

TEHNOLOGIA MEDICAMENTELOR ȘI BIOFARMACIE

TENDINȚE DE DOZVOLTARE A TEHNOLOGIEI FORMELOR FARMACEUTICE DOZATE

TRENDS TO DEVELOPMENT OF THE DOSAGE PHARMACEUTICALS FORMS TECHNOLOGY

Eugen Diug¹, Iuliana Popovici², Octavian Diug³, Nicolae Ciobanu¹

¹Catedra Tehnologia medicamentelor, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²Disciplina Tehnologie farmaceutică, UMF „Gr.T.Popa”, Iași, România

³Centrul Științific în domeniul Medicamentului, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Obiectivul studiului: Medicamentele, în general, sunt produse cu risc pentru sănătate. Pacienții având același diagnostic clinic și urmând un tratament standard cu medicamentele și dozele respective, rezultatele pot fi diferite. Pentru unii pacienți tratamentul este eficient, cu beneficii scontate, pentru alții tratamentul se manifestă prin apariția de efecte secundare care însoțesc efectul terapeutic principal, însă pentru o altă categorie de pacienți apar reacții adverse de tip toxic, efecte mutagene, carcinogenetice, reacții adverse prin mecanism alergic etc. Ultimul fenomen se datorează deseori diferențelor individuale, genetice între pacienți. În contextul celor spuse tendința de viitor este – *medicina personalizată*, care prevede individualizarea tratamentului în funcție de nevoile și cerințele fiecărui pacient în parte sau a unui grup de pacienți. Elaborarea de noi forme farmaceutice dozate, selectate pentru ținta corectă, la pacientul potrivit în doze individuale este strategia unui tratament optimal în medicina personalizată. Scopul acestui studiu a fost evidențierea direcțiilor de dezvoltare a tehnologiei farmaceutice în vederea asigurării tratamentului personalizat cu forme farmaceutice adecvate.

Material și metode: Studiu bibliografic.

Rezultate: Studiile clinice au demonstrat că 90% dintre medicamentele folosite actualmente în tratamentul diferitor maladii, sunt eficiente doar la circa 40% dintre pacienți, iar internările în spital, cauzate de reacții adverse la medicamente constituie de la 5% la 7% din totalul internărilor. În vederea prevenirii unor reacții adverse care se pot întâlni la un șir de pacienți, terapia medicamentoasă personalizată prevede cunoașterea enzimopatiilor, exprimate prin deficiența genetică a unor enzime, participante la biotransformarea medicamentelor. Un studiu sub acest aspect a fost efectuat și în Republica Moldova, care a evidențiat o repartizare bimodală a fenotipului de acetilare a medicamentelor – substrat al enzimei N-acetiltransferaza, cu o repartizare a acetilatorilor lenți și rapizi în raport de 1:1. [Diug E., 1982]. La un tratament cu aceleași doze efectele secundare se întâlnesc cel

mai frecvent la acetilatorii lenți, deoarece, concentrațiile plasmatiche ajung în zona concentrațiilor toxice. Pentru acest grup de pacienți ar fi optimal elaborarea formelor farmaceutice dozate transdermale cu eliberare controlată, biomucoadezive, comprimate orodispersabile, sisteme pentru transplant cu scopul evitării efectului „primului pasaj hepatic”. O altă direcție a medicinei personalizate este transportul substanței medicamentoase la țintă: organ, țesut, celulă. Vectorizarea presupune: realizarea activității potențiale maxime a substanței medicamentoase; optimizarea disponibilității în vecinătatea receptorilor farmacologici specifici; protejarea deopotrivă a substanței medicamentoase și a organismului. Tehnologia farmaceutică este mereu în căutarea de noi transportori ai substanțelor medicamentoase: nanocapsule, nanosfere, lipozomi etc. Prezintă interes ultima generație de transportori, cum ar fi, anticorpii monoclonali ca atare, sau nanoparticule pilotate de anticorpii monoclonali, principiul de acțiune al cărora este recunoașterea țintei. Mecanismele de acțiune sunt diferite: direct, prin stimularea sistemului imun al gazdei, căruia “îi indică” ce celulă să atace; blochează receptorii pentru factorii de creștere; acționează ca purtător al unei substanțe citotoxice, pe care o atașează direct pe țintă – celula malignă. Un exemplu elocvent al medicinei personalizate este testarea HER-2 (factorul de creștere epidermic uman) folosit în selecția pacientelor cu neoplasm de sân, indicând un tratament cu trastuzumab (Herceptin). Direcții absolut noi în diagnosticul și tratamentul personalizat sunt: comprimatele digitale dotate cu sisteme feedback de control al eliberării; microcipuri implantabile, programate pentru o eliberare zilnică a dozei de substanță medicamentoasă cu ghidaj din exterior; dispozitive implantabile neuromodulatoare care stimulează nervul vag al organismului pentru tratarea artritei reumatoidale. Cea mai inovatoare idee în industria farmaceutică din ultimii zece ani este obținerea formelor farmaceutice prin imprimare 3D, personalizând astfel folosirea medicamentelor.

