

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Д. І. Дмитрієвським
УДК 615.453.6.014/07
DOI 10.11603/2312-0967.2016.3.6822

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

© М. Б. Демчук, М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Т. А. Грошовий

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

Резюме: проведено огляд літературних джерел щодо розробки та дослідження осмотичних систем вивільнення та доставки лікарських речовин.

Ключові слова: осмотичні системи, осмотичні речовини, напівпроникна мембрана, лікарські речовини.

Повідомлення 24. Осмотичні системи вивільнення та доставки лікарських речовин: розробка, характеристика та їх класифікація.

Розробка нових лікарських засобів (ЛЗ) є пріоритетним напрямком сучасної фармацевтичної технології у всьому світі. Перспективними, з погляду терапевтичної дії, є ЛЗ з модифікованим вивільненням, що характеризуються змінами механізму та виду вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з лікарської форми (ЛФ), шляху введення препарату. Основними методами модифікації вивільнення та доставки АФІ з ЛФ є фізичні, хімічні та технологічні. Фізичний метод передбачає використання речовин, які змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію АФІ, застосування певних фізичних явищ і чинників, зокрема, осмосу, дифузії, ультразвуку тощо. Утворення комплексів, солей, заміна або додавання певних аналітико-функціональних груп у молекулах АФІ, кон'югація з речовиною-носієм належать до хімічних методів модифікації вивільнення АФІ. Технологічний спосіб впливу на кінетику вивільнення полягає у виробництві нанорозмірних готових ЛФ [1].

ЛЗ із контрольованим вивільненням АФІ не поступаються за терапевтичною ефективністю традиційним засобам та мають ряд переваг, зокрема, є більш ефективними при лікуванні хронічних захворювань, характеризуються підвищеною біодоступністю та забезпечують можливість встановлення відповідної концентрації активної речовини в плазмі крові та керування режимом доставки АФІ, внаслідок чого зменшується кількість прийомів ЛФ й знижується частота виникнення побічних реакцій [1–5].

ЛЗ з модифікованим вивільненням АФІ класифікуються за технологією, механізмом та кінетикою вивільнення, видом носія та терапевтичним ефектом. Відповідно до технологічного критерію поділу, ЛЗ з модифікованим вивільненням поділяються на 3 типи:

- монолітні (матриксні) системи;
- резервуарні (мембранні) системи;
- осмотичні (насосні) системи.

У монолітній системі лікарська речовина (ЛР) розміщена у матриці, яка може мати різні фізико-хімічні властивості, може набрякати і повільно розчинятися або ж зберігати свою геометричну форму та в незмінному вигляді виводиться з організму. Вивільнення АФІ з даної системи відбувається шляхом вимивання [1, 2].

Резервуарні системи містять ядро з АФІ, оточене оболонкою, яка відіграє роль резервуара. В основі механізму вивільнення ЛР з системи лежить дифузія через пори мембрани, що утворюються після її набрякання чи біодеградації [1, 2].

Осмотичні системи базуються на явищі осмотичного тиску як рушійної сили контрольованого вивільнення. Осмотичні системи регульованої доставки забезпечують надходження значної кількості АФІ, що не залежить від фізіологічних факторів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Ці системи можуть бути призначені як для системної, так і для цілеспрямованої доставки ЛР та застосовуватись не лише для забезпечення контрольованого вивільнення, але й для пульсуючого або відтермінованого вивільнення АФІ [3, 6–8].

Поряд з іншими системами контрольованого вивільнення та доставки ЛР осмотичні системи мають ряд переваг:

- забезпечують кінетику вивільнення нульового порядку;
- вивільнення ЛР не залежить від рН шлунка та гідродинамічного стану;
- при необхідності, доставка АФІ може бути пульсуючою або відтермінованою;
- осмотичні системи забезпечують високий ступінь кореляції результатів досліджень *in vitro* та *in vivo*;

- механізм вивільнення не залежить від характеристик ЛР;
- швидкість вивільнення АФІ з осмотичних систем є досить передбачуваною та може регулюватися шляхом коригування параметрів вивільнення;
- осмотичні системи характеризуються вищою швидкістю вивільнення порівняно із звичайними дифузійними системами контрольованого вивільнення та доставки АФІ [6, 8–10].
- Окрім переваг, осмотичні системи мають певні недоліки:
 - є дороговартісними засобами, головним чином, за рахунок спеціалізованого обладнання та недешевих інертних компонентів, які використовують у цій технології;
 - можливий швидкий розвиток толерантності чи поява реакцій гіперчутливості до ЛЗ;
 - існує певний ризик передозування за рахунок дефектів в оболонці готового ЛЗ;
 - для пероральних осмотичних систем вивільнення АФІ залежить від прийому їжі та стану ШКТ;
 - вивільнення АФІ залежить від багатьох чинників: розміру отвору, товщини та складу мембрани, стану поверхні мембрани [8–13].

