

# Пангрол: инновационная формула комплекса панкреатических ферментов

## Технология создания лекарственной формы и клинический эффект

Учитывая современные технологии и требования к изготовлению лекарственных средств, эффективная фармакотерапия зависит не только от действующего вещества и его дозы, но и от соответствующей лекарственной формы [1-3]. Задачей современной фармакологии является разработка лекарственной формы, которая будет отвечать таким критериям:

- обеспечение максимального терапевтического эффекта;
- удобство и безопасность;
- достижение соответствующего времени, места и скорости действия;
- минимизация риска возможных побочных эффектов;
- сохранение необходимой стабильности препарата [4, 5].

Эти задачи могут быть выполнены только при использовании подходящих вспомогательных веществ, благодаря которым активное вещество перестает характеризоваться только одним из трех агрегатных состояний (твердым, жидким или газообразным) и превращается в лекарственную форму с дополнительными свойствами. В свою очередь, применимость определенной лекарственной формы зависит от требований фармакотерапии [6].

В процессе создания нового лекарственного средства можно выделить две фазы: преформуляционные исследования и создание лекарственной формы. Первая фаза включает изучение физико-химических характеристик биологически активного вещества и вспомогательных компонентов. Определяется растворимость, кристаллическая структура и наличие/вид взаимодействия между компонентами. Вторая фаза сосредоточена на создании надлежащей лекарственной формы и контролируется соответствующими нормативными документами [7]. В результате этих усилий появляется клинически эффективное лекарственное средство, которое в руках врача может стать методом улучшения здоровья пациента [6, 8].

Сегодня фармацевтический рынок наполнен различными технологическими решениями, которые можно классифицировать в зависимости от пути введения лекарственного средства: перорального или парентерального. Для перорального приема препарата используются такие твердые лекарственные формы, как таблетки, капсулы и гранулы.

Современные технологии позволяют разрабатывать новые лекарственные формы, объединяющие свойства капсул, таблеток и гранул. Цель их создания – повышение эффективности и безопасности препарата, а также комфортное для пациента применение [9, 10].

Необходимость в разработке новых лекарственных форм зачастую обусловлена характеристиками активного вещества. Особенно актуальна она для препаратов, которые имеют пептидную структуру (ферменты, гормоны). В ходе разработки новой лекарственной формы необходимо защитить лекарственное вещество от неблагоприятных условий среды (например, низких или высоких значений pH), а также обеспечить его высвобождение в определенное время и в определенном месте.

Создание лекарственной формы из активных компонентов с пептидной структурой связано с рядом трудностей. Метаболическая

активность составных компонентов будущего препарата может вызывать значительные технологические проблемы. Яркий пример – препараты на основе панкреатических ферментов, которые проявляют активность по отношению ко всем основным питательным веществам.

## Биохимические и физиологические свойства панкреатических ферментов в инновационной технологии Eurand Minitabs®

Одним из широко распространенных ферментных комплексов считается панкреатин. Он содержит пищеварительные ферменты поджелудочной железы: липазу, амилазу и протеазу. Физиологической характеристикой панкреатина является его активность в щелочной среде тонкого кишечника. В связи с этим данный фермент не может быть доставлен с помощью обычной твердой пероральной лекарственной формы (таблетки или капсулы). Обычные таблетки и капсулы высвобождают действующее вещество в кислой среде желудка, что приводит к его инактивации.

Панкреатический сок имеет резко щелочную pH ( $\geq 7,5-8,0$ ). В его состав входят ферментные (ферменты и проферменты) и минеральные компоненты. Протеолитическая активность панкреатического сока обусловлена наличием 3 эндопептидаз: трипсина, хемотрипсина и эластазы [13]. Действие трипсина направлено на пептидные соединения между основными аминокислотами, хемотрипсина – на пептидные соединения между ароматическими аминокислотами, а эластазы – на пептидные соединения между малыми аминокислотами (глицин, аланин, серин).

Катализатором преобразования трипсиногена в трипсин является фермент слизистой оболочки тонкого кишечника энтерокиназа. Под ее воздействием от профермента отсоединяется небольшой полипептид, молекула трипсина приобретает протеолитическую активность. Трипсин, в свою очередь, активирует оставшиеся молекулы трипсиногена и другие проферменты.

Амилолитическая активность панкреатического сока обеспечивается  $\alpha$ -амилазой, действие которой подобно таковому  $\alpha$ -амилазы слюны. Панкреатическая  $\alpha$ -амилаза расщепляет крахмал и гликоген.

