

© Коллектив авторов, 2016

Н. Б. Демина

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ МАТРИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ (ОБЗОР)

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8; e-mail: diomina.nb@gmail.com

Изложены современные аспекты технологии создания матричных лекарственных форм. Описаны основные типы матриц в зависимости от их поведения в организме, дан обзор матрицеобразующих ингредиентов, представленных на российском рынке, рассмотрены основные принципы их выбора, а также основные технологические принципы получения матричных лекарственных форм. Уделено внимание технологическим факторам, влияющим на скорость высвобождения активной субстанции из матрицы. Приведены экспериментальные сведения о высвобождении из матричных таблеток на основе композиционного полимерного носителя.

Ключевые слова: матричные лекарственные формы; модификация высвобождения; технологические факторы; композиционный полимерный носитель.

Ключевая роль лекарственных форм (ЛФ) в обеспечении терапевтической эффективности лекарственных препаратов убедительно доказана и сегодня не вызывает сомнений [1, 2]. Именно этот постулат стал причиной создания многих разновидностей ЛФ, отличающихся длительностью и профилем высвобождения, который варьируется в широком диапазоне — от быстрого, за считанные минуты, до отсроченного, фазного, пролонгированного.

Для модификации высвобождения (имеется в виду создание любого типа высвобождения, отличающегося от обычного) уже несколько десятилетий применяются матричные лекарственные формы (МЛФ): таблетки, пеллеты, микрогранулы. В последнее время интерес к ним не только не иссяк, но и актуализировался. Так, согласно данным [3], более половины выпускаемых промышленностью ЛФ с модифицированным высвобождением приходится именно на матричные

(рис. 1). Главная причина в том, что, используя традиционную и освоенную производствами технологию, с помощью современных вспомогательных веществ удастся задавать желаемые характеристики высвобождения фармацевтической субстанции (ФС) из матриц.

С помощью МЛФ можно поддерживать терапевтические концентрации ФС в организме в течение длительного периода, исключая «пиковую» концентрацию при активном растворении и абсорбции, являющуюся причиной побочных эффектов. За счет замедленного высвобождения и в результате небыстрого всасывания снижается токсичность, уменьшается общее количество ФС, принимаемой пациентом, что способствует минимизации бионакопления и негативного влияния на гепатобилиарную систему при длительном применении в случае хронических заболеваний.

Для производителей важно, что производство МЛФ не требует сложного специфического оборудования и применения дорогостоящих технологических процессов. Поэтому создание лекарственных препаратов в форме матриц — один из самых экономичных путей разработки и производства инновационных ЛФ с модифицированным, контролируемым высвобождением.

За годы существования МЛФ претерпели изменения в соответствии с уровнем развития фармацевтической технологии и появлением новых вспомогательных ингредиентов. Рассмотрим современные технологические аспекты их разработки и производства.

В настоящее время различают гидрофобные, гидрофильные и биodeградируемые МЛФ.

Гидрофобные матрицы [4–9] называют также инертными из-за того, что при попадании в организм они не изменяются и не растворяются под действием



Рис. 1. Диаграмма распределения различных типов ЛФ с модифицированным высвобождением, выпускающихся фармацевтической промышленностью [3].

биологических жидкостей. Такие системы получают, используя полимерные или липофильные матрицеобразующие ингредиенты.

Основной механизм высвобождения из гидрофобных полимерных матриц — диффузионный. Частицы ФС, расположенные в матрице полимера, растворяются после поступления в нее биологических жидкостей и выходят, либо диффундируя через саму матрицу, либо через сеть пор, сформированную в процессе получения лекарственной формы. Движущей силой является градиент концентрации ФС внутри матрицы и в окружающей жидкости. В то же время в результате действия желудочного/кишечного сока происходит поверхностная эрозия матрицы плохо смачивающим растворителем, обеспечивая, помимо диффузионного механизма высвобождения, еще и вымывание раствора ФС, образованного за счет пенетрации растворителя. По понятным причинам эффективность транспорта из пористой эродируемой матрицы выше.

Гидрофильные матрицы [4–9] называют также “активированные растворителем” из-за того, что под действием водной среды полимер как бы активируется и изменяется — набухает с образованием гидрогеля или подвергается эрозии.