Concluzii:

1. În vederea micșorării efectului „primului pasaj hepatic” o direcție de dezvoltare este formularea sistemelor terapeutice transdermice, formelor biomucoadezive, sistemelor pentru transplant.

2. Dezvoltarea tehnologiei obținerii anticorpilor mo-

noclonali pentru un tratament la țintă este una din componentele importante ale medicinei personalizate.

3. Sistemele farmaceutice digitale de control al eliberării, microcipurile implantabile programabile și folosirea tehnologiei de imprimare 3D a formelor farmaceutice sunt viitorul unui tratament personalizat.

Bibliografie:

1. Дюг Е.М. Разработка лекарственной формы новокаиамида для терапии больных с низкой активностью N- ацетилтрансферазы. Диссертация, канд. фарм. наук, Москва, 1982.
2. FDA, Paving the Way for Personalised Medicine: FDA's role in a new Era of Medical Product Development (Rockville, MD, Oct. 2013).
3. Patricia Van Arnum. The future of dosage forms. Pharmaceutical Technology Europe. 2014, January, Vol. 26, no. 1, p.19-22.

USCAREA PRIN SUBLIMARE. PRODUSE FARMACEUTICE USCATE PRIN SUBLIMARE

DRYING BY SUBLIMATION. PHARMACEUTICAL DRUGS DRIED BY SUBLIMATION

Nicolae Ciobanu, Eugen Diug, Diana Vilcu

Catedra Tehnologia medicamentelor. IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Obiectivul studiului:

Elucidarea avantajelor și dezavantajelor metodei de uscarea prin sublimare; studierea domeniilor de aplicare ale liofilizării cât și analiza sortimentului preparatelor medicamentoase și a unor produse alimentare care sunt obținute prin metoda de sublimare.

Materiale și metode: Analiza Nomenclatorului de Stat al Republicii Moldova, surse bibliografice.

Rezultate: Liofilizare a devenit o metodă eficientă folosită atât în laborator, cât și în producția comercială, pentru stabilizarea și conservarea produselor sensibile la temperaturi ridicate. Sublimarea are o aplicabilitate destul de mare:

- 1) păstrarea unor substanțe active nestabile: *produsele de origine biologică, microbiologică, umană, vegetală, animală.*
- 2) păstrarea materiei vii: bacterii, virusuri în stare uscată, vaccinuri, fermenți lactici, microorganisme – utilizate frecvent pentru reacțiile de fermentare,
- 3) păstrarea de țesuturi sau organe umane sau animale (banca de țesuturi liofilizate: os, fragmente de piele, aponevroze, artere, cartilajii);
- 4) în industria alimentară (obținerea extractului de cafea, ceai, pulbere de lapte, gălbenuș de ou).

Pulberile obținute prin liofilizare devin higroscopice și ușor solubile. Substanțele auxiliare utilizate în producția de preparate liofilizate includ: solvenți, materiale de umplere, conservanți, agenți de solubilizare, stabilizatori.

Pentru a exemplifica domeniile de utilizare a metodei de uscarea prin sublimare aducem câteva exemple de produse care se regăsesc pe piața farmaceutică a RM. Spre exemplu, criodesicarea se utilizează pentru antibiotice – Doxiciclin-Ferein; dintre produsele apicole- preparatul

Apilac; din grupul vitaminelor în farmacii se regăsește Cocarnit; dintre preparatele din sânge în RM drept exemplu poate servi preparatul Streptokinaza; dintre preparatele enzimatică face parte Tripsina cristalizată; din grupul vaccinurilor – vaccinul BCG; din produse vegetale în farmacii se regăsește Melissa frunze.

Metoda criodesicării are o serie de avantaje, cum ar fi: realizarea uscării la o temperatură joasă și ferită de acțiunea oxidantă a aerului; sublimarea gheții se produce progresiv în masa produsului și lasă spații libere; produsul poros este ușor pulverizabil și poate fi adus în stare lichidă în momentul utilizării; operația de liofilizare se poate efectua în condiții de asepsie și sterilitate. Nominalizăm și câteva dezavantaje: este un proces lent; utilizează echipament de fabricare foarte scump și complicat; nu este o metodă vizuală de uscarea, dar pentru anumite produse este obligatorie; porozitatea, solubilitatea rapidă și completă conduc la un produs uscat foarte higroscopic; este dificil de adaptat metoda la soluții cu solvenți neapoși.

Concluzii: Medicamentele obținute prin procesul de liofilizare își păstrează puterea enzimatică, de asemenea, se obțin medicamente care prin alte procese de obținere sau sterilizare se distrug sub acțiunea temperaturii ridicate. Procesul de sublimare capătă o importanță deosebită în tehnologia medicamentelor, și anume în producția de produse farmaceutice, enzime, drojdii, extracte din plante și alte obiecte care au nevoie pentru a asigura siguranța tuturor componentelor utile. Liofilizarea produselor alimentare oferă avantaje referitoare la calitatea lor și la durata de păstrare.

În Republica Moldova, metoda sublimării nu este aplicată nici în industria farmaceutică, și nici în cea alimentară.