

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.6.014/07
DOI

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

І. В. Козак¹, М. Б. Демчук², Т. А. Грошовий²

ТОВ «Тернофарм»¹

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»²

Резюме: проведено огляд літературних джерел щодо розробки, дослідження та застосування мукоадгезивних систем доставки лікарських засобів, а саме гастроадгезивних систем, біоадгезивних матричних систем, специфічних гастроадгезивних наночастинок, наносуспензій та мукоадгезивних плаваючих порожнистих мікросфер.

Ключові слова: слизова оболонка, мукоадгезія, мукоадгезивні полімери, таблетки.

Повідомлення 22. Характеристика розробки, дослідження та використання гастроадгезивних систем доставки лікарських речовин.

Створення нових систем і засобів доставки лікарських засобів (ЛЗ) спрямовані на підвищення ефективності і безпечності терапії. При контролі процесу доставки і вивільнення діючої речовини можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування або недостатньої ефективності, збільшити тривалість впливу і одночасно зменшити кратність введення, а також підвищити комплаєнс хворих.

Основною метою пошуку нових технологій доставки ЛЗ є забезпечення контролю процесу надходження діючої речовини в організм з можливістю управління цим процесом для підтримки ефективної концентрації лікарської речовини (ЛР) в плазмі крові або тканинах протягом тривалого часу [1].

Серед різноманітних шляхів модифікації лікарських форм (ЛФ) для підвищення їх біодоступності явище мукоадгезії (здатність мукоадгезивного полімеру прилипати до шару слизової оболонки) займає особливе місце [2]. Слизова оболонка шлунка забезпечує засвоєння необхідних для організму речовин та захист від потрапляння чужорідних компонентів. Зволожена поверхня і постійний рух слизової тканини перешкоджають міцному закріпленню і тривалому утриманню на її поверхні традиційних ЛФ. Тому подолання бар'єрної та захисної функції слизової оболонки дозволить вирішити проблему зниження біодоступності ЛР. Адгезія мукоадгезивних ЛФ на слизових оболонках дозволить збільшити концентрацію ЛР у місці аплікації і зменшити загальну введену дозу як при місцевому, так і системному використанні.

Шар слизової оболонки складається зі слизу, який виділяється келихоподібними клітинами (залозистими і стовпчастими епітеліальними клітинами) і є в'язкопружною рідиною. Це межа внутрішніх органів,

яка зазнає впливу зовнішнього середовища [7]. Механізм мукоадгезії, як правило, ділиться на два етапи: стадія контакту і стадія консолідації. Перша стадія характеризується контактом між мукоадгезивною і слизовою оболонками, з розширенням і набуханням ЛФ. На етапі консолідації мукоадгезивні матеріали активуються при наявності вологи [8]. Мукоадгезивні системи забезпечують щільний контакт між ЛЗ та слизовою оболонкою шлунка, що призводить до значної абсорбції діючих речовин через тканини та їх потрапляння в системний кровообіг [3, 4].

Оскільки мукоадгезія являє собою складний процес, науковцями були запропоновані теорії зволоження, дифузії, руйнування, абсорбції та електронна теорія для пояснення механізмів, які беруть участь в даному процесі [9, 11, 12].

В останні роки зростає інтерес до розробки системи доставки ЛЗ з використанням мукоадгезивного полімеру, який буде прикріплюватися до споріднених з ним тканин або на поверхні слизової оболонки для цілеспрямованого впливу на різні абсорбуючі слизові оболонки, такі як очні, назальні, легеневі, трансбуквальні, вагінальні і т.д. Такі системи доставки ЛЗ мають декілька переваг порівняно з іншими пероральними системами доставки, зокрема: продовження часу перебування ЛЗ в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і підвищення терапевтичної ефективності, швидке всмоктування у зв'язку зі значним кровопостачанням і хорошою швидкістю кровообігу, збільшення біодоступності ЛЗ за рахунок уникнення першої стадії метаболізму; зменшення частоти введення препарату для пацієнта [6].

Мукоадгезивні полімери повинні характеризуватися такими фізико-хімічними властивостями як гідрофільність, велика кількість функціональних груп, які здатні утворювати водневі зв'язки, рухливість зв'язків, достатня для дифузії як через слиз, так і че-

рез епітеліальну тканину. Здатність в сухому вигляді відтягувати воду з поверхні слизової оболонки призводить до сильної початкової взаємодії. При зволоженні полімери перетворюються на в'язкі рідини, що збільшує час їх перебування на поверхні слизової оболонки і сприяє утворенню адгезивних взаємодій.

