

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
 УДК 615.453.6.014/07
 DOI 10.11603/2312-0967.2016.3.6820

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© О. О. Покотило, Т. А. Грошовий

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

Резюме: узагальнено дані вітчизняних і закордонних літературних джерел щодо характеристики, переваг застосування, класифікації та технологічних аспектів розробки колонотерапевтичних систем із контрольованим вивільненням і специфічним всмоктуванням діючої речовини.

Ключові слова: терапевтичні системи, колонотаблетки, пелети, пероральні рН-ініційовані системи, часозалежні пероральні системи доставки.

Повідомлення 23. Характеристика розробки, дослідження та використання нових терапевтичних таргет-систем із регульованим вивільненням для колонотерапії.

Значення фармацевтичної технології ліків у розвитку охорони здоров'я є надзвичайно великим. Останні десятиліття науковців зацікавив новий напрям у розробці лікарських препаратів (ЛП) з адресною доставкою (англ. drug delivery) активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) в товстий кишечник. Такі препарати, на відміну від традиційних, мають ряд таких позитивних характеристик, як пролонгована дія, контрольоване вивільнення активних речовин, цільове транспортування до органамішені, зменшення проявів побічних дій [1, 2].

На сьогодні для вирішення задачі доставки ліків (АФІ) у товстий кишечник розроблено ряд колонотерапевтичних систем (КТС) [3-14]. Товстий кишечник, у свою чергу, може виступати як мішень місцевої дії та/або місцем системної абсорбції лікарських засобів (ЛЗ) [15]. Перевагою є те, що АФІ можуть селективно всмоктуватись в товстому кишечнику. Запрограмована доставка ЛЗ до місця їх терапевтичної дії при лікуванні різних запальних захворювань кишечника (ЗЗК) підвищує їх ефективність і одночасно зменшує (нівелює) неприємні або небезпечні побічні ефекти системної абсорбції [16,17].

Істотними перевагами пероральних КТС є більша прихильність пацієнта до прийому ЛП per os (замість парентерального або ректального), зменшення числа прийому ліків на добу (тиждень), що робить «процес» лікування пацієнта більш зручним і комфортним, зниження флуктуацій концентрації препарату в крові і довготривале підтримування їх в заданих межах, локалізація місця вивільнення АФІ (всмоктування) і зменшення ризику прояву побічних дій [18–20].

Ґрунтуючись на літературних даних [1,21], пероральні ТС доставки ЛП в товстий кишечник можна класифікувати наступним чином:

- часозалежні КТС;
- рН-ініційовані КТС;
- бактеріально-ензимно-залежні КТС (проліки, що активуються в ободовій кишці, азо проліки, амінокислотні проліки, полімерні проліки);
- покриті і матричні системи;
- КТС контрольовані осмотичним тиском товстої кишки (ТС Орос, насос Осмет).

Проаналізувавши данні ряду літературних джерел [1,3,15-20], допоміжні речовини, які використовуються при виробництві кожної з груп пероральних КТС, можна розподілити наступним чином (табл. 1).

Таблиця 1. Матеріали, що використовуються у виробництві КТС

Класифікаційна група КТС	Приклади допоміжних речовин
Проліки	Кон'югати з азо зв'язками, глікозидів, глюкуронідів, циклодекстринів, декстранів тощо
рН-чутливі полімери	Eudragit L-100, Eudragit S-100, полівінілацетат фталат, гідроксипропілметилцелюлоза фталат, гідроксипропілетилцелюлоза фталат, целюлоза ацетат фталат, целюлоза ацетат тріметат тощо
Часозалежні системи	Гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза тощо
Полімери, що руйнуються під дією мікробів	Хітозан, пектин, декстрин, інулін, гуарова камедь, амілоза, альгінати, циклодекстрин тощо

Існує ряд факторів, що забезпечують стабільність і ефективність доставки АФІ при проходженні пероральної КТС крізь різні відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і в подальшому впливають на технологічні аспекти її розробки: фізіологічний стан, рН середовища різних відділів ШКТ та їх секреторна діяльність, осмотичний тиск, наповнення і час проходження їжі через різні відділи травного тракту та інші чинники [17,21].