Панкреатическая липаза способствует расщеплению триглицеридов на глицерин и высшие жирные кислоты. Этот фермент играет важнейшую роль в процессе переваривания жиров.

Вышеописанные свойства панкреатических ферментов позволяют понять, насколько высокоспецифичной должна быть лекарственная форма, чтобы обеспечить эффективное действие всех компонентов ферментного комплекса. Примером инновационного подхода к терапевтическому применению панкреатина при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта (хроническом панкреатите, муковисцидозе, сужении протока поджелудочной железы, состояниях, обусловленных полной или частичной резекцией поджелудочной железы) является препарат Пангрол, произведенный по технологии инкапсулированных мини-таблеток Eurand Minitabs® [14-17].

## Некоторые аспекты применения твердых пероральных лекарственных форм – капсул и таблеток

Препарат Пангрол создан на основе инновационной технологии Eurand Minitabs®,

обеспечивающей более высокую фармакологическую доступность панкреатина по сравнению со стандартными твердыми пероральными лекарственными формами, такими как таблетки или капсулы, заполненные гранулами. Закономерным следствием применения технологии Eurand Minitabs® является повышение биологической активности панкреатина.

Пангрол представлен в виде лекарственной формы, которая объединяет свойства капсул и таблеток. При этом мини-таблетки, которыми заполнены капсулы, обладают устойчивостью к действию кислой среды желудка. Для полного понимания возможностей такой комбинированной системы следует рассмотреть особенности ее отдельных элементов [14-17].

Таблетки представляют собой твердую дозированную лекарственную форму, содержащую один или несколько активных или вспомогательных компонентов. Капсулы также являются твердой дозированной лекарственной формой, которая включает один или несколько активных компонентов, заключенных в оболочку из желатина, крахмала, производных целлюлозы или других соединений [4, 7].

Вспомогательные компоненты, которые применяются при изготовлении таблеток и капсул, не должны оказывать негативного влияния на срок хранения, фармацевтическую и биологическую доступность активных компонентов [4, 7, 11].

Несмотря на некоторые общие черты, капсулы и таблетки имеют множество различий в технологии производства и фармацевтической эффективности. Клинический эффект препарата зависит от метода разработки формулы, используемых вспомогательных компонентов и производственного процесса. Применение одинаковой дозы активного вещества в разных лекарственных формах сопровождается разным клиническим эффектом [4, 7, 11].

## Технология модифицированного высвобождения активного вещества

Полимеры Eudragit, используемые для формирования защитной оболочки мини-таблеток, представляют собой анионные и катионные производные сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот. Различные химические типы сополимеров метакриловой кислоты позволяют создавать таблетки, высвобождающие активное вещество в кишечнике, а также твердые лекарственные формы с модифицированным высвобождением. Современные технологии твердых пероральных лекарственных форм с защитным покрытием были бы невозможны без полиметакрилатов [4].

Использование сополимеров метакриловой кислоты в качестве основы оболочки таблеток обеспечивает значительные преимущества. Эти вещества гарантируют защиту активного компонента от неблагоприятного воздействия жидкостей, облегчают прием препарата, а также маскируют его негативные органолептические свойства.

Различные химические типы сополимеров метакриловой кислоты позволяют изменять место высвобождения активного вещества. Так, использование сополимеров типа E приводит к высвобождению активного вещества в желудке, а L и S – в кишечнике. Применение нерастворимых сополимеров Eudragit позволяет создать

таблетки с модифицированным высвобождением, которое не будет зависеть от pH до целевого места действия. Решающее значение как для фармакологических особенностей, так и для терапевтической эффективности препарата имеют метод приготовления, нанесения и состав защитного слоя [14, 18, 19].

## Инновационная технология Eurand Minitabs® как гарантия высокой биологической доступности панкреатина

Технология Eurand Minitabs® концерна Eurand International (г. Милан, Италия) стала «сердцем» Пангрولا и представляет собой сочетание двух твердых пероральных лекарственных форм в одной. Препарат представлен в виде твердой капсулы, содержащей стандартизированное количество мини-таблеток в зависимости от ферментативной активности панкреатина (20-60 мини-таблеток). Каждая мини-таблетка устойчива к действию желудочного секрета. Такая стабильность достигается с помощью вспомогательных веществ, в особенности благодаря производным метакриловой кислоты [14-17].