Як природні мукоадгезивні полімери використовують трагакант, натрію альгінат, гуарову камедь, ксантанову камедь, розчинний крохмаль, желатин, пектин, хітозан та ін. Серед синтетичних мукоадгезивних полімерів застосування знайшли похідні целюлози, полімери поліакрилової кислоти, полігідроксиетилметакрилату, поліетиленоксиду, полівінілпіролідону (ПВП), полівініловий спирт [7].

Більшість мукоадгезивних полімерів не мають достатньої специфічності. Тобто при пероральному використанні ЛФ, якщо всмоктування діючої речовини має проходити в певному відділі ШКТ, недостатня специфічність призводить до того, що полімер закріплюється у першому ж відділі ШКТ на шляху руху або покривається муцином, проходячи ШКТ без контакту з слизовою оболонкою. Специфічною мукоадгезією наділений ряд біологічних молекул, які розпізнаються мішенями на поверхні клітин або в товщі слизової оболонки. Прикладами молекул, що проявляють специфічні мукоадгезивні властивості є пектини, вітамін В₁₂, антитіла, фібрин та інвазин бактерій. Введення цих молекул у склад мукоадгезивних систем створює додаткові переваги щодо специфічності і напрямленості дії сучасних систем [14].

Мукоадгезія залежить від використовуваного полімеру, а також середовища, в яке поміщена ЛФ. Визначальними властивостями полімерів, які впливають на здатність до мукоадгезії, є їх молекулярна маса, гнучкість полімерних ланцюгів, здатність до утворення водневих зв'язків, концентрація, ступінь набухання полімеру. Так, низькомолекулярні полімери краще проникають в шар слизової оболонки. Оптимальна молекулярна маса знаходиться у межах 10⁴ - 4·10⁶ Да. Полімери з високою молекулярною масою не будуть швидко зволожуватися і розкривати вільні для взаємодії функціональні групи. Полімери з малою молекулярною масою будуть формувати неміцні гелі або швидко розчиняться [6, 7].

Фактори середовища, зокрема рН, час початкового контакту, зволоження, наявність іонів металу впливають на мукоадгезивну здатність. Фізіологічні фактори, наприклад, швидкість оновлення клітин слизової оболонки, наявність супутніх захворювань також можуть обмежувати час перебування мукоадгезивних систем на поверхні слизових оболонок.

Проведено дослідження *in vitro* з розробки та оптимізації оральної мукоадгезивної системи доставки ЛЗ з репаглінідом, який використовується для лікування цукрового діабету 2 типу. Найбільш оптимальним виявлено склад, що містив карбопол 934, ПВП, магнію стеарат, аеросил і манітол. Відмічено хорошу адгезію

даного складу та його утримання в шлунку протягом 23 год [5].

З метою розробки мукоадгезивних міросфер з уповільненим вивільненням натрію ацикловіру досліджено натрію карбоксиметилцелюлозу (натрію КМЦ) та гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ). Міросфери, отримані з натрію КМЦ, показали найкращу мукоадгезивність, хорошу ефективність, можливість пролонгації і підтримання концентрації ЛР в плазмі кроликів протягом 24 годин [13].

Позитивні результати отримано при проведенні дослідження з метою отримання двошарових мукоадгезивних таблеток верапамілу гідрохлориду. До складу таблеток входили біоадгезивні полімери: натрію альгінат (10 %) – для негайного шару вивільнення, ГПМЦ (15 %) і карбопол 934 Р (10 %) – для стійкого шару вивільнення. Спостерігали ефективну біоадгезивну стійкість і час перебування *in vitro* до 12 годин [15].

Розроблено плаваючі мукоадгезивні таблетки дигідратамолу, які містили різну кількість ГПМЦ К4М (20–26 %) та карбополу 934 (5–8 %). В дослідженнях *in vitro* профіль вивільнення показав, що таблетки, які містили 23 % ГПМЦ К4М і 8 % карбополу 934, мали найвищий ступінь вивільнення порівняно з іншими таблетками. Зростання ефективності біоадгезії залежить від концентрації полімеру (карбополу). ГПМЦ набухає у воді, але карбопол за своєю природою є гідрогелем, який обмежує рух полімеру і впливає на індекс набухання [16].

