

С. С. Зуйкіна, П. В. Паливода

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Методологія розробки гранул з модифікованим вивільненням на основі фітоекстрактів для лікування мастопатії

Мета роботи – обґрунтувати науково-методичний підхід до розробки складу та технології гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням діючих речовин для комплексного лікування мастопатії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконували, опрацюючи електронні та паперові джерела інформації щодо етіопатогенетичних чинників мастопатії, концепції розробки лікарських препаратів з модифікованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), маркетингового аналізу ринку лікарських препаратів та дієтичних добавок (ДД) для лікування мастопатії.

Результати та їх обговорення. Проведено інформаційний пошук з вивчення етіології, патогенезу, клінічних проявів та фармакотерапії захворювань молочних залоз. Наведено й обґрунтовано етапи експериментальних досліджень щодо створення лікарського препарату у формі гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням діючих речовин, що передбачають маркетингові та статистичні методи досліджень електронних і паперових джерел інформації про розповсюдженість і наслідки мастопатії, розробку гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ, стандартизацію, доклінічні дослідження розробленого лікарського засобу.

Висновки. Обґрунтовано науково-методичний підхід до розробки складу та технології гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ для комплексної фармакокорекції мастопатії та запобігання появі злоякісних новоутворень у тканинах молочної залози.

Ключові слова: мастопатія; гранули з модифікованим вивільненням; методологія; фітоекстракти

S. S. Zuykina, P. V. Palyvoda

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The methodology for developing modified release granules based on phytoextracts for the treatment of mastopathy

Aim. To substantiate the scientific and methodological approach to the development of the composition and technology of granules based on phytoextracts with modified release of active substances for the complex treatment of mastopathy.

Materials and methods. The research was conducted by processing electronic and paper sources of information on the etiopathogenetic factors of mastopathy, the concept of developing medicinal products with modified release of active pharmaceutical ingredients (APIs), the market analysis of medicines and dietary supplements (DS) for the treatment of mastopathy.

Results. An information search has been conducted to study the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and pharmacotherapy of breast diseases. The article presents and substantiates the stages of experimental research on the development of a medicinal product in the form of granules based on phytoextracts with a modified release of active substances, including marketing and statistical research methods of electronic and paper sources of information on the prevalence and consequences of mastopathy, development of granules based on phytoextracts with a modified release of APIs, standardization, preclinical studies of the medicinal product developed.

Conclusions. The scientific and methodical approach to the development of the composition and technology of granules based on phytoextracts with a modified API release for the complex pharmacocorrection of mastopathy and prevention of the appearance of malignant neoplasms in breast tissues has been substantiated.

Keywords: mastopathy; granules with modified release; methodology; phytoextracts

Вступ. Фіброзно-кістозна мастопатія є найпоширенішим доброякісним типом захворювання молочних залоз, діагностованим у мільйонів жінок у всьому світі. В основі функціонування, оцінки та лікування цього захворювання лежать певні гормональні чинники. Доброякісне захворювання молочної залози – загальний термін для різних незлоякісних уражень тканин молочної залози, зокрема новоутворень, травм, мастодинії [1-3].

Після 30 років приблизно у 50 % жінок розвивається мастопатія, а у 20 % з них макрокісти викликають низку симптомів – біль, ущільнення, виділення з сосків тощо. Ці зміни пов'язані з гормональним

дисбалансом, за якого переважає надмірне продукування естрогену та дефіцит прогестерону, що призводить до гіперпроліферації сполучної тканини, викликає збільшення товщини епітелію. Новоутворення в жінок старшого віку, зокрема в клімактеричному періоді, зазвичай з'являються внаслідок замісної гормональної терапії і можуть мати вищий ризик злоякісного утворення [4-6].

За даними Національного канцер-реєстру України станом на початок 2024 року, захворюваність на рак молочної залози (РМЗ) серед жінок у 2022-2023 рр. демонструє стабільне зростання показників. Кількість виявлених захворюєлих на РМЗ проти попереднього

року зросла на 15,7 %. Оцінюючи стан діагностики раку грудної залози в 2023 році, зазначимо, що цю патологію виявляли переважно (68,6 %) на 1 та 2 стадії. На занедбаній (3-4) стадії злякисні новоутворення виявили у 26,2 % первинних хворих. Істотне перевищення середнього рівня занедбаності (від 36,7 % до 38,8 %) зареєстровано в Закарпатській, Тернопільській та Харківській областях [7].