В большинстве технологий твердых капсул (за некоторыми исключениями) предусмотрено, что их содержимое не следует высыпать. Капсулы необходимо проглатывать полностью, чтобы все их содержимое попало в желудочно-кишечный тракт. При несоблюдении данного правила может произойти инактивация действующего вещества. Одним из преимуществ лекарственной формы Пангрولا является возможность вскрыть капсулу, высыпать содержимое в емкость с водой и выпить (это очень удобно в том случае, если пациент испытывает трудности при глотании). Технология Eurand Minitabs® обеспечивает полную независимость мини-таблеток вне капсулы [14-17].

Изготовление мини-таблеток, как и обычных таблеток, происходит в специальных машинах. Необходимая форма таблетки достигается за счет штампа и матрицы. В последней осуществляется прессование таблеточной массы или гранулята. Процесс прессования выполняется за счет значительного давления на гранулированный материал. В ходе таблетирования происходят следующие процессы:

- действие молекулярных сил;
- воздействие тепловой энергии, которая образуется в процессе сжатия;
- деформация капилляров, вытеснение воды и увлажнение гранул;
- взаимное механическое вклинивание частиц.

Процесс таблетирования и качество таблеток зависят прежде всего от состава, физических свойств и способа приготовления таблеточной массы, а также от механических факторов [4, 9-11, 14-17].

Подбор параметров процесса таблетирования особенно важен при компрессии субстанции, содержащей ферменты, поскольку от этих факторов зависит активность действующего вещества после высвобождения. В частности, была выявлена прямая зависимость между силой сжатия и снижением активности липазы. Таким образом, чем ниже сила сжатия в процессе таблетирования, тем менее выраженное снижение активности липазы будет наблюдаться после приема препарата [17]. Тем не менее мини-таблетки должны обладать достаточной

твердостью, чтобы не разрушаться в процессе нанесения защитного покрытия. В связи с этим для достижения необходимого баланса между силой компрессии и желаемой твердостью таблеток проводится тестирование, в ходе которого измеряются активность липазы и механические характеристики таблеток перед нанесением защитного покрытия. Во время изготовления мини-таблеток препарата Пангрол достигается баланс между двумя вышеописанными параметрами. Процесс создания капсул, заполненных мини-таблетками, можно разделить на 4 этапа [4, 14-17]:

- 1) получение мини-таблеток;
- 2) нанесение защитного покрытия;
- 3) заполнение капсул мини-таблетками с защитным покрытием;
- 4) запечатывание капсул.

#### Почему мини-таблетка?

Целью инновационной технологии твердой лекарственной формы является получение частиц с такими характеристиками:

- одинаковый размер;
- одинаковая форма;
- высокая однородность массы;
- низкая пористость;
- воспроизводимая структура поверхности;
- высокое содержание активного вещества [17, 20-27].

Использование комплекса панкреатических ферментов в виде мини-таблеток, заполняющих твердые капсулы, является более эффективным по сравнению с применением стандартных таблеток. Мини-таблетки позволяют избежать преждевременного высвобождения активного вещества в желудочно-кишечном тракте, что имеет место при использовании классических таблетированных форм. Покрытие мини-таблеток на основе сополимера метакриловой кислоты обладает устойчивостью

к желудочному секрету, стабилизирует панкреатический комплекс и препятствует его инактивации. Благодаря технологии Eurand Minitabs® мини-таблетки имеют одинаковые размер и форму, что способствует равномерному заполнению капсулы.

Инновационная технология Eurand Minitabs® обеспечивает более высокую фармацевтическую и биологическую доступность по сравнению с ранее применявшимися лекарственными формами. Использование капсул, заполненных мини-таблетками, устойчивыми к действию желудочного секрета, позволяет также стабилизировать процесс высвобождения активного вещества благодаря расширенной площади диффузии.

Степень увеличения площади поверхности, полученная с помощью мини-таблеток, делает высвобождение панкреатических ферментов более эффективным. За счет высокой степени фрагментации достигается большая площадь поверхности по отношению к массе, что влияет на скорость растворения и, следовательно, на биодоступность. Увеличение площади поверхности также позволяет повысить адсорбцию молекул раствора (желудочного или кишечного секрета), в котором находится лекарственная форма [14-17, 22-27].

