

Д. Хойхман¹, Л. И. Громова², Й. Сэла¹

ГАСТРОРЕТЕНТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

¹ Компания Карма Фарм., Израиль;

² Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

Использование оральных лекарственных форм в большинстве случаев является предпочтительным путем медикаментозного лечения. Известно, что постоянная скорость высвобождения препарата способствует поддержанию терапевтического уровня и предотвращает колебания его концентрации в крови и тканях, связанные с приемом препарата пациентом. Гастроретентивные лекарственные формы пролонгированного действия способны облегчить лечебный процесс и повысить качество жизни пациента. Такие лекарственные формы (ЛФ) могут значительно повысить эффективность лечения препаратами, рассчитанными на длительный курс приема, в случаях хронических заболеваний, гормональной терапии, а также упростить лечебный процесс, сочетающий применение нескольких препаратов.

В процессе развития фармацевтической технологии было разработано множество технических решений для достижения гастроретентивного эффекта [1]. Тем не менее только малая их часть дошла до клинических испытаний, увенчавшихся успехом, и их применение все еще наталкивается на существенные препятствия и вызывает большие сомнения. Одна из основных трудностей в разработке препаратов контролируемого высвобождения заключается в низкой воспроизводимости и предсказуемости составов для достижения оптимального уровня концентрации препарата в плазме крови.

Гастроретентивные лекарственные формы (ГРЛФ)

Многие лекарственные вещества эффективно сорбируются только в верхней части желудочно-кишечного тракта, а именно, в желудке и проксимальной области тонкого кишечника, тогда как в ободочной кишке сорбция либо незначительна, либо невозможна [2]. Короткий период прохождения лекарственной формы из желудка в кишечник (обычно 1–2 ч) существенно ограничивает биологическую доступность препарата. Поскольку время пребывания препарата в области оптимальной сорбции значительно определяет его биологическую доступность, продление времени пребывания в верхней части желудочно-кишечного тракта является одной из важнейших задач [1].

Принципиальные функции желудка — это ожигение пищи (пищеварение) и подача ожигенной массы в кишечник со скоростью, соответствующей скорости процессов кишечника (дозирование). Принято считать, что желудок делится на два основных отдела, обособленных по функциональному назначению [3]. Проксимальный отдел желудка (fundus) и верхнее тело желудка представляют собой депо, модулирующее сокращения мускульных стенок и уплотнение его содер-

жимого. В противоположность этому дистальный отдел (antrum) совершает перистальтические фазовые сокращения, измельчающие твердые частицы. Твердые частицы пережеванной пищи измельчаются до размеров (2 мм), позволяющих прохождение в двенадцатиперстную кишку. Двигательная активность дистального отдела желудка характеризуется перистальтическими волнообразными движениями от средней части к двенадцатиперстной кишке. Источник шаговых электрических импульсов, вызывающих перистальтическое движение, локализован в мускульной стенке проксимального отдела желудка и модулирует электрический сигнал с частотой 3 импульса в минуту, распространяющийся концентрическими волнами. Растяжение стенки пищей, или вследствие другой причины, приводит к изменению мускульной деятельности, выражающемуся в сокращении, противодействующем растяжению. Перистальтическая волна вызывает сужение просвета полости дистального отдела на участке шириной 2 см. Твердая пища задерживается здесь для дальнейшего измельчения. Следующая моторная функция, определяемая как Migratory Motor Complex (ММС), предназначена для вывода неперевариваемых твердых остатков размерами, превышающими 5 мм, которые не могут быть выведены с перевариваемой массой. Миграционный комплекс (МК) — это мощные перистальтические сокращения, ингибируемые приемом пищи и стимулируемые голоданием, происходящие с периодичностью 60–120 мин [4].

Продвижение ЛФ по желудочно-кишечному тракту в большой степени зависит от физиологических факторов, обуславливаемых наличием пищи в желудке или её отсутствием, а также физическими и химическими свойствами самой ЛФ, такими как геометрические размеры, гидрофильность и прочность. Не менее важным фактором является также рецепторная чувствительность слизистой оболочки тонкого кишечника к калорийным, осмотическим или кислотно-основным нагрузкам. В зависимости от этих факторов скорость процесса опорожнения колеблется от нескольких минут до нескольких часов [5] и, следовательно, является основным лимитирующим условием.

Принято считать, что только частицы, имеющие размеры менее 2 мм, способны пройти через привратник (pylorus) [3, 6] и затем через закрытый сфинктер при достижении перистальтической волной преддверия привратника (antrum pyloric), а более крупные частицы останутся в желудке для дальнейшего измельчения [7–9]. В то же время нет единого мнения по поводу геометрических размеров частицы, дающих ей возможность пребывания в желудке вне зависимости

от МК. Многие авторы полагают, что ЛФ, способная задержаться в желудке в состоянии голодания, должна иметь размер не менее 15 мм. Сложность разработки ЛФ таких размеров повышается вследствие неопределенности времени действия МК.