При контакте гидрофильной матричной системы с биологической жидкостью сначала происходит смачивание матрицы, затем ее верхний слой набухает и образует вязкий слой гидрогеля, сформированный гидрофильным матрицеобразующим полимером, он замедляет проникновение воды и действует в качестве барьера для высвобождения. Внутри остается твердое ядро, представляющее собой неизмененную матрицу, выполняющее функции депо для ФС. Высвобождение осуществляется путем диффузии через вязкий гидрогелевый слой. Примером такого полимера является успешно применяемая для создания матричных таблеток гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ).

Эрозийные полимеры, такие как полиангидриды или поликомплексные матричные системы на основе полимеров фармацевтического назначения, после проникновения водной среды внутрь матрицы также формируют слой гидрогеля, эродирующий на поверхности с определенной скоростью, и способны обеспечить нулевой порядок высвобождения [4, 5].

Биодеградируемые матрицы [5, 10, 11] предназначены как для внутреннего, так и для имплантационного введения. Для их создания применяют материалы, деградирующие под действием ферментов, микроорганизмов, в результате гидролиза. Используя современный арсенал вспомогательных веществ, пролонгирование высвобождения может варьировать от нескольких часов, например при использовании хитозана [12, 13], до нескольких недель и даже месяцев из матриц, полученных из полимолочной кислоты (ПМК), полигликолевой (ПГК) или их сополимеров и др.

Биодеструкция ПМК происходит вследствие гидролиза полимера, который протекает на поверхности и в объеме матрицы после проникновения в нее среды. В результате образуется молочная кислота, конечными

продуктами метаболизма которой в организме являются углекислый газ и вода.

Матрицам из ПГК свойственно также объемное разрушение, протекающее в 2 стадии. На первой стадии вода диффундирует в аморфные области матрицы ПГК, на второй — происходит гидролитическая деструкция полимера по типу разрыва цепи (chain scission). Длительность протекания стадий деструкции достигает 2 мес. Основным продуктом биодеструкции ПГК является гликолевая кислота, которая в результате поэтапного ферментативного гидролиза превращается в глицин [14, 15].

Ингредиенты. Главным ключом к созданию МЛФ является правильный научно-обоснованный выбор матрицеобразующего компонента, от растворимости, способности к гелеобразованию, эрозии под действием биологических агентов или биодеградации которого, в основном, и зависит профиль высвобождения.

Материалы, используемые для матричных таблеток, классифицируют на гидрофобные (синтетические, липофильные), гидрофильные (формирующие гидрогели, растворимые), биодеградируемые.

Ниже приведен краткий обзор коммерчески доступных материалов для создания МЛФ, представленных на российском рынке вспомогательных веществ.

Гидрофильные матрицеобразующие компоненты

Наиболее широкое прикладное значение для создания гидрофильных МЛФ в настоящее время имеют синтетические производные целлюлозы.

ГПМЦ применяется с различными целями в технологии лекарственных форм: как загуститель, для создания покрытий, в качестве связующего, для получения матриц с контролируемым высвобождением. МЛФ на основе ГПМЦ достаточно быстро образуют гидрогелевый слой на поверхности, который уже с первых минут замедляет высвобождение. На высвобождение влияют критические факторы: тип и концентрация полимера, растворимость ФС, наличие наполнителей, размер ЛФ и соотношение полимер — ФС. Доля ГПМЦ в ЛФ в зависимости от растворимости и скорости растворения ФС может варьировать от 10 %, достигая 30 % и более.

Современные марки ГПМЦ, например, METHOCCEL™ COLORCON, Metolose® SR Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, могут применяться как для прямого прессования, так и при грануляции. Они доступны в диапазоне вязкости от 100 до 100000 мПа · с [16, 17].

Различные типы ГПМЦ Benecel™ ASHLAND для производства МЛФ имеют молекулярную массу от 400000 до 1200000, что обеспечивает вязкость от 3600 до 200000 мПа · с. Марки с высокой вязкостью предназначены для растворимых ФС, марки с низкой вязкостью — для малорастворимых субстанций, контроль за высвобождением которых обеспечивается эродирующими матрицами. Некоторые типы Benecel™ пригодны для прямого прессования [18].

Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ) Natrosol™ HEC ASHLAND предназначена для ФС с умеренной и низкой растворимостью. Средняя молекулярная масса

различных типов Natrosol™ НЕС варьирует от 90 000 до 1 300 000. Вязкость 1 % раствора полимера с максимальной молекулярной массой 1 300 000 достигает 3500 – 5500 мПа · с [18].

Гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ) Klucel ASHLAND применяется для хорошо растворимых ФС, молекулярная масса различных продуктов Klucel варьирует от 40 000 до 1 150 000, вязкость — от 150 до 6500 мПа · с для 2 % раствора полимера с молекулярной массой 850 000 [18].

Натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ) RetardCel® BIOGRUND относится к быстро образующим гелевый слой полимерам, поэтому эффект первой фазы интенсивного высвобождения снижен, то есть высвобождение с самого начала происходит замедленно, так же, как и большинство фармацевтических полимеров для создания МЛФ, выпускается в диапазоне вязкостей, что позволяет выбирать оптимальный продукт для регулирования высвобождения.

NaКМЦ может применяться в технологии прямого прессования. При необходимости гранулирования ФС полученные гранулы, рекомендуемые размеры которых менее 400 мкм, смешивают с RetardCel®. Концентрации полимера в таблетках, как правило, составляют 10 – 30 % [19].

Натрия крахмала гликолят (НКГ) традиционно известен в качестве дезинтегранта, не так давно появился в новой форме, отличающейся вязкостью. НКГ типа С производства JRS PHARMA GmbH предназначен для формирования матриц, но может быть использован также для получения геля и как загущающий агент. Производят его из картофельного крахмала без применения какого-либо поперечно-сшивающего агента. Вязкость 2 % водных растворов составляет 800 – 3500 мПа · с для VIVASTAR® Р 1000; 2000 – 5000 мПа · с для VIVASTAR® Р 3500 и ≥ 5000 мПа · с для VIVASTAR® Р 5000 [20].

Композиционный полимерный носитель (КПН) выпускается ФГУП “НИИ химии и технологии полимеров им. академика В. А. Каргина с опытным заводом”, представляет собой интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленоксида эквимолярного состава. Средний размер частиц КПН составляет 250 – 400, удельная вязкость 1 % раствора КПН в метиловом спирте при температуре (25 ± 1) °С — 0,5 – 0,9. Интересной особенностью КПН является его рН-зависимая растворимость, КПН практически не растворим в воде и в растворах хлористоводородной кислоты, однако легко растворим в ацетоне, 75 % этиловом спирте, растворе едкого натра, буферных растворах с рН 5,0 и выше.

При создании ЛФ КПН можно использовать в качестве гранулирующего агента, в виде порошка в составе смеси для гранулирования, также пригоден для прямого прессования, в качестве материала покрытий. Как матрицеобразующий компонент КПН обеспечивает отсроченный профиль высвобождения: минимальное в кислой среде (менее 10 %) и активное после по-

падания ЛФ в среду с рН выше 5,0. Длительность высвобождения может достигать 12 ч и более [21, 22].

Гидрофобные матрицеобразующие компоненты

Для получения инертных гидрофобных матриц в настоящее время выпускаются этилцеллюлоза, аминокетакриловые сополимеры, продукты на основе поливинилацетата.

Этилцеллюлоза (ЭЦ) ETHOCEL™ COLORCON чаще используется для создания покрытий, но пригодна также для создания гидрофобных матричных систем, в частности применима в технологии термоэкструзии, в качестве гранулирующего агента при влажном гранулировании. Выпускается в диапазоне молекулярных масс для обеспечения необходимой в процессе вязкости. Варьирование профилем высвобождения ЭЦ возможно при введении в ЛФ вместе с водорастворимой ГПМЦ [16].

Аминокетакриловые сополимеры EVONIK типа А (EUDRAGIT® RL) и типа В (EUDRAGIT® RS) представляют собой сополимеры этилакрилата, метилметакрилата и эфира метакриловой кислоты с низким содержанием четвертичных аммониевых групп (тип А содержит 8,85 – 11,96 % триметиламмония этиметакрилата, тип В — 4,48 – 6,77 %) и средней молекулярной массой 150000.

Полимеры марок RL и RS нерастворимы и обладают рН-независимым набуханием. В то же время их проницаемость различна: у полимеров марки RL она высокая, у полимеров RS — низкая. Профиль высвобождения обеспечивается комбинацией полимеров марок RL и RS в различных соотношениях. Полимеры EUDRAGIT® RL и EUDRAGIT® RS выпускаются в разных формах: в порошке (RL PO; RS PO), в гранулах (RL 100; RS 100), а также в виде водной дисперсии, представляющей собой молочно-белую жидкость низкой вязкости с концентрацией 30 % (RL 30 D; RS 30 D) и 12,5 % (RL 12,5; RS 12,5). Жидкие формы можно применять для гранулирования или нанесения покрытий [23, 24].