Отримано мукоадгезивні матричні таблетки з уповільненим вивільненням натрію диклофенаку, використовуючи суміш цедрелової камеді і ГПМЦ (Methocel® K100M). Введення ГПМЦ в таблетки привело до збільшення міцності, уповільнення вивільнення і мукоадгезивних властивостей цедрелової камеді. Вивільнення діючої речовини мало пульсуючий тип та залежало від кількості і типу матричного агента [17].

Методом прямого пресування отримано мукоадгезивні таблетки, що містять гранули рабепразолу натрію, карбопол 934 Р та покриті Eudragit L100. Отримані таблетки показали хороший індекс набухання (1,51), задовільний вміст діючої речовини (91,33 %), перспективну мукоадгезивну міцність близько 30 г і вивільнення діючої речовини протягом 12 год [18].

Розроблено мукоадгезивні плаваючі порожнисті міросфери нізатидину. Підготовлені порожнисті біоадгезивні міросфери мали сферичну форму з пористою поверхнею. Дослідження вивільнення діючої речовини *in vitro* показали, що порожнисті міросфери, які склалися з карбополу 934 Р або ГПМЦ, характеризувалися практично однаковими профілями вивільнення діючої речовини протягом 12 год [19].

Широко використовуваними як мукоадгезивні системи доставки ЛЗ є камеді і рослинні клеї. Підвищена увага до природних полімерів зумовлена їх

доступністю, біорозпаданню, біосумісності, не токсичністю [20]. Так, при використанні камеді бібхітакі (*Terminalia bellerica*) для утворення матриці гідрофільного полімеру було розроблено мукоадгезивні таблетки з контрольованим вивільненням левамізолу гідрохлориду протягом 12 год. Таблетки, що містили невелику кількість камеді, швидко розчинялися, але збільшення концентрації даного полісахариду забезпечувало вивільнення ЛР з таблетки протягом 12 год. Оптимальний профіль вивільнення та значні мукоадгезивні властивості отримано для складу, що містить 45,0 % камеді бібхітакі [21].

Для досягнення мукоадгезивних властивостей таблеток амоксициліну були використані поліетиленоксид (Polyox®), гідроксипропілцелюлоза (Klucel HXF®) та ГПМЦ (Methocel K4M®). Отримані результати показали, що препарат знаходився в шлунку протягом 1 год після прийому їжі, яка не перешкождала утриманню препарату в шлунку, що було підтверджено рентгенівськими знімками, зробленими через 3 год. Через 8 годин відмічено рух зменшеної в розмірі таблетки зі шлунка в тонкий кишківник, що свідчило про її ерозію [22].

Для розробки біоадгезивних матричних таблеток лозартану калію використали різні біоадгезивні полімери (натрію КМЦ, метилцелюлозу (МЦ), ГПМЦ). У результаті проведеного дослідження встановлено, що натрію КМЦ проявляє лише мукоадгезивні властивості, ГПМЦ проявляє меншу мукоадгезивну властивість, але забезпечує стійке вивільнення. Збільшення вмісту МЦ у таблетці зменшує швидкість вивільнення діючої речовини з ЛФ та покращує її мукоадгезивні властивості [23].

Перспективними для розробки є також специфічні гастроадгезивні наночастинки, які утримуються в шлунку шляхом прилипання до шару слизової оболонки. Основними перевагами наносуспензій є їх збільшення насичення і швидкості розчинення, хороші адгезійні властивості до слизових оболонок. Наночастинки можуть покращити контрольовану доставку

ЛЗ за рахунок безперервного вивільнення ЛР протягом тривалого періоду часу.

Запропоновано наносуспензію бупарвакону, шляхом гомогенізації під високим тиском, для використання в експериментальних дослідженнях при наявності шлунково-кишкового паразита *Cryptosporidium parvum*. Для додаткового збільшення часу адгезії наносуспензії до культури *C. parvum* при її розробці використовували гідрогелі, виготовлені з мукоадгезивних полімерів (різних типів карбополу і хітозану) [24].

Розроблено матричні таблетки каптоприлу з використанням гуарової та ксантанової камеді, ГПМЦ K4M і K15M в різних співвідношеннях. Таблетки, що містили гуарову та ксантанову камеді, швидше піддавалися ерозії і повністю розчинялися протягом 5–7 год. Тоді як таблетки з ГПМЦ залишалися непошкодженими і забезпечували повільне вивільнення діючої речовини протягом 11–12 год. Також було встановлено, що найкращу біоадгезивну стійкість і найбільший відсоток вивільнення *in vitro* після 12 год мав склад, що містив ГПМЦ K15M і ксантанову камедь (1:1) [25].