Відомо, що показники рН мають значні коливання в різних відділах ШКТ. Так, в ротовій порожнині рН становить 6,8-7,8 залежно від того, з яких слинних залоз екскретована слина. Кислотність слини з навколоушних залоз дорівнює 5,81 рН; підщелепових – 6,39 рН. Лікарські речовини легко абсорбуються в тонкому епітеліальному шарі слизової оболонки ротової порожнини, яка добре васкуляризована. Однак термін їх перебування у ротовій порожнині дуже обмежений [18,19].

Кислотність в просвіті шлунка становить 1,3-2,0 рН. Кисле середовище шлунка сприяє всмоктуванню слабких кислот, які, як правило, розчинені в ліпідах і знаходяться в неіонізованій формі. Ефективність вивільнення АФІ визначається швидкістю спорожнення шлунка і помітно зменшується з прийомом їжі, особливо жирної. Деякі речовини (пеніциліни, еритроміцин та ін.) руйнуються в кислому середовищі шлунка [20,21].

При розробці терапевтичних таргет-систем із регульованим вивільненням АФІ в товстому кишечнику, слід враховувати фізіолого-біохімічні процеси в тонкому кишечнику, а особливо в його початковому відділі – дванадцятипалій кишці. Так, в останній відбувається різка зміна рН хімусу з 2,0 до 5,6-7,9 через нейтралізацію хлористоводневої кислоти панкреатичним соком (рН 7,5-9,0) і жовчю (рН 6,5-8,2). Також необхідно врахувати велику активність і кількість ферментів, що виділяється з підшлункової залози і слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Наступні відділи тонкого кишечника є більш стабільними до рН ($\approx 7,5$) і фізіологічні процеси в цьому відділі направлені на всмоктування речовин, що розчепилися у вищих відділах ШКТ [2, 16, 22].

Встановлено, що найбільш інтенсивно ЛЗ всмоктуються в тонкому кишечнику. Цьому сприяє велика поверхня всмоктування, тривале знаходження вмісту, секреторна активність та різні значення рН. Змінюється всмоктування слабких лугів, речовин, які транспортуються крізь клітинні мембрани шляхом полегшеної дифузії (вітамін B_{12}), повільно розчинних (гризеофульвін) або тих, що мають електричний заряд, що перешкоджає їх проникненню крізь мембрану (антибіотики). Деякі лікарські речовини інактивуються кишковою флорою (серцеві глікозиди) [1, 20, 22].

У товстому кишечнику рН ще більш зростає в лужну сторону і досягає 8,0–8,5 за рахунок соку слизової

товстої кишки (рН 8,0-9,0). Значно знижується всмоктування лікарських речовин у товстому кишечнику. Зазвичай абсорбція речовин у шлунку і кишечнику пропорційна ступеню їх ліофільності [2,16,17].

Таким чином, при розробці пероральних таргет-систем з регульованим вивільненням АФІ в товстому кишечнику необхідно враховувати всі вищеперераховані чинники для максимального якісного і кількісного збереження діючої речовини в просвіті заданого місця терапевтичної дії.

Досліджено склад композицій КТС з парацетамолом у формі матричних таблеток із використанням полісахаридів (амілоза, пектин, хітозан, інулін, циклодекстрин, гуарова камедь, камедь ріжкового дерева, хондроїтин сульфат) як полімерного носія [5]. Матричні таблетки виготовляли методом вологої грануляції із використанням зв'язуючих систем (вода, МКЦ, 10 % розчин етилцелюлози, 5 % розчин крохмалю, 10 % розчин натрію КМЦ, 70 % розчин цукрози) і допоміжних речовин (тальк, магнію стеарат). Встановлено, що оптимально ефективно вивільнення парацетамолу в ободовій кишці (95–98 %) відбувається за умови використання декстрину як носія в матричних таблетках і етилцелюлози як зв'язувальної системи [5, 9].

Такі ж дослідження проводились при розробці матричних таблеток з ацеклофенаком, використовуючи як носій декстрин і як зв'язувальну речовину, – етилцелюлозу [9]. Встановлено, що саме при такому складі вивільнення АФІ відбувається найповніше (96–97 %) в ободовій кишці.