Возможности применения ГРЛФ

Целью применения ГРЛФ является контролируемое внутрижелудочное высвобождение лекарственного препарата в течение относительно продолжительного временного периода.

Используемый препарат должен соответствовать следующим критериям:

1. Широкая терапевтическая амплитуда (отклонение от номинальной дозы, зависящее от профиля высвобождения из дозированной формы, не вызывающее значительного изменения самочувствия пациента).
2. Передозировка, не влекущая за собой опасность для пациента.

Лекарственные препараты большинства фармакологических групп соответствуют данным требованиям и являются потенциальными кандидатами для гастроретентивного применения. Среди них анальгетики, транквилизаторы, антидепрессанты, диуретики, витамины, антибиотики, антимигреновые, антацидные, седативные, противопаркинсонические, противоастматические профилактические препараты, слабительные, противовоспалительные, антигельминтные, антиангинальные препараты, гормональные препараты и другие ЛС.

Подходы к достижению гастроретентивного эффекта

Внутрижелудочные флотационные системы

Эти системы с гастроретентивным эффектом базируются на явлении флотации в содержимом желудка [10, 11]. Известны три технических решения для придания лекарственной форме плавучести.

1. Газосодержащие флотационные системы, обычно генерирующие углекислый газ посредством химической реакции между бикарбонатом натрия и соляной кислотой желудочного сока (или другой кислотой, находящейся в системе). Газ удерживается в системе, придавая ей плавучесть и, тем самым, продлевая её присутствие в желудке.

2. Системы, включающие ядро из материалов с низкой плотностью, неподверженных каким-либо химическим или физическим изменениям, что обеспечивает плавучесть системы. Ядро заключено в гелевую или другую полимерную оболочку, из которой осуществляется контролируемое высвобождение препарата.

3. Гидродинамически сбалансированные системы из гидрофильных гелеобразующих полимеров, заключённых в желатиновые оболочки, которые, растворяясь при контакте с желудочным соком, инициируют тем самым гелеобразование и постепенное высвобождение препарата. Их плавучесть обеспечивается сухой гидрофильной или гидрофобной сердцевинкой с низкой плотностью.

Основным недостатком флотационных систем является их непродолжительное пребывание в желудке (менее нескольких часов). Эти системы улучшают сорбцию различных лекарственных веществ в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, но не обеспечивают продолжительной гастроретентивности. Кроме того, их действие зависит от количества пищи и жидкости в желудке, что является причиной нестабильного поведения таких систем.

Системы высокой плотности

Действие таких систем основано на погружении ЛФ на дно желудка [12, 13]. Эти системы часто выполняются из стали или других тяжёлых материалов. Изначально такое решение выглядело многообещающе, но при испытаниях во многих случаях эффект гастроретентивности не наблюдался. Основными его недостатками являются зависимость времени пребывания от состояния желудка и необходимость применения крупных и тяжёлых систем для получения желаемого эффекта.

Комбинация этого решения с системами, увеличивающимися в размерах, была предложена как компромисс, позволяющий увеличить геометрические размеры ГРЛФ с сохранением высокой плотности.

Системы, прикрепляющиеся к слизистой оболочке

Это биоадгезивные системы, принцип удерживания которых базируется на способности прилипнуть и оставаться на поверхности слизистой оболочки желудка [14 – 17].

Тем не менее, результаты испытаний не показали существенного гастроретентивного эффекта. Основным недостатком этих систем является тенденция прикрепляться к частицам содержимого желудка (пищи, слизи и т.д.) [18 – 20]. Другим препятствием является рН-зависимость биоадгезивных материалов. Пониженная кислотность желудочного сока может стать причиной значительного снижения адгезионных свойств системы и, следовательно, её эффективности.

Прогресс в обеспечении избирательной адгезивности материалов к поверхности стенки желудка может сделать подобные системы реально применимыми.

Магнитные системы

Это небольшие магнитосодержащие таблетки, включённые в гастроретентивную систему, предотвращающие вывод из желудка посредством взаимодействия с мощным магнитом, приложенным к поверхности тела в области желудка [21 – 24].

При множестве публикаций об успешности испытаний реальная возможность применения подобных систем вызывает сомнения, поскольку наложение внешнего магнита на поверхность тела, для достижения желаемого результата, должно быть особо точным. Новые, более удобные источники магнитного поля, смогут помочь усовершенствовать эту концепцию.