З метою зменшення частоти дозування неостигміну броміду при лікуванні міастенії дослідниками були розроблені мукоадгезивні мікросфери шляхом емульгування – внутрішнього гелеутворення. Мікросфери містили аморфну ЛР, дисперговану в полімерну матрицю, механізм вивільнення якої залежав від процесу набухання та послаблення полімерних ланцюгів [26].

Розроблено мукоадгезивні таблетки симвастатину з використанням природних гідрофільних біоадгезивних полімерів (ксантанової та гуарової камедей, хітозану). Найвищий ступінь вивільнення мали таблетки, до складу яких входила гуарова камедь, яка також забезпечила пролонговане вивільнення діючої речовини протягом 12 год [27].

Висновок. Проведено аналіз літературних джерел щодо розробки, дослідження та використання гастроадгезивних систем доставки лікарських речовин, наведено результати експериментальних досліджень.

Список літератури

1. Streubel A. Gastroretentive drug delivery system. Expert Opinion / A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier // Drug Deliv. – 2006. – № 3(2). – P. 217–233.
2. Bernkop-Schnurch A. Synthesis and characteristics of mucoadhesive thiolated polymers / A. Bernkop-Schnurch, S. Steininger // Int. J. Pharm. – 2009. – № 194. – P. 239–247.
3. Chein Y. Novel drug delivery systems / Y. Chein // Marcel Dekker Inc. – 1992. – № 29. – P. 197.
4. Chowdary KPR. Mucoadhesive drug delivery system: Review of current status / KPR Chowdary, L. Srinivas // Indian Drugs. – 2000. – № 37. – P. 400–406.
5. Manju Shri. Comparative study of the effect of different polymers on the formulation of mucoadhesive drug delivery system of repaglinide / Shri Manju, Monika Sachdeva, Meenakshi Bajpai // International Journal of Pharmacy & Therapeutics. – 2010. – № 1(2). – P. 98–105.
6. Novel Mucoadhesive Polymers –A Review / Mythri .G, K. Kavitha, M. Rupesh Kumar [et al.] // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – № 01(08). – P. 37–42.
7. Polymers in Mucoadhesive Drug Delivery System: A Brief Note. / S. Roy, K. Pal, A. Anis [et al.] // Designed monomers and polymers. – 2009. – № 12. – P. 483–495.
8. Hogerstrom H. Low-frequency dielectric spectroscopy as a tool for studying the compatibility between pharmaceutical gels and mucus tissue / H. Hogerstrom, K. Edsman, M. Strwmme // J. Pharm. Sci. – 2003. – № 92. – P. 1869–1881.
9. Polymers in mucoadhesive drug delivery system – A Review / A. A. Harsulkar, S. A. Sreenivas, R. J. Mandade