Ситуація пов'язана з незадовільним станом сучасної діагностики, спричиненим низьким рівнем санітарної культури населення, хронічним стресом, притаманним мешканцям великих міст, низькою інформованістю жінок щодо перебігу та наслідків захворювання, професійною шкідливістю, погіршенням екологічної ситуації у світі.

На фармацевтичному ринку засоби для лікування мастопатії представлено як препаратами синтетичного, так і природного походження в різних лікарських формах. Синтетичні лікарські засоби не забезпечують комплексної дії, що вимагає додаткового вживання інших препаратів [8].

Одним зі шляхів розв'язання проблеми ефективного лікування мастопатії є розробка багатокомпонентної лікарської форми на основі фітокомпозицій з модифікованим вивільненням АФІ, що мають низьку потенційних переваг – контрольований рух по шлунково-кишковому тракту, відсутність ризику передозування, можливість управління профілем вивільнення, підвищена біодоступність, а також менша внутрішньосуб'єктна і міжсуб'єктна варіабельність фармакокінетичних характеристик. Ефективність препаратів зумовлено вмістом у них фітогормонів, здатних індукувати й посилювати апоптоз, блокувати дію ростових факторів на клітину та моделювати імунні реакції щодо злякисної клітини [9-11].

Мета роботи – обґрунтувати науково-методичний підхід до розробки складу та технології гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ для комплексного лікування мастопатії.

Матеріали та методи. Дослідження виконували, опрацьовуючи електронні й паперові джерела інформації про етіопатогенетичні чинники мастопатії,

концепцію розробки лікарських препаратів з модифікованим вивільненням АФІ, маркетинговий аналіз ринку лікарських препаратів та дієтичних добавок для лікування мастопатії.

Результати та їх обговорення. Першим етапом досліджень зі створення препарату для терапії мастопатії стало оцінювання перспективності розроблюваних препаратів з позицій сучасних підходів до лікування, а також присутності на фармацевтичному ринку України конкурентоспроможних аналогів.

Для дослідження було обрано групи лікарських засобів (ЛЗ), застосовуваних у лікуванні мастопатії, а саме: G Засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони; G02 Інші гінекологічні засоби; G03 Гормони статевих залоз і препарати, що застосовують у разі патології статевої сфери; G03D A04 Прогестерон G.

До переліку груп дієтичних добавок (ДД) для лікування мастопатії відносять: 12. Дієтичні добавки до продуктів харчування, що впливають на гуморальні фактори регуляції обміну речовин; 12.3. Дієтичні добавки для зниження ризику функціональних порушень жіночих циклічних процесів [8, 12].

На фармацевтичному ринку України серед засобів для фармакокорекції мастопатії переважають ДД. Вони не проходять повний спектр випробувань і тому не можуть гарантувати пацієнткам безпеку, ефективність та відсутність побічних ефектів. На фармацевтичному ринку зареєстровано 36 найменувань ДД, більшість серед яких (56 %) становлять капсули. Серед країн-виробників лідирує Україна, яка пропонує 73 % ДД.

Лікарські препарати (ЛП) природного походження, застосовувані для комплексного лікування мастопатії, представлені 11-ма торговими назвами. Серед лікарських форм (ЛФ) переважають таблетки – 55 %, серед виробників – Біонорика СЕ (Німеччина) – 45 %.

ЛП синтетичного походження представлені 16-ма торговими назвами, серед яких переважають капсули – 69 %. Лідер серед країн-виробників – Іспанія (Лабораторіос Леон Фарма, С.А.) – 44 %. (рис. 1, 2).