Водная дисперсия сополимера этилакрилата и метилметакрилата в соотношении 2:1 Kollicoat® EMM 30 D BASF с размерами частиц около 150 нм используется почти так же, как описанный ниже Kollicoat® SR 30 D. Однако Kollicoat® EMM 30 D, необходимого для изготовления таблеток с длительным высвобождением, при влажном гранулировании требуется меньше, чем для Kollicoat® SR 30 D. Стандартное содержание полимера находится в диапазоне 5 – 12 % для нерастворимых ФС и 15 – 25 % — для ограниченно растворимых [25].

Полимеры на основе поливинилацетата (ПВА)

Kollidon® SR BASF представляет собой порошкообразную смесь ингредиентов, высушенную распылением, состоящую из частиц с размерами 80 – 100 мкм. В состав Kollidon® SR входят ПВА с молекулярной массой 450 000 (75 – 85 %), Kollidon® 30,0 (поливинипириролидон с молекулярной массой примерно 50000, 18 – 21 %) лаурилсульфат натрия (0,8 %) и аэросил

(0,2 %). Основным компонентом является ПВА, выполняющий роль инертного набухающего матрицеобразующего материала, Kollidon® 30 выполняет функцию порообразователя; натрия лаурилсульфат — стабилизатора; аэросил — регулятора сыпучести.

Повидоновая часть Kollidon® SR растворима, но поливинилацетатная часть — гидрофобна и не растворима в воде. Kollidon® SR обладает низкой гигроскопичностью, хорошей сыпучестью и прессуемостью, что делает его пригодным для прямого прессования и компактирования. Поскольку температура стеклования Kollidon® SR составляет 30 – 35 °С, его можно применять в технологии термоэкструзии и влажного гранулирования [26].

Эффективная концентрация Kollidon® SR в таблетках различна для ФС с разной растворимостью, так, согласно [26], рекомендуемое содержание в таблетках с растворимыми ФС составляет 15 – 25 %, с умеренно или слабо растворимыми — 25 – 40 %, с практически не растворимыми ФС — 40 – 55 %. Длительность пролонгирования с помощью Kollidon® SR может достигать 8 – 24 ч, не зависимо от значений рН и ионной силы.

Жидкая форма Kollicoat® SR 30D представляет собой 30 % водную дисперсию ПВА, содержит также Kollidon 30 и натрия лаурилсульфат, которые предотвращают образование осадка частиц ПВА во время хранения. Kollidon 30 также увеличивает смачиваемость и проникновение воды в Kollicoat® SR 30D в составе ЛФ. Этот продукт используется, в основном, для создания покрытий на гранулы, пеллеты, таблетки, но можно применять в технологии матричных таблеток, вводя его в состав ЛФ на этапе влажного гранулирования, например, в грануляторах с кипящим слоем или в смесителях-грануляторах. По сравнению с Kollidon® SR полученные матрицы менее концентрированные [26].

Kollidon® VA 64 представляет сополимер винилпирролидона (6 частей) и винилацетата (4 части) с молекулярной массой 45000 – 70000; хорошо растворим как в воде, так и в гидрофобных растворителях (бутанол, хлороформ, хлористый метилен). Представляет собой сыпучий порошок, высушенный распылительной сушкой, состоит из частиц размерами от 50 до 250 мкм.

Kollidon® VA 64 пригоден для прямого прессования, влажного гранулирования в псевдокипящем слое, для нанесения покрытий, для термоэкструзии, а также в качестве матрицеобразующего компонента. В случае необходимости повышения высвобождения из матрицы на основе Kollidon® VA 64 в нее можно добавить растворимый Kollidon® 30, получив таким образом матрицу смешанного типа. Kollidon® VA 64 может также выступать в качестве матрицеобразующего компонента в составе липофильных матриц длительного высвобождения, полученных на основе цетилового или стеарилового спирта, где будет выполнять роль порообразователя [26].

Для создания липофильных МЛФ применяют также природные смолы и воски. Например, карнаубский

воск, стеариловый спирт, парафин, стеариновая кислота, растительные масла, в том числе (гидрогенизированные). Будучи введенными в таблетки в качестве гранулирующего материала, они способствуют созданию стандартной ЛФ, длительность высвобождения из которой может достигнуть 24 ч [4].

Биодеградируемые ПМК и ПГК к настоящему времени еще не нашли коммерческого значения в РФ, однако научный интерес к ЛФ из этих полимеров имеется.

Свойства, синтез синтетических и природных полимеров для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия, в частности, ПМК и ПГК, подробно рассматриваются в работах [15, 16].

По данным Abercade крупнейшими производителями L, D-ПМК являются межнациональная компания Purac, американская компания Nature Works.