Основними компонентами осмотичних систем доставки є АФІ, осмотичні речовини, полімерні речовини для формування напівпроникної мембрани, пластифікатори, пороутворюючі агенти та інші [8, 14, 15].

Не всі ЛР придатні для отримання на їх основі осмотичних систем доставки. Як правило, для створення осмотичних систем використовують АФІ з періодом напіврозпаду від 2 до 6 год, які необхідні для пролонгованого використання [8, 15]. Ідеальними речовинами-кандидатами для розробки осмотичних систем доставки є антигіпертензивні засоби – ніфедипін, верапаміл, метопролол, каптоприл, дилтіазему гідрохлорид, карведилол, валсартан; антидіабетичні засоби – гліпізид, глімепірид; нестероїдні протизапальні засоби – кеторолак, ібупрофен, натрію диклофенак, ацеклофен тощо [16].

Проте за рахунок корекції розчинності АФІ всередині ядра існує можливість отримання систем з ефективною моделлю вивільнення. Для модифікації розчинності АФІ використовують декілька методів, зокрема, використання набрякаючих полімерів (вінілацетат, поліетиленоксид (ПЕО)), поглинаючих речовин (кремнію діоксид колоїдний, натрію лаурилсульфат), шипучих сумішей (суміш лимонної кислоти та натрію бікарбонату), похідних циклодекстрину, різних наповнювачів (органічні кислоти, буферні системи) тощо [8, 10, 14].

Швидкість вивільнення АФІ з осмотичної системи прямо пропорційна величині осмотичного тиску, який створюють компоненти ядра. Якщо активна речовина не забезпечує достатній осмотичний тиск, тоді до системи додають спеціальні осмотичні речовини або їх комбінації [7, 10, 17, 18].

Осмотичні речовини – це сполуки, які використовуються для досягнення бажаного осмотичного тиску всередині системи [3, 6, 9].

Виділяють такі групи осмотичних речовин:

- водорозчинні солі неорганічних кислот: магнію сульфат, натрію хлорид, натрію сульфат, калію хлорид, натрію бікарбонат;
- водорозчинні солі органічних кислот, наприклад, натрію або калію ацетат, магнію сукцинат, натрію бензоат, натрію цитрат, натрію аскорбат;
- вуглеводи та їх похідні: арабіноза, ксилоза, сорбіт, маніт, декстроза, фруктоза, сахароза, глюкоза, а також їх комбінації лактоза-фруктоза, декстроза-фруктоза, маноза-фруктоза, сахароза-фруктоза, лактоза-сахароза, маніт-сахароза, маноза-лактоза, лактоза-декстроза, декстроза-сахароза, маніт-лактоза;
- водорозчинні амінокислоти: гліцин, лейцин, аланін, метіонін;
- органічні полімерні осмотичні речовини, зокрема, натрій гідроксиетилметилцелюлоза, метилцелюлоза (МЦ), ПЕО, полівінілпіролідон (ПВП) [7, 8, 11, 12, 18, 19].

Унікальною особливістю напівпроникної мембрани, яка використовується в осмотичних системах, є можливість забезпечувати рух води всередину системи, при цьому ефективно ізолюючи процес розчинення від зовнішнього середовища. Напівпроникна мембрана повинна відповідати певним критеріям:

- стійкість до зовнішнього та внутрішнього середовища системи;
- достатня жорстокість для збереження власної розмірної цілісності впродовж експлуатаційного періоду, не набрякати;
- відносна непроникність для вмісту системи;
- біологічна сумісність [14].

Для формування напівпроникної мембрани застосовують ацетатний агар, амілози триацетат, β -глюкан ацетат, поліацеталі, полігліколеву кислоту, триацетатцелюлозу, пропіонат целюлози, ацетат целюлози, бутират целюлози, етилцелюлозу [3, 8].

Більшість осмотичних систем містять, щонайменше, один отвір у мембрані для вивільнення ЛЗ. Типовий розмір отвору в мембранах осмотичних систем знаходиться в межах від 600 мкм до 1 мм. Отвори у мембрані утворюють механічним або лазерним свердлінням, модифікованими пуансонами або ж використовуючи пароутворювачі [10, 11, 15].