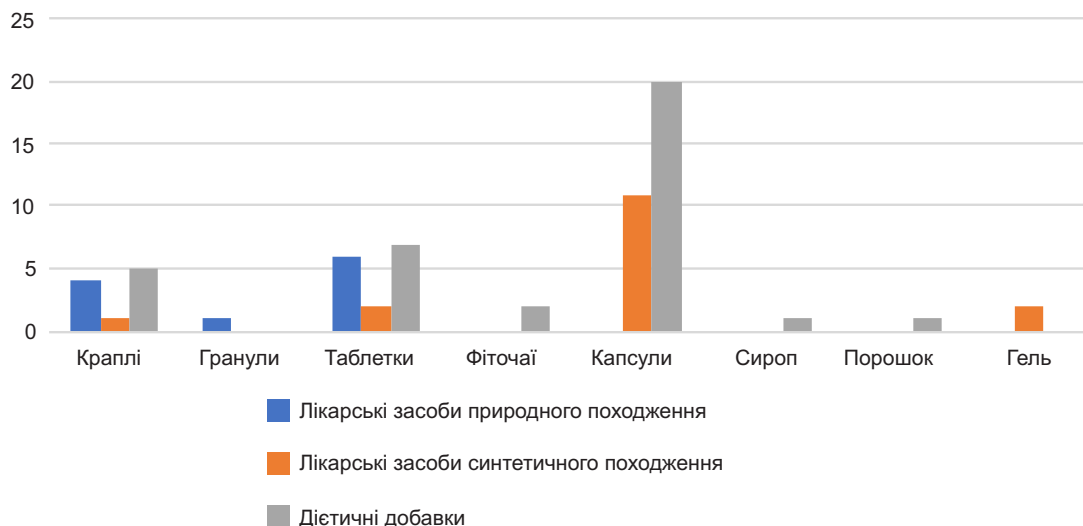


Рис. 1. Розподіл зареєстрованих ЛЗ природного і синтетичного походження та ДД за формами випуску