Розроблено склад для регульованого (контрольованого, уповільненого) вивільнення преднізолону метасульфобензоату в товстій (ободовій) кишці з метою профілактики або лікування ЗЗК з низьким системним впливом [23]. Запропонована КТС містить преднізолону метасульфобензоат з покриттям із склоподібної (пшеничної або кукурузної) амілози : етилцелюлози : дибутіл-себакату (пластифікатор) у співвідношенні від 1 : 3 : 5 до 1 : 4 : 5. Як наповнювач обирали манітол або лактозу у співвідношенні до АФІ (від 1 : 5 до 1 : 2), з огляду на оптимальність середнього розміру часток та їх об'ємної щільності. Саме таке «ядро», що містить АФІ, наповнювач і мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) (1:1,2), забезпечує оптимальну екструзію і сферонізацію. Пріоритетною була розробка таких лікарських форм, як пелети (від 0,5 до 1,5 мм в діаметрі), таблетки, міні-таби і капсули з товщиною покриття, масова частка якого складала від 15 до 25 % від загальної маси ЛП.

Пелети з преднізолону метабісульфобензоату натрію 47 %, МКЦ 40 % і манітолу (лактози) 13 % отримували в процесі екструзії крізь матрицю (сітку) з подальшою сферонізацією. На отримане «ядро» наносили покриття з властивостями уповільненого вивільнення, наступним формуванням готових пелетів із покриттям у тверду желатинову капсулу [23].

Фармакокінетичні дослідження проводили за допомогою гама-сцинтиграфії шляхом цілодобового спостереження просування ЛФ протягом 5 діб з наступним визначенням максимальної концентрації (C_{max}) та площі під кривою (AUC) препарату через певні проміжки часу. На основі проведених досліджень було встановлено, що розроблені пелети в капсулі проявляють максимальну біодоступність в ілеоцекальному з'єднанні (ІЦЗ) і в проксимальних відділах товстої кишки [22, 23].

Було досліджено, що запропонована КТС проявляє максимум своєї біодоступності в ободовій кишці за умови збільшення товщини покриття пелет і частки амілози в покритті. Також встановлено, що наявність їжі в ШКТ збільшувало час проходження КТС по ШКТ, проте не впливало на момент початкової деструкції капсули в шлунку. Вивільнення АФІ розпочиналось в ІЦЗ або висхідній ободовій кишці незалежно від часу, необхідного для досягнення цих відділів товстого кишечника, і незалежно від вживання їжі. Досліджено, що в усіх експериментах 90 % АФІ було вивільнено із пелет і було доступно для місцевої дії в товстому кишечнику [23].

В останні роки також проводиться вивчення інших систем доставки АФІ, наприклад, багатокомпонентних систем, що поєднують рН-чутливі властивості і специфічну біодеградабельність для метронідазолу в товстий кишечник [15]. В такій системі мікросфери

[12] як біодеградуючого носія при розробці колон-таргетної системи доставки. Були виготовлені матричні таблетки з ібупрофеном методом вологої грануляції з масовою часткою досліджуваного полісахариду (30–70 %). Результати досліджень *in vitro* показали, що тільки 7,24 % АФІ вивільнилось у верхніх відділах ШКТ і 81,17 % – в товстому кишечнику [12].

Іноземними вченими було вивчено можливість використання натуральної абрикосової камеді як модифікатора вивільнення для створення пероральних матричних таблеток з метою вибіркової доставки трамадолу гідрохлориду в товсту кишку [4]. Дану лікарську форму отримували шляхом вологої грануляції з подальшим пресуванням гранул у таблетки (з використанням тальку і магнію стеарату) і нанесенням пресованого покриття 200 мг Eudragit S для запобігання передчасному вивільненню АФІ в шлунку. Результати рентгенографічних, фармакокінетичних і *in vivo* досліджень підтвердили, що розроблену матричну систему з трамадолу гідрохлоридом можна призначати пацієнтам для терапії нічних больових симптомів при хронічному ревматоїдному артриті [24–26].