Гідрофільні та гідрофобні полімери також використовують для отримання ядер осмотичних таблеток. Вибір полімеру залежить від розчинності та вмісту ЛР, а також кількості ЛР, яка має бути вивільнена з системи. Легкорозчинні у воді речовини можуть бути включені у гідрофобні матриці, а помірно розчинні у воді речовини – у гідрофільні матриці. Використовують такі полімери, як гідроксиетилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), етилцелюлоза, воски [3, 13].

Також у склад осмотичних систем вводять речовини, які мають здатність притягувати воду із поверхні всередину ядра таблетки через сітку пор для збільшення площі поверхні. До цих речовин відносять кремнію діоксид колоїдний, титану діоксид, каолін, алюмінію оксид, ніацинамід, ПВП низькомолекулярний, бентоніт та інші [6, 18].

Ненабухаючі солюбілізуючі речовини поділені на три групи:

– речовини, що пригнічують утворення кристалів АФІ чи, в іншому випадку, діють шляхом комплексотворення ЛР (ПВП, поліетиленгліколь (ПЕГ), циклодекстрин);

– міцелотворювальні поверхнево активні речовини (ПАР), зокрема, твін 20, 60 і 80, поліоксетилен або поліетилен, що містять сурфактанти або інші довголанцюжкові аніонні сурфактанти);

– складні естери лимонної кислоти (наприклад, алкілові естери, зокрема, триетилцитрат), а також їх комбінації з ПАР.

ПАР особливо необхідні для утворення стінок системи, вони регулюють поверхневу енергію матеріалів для покращення змішування і зберігання їх цілісності під час вивільнення ЛР. З цією метою використовують рицинолеат, похідні поліоксетилену рицинової олії, гліцерил лаурати та інші [14, 17, 18].

При формуванні стінок осмотичної системи, розчин полімеру готують в інертних неорганічних та органічних розчинниках, які не чинять негативного впливу на ядро та інші матеріали. З цією метою використовують метиленхлорид, ацетон, метанол, етанол, ізопропіловий спирт, етилацетат, циклогексан, а також їх суміші.

Для покращення характеристик плівкового покриття у його склад вводять пластифікатори або розріджувачі з низькою молекулярною масою. При додаванні пластифікаторів може зростати проникність мембрани, внаслідок збільшення коефіцієнта дифузії води. Як пластифікатори використовують диалкілфталати, ПЕГ-600, ПЕГ-200, триацетин, дибутилсебацінат, етиленгліколю моно- та діацетат, триетилфосфат, диетилтарат [8, 15, 18–20, 21].

Пороутворювачі використовують у системах, розроблених для малорозчинних ЛР. Ці речовини зумовлюють утворення мікропористої мембрани шляхом вилуговування під час активації системи. Пороутворювачі можуть бути твердими або рідкими органічними чи неорганічними речовинами. Наприклад, солі лужних металів, солі лужноземельних металів, такі вуглеводи, як сахароза, глюкоза, фруктоза, маноза, а також триетилцитрат і триацетин. Мембранна проникність для ЛР збільшується при додаванні ГПМЦ або сахарози [18].

Факторами, що впливають на швидкість вивільнення ЛР з осмотичної системи є розчинність, осмотичний тиск, розмір отвіру та тип мембрани [7, 13, 21].

Осмотичні системи класифікуються на:

1. Імплантаційні осмотичні системи:

- осмотична система Rose та Nelson;
- система Higuchi Leeper;
- осмотична система Higuchi –Theeuwes;
- імплантаційні мініосмотичні системи.

2. Оральні осмотичні системи.

3. Спеціальні типи осмотичних систем [8, 13–18, 22–25].

Осмотична система Rose та Nelson.

У 1955 р. австралійські фізіологи Rose та Nelson розробили перший осмотичний насос, який складався з трьох камер. Одна камера містила ЛР з отвором, друга камера з еластичною мембраною, містила надлишок твердої солі і третя камера – воду. Напівпроникна мембрана відокремлювала сольову і водну камери, а жорстка еластична мембрана розділяла камеру з АФІ та сольову камеру. Різниця осмотичного тиску з двох сторін напівпроникної мембрани переміщує воду у сольову камеру. Об'єм сольової камери збільшується із надходженням води, що роздуває латексну мембрану, яка розділяє сольову камеру та камеру з АФІ, таким чином, ЛР з камери виходить через отвір [8, 10, 12, 23, 26, 27].