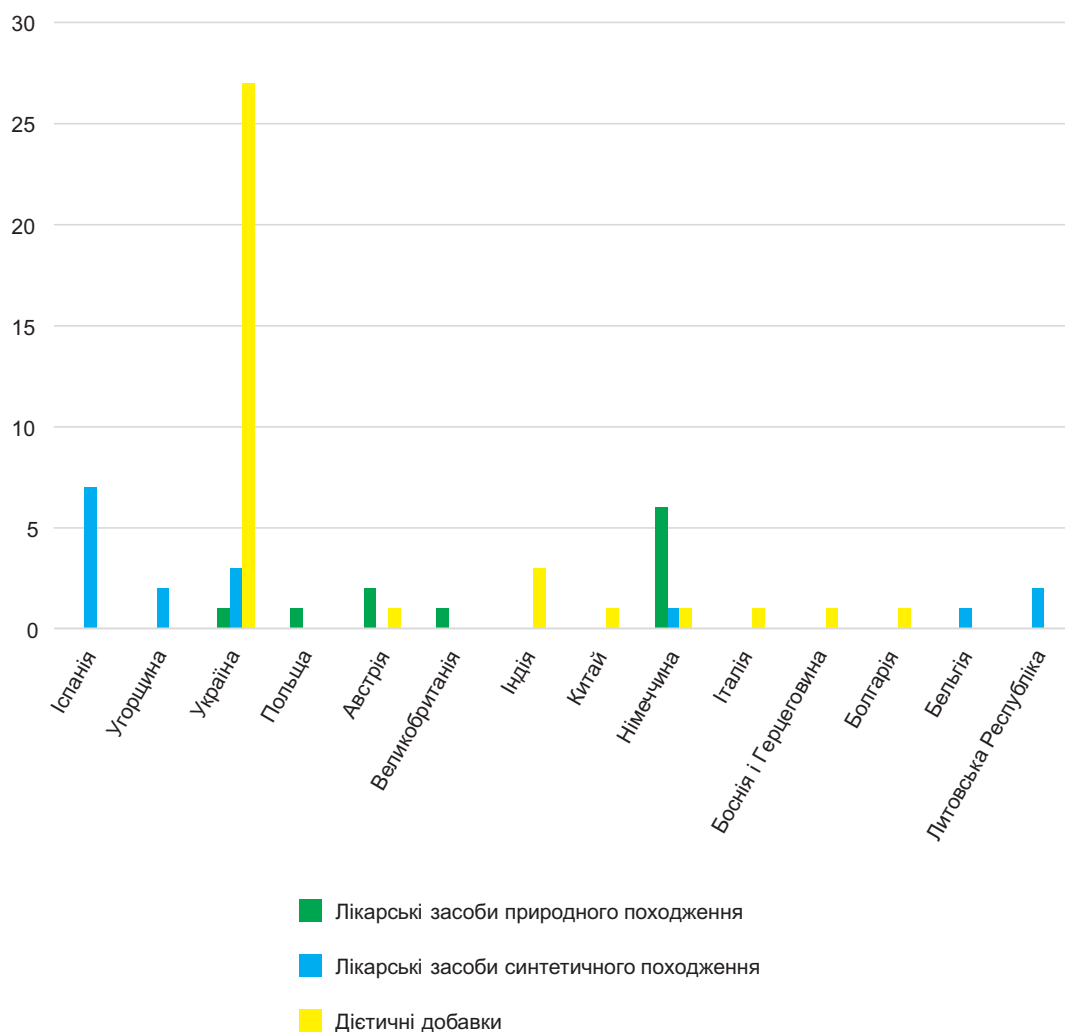


Рис. 2. Розподіл ЛЗ природного і синтетичного походження та ДД за країнами-виробниками

Результати аналізу Державного реєстру лікарських засобів України щодо наявності на фармацевтичному ринку України гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ для лікування мастопатії засвідчили відсутність такого виду лікарської форми [12].

На тлі вищевикладеного створення вітчизняного оригінального лікарського препарату у формі гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ, з можливістю тривалого вживання, належним рівнем контрольованої біологічної доступності є актуальним.

За принципом розподілення АФІ на носії тверді лікарські форми бувають монопартикулярні та мультипартикулярні. Мультипартикулярні ЛФ важчі у виробництві за монопартикулярні ЛФ, але мультипартикулярні форми зменшують ризик незапланованого вивільнення цілої дози АФІ. Тому мультипартикулярні форми застосовують, коли потрібен пролонгований або модифікований профіль вивільнення АФІ. Таблетки й капсули, які мають багаточасове та функціональне покриття, є прикладами мультипартикулярних форм. На думку закордонних учених, мультипартикулярні форми з модифікованим вивільненням стають більш популярними на фармацевтичному ринку. У пероральних системах доставки АФІ саме

функціональне покриття і відповідає за запрограмоване вивільнення препарату [13, 14].

Підхід до розробки складу й технологій ЛП залежить від мети лікування та обраної ЛФ.

Гранули з модифікованим вивільненням – гранули, вкриті оболонкою або без неї, що містять певні допоміжні речовини, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості вивільнення діючих речовин. У розробці гранул із модифікованим вивільненням АФІ особливу увагу треба приділяти фізіологічним особливостям людини, наприклад, рН шлункового соку, моториці ШКТ, бо ці характеристики впливатимуть на всмоктування препаратів. Зазначені фактори треба обов'язково враховувати на етапі випробувань *in vitro* та *in silico* [9, 15].

Для забезпечення високої ефективності та нетоксичності гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ важливо теоретично й експериментально визначити всі фармацевтичні чинники, які впливають на якість лікарського препарату: фізико-хімічні характеристики діючих і допоміжних речовин (розчинність, плинність, ступінь дисперсності, склад), структурно-механічні властивості (пластичність, міцність, пружність, час розчинення, деформація), технологічні властивості (об'ємна щільність, ступінь ущільнення, сипкість, вологість, фракційний



Рис. 3. Вимоги до технологічного процесу виготовлення розроблюваного препарату

склад, дисперсність, здатність спресовуватися) та обладнання.

Біофармацевтичні дослідження модифікованого вивільнення активних речовин з гранул на основі фітоекстрактів мають велике значення для забезпечення терапевтичної ефективності ЛЗ. Ці дослідження охоплюють вивчення процесів всмоктування, часу розчинення, метаболізму речовин, взаємодії активних речовин і умов зберігання.

