

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ НЕКОТОРЫХ УШНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Унку Л.В., Чобану Н.Т., Валика В.В.

Государственный университет медицины и фармации им. Николае

Тестемицану

Кишинев, Республика Молдова

livia.uncu@usmf.md

В статье аргументированы предпосылки для разработки и исследования комбинированных фармацевтических препаратов, а также проблемы и сложности, связанные с процессом разработки. Представлены результаты исследований в этой области, полученные сотрудниками Научного Центра по Лекарствам ГУМФ им.Николая Тестемицану.

Ключевые слова: *разработка; комбинированные препараты; ушные заболевания.*

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF COMBINED PREPARATIONS FOR PHARMACOTHERAPY OF CERTAIN EAR DISEASES

Uncu L., Ciobanu N., Valica V.

State University of Medicine and Pharmacy

Chisinau, Republic of Moldova

The paper argued the premises for the development and research of combined pharmaceuticals, as well as the problems and challenges related to the development process. The results of research in this field, obtained by the team of collaborators of the Scientific Center of Medicines from SUMF "Nicolae Testemitanu" are presented.

Key words: *development; combined drugs; ear diseases.*

Хорошо известно, что лекарства - неотъемлемая часть системы здравоохранения. Очень часто для комплексного лечения нескольких заболеваний необходимы два и более препарата, одновременный прием которых может создать дискомфорт и некоторые проблемы. Комбинации с фиксированными дозами (КФД) - это те препараты, которые содержат два или более активных ингредиента в фиксированном соотношении, включенные в одну и ту же лекарственную форму, с помощью которых предпринимаются попытки преодолеть препятствия для лечения. Использование КФД вполне оправдано, когда они демонстрируют значительные преимущества за счет повышения терапевтической эффективности, снижения частоты побочных реакций, улучшения фармакокинетического профиля, снижения индивидуальных доз лекарств, минимизации развития резистентности и, что не менее важно, снижения стоимости лечения по сравнению с использованием отдельных препаратов. [1,2,3].

В начале 1960-х годов появились первые попытки объединить два активных начала в единую фармацевтическую форму на основе концепции уменьшения количества отдельных лекарств, часто назначаемых при нескольких патологиях, с целью улучшения соблюдения пациентом режима лечения и снижения затрат на лечение. Это была благородная, оправданная идея, но с годами она иногда подвергалась дискредитации из-за вовлечения

маркетинговых инициатив, но сегодня ее полезность больше не подвергается сомнению [4].

Существует четыре типа фармацевтических продуктов в виде сочетаний с фиксированными дозами, в отношении которых во всем мире применяются различные требования к разработке и регистрации: а) новый продукт КФД содержит те же активные ингредиенты в тех же дозах, что и другой существующий КФД; б) новый КФД содержит те же активные ингредиенты, дозы и режим использования, что и однокомпонентные продукты, и, в качестве альтернативы, они могут быть объединены с другим КФД; в) новый КФД объединяет известные активные вещества, но которые ранее не использовались в комбинации для этого показания, а также известные КФД, которые будут использоваться в другом режиме дозирования; г) новый КФД содержит одно или несколько новых химических соединений [5]. Все эти виды КФД могут использоваться для лечения в качестве заместительной терапии вместо двух отдельно вводимых единиц, в качестве дополнительной терапии, путем замены режима, когда пациент получает один из компонентов, и в качестве начальной комбинированной терапии [6].

В настоящее время около 25% от общего количества одобренных новых лекарств составляют КФД. Ежегодно количество зарегистрированных КФД увеличивается примерно на 18-20%. Большинство из них представляют собой пероральные фармацевтические формы, хотя также доступны местные, парентеральные или ингаляционные формы. Около 90% КФД содержат два активных ингредиента, еще 7% - три компонента [8].

Процесс разработки КФД намного труднее и сложнее, чем однокомпонентных продуктов. Основные проблемы, которые могут возникнуть при разработке КФД, связаны с: соотношением доз активных компонентов и количеством выбранных концентраций; физико-химической несовместимостью между активными компонентами или активными компонентами и вспомогательными веществами, используемыми в составах; лекарственными взаимодействиями; изменениями высвобождения (или растворения) лекарственных средств и фармакокинетики активных компонентов; необходимостью разработки различных методов одновременного анализа и тестирования активных компонентов; необходимостью разработки новых комбинированных технологий изготовления и введения лекарственных средств; увеличением объема (или массы) фармацевтической формы при высоких дозах; появлением нежелательных характеристик при обработке и изготовлении; увеличением количества параметров качества, которые необходимо проверить в процессе стандартизации и в исследованиях стабильности [7].

В настоящее время комбинированные препараты составляют около 11% от общего количества лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Молдова (согласно Государственному регистру на 30.05.2021 г.), практически все они импортируются, что не является благоприятным фактором для доступности населения к комплексной терапии.

Разработка и комплексное изучение КФД является одним из приоритетных направлений исследований Научного Центра по Лекарствам

(НЦЛ) ГУМФ им. Николая Тестемицану, где разрабатываются комбинации с применением в различных патологиях.