Осмотична система Higuchi Leeper.

Корпорацією Alza були запропоновані перші серії осмотичних систем без водної камери, де осмотична система активувалася після надходження води із навколишнього середовища. Численні різновиди осмотичного насосу Rose та Nelson, які були запропоновані Higuchi Leeper, використовують у ветеринарії для доставки антибіотиків чи гормонів росту. Насос складається з жорсткого корпусу і напівпроникної мембрани. Шар твердої воскової речовини з низькою температурою плавлення, наприклад, мікрокристалічний парафін, використовуються замість пружної мембрани, для розділення ЛР і осмотичної камери, яка містить магнію сульфат.

Модифікація осмотичних систем Higuchi Leeper пов'язана з формуванням пульсуючої доставки ліків. Пульсуюче вивільнення досягають за рахунок утворення критичного тиску, при якому отвір відкривається і вивільняє ЛР. Зниження тиску викликає закриття отвору і повторення циклу. Отвір має бути достатньо малий, щоб бути закритим, коли граничний рівень осмотичного тиску не досягнуто [8, 13–17, 28].

Осмотична система Higuchi – Theeuwes.

На початку 1970 р. розроблено інший, більш простий варіант осмотичного насосу. Вода для активації осмотичного тиску в системі надходить з навколишнього середовища. Напівпроникна мембрана діє як зовнішня оболонка системи. Ця мембрана досить міцна, щоб витримати тиск, який створюється всередині системи. Вивільнення ЛР відбувається через спеціальний отвір і залежить від часу розчинення солі, що міститься у сольовій камері та проникності зовнішньої мембрани. Сольова камера міститься під зовнішньою напівпроникною оболонкою і відділена від камери з ЛР мембраною з еластичного матеріалу [8, 10, 12, 29, 30].

Характеристика та випадки застосування імплантаційних мініосмотичних, оральних та спеціальних типів осмотичних систем будуть розглянуті в наступному повідомленні.