Развёртывающиеся системы

Развёртывающиеся системы являются механическими устройствами, которые увеличиваются в габарите относительно начальных малых размеров

[25, 26]. Увеличение размеров предотвращает их прохождение через привратник желудка (pylorus), что обеспечивает длительное пребывание в желудке. Лекарственное вещество может быть включено в полимерную композицию гастроретентивной системы или присоединено к ней как отдельный компонент. Было предложено несколько методов достижения такого эффекта.

– Гидрогели, набухающие при контакте с желудочным соком.

– Осмотические системы, содержащие осмонат, заключённые в полупроницаемую мембрану.

– Системы, содержащие низкокипящие жидкости, превращающиеся в газ при температуре тела, который придает системе желаемый объём с одновременным высвобождением препарата.

Несколько общих проблем объединяют эти системы, включая низкую скорость набухания некоторых из них (до нескольких часов), недостаточную для удерживания системы в желудке. Вдобавок необходимость сохранения способности к набуханию до желаемых размеров независимо от процесса разрушения ЛФ в желудке до сих пор ставит под сомнение осуществимость идеи создания набухающих систем. Системы, включающие низкокипящие жидкости, имеют чрезвычайную чувствительность к колебаниям температуры, выражающуюся в преждевременном раскрытии в пищевом тракте.

Хотя эксперимент, проведённый на собаках породы бигль, дал обнадеживающие результаты, в эксперименте на людях наблюдалось более быстрое, чем предполагалось, прохождение через ЖКТ. Другой проблемой подобных устройств являются условия хранения этих компактных форм, имеющих тенденцию утрачивать эластичность, что серьёзно лимитирует скорость их раскрытия в желудке. Дополнительные трудности возникают в связи с многокомпонентной природой этих устройств, сложной формой, необходимостью компактирования укладки и сохранения размера и формы при хранении [1, 27].

Суперпористым гидрогелям также свойственны некоторые из этих проблем, но их создание сопровождается большей степенью успеха.

Суперпористые биоразрушаемые гидрогелевые системы

Этот подход к решению проблемы базируется на применении уникальных гидрогелевых систем [28 – 30]. Суперпористые гидрогели были синтезированы посредством кроссполимеризации различных винилсодержащих мономеров при барботировании углекислого газа. Отличие этих систем от описанных ранее заключается в достижении более высокой степени набухания и скорости набухания (несколько минут вместо нескольких часов). Однако их недостатком является низкая механическая прочность и, как результат, короткий период удерживания в желудке. При добавлении усиливающих прочность компонентов система все-таки не достигала удовлетворительной прочности. Таким образом подобные системы требуют

серьёзной модернизации прежде чем получат клиническое применение.

Матричные системы

Матричные системы могут быть отнесены к дисперсионным и пористым системам, в которых формирующей матрицу материал не подвержен изменению габарита при контакте с желудочным соком [1]. Преимущество неразрушаемых матричных систем перед разрушаемыми заключается в независимости скорости выделения лекарственного вещества от внешних механических воздействий, поскольку единственным параметром, лимитирующим его высвобождение, является скорость диффузии. Недостатком обычных дисперсионных систем является нелинейная зависимость концентрации препарата от времени высвобождения вследствие длинной дистанции, которую должно преодолеть лекарственное вещество из глубоких слоёв матрицы на пути к выходу из лекарственной формы. В процессе растворения лекарственного вещества и его диффузии пограничный слой продвигается вглубь матрицы при сохранении постоянной поверхности контакта.

Для преодоления нелинейного высвобождения и обеспечения профиля высвобождения нулевого порядка исследовались дисперсионные матрицы с повышенным содержанием препарата, что обеспечило частичное решение проблемы.

Процесс высвобождения лекарственных веществ из систем состоит в том, что жидкость, окружающая матричную систему, растворяет и вымывает его с поверхности ГРЛФ. Этот процесс продолжителен по времени, затем жидкость проникает вглубь матрицы, и лекарственное вещество, растворяясь в ней, покидает матрицу посредством диффузии через поры, заполненные жидкостью и образованные постепенным её продвижением к центру матрицы. Следовательно, для ускорения процесса высвобождения, прежде чем поместить такую систему в жидкость, необходимо проделать несколько пор (отверстий) в матрице. Скорость высвобождения меняется также с изменением растворимости лекарственного вещества и его количества в лекарственной форме.

Основные трудности и возможные пути их решения

ГРЛФ, существующие в настоящее время, способны удерживаться в полости человеческого желудка только до тех пор, пока желудок не опорожняется от пищи и не вступает в действие МК. Очевидно, что значительный прогресс может быть достигнут в случае преодоления эффекта МК и, тем самым, продления периода удерживания в желудке.

Представляется несколько путей решения проблемы:

– Активизация рецепторов тонкого кишечника, задерживающих опорожнение желудка. Жиры и некоторые аминокислоты, натуральные пищевые компоненты задерживают опорожнение желудка. Некоторые компоненты, такие как L-триптофан, могут быть введены отдельно или в составе той же ГРЛФ.