Принципы выбора матрицеобразующего компонента [4, 5, 6, 7, 17, 18]. Для успешного решения поставленной задачи в ходе разработки состава препарата необходимо, чтобы физико-химические и биологические свойства матрицы и активной субстанции не вступали бы в противоречие и соответствовали друг другу. В настоящее время известны особенности составления рецептур и разработки технологий в зависимости от растворимости, абсорбции и фармакокинетических характеристик ФС.

Побочные эффекты ФС с высокой растворимостью и абсорбцией часто связаны с “пиковыми” концентрациями в плазме. Для них целесообразны ЛФ с пролонгированным высвобождением, это позволит снизить побочные эффекты и общую нагрузку на организм. Использование технологии создания матричных систем позволяет добиться необходимых результатов. Однако из-за высокой растворимости субстанции сделать такую матрицу будет непросто, но все же возможно. Дело в том, что легко растворимая ФС из-за быстрого растворения будет активно выходить через поры матрицы. Этот процесс может опережать протекающее во времени, длящееся, как правило, 30 – 60 мин набухание полимера и образование гелевого слоя, выполняющего роль диффузионного барьера. Поэтому для таких ФС рекомендуются полимеры, быстро формирующие гелевый слой, а также материалы с высокой молекулярной массой, а значит, с высокой вязкостью.

Применяют их в большой концентрации, доля полимера в ЛФ составляет 20 % и более. Если добиться желаемых результатов не удастся, то для достижения нужных характеристик МЛФ может быть покрыта оболочкой, способной существенно изменить ее свойства.

Влияние технологических факторов, например, таких, как усилие и скорость прессования, на высвобождение легко растворимых ФС, как правило, ограничено.

Не менее важными являются параметры биодоступности ФС. Принимая во внимание тот факт, что время нахождения в желудочно-кишечном тракте составляет в среднем 8 – 12 ч и более, становится понятным, что хорошими кандидатами для включения в матрицы яв-

ляются субстанции с периодом полувыведения 2 – 4 ч, например такие, как лозартана сульфат, теофиллин, каптоприл, сальбутамол. МЛФ позволит уменьшить частоту приема препарата. ФС с периодом полувыведения более 8 ч обычно не включают в матрицы, так как они, в силу своих свойств, сами обладают пролонгированным эффектом. Не выгодно включение в матрицу и субстанций, абсорбция которых происходит к определенной области желудочно-кишечного тракта. Преимущества имеют лекарственные вещества, абсорбирующиеся по всей длине тонкой кишки [4, 27, 28].

Субстанции с ограниченной растворимостью и высокой абсорбцией могут быть включены в МЛФ, но с учетом того, что матрицы с диффузионным типом высвобождения, скорее всего, будут служить барьером и без того невысокого растворения. Модулировать высвобождение ФС из МЛФ можно включением в ее состав растворимых вспомогательных веществ для формирования системы пор в жидкой среде, например, лактозы.

Для ФС с ограниченной растворимостью рекомендуются эрозийные матрицеобразующие материалы. В случае необходимости ускорение эрозии и высвобождения можно обеспечить использованием высокогидрофильных материалов с низкой молекулярной массой.

Для ФС с невысокой растворимостью и низкой абсорбцией основным ограничивающим фактором остается период полувыведения. Чаще для получения лекарственной формы с высокими биофармацевтическими характеристиками для таких субстанций применяют иные технологии.

Технология [3 – 9, 18]. Наиболее экономичным способом получения матричных таблеток, как и в случае обычных таблеток, является прямое прессование. Поскольку большинство ФС обладают низкими технологическими свойствами, их гранулируют, гранулы смешивают с матрицеобразующим полимером, количество которого в рецептуре может варьировать от 10 %, и затем прессуют. Можно гранулировать смесь лекарственного вещества с остальными ингредиентами, включая и матрицеобразующий, однако следует помнить, что вода задерживается гидрофильными полимерами, их частицы при увлажнении могут изменить объем, что негативно повлияет на однородность дозирования. В то же время для ряда гидрофильных полимеров вода является хорошим пластификатором и влияет на прочность прессования. По мере возрастания влажности до оптимальной твердость таблетки увеличивается. Поэтому некоторые производители вспомогательных веществ рекомендуют проводить увлажнение не водой и водными растворами, а этиловым спиртом высокой концентрации — 80 – 90 %, используя, например, смеситель-гранулятор с высоким усилием сдвига. Однако применение этилового спирта влечет необходимость его регенерации, что удорожает и усложняет технологию.