- [et al.] // International Journal of drug formulation and research. – 2011. – № 2(3). – P. 61–67.
10. Mucoadhesive polymers: means of improving drug delivery / S. B. Patil, S. R. Murthy, H. S. Mahajan [et al.] // Pharma Times. – 2006. – № 38. – P. 25–28.
11. Pritchard WH. Aspects of adhesion 6. In: Alder D, ed. 3rd edn. London: London University Press, 1970. – P. 11–23.
12. Jasti B. Recent advances in mucoadhesive drug delivery systems / B. Jasti, X. Li, G. Cleary // Business briefing: Pharmtech. – 2003. – P. 194–197.
13. Formulation and in vitro and in vivo characterization of acyclovir loaded mucoadhesive microspheres / S. Yadav, S. Jain, S. Prajapati [et al.] // Journal of Pharmaceutical Science and Technology. – 2011. – Vol. 3(1). – P. 441–447.
14. Ponchel G. Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract / G. Ponchel, J. Irache // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1998. – №34(2-3). – P.191–219.
15. Ayesha Farooqui. Formulation and evaluation of gastroretentive bilayer mucoadhesive tablets of verapamil hydrochloride / Ayesha Farooqui, Dr. Syed Abdul Azeed Basha, Asra Parveen // International Journal of Pharmacy & Technology. – 2014. – № 6(2). – P. 6681–6698.
16. Birajdar Shivprasad M. Development and evaluation of floating-mucoadhesive dipyridamole tablet / M. Birajdar Shivprasad, D. Darveshwar Jagdeep // AJPRHC. – 2012. – № 4(3). – P. 78–89.
17. Michael A. Odeniyi. Release and mucoadhesion properties of diclofenac matrix tablets from natural and synthetic polymer blends / Michael A. Odeniyi, Nasir H. Khan, Kok K. Peh // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2015. – № 3(72). – P. 559–567.
18. Formulation and evaluation of rabeprazole sodium mucoadhesive tablets for duodenal ulcer / S. Ramakrishna, V. Mihira, P. Manikanta [et al.] // International Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. – 2011. – № 1(6). – P. 1–7.
19. Abbas Zaheer. Design and in vitro evaluation of mucoadhesive floating hollow microspheres of nizatidine with gastroretentive properties / Zaheer Abbas, Ravikiran Kanabargi // Indian Journal of Novel Drug delivery. – 2013. – № 5(4). – P. 198–207.
20. Gums and mucilages: versatile excipients for pharmaceutical formulations / K Jani Girish, P Shah Dhiren, D Prajapati Vipul [et al.] // Asian Jour. of Phi. Sci. – 2009. – № 4. – P. 309–323.
21. Formulation and evaluation of mucoadhesive gastro retentive tablet of levamisole by using purified polysaccharide isolated from *Terminalia bellerica* gum / Das Biswajit, Dash Suvakanta, Choudhury Ramesh Chandra [et al.] // Journal of Drug Delivery & Therapeutics. – 2014. – № 4(4). – P. 24–33.
22. Jignyasha A. Raval. Design and development of a swellable and mucoadhesive gastroretentive tablets of amoxicillin / Jignyasha A. Raval, Madhabhai M. Patel // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2011. – № 6(3-4). – P. 141–150.
23. Fabrication and evaluation of sustained release mucoadhesive losartan potassium matrix tablets / Emdadul Hasan Mukul, Sayed Koushik Ahmed, Mariyum Akter [et al.] // Bangladesh Pharmaceutical Journal. – 2013. – № 16(2). – P. 153–157.
24. Muller. Buparvaquone mucoadhesive nanosuspension: preparation, optimisation and long-term stability / Muller, R.H. // International Journal of Pharmaceutics. – 2002. – № 237. – P. 151–161.
25. Development and characterization of controlled release mucoadhesive tablets of captopril to increase the residence time in the gastrointestinal tract / Hitesh P. Dalvadi, Jayavdan K. Patel, Ganesh C. Rajput [et al.] // Latin American Journal of Pharmacy. – 2011. – № 30(2). – P. 266–272.
26. Saravana Kumar K. Formulation of neostigmine bromide-loaded mucoadhesive microspheres by emulsification-internal gelation technique and evaluation of their gastro-retentive capabilities / Saravana Kumar K., Jayachandra Reddy P., Chandra Sekhar K. // J. Pharm. Sci. & Res. – 2011. – № 3(11). – P. 1544–1551.
27. Krishnarajan D. Gastroretentive drug delivery system of a lipid lowering agent / D. Krishnarajan, N. Senthil Kumar, Yadav Rajesh // International Current Pharmaceutical Journal. – 2013. – № 2(9). – P. 152–155.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

И. В. Козак¹, М. Б. Демчук², Т. А. Грошовый²

ООО «Тернофарм»¹

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»²

Резюме: проведен обзор литературных источников по разработке, исследованиях и применении мукоадгезивных систем доставки лекарственных средств, а именно гастроадгезивных систем, биоадгезивных матричных систем, специфических гастроадгезивных наночастиц, наносупензий и мукоадгезивных плавающих полых микросфер.

Ключевые слова: слизистая оболочка, мукоадгезия, мукоадгезивные полимеры, таблетки.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

I. V. Kozak, M. B. Demchuk², T. A. Hroshovi²

LLC "Ternopharm"¹

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University²

Summary: the review of literature on the development, research and appliance of mucoadhesive delivery systems of medicines, such as: gastroadhesive, bio-adhesive matrix systems, particular gastroadhesive nanoparticles, nanosuspensions and mucoadhesive floating hollow microspheres was conducted.

Key words: mucous membrane, mucoadhesion, mucoadhesive polymers, tablets.

Отримано 25.04.2016