#### Выводы

Препарат Пангрол, произведенный по технологии Eurand Minitabs®, является инновационной лекарственной формой, которая обеспечивает максимум фармакотерапевтических преимуществ:

- покрытие мини-таблеток на основе сополимера метакриловой кислоты устойчиво к кислому pH и предотвращает инактивацию комплекса панкреатических ферментов;
- технология Eurand Minitabs® позволяет достичь равномерной концентрации ферментов в месте применения;

- обеспечивается высокая доступность комплекса панкреатина;
- мини-таблетки высвобождают максимальную дозу липазы;
- эффективная фармацевтическая доступность гарантирует соответствующую биологическую доступность и клинический эффект.

#### Литература

1. Colombo I., Grassi G., Grassi M. Drug mechanochemical activation. J. Pharm. Sci. 2009; 98 (11): 3961–3986.
2. Patrick K.S., Gonzales M.A., Straughn A.B. et al. New methylphenidate formulations for the treatment of attention-deficit / hyperactivity disorder. Expert. Opin. Drug. Deliv. 2005; 2 (1): 121–143.
3. Kolodziejczyk M.K., Sobolewski M., Modyfikacja chemiczna struktury substancji leczniczej i jej dostępność farmaceutyczna w warunkach «in vitro» z modelowej postaci leku podawanej na skór? Pol. J. Cosmetol. 2004; 3: 177–188.
4. Janicki S., Fiebig A. Farmacja Stosowana. PZWL, Warszawa, 2000.
5. Brandy J., Danek A., Krasowska H. et al. Zarys Biofarmacji. PZWL, Warszawa, 1984.
6. Janiec W.: Kompedium Farmakologii. PZWL, Warszawa, 2006.
7. Farmakopea Polska VIII. Warszawa, 2008.
8. Rembielinski B., Kuznicka B. Historia Farmacji. PZWL, Warszawa, 1987.
9. Muller R.H., Hildebrand G.E. Technologia nowoczesnych postaci lekow. PZWL, 1998.
10. Kolodziejczyk M.J., Nachajski M.J., Kolodziejczyk M.K. Prediction the technological parameters of market pharmaceutical product based on list of excipients proposed by the manufacturer. Military Pharm. Med. 2009; 2 (1–2): 264–270.
11. Kolodziejczyk M.K., Zgoda M.M. Technologia stałych doustnych postaci leku o regulowanym procesie wymiany masy na granicy faz. Czesc I. Kompedium Farmaceuty. 2008; 4: 8–13.
12. Krupinska J., Janiec W. Farmakodynamika. PZWL, Warszawa, 1990.
13. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. et al. Biochemia Harpera. PZWL, Warszawa, 1994.
14. Meyer J.H., Lake R. Pancreas, Mismatch of Duodenal Deliveries of Dietary Fat and Pancreatin from Enterically Coated Microspheres. 1997; 15 (1): 225–236.
15. Lankisch P.G., Lembcke B., Kirchoff S. et al. Therapie der pankreatogenen Steatorrhoe. 1988; 113 (1): 15–17.
16. Braga M., Zerbi A., Dal Cin S. et al. Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency. Br. J. Surg. 1990; 77: 669–672.
17. Bohm R., Kossowicz J., Muller W. Lipase-Freisetzung aus Pankreatin-Präparaten. 1996; 45 (33): 3–6.
18. Wyszomierski K., Sawicki W. Eudragit – rodzaje, zastosowanie, stabilność stałych postaci leku. Farmacja Polska. 2010; 66 (3): 221–228.
19. Muthaiah A. et al. Eudragit Application Guidelines. Evonik. 2008; 6 (10).
20. Gohel M.C., Sarvaiya K.G. Exploration of cold extrusion for the preparation of enteric minitabets of isoniazid. Indian J. Pharm. Sci. 2008; 70 (3): 298–302.
21. Weyenberg W., Vermeire A., Dhondt M.M. et al. Ocular bioerodible minitabets as strategy for the management of microbial Keratitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004; 45 (9): 3229–3233.
22. Zgoda M.M., Hreczuch W., Woskowicz M. et al. Związki powierzchniowo czynne z grupy polioksyetylenowanych estrow kwasow tłuszczowych. Polimery. 2003; 48 (5): 48–53.
23. Thomson S.A., Tuleu C., Wong I.C. et al. Minitabets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children. Pediatrics. 2009; 123 (2): 235–238.
24. Graf W., Fraunberger B., Yang T. et al. Once daily monotherapy with prolonged-release valproate minitabets given in the evening – a chronopharmacological study. Int. J. Clin. Pharmacol Ther. 2009; 47 (7): 439–443.
25. Meka L., Kesavan B., Kalamata V.N. et al. Design and evaluation of polymeric coated minitabets as multiple unit gastroretentive floating drug delivery systems for furosemide. J. Pharm. Sci. 2009; 98 (6): 2122–2132.
26. Goole J., Van Gansbeke B., Pilcer G. et al. Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation on healthy human volunteers of sustained-release floating minitabets containing levodopa and carbidopa. Int. J. Pharm. 2008; 364 (1): 54–63.
27. Goole J., Amighi K., Vanderbist F. Evaluation and floating enhancement of levodopa sustained release floating minitabets coated with insoluble acrylic polymer. Drug. Dev. Ind. Pharm. 2008; 34 (8): 827–833.