Вивчено можливість використання різного виду полісахаридів [1–3, 5, 15–21] у створенні нових лікарських форм (ЛФ) для ефективної і регульованої доставки АФІ в товстий кишечник. Систематизовані дані наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Номенклатура полісахаридів і відповідних ЛФ для цільової доставки АФІ

Полісахарид	АФІ	ЛФ
Хітозан	Натрію диклофенак	Кишковорозчинні мікросфери
	Інсулін	Кишковорозчинні капсули
Пектин (кальцієва сіль)	Індометацин	Матричні таблетки
Гуарова камедь	Дексаметазон	Матричні таблетки
Хондроїтин сульфат	Індометацин	Матричні таблетки
Альгірати (кальцієва сіль)	5- АСК	Набухаючі мікрогранули з подвійним покриттям
Декстранові естери жирних кислот	Теофілін	Плівки
Пектини	Парацетамол	Матричні таблетки
Пектини	Ропівакаїн	Матричні таблетки
Крохмаль	Радіоактивний ізотопний індикатор	Кишковорозчинні капсули

хітозана були отримані із емульсії рідкого парафіну як зовнішньої фази та розчину хітозану в етановій кислоті як дисперсної фази. Хітозанові мікросфери мікроінкапсулюють всередину мікросфер із Eudragit (Pharma Polymers), утворюючи таким чином мультирезервуарну рН-чутливу систему. Дослідження показали, що АФІ вивільнялось в товстому кишечнику, це свідчить про те, що хітозановий матрикс руйнується саме під впливом ферментів кишечника [15].

Також були проведені дослідження щодо можливості використання полісахаридів насіння тамаринду

Висновки. Розглянуто основні характеристики, класифікацію і підходи до розробки колонотерапевтичних таргет-систем із контрольованим вивільненням АФІ. Наведено приклади отримання пероральних КТС, що здатні тривалий час перебувати в просвіті товстого кишечника. Ґрунтуючись на проведеному аналізі літературних джерел, необхідно зазначити, що тема розробки таргет-терапевтичних систем із регульованим вивільненням АФІ залишається актуальною для подальшого вивчення і всебічного дослідження.