У розробці нових ЛЗ у формі гранул необхідно враховувати основні вимоги до технологічного процесу (рис. 3).

На підставі методологічного підходу до розробки гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим

вивільненням АФІ обґрунтовано та запропоновано план експериментальних досліджень (рис. 4).

Алгоритм методології складається з 9 етапів, кожен з яких закінчується отриманням проміжного результату й забезпечує постанову завдання для наступного етапу досліджень.

Перші 3 етапи створення нових ЛП базуються на аналізі електронних і паперових джерел інформації, що описують і вивчають етіологію, патогенез, класифікацію та механізми розвитку мастопатії молочної залози, принципи сучасної терапії з використанням ЛРС та фітосубстанцій; аналіз сучасного стану фармакотерапії захворювань грудної залози в жінок; маркетингові дослідження з насиченості



Рис. 4. Схема методологічного підходу до розробки гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ

вітчизняного ринку різними групами препаратів, що забезпечують етіопатогенетичне лікування; розгляд аналогів за складом і фармакотерапевтичним ефектом.

Наступний блок охоплює 3 етапи: обґрунтування вибору ЛФ, АФІ та способу їх уведення до складу твердої ЛФ, визначення ефективної концентрації; розроблення оптимального складу, обґрунтування вибору ДР на підставі фізико-хімічних, біофармацевтичних та фармакотехнологічних досліджень; розроблення раціональної технології виробництва гранул на основі фітоекстрактів з модифікованим вивільненням АФІ у промислових умовах.

Завершальними етапами експериментальних досліджень є розроблення методик аналізу та визначення основних показників якості ЛФ; валідація технологічного процесу та методик стандартизації; апробація технології та контроль виробництва ЛП

у промислових умовах; доклінічні дослідження розробленого ЛЗ – токсикологічна характеристика, специфічна активність, мікробіологічна чистота ЛЗ; дослідження стабільності ЛЗ у процесі зберігання з метою визначення термінів придатності.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведено інформаційний пошук з вивчення етіології, патогенезу, клінічних проявів та фармакотерапії захворювань молочних залоз.

2. Запропоновано методологію створення гранул з модифікованим вивільненням АФІ на основі комплексу фітоекстрактів для лікування мастопатії.

3. Обґрунтовано план експериментальних досліджень щодо створення лікарського препарату у формі гранул на основі фітоекстрактів з контрольованим вивільненням діючих речовин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Malherbe K., Khan M., Fatima S. Fibrocystic Breast Disease. Florida : StatPearls Publishing, 2023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869073/> (Date of access: 01.11.2023).
2. Preliminary Results Supporting the Bacterial Hypothesis in Red Breast Syndrome following Postmastectomy Acellular Dermal Matrix- and Implant-Based Reconstructions / M. A. Danino et al. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019. Vol. 144, № 6. P. 988e-992e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006227.
3. Orr B., Kelley J. L. 3rd. Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 59, № 4. P. 710-726. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000233.
4. Stachs A., Stubert J., Reimer T., Hartmann S. Benign breast disease in women. *Deutsches Arzteblatt international*. 2019. Vol. 116, № 33-34. P. 565-574. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565.
5. Characterizing breast symptoms in family practice / M. M. Eberl et al. *Annals of Family Medicine*. 2008. Vol. 6, № 6. P. 528-533. DOI: 10.1370/afm.905.
6. Dyrstad S. W., Yan Y., Fowler A. M., Colditz G. A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015. Vol. 149, № 3. P. 569-575. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6.
7. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Онкоепідеміологічна ситуація та стан організації онкологічної допомоги в Україні, 2022-2023 рр. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. Київ, 2024. № 25. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm (дата звернення: 22.10.2024).
8. Комpendіум 2019 - лікарські препарати / за ред. В. Н. Коваленко. Київ : МОПІОН, 2019. 2360 с.
9. Phuong H. L. Tran, Thao T. D. Tran. Dosage form designs for the controlled drug release of solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020. Vol. 581. P. 119274. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119274.
10. The Potential Role of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Breast Cancer Treatment / V. Marín et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 13. P. 10737. DOI: 10.3390/ijms241310737.
11. Lopes C. M., Dourado A., Oliveira R. Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *BioMed Research International*. 2017. Vol. 2017. P. 7207983. DOI: 10.1155/2017/7207983.
12. Державний реєстр лікарських засобів України / МОЗ України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua> (Дата звернення: 28.09.2024).
13. Al-Hashimi N., Begg N., Alany R. G., Hassanin H., Elshaer A. Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, № 4. P. 176. DOI: 10.3390/pharmaceutics10040176.
14. Єрхова А., Катинська М. Характеристика і обґрунтування використання пелет як сучасної лікарської форми на ринку України. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2021. Т. 4, № 127. P. 92-98. DOI: 10.32345/USMYJ.4(127).2021.92-98.
15. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с.