Polimery w Medycynie, 2010, T. 40, № 2.

Перевел с польского Игорь Кравченко

## НОВИНИ МОЗ



### Розвиток системи охорони громадського здоров'я – пріоритетний напрям реформ

У м. Києві за ініціативи ВООЗ відбувся семінар з питань оцінки охорони громадського здоров'я в Україні та у Європейському регіоні. У засіданні взяли участь фахівці з питань охорони громадського здоров'я Естонії та Молдови, які представили власну концепцію реформ і поділилися досвідом їх запровадження. Україну представляли заступник міністра охорони здоров'я Ігор Перегінець, спеціалісти Управління громадського здоров'я МОЗ України, Державної санітарно-епідеміологічної служби, лікарі, науковці, співробітники державних та недержавних структур, що опікуються питаннями охорони громадського здоров'я в Україні на різних рівнях.

У рамках заходу Ігор Перегінець наголосив, що реформування системи громадського здоров'я є найважливішим напрямом розвитку профільної галузі. «Виклики, що наразі постають в охороні здоров'я України та світу в цілому, вимагають переглянути пріоритети реформаторських рішень. Ми маємо зробити акценти на посиленні боротьби з епідемічними загрозами, профілактики неінфекційних захворювань, зменшенні ризиків, що призводять до збільшення показників смертності населення. Це є питанням національної безпеки. Така стратегія вимагає консолідованих зусиль і держави, і суспільства, залучення кваліфікованих кадрів, фінансових ресурсів, системних управлінських рішень, міжнародної допомоги та підтримки», – відзначив І. Перегінець.

За його словами, уже здійснені певні кроки щодо упорядкування органів системи охорони громадського здоров'я з дублюючими функціями, і МОЗ всебічно підтримує ці реформи. Заступник міністра також висловив вдячність представництвам ВООЗ, Світового банку і Швейцарського бюро співробітництва в Україні, ЮНІСЕФ, ПРООН, іншим міжнародним партнерам, які продовжують упроваджувати в Україні низку проектів в охороні здоров'я, надають фінансову, кадрову, інформаційну підтримку.

Під час семінару учасники обговорили актуальні питання реформування галузі з урахуванням обмеженості бюджету, кадрового та матеріально-технічного потенціалу, міжвідомчої взаємодії.

### Переговори щодо розширення міжнародного співробітництва з Україною в рамках Ініціативи Групи Семи

Міністр охорони здоров'я України Олександр Квіташвілі взяв участь у переговорах з представниками ФРН, США, Нідерландів, Канади та ЄС, присвячених розширенню міжнародного співробітництва в рамках Ініціативи Групи Семи «Глобальне партнерство проти розповсюдження зброї та матеріалів масового знищення».

Метою переговорів є залучення допомоги країн Групи Семи для реалізації цільових проектів зі зміцнення біологічної, хімічної та ядерної безпеки України у рамках Глобального партнерства. Переговори відбулися під егідою Міністерства закордонних справ України, у них також взяли участь уповноважені представники низки державних органів України.

За інформацією прес-служби МОЗ України



## ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

### Міжнародний медичний конгрес



**Київ**  
10-11 вересня 2015



**Дніпропетровськ**  
16 вересня 2015



**Запоріжжя**  
вересень 2015



**Вінниця**  
14 жовтня 2015



**Рівне**  
жовтень 2015



**Львів**  
листопад 2015



**Одеса**  
листопад 2015



**Харків**  
листопад 2015

Регіструйтеся на сайті **chil.com.ua**  
Дивіться пряму інтернет-трансляцію вибраних лекцій на головній сторінці порталу <http://www.chil.com.ua>

Організатор: ТОВ «Нью Віво»  
Адреса: м.Київ, вул. С.Петлюри, 13/135, 2 поверх, 23 офіс  
e-mail: [office@newvivo.com.ua](mailto:office@newvivo.com.ua)  
Тел./факс: (044) 287-07-20