Список літератури

1. Colon Targeted Drug Delivery Systems: A Review / Kollam Prasad, A. V. Badarinath, P. Anilkumar [et al.] // *Journal of global trends in pharmaceutical sciences*. – 2011. – Vol.2, Issue 4. – P.459–475.
2. Review article colon targeted drug delivery system / P. Ratnaparkhi Mukesh, U. Somvanshi Fattesingh, Pawar Sham [et al.] // *International Journal of Pharma Research & Review*. – 2013. – № 2(8). P. 33–42.
3. Ravi Patel. A promising approaches of colon targeted drug delivery system / Ravi Patel // *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*. – 2014. – Vol. 3(2). – P. 158–170.
4. Colon targeted drug delivery system: a review system / Asha Patel, Nilam Bhatt, K.R.Patel [et al.] // *Journal of pharmaceutical science and biological research*. – 2011. – Vol. 1, Issue 1. – P. 153–169.
5. Rajyalakshmi K. Colon specific drug delivery of Tramadol using almond gum in vitro and in vivo evaluation / K. Rajyalakshmi, Y. Indira Muzib // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 14–29.
6. Panchal Ms. Lata. Development of sustained release matrix tablet of Tramadol hydrochloride using natural gums / Ms. Lata Panchal, Pragna Shelat, Maitreyi Zaveri // *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. – 2012. – Vol. 4, Suppl. 4. – P. 97–109.
7. Formulation and development of colon specific drug delivery using dextrin / Priyanka S. Chaudhari, K.S. Slunkhe, P. P. Amrutkar [et al.] // *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. – 2012. – Vol. 3, Issue 1. – P. 269–276
8. Development of colon specific drug delivery of aceclofenac by using effective binder system of ethyl cellulose / Raosaheb S. Shendge, Fatima J. Sayyad, Kishor S. Salunkh [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Bio Sciences*. – 2010. – Vol.1, Issue. 3. – P. 1–5.
9. Lakshmi prasanna J. Influence of diluents on Diclofenac sodium release from Gum kondagogu based matrix tablets / J. Lakshmi prasanna, B. Deepthi, N. Rama Rao // *International journal of Pharma research and review*. – 2012 – № 1(4). – P. 12–20.
10. Subba Rao. Formulation and evaluation of Diltiazem HCl colon targeted tablets / G. Subba Rao, TEGK Murthy // *IJRPC*. – 2013. – № 3(4). – P. 819–827.
11. Mallikarjuna Gouda. Design and evaluation studies on colon specific Ciprofloxacin matrix tablets for inflammatory bowel disease treatment / M. Mallikarjuna Gouda, Somashekar Shyale, Putta Rajesh Kumar // *Der. Pharmacia Lettre*. – 2011. № 3(2). – P. 383–395.
12. Effect of Ibuprofen-beta-Cyclodextrin prodrug on Colon Targeted Drug Delivery System / Shahul Hussain Shaik, Shry Harsha, D. Yashwanth [et al.] // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2013. – Vol.1(1). P. 13–20.
13. Prasanth V. V. Colon Specific Drug Delivery Systems: A Review on Various Pharmaceutical Approaches / V. V. Rasanth, R. Jayaprakash, Sam T. Mathew // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2012. – № 02 (01). – P. 163–169.
14. Colon Specific Drug Delivery Systems: A Review of Pharmaceutical approaches with current trends / Cherucury Sowmya, Chappidi Suryaprakash Reddy, Neelaboina Vishnu Priya [et al.] // *International Research Journal of Pharmacy*. – 2012. – № 3 (7). – P. 45–55.
15. Asija Rajesh. Oral colon targeted drug delivery system: a review of current and novel perspectives / Asija Rajesh, Chaudhari Bharat, Asija Sangeeta // *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*. – 2012. – Vol. 1 (5). – P. 6–12.
16. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches / Anil K. Philip, Betty Philip [et al.] // *OMJ*. – 2010. – № 25. – P. 70–78.
17. Nishant Singh. Colon targeted drug delivery systems – a potential approach / Nishant Singh, R. C. Khanna // *The Pharma Innovation*. – 2012. – Vol. 1, №. 1. – P. 40–47.
18. A review article on colonic targeted drug delivery system / Vinay K. Gupta, G. Gnanarajan¹, Preeti Kothiyal [et al.] // *The Pharma Innovation*. – 2012. – Vol. 1, № 7. – P. 47–55.
19. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems / S. Dash, P. N. Murthy, L. Nath, Chowdhury // *Acta. Pol. Pharm.* – 2010. – № 67. – P. 217–223.
20. Amish Ashvinkumar Dangi. Formulation and evaluation of colon targeted drug delivery system of Levetiracetam using pectin as polymeric carrier / Amish Ashvinkumar Dangi, L. Ganure Ashok, Jain Divya // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2013. – Vol. 3 (01). – P. 78–87.
21. Mishra M. U. Evaluation of tamarind seed polysaccharide as a biodegradable carrier for colon specific drug delivery / M. U. Mishra, J. N. Khandare // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Scien.* – 2011. – Vol 3, Issue 1. – P. 139–142.
22. Valluru Ravi. Investigation of almond gum as a carrier to develop sustained release floating tablets of Diltiazem hydrochloride / Valluru Ravi, Pramod Kumarand Siddaramaiah // *Thai J. Pharm. Sci.* – 2012. – № 36. –P. 155–164.
23. Режим доступу: <http://www.findpatent.ru/patent/232/2327446.html>
24. Poonam Kushwaha. Design and fabrication of Tramadol HCl loaded multiparticulate colon targeted drug delivery system / Poonam Kushwaha, Sheeba Fareed, Sanju Nanda [et al.] // *Chem. Pharm. Res.* – 2011. – № 3(5). – P. 584–595.
25. Dabhi C. Predictable pulsatile release of tramadol hydrochloride for chronotherapeutics of arthritis / C. Dabhi, S. Randale, V. Belgamwar // *Drug Deliv.* – 2010. – № 17(5). – P. 273–281.
26. Kotadiya R. M. In vitro In vivo evaluation of Okragum: guar gum compression coated Diclofenac sodium tablets for colonic delivery: a factorial approach / R. M. Kotadiya, V. A. Patel // *Int. journal of Pharm. Biological Archives*. – 2012. – № 3(1). – P. 228–236.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е. А. Покотило, Т. А. Грошовый

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

Резюме: обобщены литературные данные отечественных и зарубежных источников о характеристике, преимуществах использования, классификации и технологических аспектах создания колонотерапевтических систем с контролируемым высвобождением и специфическим всасыванием действующего вещества.

Ключевые слова: терапевтические системы, колонотаблетки, пелеты, пероральные pH-инициированные системы, времязависимые пероральные системы доставки.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

O. O. Pokotylo, T. A. Hroshovy

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Summary: it has been generalized the published information of domestic and foreign sources about the characteristics, benefits of using, classification and technological aspects of development therapeutic colon target delivery systems.

Key words: therapeutic system, colon tablets, pellets, oral pH-initiated system, time-dependent oral delivery system.

Отримано 25.07.2016