

---

---

# ЛЕКЦИЯ

---

---

УДК 615.4:001

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ РАЗРАБОТОК В ОБЛАСТИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ИХ МОДИФИКАЦИЙ

**Б. Б. Сысеев, И. В. Плетнева**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии,  
Волгоградский научный медицинский центр*

В лекции приводятся современные представления о разработках в области инновационных лекарственных форм и их модификаций. Рассматриваются вопросы разработки и получения модифицированных лекарственных форм, обладающих высокой эффективностью.

*Ключевые слова:* инновационные лекарственные формы, вспомогательные вещества, технология получения лекарственных форм, контролируемое высвобождение.

## CURRENT RESEARCH AND DEVELOPMENT OF INNOVATIVE DOSAGE FORMS AND THEIR MODIFICATIONS

**B. B. Sysuev, I. V. Pletneva**

The review presents modern view on developments in the field of innovative dosage forms and their modifications. Discusses the development and production of modified dosage forms, with high efficiency.

*Key words:* innovative dosage forms, excipients, technology for producing dosage forms, controlled release.

Разработка новых лекарственных препаратов в современном мире является многодисциплинарной задачей, которая не может быть реализована в рамках одной компании или одного коллектива.

Несмотря на использование революционных технологий — геномики, комбинаторной химии, высокопроизводительного скрининга, стереоспецифического биокатализа в разработке и создании лекарственных субстанций количество и скорость их выведения на рынок с каждым годом замедляется все больше. Совокупность таких факторов, как вывод на рынок нового препарата 12—14 лет, 1 : 10000 — доля потенциально эффективных молекул, а также высокая стоимость таких разработок, сужает пути разработок новых препаратов [4].

Современная наука использует два пути создания новых лекарственных препаратов:

- создание новых субстанций с последующим получением из них готовых лекарственных форм стандартными процедурами (structure-activity relations — SAR);
- использование хорошо известных субстанций с последующей разработкой высоких технологий получения новых лекарственных форм с повышенной эффективностью действия, улучшенной биодоступностью и ослабленными побочными эффектами.

Фактически второй путь открывает новый потенциал для известных молекул. Современные высокореле-

зультативные технологии максимально эффективно и целенаправленно сохраняют лекарственные препараты в улучшенной и оптимизированной лекарственной форме. Одним из таких примеров является использование наноструктур или наночастиц как веществ, повышающих эффективность лекарственных средств при их конструировании [7].

Такие средства почти наверняка будут обладать целым рядом достоинств: повышением растворимости активных молекул за счет увеличения активной площади поверхности частиц, увеличенной способностью проникновения активных компонентов в клетки, улучшенной фармакокинетикой, а также самым значимым — созданием альтернативной лекарственной формы (например, инъекционная форма → трансдермальная форма, раствор → микрокапсулы и др.).

Таким образом, разработка новых инновационных лекарственных препаратов — задача, которая решается путем использования различных направлений и моделей исследования на этапе «Разработка и внедрение» (R&D-период):

- случайные открытия или озарения (serendipity);
- новые фундаментальные научные гипотезы;
- новые данные в лечении болезней;
- систематический поиск среди вновь синтезированных или выделенных молекул (например, система Thomson Reuters Integrity);

– использование природных источников (растительные или минеральные объекты и др.) [7, 13, 14].

К настоящему времени создано огромное количество традиционных лекарственных форм, характеризующихся немедленным и неконтролируемым высвобождением лекарственных веществ (таблетки, капсулы, драже, порошки, сиропы, растворы для парентерального введения, свечи, мази и т. п.). Перспективны, с точки зрения терапевтического действия, являются лекарственные формы с модифицированным высвобождением, характеризующиеся изменением механизма и характера высвобождения лекарственного вещества, предназначенные для разных путей введения, включая пероральный, парентеральный, имплантационный, трансдермальный, ингаляционный и др.

Известны следующие основные методы модификации высвобождения и доставки лекарственного вещества:

– физические (использование вспомогательных веществ, изменяющих растворимость, всасывание, распределение или элиминацию; использование физических сил — диффузия, осмос, гидродинамика, аэродинамика, электромеханические, магнитные, ультразвук и т. п.);

– химические (образование солей, комплексов, добавление или замена функциональных химических групп в молекулу лекарственного вещества, конъюгация с веществом-носителем);

– технологические — производство наноразмерных готовых лекарственных форм (создание матриц, однослойных или многослойных оболочек, резервуаров, микросфер, липосом, наночастиц; микрогранулирование и микрокапсулирование; объединение частиц лекарственного вещества с разной скоростью высвобождения; иммобилизация, адсорбция, дисперсия в матриксах или на носителях; создание лекарственных терапевтических систем и т. п.);

– применение целевых (направленных) инновационных препаратов, обеспечивающих наноразмерное воздействие на биомшень, что приводит к улучшенному терапевтическому эффекту [6, 8, 9].