Одной из областей медицины, где требуется комбинированная фармакотерапия, является оториноларингология, особенно болезни уха. Воспалительные заболевания уха предполагают использование антибактериальных, регенерирующих, противовоспалительных, антигистаминных, симптоматических и др. средств. Из общего количества комбинированных препаратов, зарегистрированных в Республике Молдова, препараты, применяемые при заболеваниях уха занимают очень небольшой процент, около 0,16%, из которых $\frac{1}{2}$ являются обезболивающими и противовоспалительными средствами, а остальные - в основном противомикробными препаратами.

В результате сотрудничества с ЛОР-врачами, получены новые комбинированные препараты для лечения некоторых заболеваний уха. Таким образом, впервые было исследовано и обосновано синергетическое антибактериальное действие эфирного масла базилика и ципрофлоксацина в одной лекарственной форме (ушные капли), предназначенные для лечения отита, разработаны состав, технология приготовления, методы анализа и стандартизации, стабильность, исследована токсичность капель. Этот состав в дальнейшем был дополнен лоратадином и дексаметазоном, запатентован и в настоящее время фармацевтические исследования находятся на стадии завершения.

В нашем университете на протяжении нескольких лет успешно исследуются субстанция «Изогидрафурал» - местное производное нитрофуранов с выраженным антибактериальным действием, малотоксичное и высокостабильное вещество, которое послужило основой для разработки КФД для лечения отита в сочетании с метилурацилом, в форме ушных капель, с целью замены антибиотиков антибактериальным средством другого химического класса, чтобы предотвратить резистентность и повысить скорость лечения. Исследована ототоксичность изогидрафурала и метилурацила, которые впервые будут применяться в терапии отитов. В настоящее время проводятся исследования по оптимизации состава.

Другой патологией, часто встречающейся в оториноларингологии, являются грибковые инфекции, которые заслуживают самого серьезного внимания как у взрослых, так и у детей, поскольку отомикоз диагностируется примерно в 50% всех случаев ЛОР-заболеваний. В то же время микозы часто связаны со вторичной бактериальной инфекцией, сопровождающейся проявлениями воспаления. Анализ комбинированных ушных препаратов на фармацевтическом рынке указывает на наличие относительно небольшого количества противогрибковых средств, большинство из которых комбинированы со стероидными противовоспалительными препаратами. На данный момент не существуют комбинаций противогрибковых веществ и антибактериальных фторхинолонов. В НЦЛ разработаны ушные капли с содержанием эконазола нитрата и ципрофлоксацина гидрохлорида. Были исследованы физико-химическая совместимость этих двух веществ и их фармакокинетический профиль при местном применении, и были получены

удовлетворительные результаты. Был разработан предварительный состав ушных капель, прорабатываются методы анализа и стандартизации, получен сертификат на инновацию.

Очень актуальная проблема — это потеря слуха. ВОЗ прогнозирует к 2050 году цифру в 900 миллионов человек, страдающих этим заболеванием [9]. В результате анализа данных литературы было выявлено несколько групп препаратов, используемых для лечения потери слуха: церебральные вазодилататоры, ноотропы, противовоспалительные препараты, антиоксиданты. В настоящее время исследуется оригинальный состав лекарственных веществ, состоящий из ницерголина, парацетама и сухого экстракта боярышника. Продемонстрирована совместимость действующих веществ в механической смеси, изучена острая токсичность, ототоксичность, антиоксидантное действие. На данном этапе рассматривается возможность включения активных компонентов в капсулы.

Результаты всех перечисленных исследований позволят расширить спектр оригинальных отечественных комбинированных препаратов для применения в комплексном лечении заболеваний уха. В перспективе рассматриваются возможности затрагивания и других областей медицины, мы открыты для сотрудничества с клиницистами, для новых идей и исследовательских проектов.

Это направление исследований, посвященное разработке КФД, является перспективным, с реальными шансами на успех и практической применимостью в связи с актуальностью и успехами развития во всем мире.

Список литературы

1. Pourkavoos, N. Unique risks, benefits, and challenges of developing drug-drug combination products in a pharmaceutical industrial setting. *Combination Products in Therapy*. 2, 2, 2012. <https://doi.org/10.1007/s13556-012-0002-2> Accessed June 2021.
2. Desai D, Wang J, Wen H, Li X, Timmins P (2013) Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. *Pharm Dev Technol* 18 (6):1265–1276. DOI: 10.3109/10837450.2012.660699.
3. Hiremath PS, Bhonsle SA, Thumma S, Vemulapalli V. Recent patents on oral combination drug delivery and formulations. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2011, 5:52–60.
4. Gupta YK, Ramachandran SS. Fixed dose drug combinations: Issues and challenges in India. *Indian J Pharmacol*. 2016;48(4):347-349. DOI:10.4103/0253-7613.186200.
5. World Health Organization. Annex 5, Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products [WHO Technical Report 2]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesRegistrationFixedDoseCombinationTRS929Annex5.pdf?ua=1 Accessed June 2021.
6. Ole Jannik Bjerrum, et al. Analysis of the Authorized Target Populations for Fixed Dose Combination Products Between 2000 and 2017 Reveals Discrepancies Between EMA's and FDA's Views on Initial Dual-Therapy.

Therapeutic Innovation & Regulatory Science, 1-6, 2019,
doi.org/10.1177/2168479019836976.

7. Siew A. Fixed-dose combinations. *Pharm Technol* 39(4):36–39, 2015.
8. <https://www.drugs.com/newdrugs-archive/january-2020.html> Accessed
june 2021.
9. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
Accessed june 2021.