Гранулы матричной структуры получают в грануляторах с псевдокипящим слоем и в смесителях-грану-

ляторах, распыляя матрицеобразующий компонент в виде водной дисперсии.

Модификация высвобождения [4, 5, 17, 18]. Важным свойством матрицеобразующих полимеров является сила и вязкость геля, которые зависят от химической структуры, молекулярной массы и концентрации. Вязкость полимера во многом определяет скорость его гидратации на начальном этапе гелирования, а также прочность образующегося гелевого слоя, скорость эрозии. Чем выше количество полимера и его молекулярная масса, тем медленнее будет происходить высвобождение.

Размеры частиц полимера также относятся к факторам влияния. Так, крупные частицы дольше гидратируются и медленнее высвобождают, мелкие же из-за большого количества контактов соприкосновения способствуют получению более прочной таблетки. Для технологии прессования может иметь значение тот факт, что крупные частицы полимеров (более 100 мкм), как правило, плотны и плохо деформируются.

Дополнительными факторами, обеспечивающими необходимые профили высвобождения, являются: соотношение полимер — активная субстанция, технологические факторы (например, давление прессования), способ введения полимера в матрицу (в сухом виде, в качестве склеивающего, в составе покрытия), наличие и количество других вспомогательных веществ: связующих, скользящих, дезинтегрантов, в частности растворимых веществ, играющих роль порообразователей. Так в работе [17] показано, что высвобождение из матричных таблеток, в составе которых присутствовал крахмал, происходило медленнее, чем из матричных таблеток, содержащих микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и лактозу. Причем влияние крахмала прогрессировало по мере увеличения его количества. Авторы считают, что влага в таблетку с крахмалом диффундировала медленнее, чем в таблетки с лактозой и МКЦ.

Если высвобождение из модельных образцов происходит слишком быстро, следует увеличить содержание полимера, либо использовать полимер с большей вязкостью. При слишком медленном высвобождении следует произвести обратные действия.

Высвобождение ФС с высокой растворимостью регулируется диффузией через гелевый слой, поэтому его толщина и вязкость играют решающую роль. Для ФС, обладающих низкой растворимостью, необходимы полимеры, подвергающиеся эрозии [4, 5, 18].

Как правило, высвобождение из МЛФ на первых этапах происходит замедленно, скорость процесса определяется сочетанием ряда факторов: растворимости ФС, пористости матрицы, скорости гелеобразования и вязкости геля гидрофильной матрицы.

В некоторых случаях для наступления быстрого клинического эффекта необходим интенсивный начальный профиль высвобождения и затем — пролонгированный для поддержания терапевтической концентрации. Смодулировать такой двухфазный профиль можно, включив ФС в матрицу (высвобождаю-

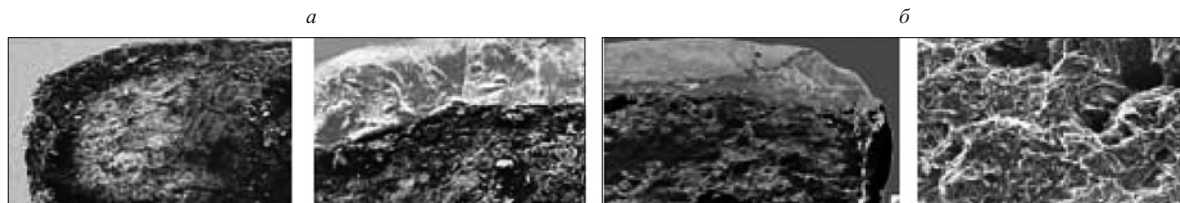


Рис. 2. Структура гидрофильных матриц КПН: *а*) после инкубирования в кислой среде (рН 1,2, 37 °С, 1 ч); *б*) после последовательной инкубации сначала в кислой среде, затем — в среде с рН 6,8, (37 °С, 1 ч).

щую замедленно), которую покрывают оболочкой, также содержащей ФС. Интенсивный и быстрый выход активной субстанции из покрытия формирует необходимый начальный профиль высвобождения.

Размер и форма ЛФ также влияют на высвобождение ФС, скорость выхода повышается с увеличением отношения площади к объему [4]. При быстром образовании гелевого слоя это влияние не значительно. Однако при небольших концентрациях матричного полимера образование геля может быть слишком медленным, что повышает значение размера ЛФ, потому что она может распасться прежде, чем образуется прочный гелевый слой.