REFERENCES

1. Malherbe, K., Khan, M., Fatima, S. (2023). Fibrocystic Breast Disease. Florida: StatPearls Publishing. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869073/>.
2. Danino, M. A., El Khatib, A. M., Doucet, O., Dao, L., Efanov, J. I., Bou-Merhi, J. S. et al. (2019). Preliminary Results Supporting the Bacterial Hypothesis in Red Breast Syndrome following Postmastectomy Acellular Dermal Matrix- and Implant-Based Reconstructions. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 144(6), 988e-992e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006227.
3. Orr, B., Kelley, J. L. (2016). 3rd. Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin Obstet Gynecol.*, 59(4), 710-726. doi: 10.1097/GRF.0000000000000233.
4. Stachs, A., Stubert, J., Reimer, T., Hartmann, S. (2019). Benign breast disease in women. *Deutsches Arzteblatt international.*, 116(33-34), 565-574. doi: 10.3238/arztebl.2019.0565.

5. Eberl, M. M., Phillips, R.L. Jr., Lamberts, H., Okkes, I., Mahoney, M. C. (2008). Characterizing breast symptoms in family practice. *Annals of Family Medicine.*, 6(6), 528-533. doi: 10.1370/afm.905.
6. Dyrstad, S. W., Yan, Y., Fowler, A. M., Colditz, G. A. (2015). Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment.* 149(3), 569-575. DOI: 10.1007/s10549-014-3254-6.
7. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. (2024 (25)). Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. Onco-epidemiological situation and the state of the organization of oncology care in Ukraine, 2022-2023. Kyiv.
8. Compendium 2019 - medicinal products (2019) / Ed. V. N. Kovalenko. Kyiv: MORION.
9. Phuong, H. L., Tran, Thao, T. D. Tran (2020). Dosage form designs for the controlled drug release of solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 581, 119274. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119274.
10. Marín, V., Burgos, V., Pérez, R., Durvanei, A. M., Pardi, P., Paz, C. (2023). The Potential Role of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Breast Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences.*, 24(13), 10737. doi: 10.3390/ijms241310737.
11. Lopes, C. M., Dourado, A., Oliveira, R. (2017). Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *BioMed Research International*, 2017, 7207983. doi: 10.1155/2017/7207983.
12. MOZ Ukrainy. State Register of Medicinal Products of Ukraine. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua>.
13. Al-Hashimi, N., Begg, N., Alany, R. G., Hassanin, H., Elshaer, A. (2018). Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 10(4), 176. doi: 10.3390/pharmaceutics10040176.
14. Yerkhova, A., Katynska, M. (2021). Characteristics and justification of the use of pellets as a modern dosage form on the market of Ukraine. *Ukrainian Scientific and Medical Youth Journal*, 4(127), 92-98.
15. State pharmacopoeia of Ukraine (2015). State enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products». Kharkiv: Derzhavne pidpryemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».

Відомості про авторів:

Зуйкіна С. С., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: zujkin.svetlana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7546-6062>

Паливода П. В., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ppalyvoda99@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2564-9952>

Information about authors:

Zuykina S. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacy Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: zujkin.svetlana@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7546-6062>

Palyvoda P. V., postgraduate student of the Department of Pharmacy Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ppalyvoda99@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2564-9952>

Надійшла до редакції 07.10.2024 р.