Список літератури

1. Сысуев Б. Б. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм их модификаций / Б. Б. Сысуев, И. В. Плетнева // Вестник ВолгГМУ – 2014. – Вып. 4 (52). – С. 7–12.
2. Леонова М. В. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств / М. В. Леонова, Ю. Б. Белоусов. – М. : Литтерра, 2011. – 656 с.
3. Controlled release drug delivery systems / D. Bhowmik, H. Gopinath, V. P. Kumar [et al.] // Journal “The Pharma Innovation”. – 2012. – Vol. 1, No. 10. – P. 24–32.
4. Ajay B. M. Controlled porosity osmotic pump tablet-an overview / B. M. Ajay, R. Prasad, R. J. Vijaya // Journal of pharmaceutical research and health care. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 114–126.
5. Verma R. K. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems / R. K. Verma, D. M. Krishna, S. Garg // Journal of Controlled Release. – 2002. – № 79. – P. 7–27.
6. Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs / B. P. Gupta, N. Thakur, N. P. Jain [et al.] // J. Pharm. Pharmaceut Sci. – 2010. – Vol. 13 (3). – P. 571–588.
7. Deepak Singla Osmotic pump drug delivery – a novel approach / Deepak Singla, Sl. Hari Kumar, Nirmala // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 661–670.
8. Farheen F. A Review on Osmotically Regulated Systems / F. Farheen, S. Bharadwaj // Pharma. Tutor. – 2014. – Vol. 2(5). – P. 51–64.
9. Advances in osmotic drug delivery system / Ch. Keshari Sahoo, S. Ram Mohan Rao, M. Sudhakar [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7 (7). – P. 252–273.
10. Ramakant G. An Overview on Osmotically Driven Systems / G. Ramakant, P. Sanjay // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. – 2015. – Vol. 31 (2). – P. 96–106.
11. Formulation aspects in development of controlled porosity osmotic pump tablet / H. Rajendra Mene, Nikhil R. Mene, D. R. Parakh [et al.] // Pharmaceutical and Biological Evaluations. – 2016. – Vol. 3. – P. 1–18.
12. Osmotic pump drug delivery system: a novel approach / K. Singh, M. K. Walia, Dr. G. Agarwal [et al.] // Journal of Drug Delivery & Therapeutics. – 2013. – Vol. 3 (5). – P. 156–162.
13. KhairnarAshwini B. An overview on osmotic drug delivery system / B. KhairnarAshwini, S. B. Gondkar, R. B. Saudagar // International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences. – 2015. – Vol. 4 (6). – P. 121–135.
14. Osmotic drug delivery systems: a review / D. D. Vishwakarma, M. R. Patel, K. R. Patel [et al.] // International Journal of Drug Formulation and Research. – 2001. – Vol. 2 (3). – P. 14–26.
15. A review on recent innovation in osmotically controlled drug delivery system / N. R. Gupta, A. Mishal, Yo. Bhosle [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. – 2014. – Vol. 2 (2). – P. 117–129.
16. Mathur M. A Review on Osmotic Pump Drug Delivery System / M. Mathur, R. Mishra // Int. J. Pharm. Sci. Res. – 2016. – Vol. 7 (2). – P. 453–471.
17. Ahuja N. Osmotic-Controlled Release Oral Delivery System: An Advanced Oral Delivery Form / N. Ahuja, V. Kumar, P. Rathee // The Pharma Innovation. – 2012. – Vol. 1. – №. 7. – P. 116–124.
18. A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation / Ch. Keshari Sahoo, N. Kanta Sahoo, S. Ram Mohan Rao [et al.] // Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University. – 2015. – Vol. 53 (2). – P. 195–205.
19. Prajapati H. M. A review on recent innovation in osmotically controlled drug delivery system / H. M. Prajapati, S. T. Prajapati, C. N. Patel // International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-science. – 2012. – Vol. 1 (3). – P. 158–194.
20. Overview of past and current osmotic drug delivery systems / M. S. Thorat, P. S. Anita, R. Virprasad [et al.] // Int J Pharm Chem Sci. – 2012. – Vol. 1(3). – P. 743–753.
21. Bhupinder S. Osmotically controlled oral drug delivery system / S. Bhupinder, A. Sharry, S. Ramanseep // Pharma Bizz. – 2007. – Vol. 2. – P. 22–28.
22. Udawant S. V. A review: osmotic drug delivery system / S. V. Udawant, S. B. Gondkar, R. B. Saudagar // World Journal of Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 4 (3). – P. 1787–1801.
23. Edavalath S. A Review on Controlled Porosity Osmotic Pump Tablets / S. Edavalath, B. Prakash Rao // International Journal for Pharmaceutical Research Scholars. – 2013. – Vol. 2 (4). – P. 1787–1801.
24. Implantable Drug Delivery System: A Review / A. J. Mohammad Zaki, S. K. Patil, D. T. Baviskar [et al.] // International Journal of PharmTech Research. – 2012. – Vol. 4. – №. 1. – P. 280–292.
25. A review on novel osmotically controlled drug delivery system / D. Sharma, D. Kumar, M. Singh [et al.] // Indian Journal of Pharmaceutics. – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 97–105.
26. Osmotic Pump: A Reliable Drug Delivery System / P. H. Nikam, J. A. Kareparamban, A. P. Jadhav [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2012. – Vol. 3 (3). – P. 478–493.
27. Review – Osmotic drug delivery system current scenario / R. S. Thakor, F. D. Majundar, J. K. Patel [et al.] // Journal of Pharmacy Research. – 2010. – № 3. – P. 771–775.
28. A review on osmotically regulated devices / G. Piyush, R. Pankaj, A. Dabeer [et al.] // International Journal of Pharmacy & Life Sciences. – 2010. – Vol. 1 (6). – P. 302–312.
29. A review on osmotically regulated devices / P. Bharat, M. Brajesh, Ya. Virendra [et al.] // The pharma innovation. – 2012. – Vol. 1 (4). P. 48–56.

30. Oral osmotically driven systems, 30 years of development and clinical use / M. Vincent, O. Joerg, L. Nicoletta [et al.] // Eur. J. PharmBiopharm. – 2009. – Vol. 73 (3). – P. 311–323.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЯ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. Б. Демчук, М. Б. Чубка, Л. В. Вронска, Т. А. Грошовый

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

Резюме: проведен обзор литературных источников по разработке и исследованию осмотических систем высвобождения и доставки лекарственных веществ.

Ключевые слова: осмотические системы, осмотические вещества, полупроницаемая мембрана, лекарственные вещества.

MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

M. B. Demchuk, M. B. Chubka, L. V. Vronska, T. A. Hroshovyi

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Summary: the review of literature on the development and research of osmotic drug delivery systems was conducted.

Key words: osmotic systems, osmotic agents, semi-permeable membrane, drugs.

Отримано 22.07.2016