Перечисленные технологии находят применение в создании различных лекарственных форм с контролируемым высвобождением. Согласно литературным данным существует несколько подходов к классификации лекарственных форм с модифицируемым высвобождением: по технологии создания, по механизму и кинетике высвобождения, по характеристике используемых носителей, по терапевтическому эффекту.

1. По технологии создания лекарственных форм с модифицируемым высвобождением выделяют 3 типа:

- 1) монолитные (матричные) системы;
- 2) резервуарные (мембранные) системы;
- 3) насосные (осмотические) системы.

2. По механизму высвобождения лекарственного вещества различают системы, контролируемые диффузией, осмотическими или магнитными силами. Лекарственное вещество может высвобождаться из ле-

карственной формы с помощью диффузии в растворимых системах или через нерастворимую оболочку (для резервуарных типов), или нерастворимый матрикс (для монолитных типов) после их активации под действием жидкости (набухания или биodeградации). Основу монолитной системы составляет матрикс (матричная или сетчатая структура), который может характеризоваться различными физико-химическими свойствами, быть растворимым или нерастворимым (рис. 1, 2). Матрицы могут набухать и медленно растворяться или сохранять свою геометрическую форму в течение всего пребывания в организме и выводиться в неизменном виде. В последнем случае высвобождение лекарственного вещества происходит путем вымывания, при этом скорость его высвобождения не зависит ни от содержания ферментов, ни от величины pH и остается достаточно постоянной по мере прохождения таблетки через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [5, 6].

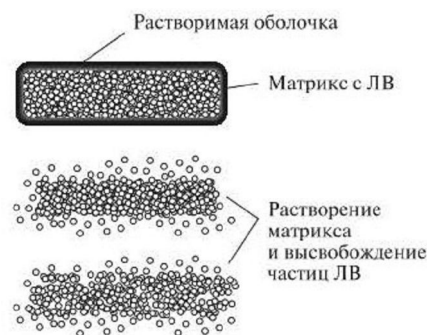


Рис. 1. Лекарственная форма матричного типа с микрогранулами

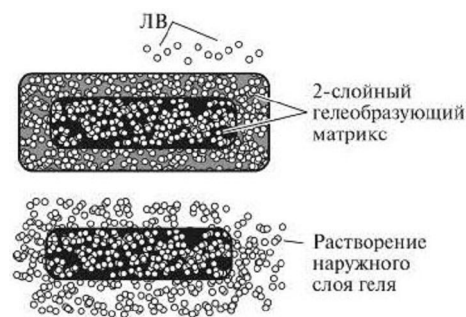


Рис. 2. Лекарственная форма на основе двуслойного гидрогелевого матрикса

Резервуарные системы состоят из двух частей: оболочки (мембраны), которая образует резервуар, и ядра, в котором находится лекарственное вещество. Высвобождение активных компонентов обеспечивается свойствами оболочки. Механизмами высвобождения являются диффузия через поры мембраны, образующиеся после ее набухания или биodeградации. Если ее толщина не изменяется, то процесс высвобождения описывается кинетикой нулевого порядка в течение 80 % времени, если же в результате биodeградации оболочки толщина ее уменьшается, то скорость высвобождения со временем будет увеличиваться. Свойствами оболочки достигаются разные эффекты:

замедленное высвобождение (в т. ч. с системой множественных пеллет), отсроченное высвобождение, целенаправленное высвобождение (например, кишечнорастворимые оболочки), а также с помощью многослойных оболочек — прерывистое (пульсирующее) высвобождение вещества. В резервуарных системах лекарственных вещества могут находиться в виде множественных микрочастиц (пеллет), которые размещены в матриксе или капсуле, такая система получила название спансула. Следует отметить, что термином «пеллеты» называют частицы лекарственного вещества малого размера, к ним относятся микрогранулы, микросферы, мини-таблетки и др. (рис. 3).

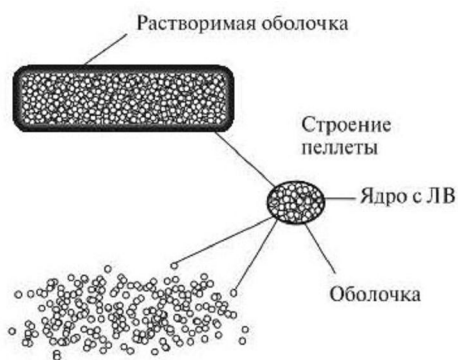


Рис. 3. Строение таблетки (капсулы) с системой множественных пеллет

Осмотические системы доставки и высвобождения лекарственных веществ предназначены для достижения кинетики нулевого порядка на протяжении ограниченного времени абсорбции в ЖКТ. Существует два типа осмотических систем доставки лекарственных средств: генерический осмотический насос и элементарный осмотический насос.