Эффект влияния размера частиц ФС на скорость высвобождения зависит от растворимости субстанции. Размеры частиц легко растворимых ФС мало влияют на высвобождение из-за быстроты растворения, для лекарственных субстанций с умеренной растворимостью влияние размеров частиц на скорость высвобождения более выражено [4, 5, 18].

Гастроретентивные матричные таблетки. В настоящее время МЛФ используют не только для создания лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением, но также для создания гастроретентивных ЛФ, предназначенных для оказания действия в желудке. Одним из способов получения таких препаратов является создание матрицы из смеси ФС с формирующим гель полимером, который набухает при контакте с жидкостью желудка и, тем самым, снижает плотность ЛФ, обеспечивая ее плавучесть на поверхности содержимого желудка. Перспективным считают создание быстро набухающих в желудочном соке таблеток, которые по достижении размеров 15 мм и более не могут преодолеть сфинктер и задерживаются в желудке. Образующийся плотный гель, обладающий достаточной механической прочностью, отвечает за необходимую скорость высвобождения [4]. В качестве матрицеобразующих ингредиентов для таких ЛФ могут выступать производные целлюлозы или полисахариды. В некоторых случаях наиболее высокий процент набухания демонстрируют смеси полимеров.

Гастрорезистентные МЛФ или ЛФ с замедленным высвобождением можно получить, применяя КПН, представляющий собой поликомплекс, стабилизированный кооперативной системой водородных связей и образованный полиметакриловой кислотой, выступающей в роли донора, и полиэтиленгликолем

(ПЭГ), который характеризуется выраженными протон-акцепторными свойствами [29 – 31].

КПН является гидрофильным веществом, способным к формированию гелевого слоя в водной среде. В растворах с кислым значением рН, где КПН не растворяется и не разрушается на отдельные полимеры, на поверхности ЛФ образуется плотный гелевый слой, препятствующий высвобождению ФС (рис. 2, *а*). При попадании в среду с рН 6,8 гидрогелевый слой становится менее плотным, затем истончается, появляются эрозийные каналы, высвобождение происходит более активно за счет эрозии и увеличения пористости матриц (рис 2, *б*). Данные рис. 2 и 3 иллюстрируют высказанную гипотезу [30, 31].

рН-зависимая растворимость КПН обеспечивает незначительное высвобождение на первых этапах в кислой среде, имитирующей среду желудка, и замедленный профиль высвобождения в среде с нейтральными значениями рН.

Заключение

МЛФ, занимающие лидирующие позиции среди ЛФ с модифицированным высвобождением, позволяют в широких пределах варьировать профиль высвобождения ФС. Для успешной разработки лекарственного препарата с матричной структурой основной задачей является соответствие вида и количества матрицеобразующего ингредиента растворимости и абсорбции ФС. В определенных пределах варьирование профилем высвобождения возможно с помощью технологических факторов, таких как вспомогательные вещества, способ введения в ЛФ полимера, давле-

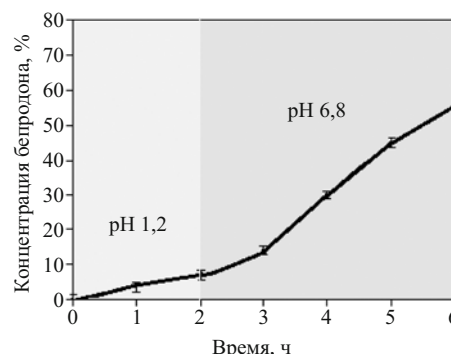


Рис. 3. Профиль высвобождения бупропона (плохо растворим) из матричных таблеток на основе КПН (30 % КПН) в среде с рН 1,2 37 °С (первые 2 ч) и с рН 6,8, 37 °С [31].