– Симуляция наполнения и задержка двигательной активности желудка как одна из функций суперпористых гидрогелей в комбинированных системах.

– Комбинированные системы, обладающие достоинствами нескольких систем.

Приведенные данные демонстрируют огромную важность гастроретентивных систем для фармацевтической индустрии. Поэтому нами проводятся исследования для разработки ГРЛФ, сочетающей достоинства различных подходов к решению проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. S.-J. Hwang and H. Park, and K. Park, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **15**(3), 243 – 251 (1998).
2. B. N. Singh and K. H. Kim, *J. Control. Release*, **63**(3), 235 – 259 (2000).
3. H. Minami and R. W. McCallum, *Gastroenterology*, **86**(6), 1592 – 1598 (1984).
4. J. G. Moore, *Evolving Concepts in Gastrointestinal Motility. In Malcom co ed. Blackwell Science*, (1996), pp. 87 – 107.
5. S. S. Davis, C. Norring, R. Khosla, and L. C. Feely, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**(3), 205 – 209 (1988).
6. J. H. Meyer, J. B. Thompson, M. B. Cohen, et al., *Gastroenterology*, **76**(4), 804 – 810 (1979).
7. L. A. Houghton, N. W. Read, R. Heddle, et al., *Gastroenterology*, **94**(6), 1285 – 1289 (1988).
8. J. Chen, W. E. Blevins, H. Park, and K. Park, *J. Control. Release*, **64**(1 – 3), 39 – 52 (2000).
9. R. E. Ferner and T. R. Allison, *Omeprazole overdose. Hum. Exp. Toxicol.*, **12**(6), 541 – 552 (1993).
10. L. Whitehead, J. T. Fell, J. H. Colett, et al., *J. Control. Release*, **51**(1), 1 – 11 (1998).
11. A. A. Deshpande, N. H. Shah, C. Rhodes, and W. Malick, *Pharm. Res.*, **14**(6), 815 – 822 (1997).
12. S. S. Davis, A. F. Stockwell, and M. J. Taylor, et al., *Pharm. Res.*, **3**(2), 208 – 215 (1986).
13. V. Alvisi, A. Gasparetto, A. Dentale, and H. Heras, *Drugs Exp. Clin. Res.*, **22**(1), 29 – 35 (1996).
14. G. Ponchel and J. M. Irache, *Adv. Drug Del. Rev.*, **34**(2), 191 – 203 (1998).
15. V. M. Lenaerts and R. Gurny, in : *Bioadhesive Drug Delivery Systems*, CRC Press, Boca Raton, FL (1990), pp. 202 – 207.
16. C. M. Lehr, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **11**(3), 119 – 125 (1994).
17. Y. Akiyama, N. Nagahara, T. Kashihara, et al., *Pharm. Res.*, **12**(3), 397 – 405 (1995).
18. K. Kamath and K. Park, in : *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, J. Swarbrick and J. C. Boyland (eds.), Dekker, New York, (1993), pp. 301 – 302.
19. D. Harris, J. T. Fell, H. L. Sharma, and D. C. Taylor, *J. Control. Release*, **12**(1), 45 – 53 (1990).
20. D. Harris, J. T. Fell, D. C. Taylor, et al., *J. Control. Release*, **12**(1), 55 – 65 (1990).
21. H. Bechgaard and K. Labefoged, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**(4), 690 – 702 (1978).
22. R. Cardill, L. J. Caldwell, K. Engle, et al., *Pharm. Res.*, **5**(6), 533 – 541 (1988).
23. J. A. Fix, R. Cargill, and K. Engle, *Pharm. Res.*, **10**(14), 1087 – 1090 (1989).
24. F. Kedziewicz, P. Thouvenot, J. Lemut, et al., *J. Control. Release*, **58**(2), 195 – 205 (1999).
25. T. V. Chirila, I. J. Constable, G. J. Crawford, et al., *Biomaterials*, **14**(1), 26 – 38 (1993).
26. H. R. Oxley, P. H. Corkhill, J. H. Fitton, and B. J. Tighe, *Biomaterials*, **14**(14), 1065 – 1072 (1993).
27. R. Groening and G. Heun, *Int. J. Pharm.*, **56**(2), 111 – 116 (1989).
28. S. Leung, B. K. Irons, and J. R. Robinson, *J. Biomater. Sci. Polym.*, **4**(5), 483 – 490 (1993).
29. J. Chen, H. Park, and K. Park, *J. Biomed. Mater. Res.*, **44**(1), 53 – 62 (1999).
30. J. Chen and K. Park, *J. Control. Release*, **65**(1 – 2), 73 – 82 (2000).

Поступила 15.04.04