Генерическая осмотическая система представляет собой устройство с внутренним резервуаром, содержащим раствор или суспензию лекарственного вещества и окруженным непроницаемой оболочкой, и наружным резервуаром, содержащим осмотическое вещество и окруженным полупроницаемой оболочкой. Действие такой системы программируется с помощью моделирования площади поверхности резервуара с осмотическим веществом, свойствами осмотического вещества, толщиной полупроницаемой мембраны, коэффициентом проницаемости для жидкости, осмотического давления в системе, концентрации лекарственного вещества, что позволяет достигать кинетики высвобождения нулевого порядка практически для любого средства. Генерическая осмотическая система используется для имплантационных лекарственных форм. Продолжительность действия генерической осмотической системы может значительно различаться и составлять от нескольких часов до нескольких месяцев (для имплантируемых осмотических систем) [5]. Элементарный осмотический насос используется для пероральных форм, они имеют форму обычных таблеток или кап-

сул, продолжительность их действия ограничена временем транзита по ЖКТ (технология OROS). Осмотические системы могут использоваться не только для контролируемого высвобождения, но и для пульсирующего или отсроченного высвобождения (рис. 4, 5).

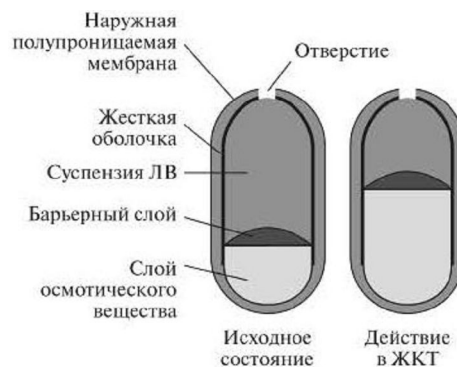


Рис. 4. Схема строения системы L-OROS



Рис. 5. Схема строения системы L-OROS Softcap

Необходимо подчеркнуть, что лекарственные формы с модифицированным высвобождением различаются по степени управления процессом высвобождения (контролируемое высвобождение, пролонгированное или замедленное высвобождение), кинетике высвобождения (непрерывное, прерывистое, отсроченное, пульсирующее или триггерное) и модификации терапевтического эффекта (времени наступления, продолжительности, выраженности). Такие формы характеризуются изменением времени и скорости высвобождения веществ в соответствии с требуемыми характеристиками терапевтического эффекта и должны отвечать следующим условиям:

- 1) процесс высвобождения должен описываться известным видом математической зависимости;
- 2) высвобождение активных веществ должно происходить по заданной скоростной программе;
- 3) процесс высвобождения не должен зависеть от влияния физиологических или патологических факторов (прием пищи, действие pH, ферментов и т. п.) и определяться только параметрами самой системы.

Если какое-либо из вышеназванных условий не выполняется, то такая лекарственная форма относится к пролонгированным. Они также должны отвечать определенным требованиям: обеспечивать оптимальную концентрацию лекарственных веществ без сильных колебаний в течение длительного времени; используемые вспомогательные вещества должны быть безвредными для организма и полностью выводиться; используемые технологии должны быть простыми и доступными. К таким лекарственным формам можно отнести большинство пероральных форм (ретардных, slow-release, extended release), для парентерального и имплантационного введения (депо, липосомальные) [12].

Процесс высвобождения лекарственных веществ характеризуется предсказуемостью и точностью по скорости, продолжительности и месту высвобождения, что позволяет прогнозировать развитие терапевтического эффекта. К таким формам относятся желудочно-кишечные терапевтические системы (gastrointestinal therapeutic system, GITS), системы кинетики нулевого порядка (ZOK, OROS). В настоящее время существует система обозначений пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением на основе английских терминов (табл.)

### Общепринятые обозначения пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением

Сокращенное название (англ.)	Вид лекарственной формы	
	Английское название	Русское название
ER, XR	Extended release	Длительное высвобождение
SR	Sustained (slow) release	Пролонгированное (замедленное) высвобождение
CR	Controlled release	Контролируемое высвобождение
CD	Controlled delivery	Контролируемая доставка
CC	Coat-core system	Система «оболочка — ядро»
LA	Long-acting	Длительное действие
PA	Prolonged action	Пролонгированное действие
SL	Short-long form	Двухфазное высвобождение
XL	Extra-long	Экстрадлительное высвобождение
ZOK	Zero-order kinetics	Кинетика нулевого порядка
OROS	Oral osmotic system	Пероральная осмотическая система
L-OROS	Liquid oral osmotic system	Жидкостная пероральная осмотическая система
GITS	Gastrointestinal therapeutic system	Желудочно-кишечная терапевтическая система