ние прессования, размеры частиц полимера, размеры ЛФ и другие.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Тенцова, *Фармация*, **3**, 3 – 5 (2012).
2. Н. Б. Демина, *Разработка и регистрация лек. средств*, **1**, 8 – 13 (2013).
3. ASHLAND, Семинар “Методология фармацевтической разработки твердых и мягких лекарственных форм, аэрозолей и спреев. *IMCD Pharmaceutical Ingredients*”, Москва (2012).
4. A. Larsson, S. Abrahamsen-Alami, and A. Juppo, *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes*, SHAYNE COX GAD, PH. D., D. A. B. T. Gad Consulting Services Cary, Wiley-Interscience John Wiley & Sons, Inc., North Carolina (2008), pp. 1191 – 1222.
5. Rob. Steendam, *Dis. D. Ph., Groningen* (2005).
6. Tapaswi Rani Dash and Pankaj Verma, *J. Pharma Res. Rev.*, **2**(2), 12 – 24 (2013).
7. Harnish Patel, Dhruv R. Panchal, and Upendra Patel, et al., *J. Pharm. Sci. Biosci. Res.*, **1**(3), 143 – 151 (2011).
8. J. Manish and K. Abhay, *J. Drug Del. Ther. (JDDT)*, **2**(6), 142 – 148 (2012).
9. S. Pundir, A. Badola and D. Sharma, *Int. J. Drug Res. Tech.*, **3**(1), 12 – 20 (2013).
10. R. Steendam, C. F. Lerk, *Int. J. Pharm.*, **175**, 21 – 46 (1999).
11. K. Avgoustakis and J. R. Nixon, *Int. J. Pharm.*, **99**, 247 – 252 (1993).
12. Н. Е. Сидякина, *Дис. канд. хим. наук*, Москва (2015).
13. А. И. Мелентьев, Г. Э. Актуганов, в кн.: *Хитозан*, РАН, Центр “Биоинженерия” РАН, Москва (2013), сс. 15 – 55.
14. С. А. Кедик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев и др., *Разработка и регистрация лек. средств*, **2**(3), 18 – 36 (2013).
15. С. А. Кедик, Е. С. Жаворонок, И. П. Седишев и др., *Разработка и регистрация лек. средств*, **3**(4), 22 – 26 (2013).
16. Colorcon URL: <http://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/polymers-controlled-release/inert-matrix-tablets>; дата обращения 06.02.15.
17. Shin-Etsu Chemical Co., Ltd URL: http://www.se-pfmd.com/en/pharma_excipients/metolose/index.pmode; дата обращения 01.02.15.
18. Ashland Inc. www.ashland.com; дата обращения 06.12.15.
19. Biogrand URL: www.biogrand.com. Product Information RetardCel®; дата обращения 09.02.15.
20. Product General Information VIVASTAR® Types: A (P, PSF), B (low pH), C (P1000 SF, P3500, P5000), техническая информация JRS PHARMA GmbH, 3, Rosenberg, Germany (2015).
21. НИИ Полимеров. Композиционный полимерный носитель. URL: <http://www.nicpr.ru/ru/52/315/343/350/>; дата обращения 25.02.15.
22. В. А. Кеменова, *Автореферат дис. докт. хим. наук*, Москва (1992).
23. EvonikIndustriesURL:<http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit>; дата обращения 01.02.15.
24. Р. И. Мустафин, *Хим.-фарм. журн.*, **45**(5), 28 – 39 (2011); *Pharm. Chem. J.*, **45**(3), Article 285 (2011).
25. Volker Bühler, *Kollocoat grades. Functional polymers for the pharmaceutical industry*, BASF, Aktiengesellschaft Pharma Solutions, Ludwigshafen (2007), pp. 99 – 188.
26. Volker Bühler, *Kollidon®. Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry*, BASF SE Pharma Ingredients & Services, Ludwigshafen (2008), pp. 205 – 270.
27. С. Н. Голиков, Г. А. Гурьянов, В. К. Козлов, *Фармакол. и токсикол.*, **2**, 5 – 15 (1989).
28. Р. И. Мустафин, *Казанский мед. ж.*, **3**, 256 – 258 (1995).
29. Р. И. Мустафин, *Дис. канд. фарм. наук*, Москва (1991).
30. М. Н. Анурова, *Дис. канд. фарм. наук*, Москва (2008).
31. В. А. Быков, Н. Б. Демина, В. А. Кеменова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **39**(5), 40 – 45 (2005); *Pharm. Chem. J.*, **39**(5), 265 – 270 (2005).

Поступила 13.01.16

MODERN TRENDS IN DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF MATRIX DRUG DOSAGE FORMS WITH MODIFIED RELEASE (A REVIEW)

N. B. Diomina

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

e-mail: diomina.nb@gmail.com

Modern aspects of technology for the creation the matrix drug dosage forms are reviewed. Main types of matrices are classified depending on their behavior in the body, an overview of matrix-forming ingredients present in the Russian market is given, basic principles of their choice are formulated, and main technological principles of production of matrix drug dosage forms are described. Attention is devoted to technological factors influencing the rate of active substance release from the matrix. Experimental data on drug release from matrix tablets with composite polymer carriers are presented.

Keywords: matrix drug dosage forms; modified release; technological factors; composite polymeric carriers.