислот. Різні хімічні типи кополімерів метакрилової кислоти дають змогу створювати таблетки, що вивільняють активну речовину в кишечнику, а також тверді лікарські форми з модифікованим вивільненням. Сучасні технології твердих пероральних лікарських форм із захисним покриттям були би неможливі без поліметакрилатів [4].

Використання кополімерів метакрилової кислоти як основи оболонки таблеток забезпечує значні переваги. Ці речовини гарантують захист активного компонента від несприятливого впливу рідин, полегшують прийом препарату, а також маскують його негативні органолептичні властивості.

Різні хімічні типи кополімерів метакрилової кислоти дають змогу змінювати місце вивільнення активної речовини. Так, використання кополімерів типу E забезпечує вивільнення активної речовини в шлунку, а L і S – у кишечнику. Застосування нерозчинних кополімерів Eudragit дає можливість створити таблетки з модифікованим вивільненням, яке не залежатиме від pH цільового місця дії. Вирішальне значення як для фармакологічних особливостей, так і для терапевтичної ефективності препарату мають метод приготування, нанесення та склад захисного шару [14, 18, 19].

Сучасна технологія Eurand Minitabs® як гарантія високої біологічної доступності панкреатину

Технологія Eurand Minitabs® концерну Eurand International (м. Мілан, Італія) стала «серцем» препарату Мезим® капсули і становить поєднання двох твердих пероральних лікарських форм в одній. Препарат представлений у формі твердої капсули, що містить стандартизовану кількість мінітаблеток залежно від ферментативної активності панкреатину (20-60 мінітаблеток). Кожна мінітаблетка стійка до дії шлункового секрету. Така стабільність досягається завдяки допоміжним речовинам, особливо похідним метакрилової кислоти [14-17].

У більшості технологій твердих капсул (за деякими винятками) передбачено, що вміст не слід висипати. Капсули необхідно ковтати цілими, щоб увесь їхній вміст потрапив у шлунково-кишковий тракт. При недотриманні цього правила можлива інактивація діючої речовини. Однією з переваг лікарської форми Мезим® капсули є можливість розкрити капсулу, висипати вміст у ємність із водою й випити (це дуже зручно в тому випадку, якщо пацієнт має труднощі з ковтанням). Технологія Eurand Minitabs® забезпечує повну незалежність мінітаблеток поза капсулою [14-17].

Мінітаблетки, як і звичайні таблетки, виготовляють у спеціальних машинах. Необхідна форма таблетки досягається за рахунок штампу й матриці. В останній здійснюється пресування маси таблеток або грануляту. Пресування виконується шляхом значного тиску на гранульований матеріал. Під час таблетування відбуваються такі процеси:

- дія молекулярних сил;
- вплив теплової енергії, котра утворюється в процесі стиснення;
- деформація капілярів, витіснення води та зволоження гранул;
- взаємне механічне вклинювання часточок.

Процес таблетування та якість таблеток залежать насамперед від складу, фізичних властивостей і способу приготування маси таблеток, а також від механічних чинників [4, 9-11, 14-17].

Підбір параметрів процесу таблетування особливо важливий при компресії субстанції, що містить ферменти, оскільки від цих чинників залежить активність діючої речовини після вивільнення. Зокрема, була виявлена пряма залежність між силою стиснення та зниженням активності ліпази. Отже, що менша сила стиснення в процесі таблетування, то менш виражене зниження активності ліпази спостерігатиметься після прийому препарату [17]. Проте мінітаблетки повинні мати достатню твердість, щоби не руйнуватися під час нанесення захисного покриття. У зв'язку з цим для досягнення необхідного балансу між силою компресії та бажаною твердістю таблеток проводиться тестування, в ході якого вимірюються активність ліпази й механічні характеристики таблеток перед нанесенням захисного покриття. Під час виготовлення мінітаблеток препарату Мезим® капсули досягається баланс між двома вищеописаними параметрами.

Процес створення капсул, заповнених мінітаблетками, можна розділити на чотири етапи [4, 14-17]:

- 1) отримання мінітаблеток;
- 2) нанесення захисного покриття;
- 3) заповнення капсул мінітаблетками із захисним покриттям;
- 4) запечаткування капсул.

Чому мінітаблетка?

Метою інноваційної технології твердої лікарської форми є отримання часточок із такими характеристиками:

- однаковий розмір;
- однакова форма;
- висока однорідність маси;
- низька пористість;
- відтворювана структура поверхні;
- високий вміст активної речовини [17, 20-27].

Використання комплексу панкреатичних ферментів у вигляді мінітаблеток, які заповнюють тверді капсули, є ефективнішим, аніж застосування стандартних таблеток. Мінітаблетки дають можливість уникнути передчасного вивільнення активної речовини в шлунково-кишковому тракті, що має місце при використанні класичних таблетованих форм. Покриття мінітаблеток на основі кополімеру метакрилової кислоти стійке до шлункового секрету, стабілізує панкреатичний комплекс і перешкоджає його інактивації. Завдяки технології Eurand Minitabs® мінітаблетки мають однаковий розмір і форму, що сприяє рівномірному заповненню капсули.

Сучасна технологія Eurand Minitabs® забезпечує вищу фармацевтичну та біологічну доступність порівняно з раніше застосовуваними лікарськими формами. Використання капсул, заповнених мінітаблетками, стійкими до дії шлункового секрету, дає також змогу стабілізувати процес вивільнення активної речовини завдяки розширеній площі дифузії.

Ступінь збільшення площі поверхні, отриманий за допомогою мінітаблеток, робить вивільнення панкреатичних ферментів ефективнішим. За рахунок високого ступеня фрагментації досягається велика площа поверхні щодо маси, що впливає на швидкість розчинення, а отже, на біодоступність. Збільшення площі поверхні також дає змогу підвищити адсорбцію молекул розчину (шлункового чи кишкового секрету), в якому міститься лікарська форма [14-17, 22-27].

Висновки

Препарат Мезим® капсули, вироблений за технологією Eurand Minitabs®, є сучасною лікарською формою, що забезпечує максимум фармакотерапевтичних переваг:

- покриття мінітаблеток на основі кополімеру метакрилової кислоти стійке до кислого pH і запобігає інактивації комплексу панкреатичних ферментів;
- технологія Eurand Minitabs® дає можливість досягти рівномірної концентрації ферментів у місці застосування;
- забезпечується висока доступність комплексу панкреатину;
- мінітаблетки вивільняють максимальну дозу ліпази;
- ефективна фармацевтична доступність гарантує відповідну біологічну доступність і клінічний ефект.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав із польської Ігор Кравченко

Мезим® *капсули.* Нові можливості!¹



Міні-таблетки однакового розміру (~ 2мм* 2 мм)²

Мезим® капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб. Перед прийомом обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Мезим капсули 10000/25000 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,66) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, мяса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. Спосіб застосування та дози. Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

¹ United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), United European Gastroenterology Journal, 2017, Vol. 5(2) 153-199

² Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM Polim. Med. 2010;40(2):21-8

³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим® капсули 10000 / Мезим® капсули 25000, наказ МОЗ України №527 від 25/02/2020 РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89

UA_MEZ_09-2020-v1-print затв. 31/08/2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**