Те формы, которые отличаются пульсирующим или прерывистым высвобождением в детерминированное время или через определенный период времени, в необходимом месте и требуемом количестве, обеспечивая хронотерапевтические подходы в соответствии с циркадными ритмами функционирования физиологических и гуморальных систем организма или патогенезом, клиническими особенностями манифестации некоторых заболеваний, получили название «хронотропные». Такие системы рациональны для лекарственных средств, для которых кинетика нулевого порядка нежелательна. К таковым относятся гормоны, ферменты и другие биологически активные вещества, которые в настоящее время стали активно использоваться для фармакотерапии. Использование для них обычных лекарственных форм или форм с замедленным высвобождением сопровождается снижением терапевтической эффективности ввиду феномена down-регуляции их рецепторных мишеней на клеточных мембранах. Для таких веществ необходимо отсроченное, одномоментное или прерывистое, пульсирующее высвобождение, имитирующее физиологические циркадные ритмы. В таких системах доставки активные компоненты высвобождаются отсроченно (delayed-release) или прерывисто, порциями (pulsed-release) в необходимые периоды времени после приема, поэтому такие системы получили название времязависимых (time-controlled) (рис. 6). Достижение пульсирующего высвобождения лекарственного вещества обеспечивается с помощью матриц (гидрогелей), оболочек (сложных, многослойных и др.), осмотических систем, микрочастиц (пеллет), липосом и др. (рис. 7) [2, 3, 6].

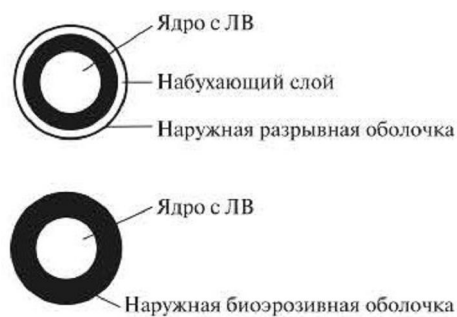


Рис. 6. Пероральная лекарственная форма с пульсирующим высвобождением на основе разрывной или биоэрозивной оболочки

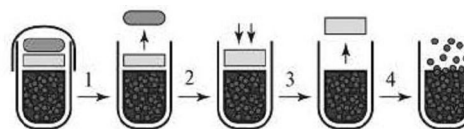


Рис. 7. Механизм действия пероральной лекарственной формы с пульсирующим высвобождением (PORT-system):

- 1 — растворение наружной желатиновой капсулы и высвобождение активного компонента;
- 2 — проникновение жидкости и набухание пробки;
- 3 — время зависимое выталкивание пробки;
- 4 — пульсирующее или замедленное высвобождение второй порции активного компонента

Создание пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением имеет важное значение, поскольку данный способ введения является одним из наиболее распространенных в клинической практике. Пероральные системы доставки позволяют решать все основные задачи: изменять скорость, место и продолжительность высвобождения лекарственного вещества, а также интенсивность терапевтического эффекта препарата. Кроме того, пероральные системы доставки могут обладать дополнительными свойствами: защищать активные компоненты от деградации в ЖКТ под влиянием соляной кислоты и пищеварительных ферментов, увеличивать время транзита в верхних отделах ЖКТ, способствовать проникновению через эпителиальные барьеры. Основными направлениями модификации пероральных систем доставки являются:

- облегчение процесса перорального приема для преодоления проблем, связанных с глотанием, и других состояний, маскирования вкуса лекарственных средств и т. п.;

- задерживание в желудке лекарственной формы для преодоления быстрого времени транзита в верхних отделах ЖКТ;

- улучшение всасывания в тонкой кишке (например, для труднорастворимых или высокомолекулярных веществ);

- обеспечение целенаправленной доставки и высвобождения в разных отделах ЖКТ.

Следует подчеркнуть, что вспомогательные вещества и специальные технологии позволяют программировать скорость или место высвобождения действующих веществ из таблеток с модифицированным высвобождением (таблетки рапид), с отсроченным высвобождением, с многофазным высвобождением (таблетки ретард) с поддерживающим действием, с контролируемым высвобождением (плавающие), пролонгированные (ретард, матричные, многослойные) [1]. При этом непрерывное высвобождение обеспечивают вспомогательные вещества: начальная доза лекарственного вещества высвобождается после введения в организм, а поддерживающие дозы — постепенно, с одинаковой скоростью, соответствующей скорости выведения. Такие лекарственные формы эффективнее форм с периодическим высвобождением, так как обеспечивают постоянное терапевтической концентрации веществ без выраженных экстремумов и высокой токсической нагрузки на организм. Подбором вспомогательных веществ получают гидродинамически сбалансированные плавающие таблетки (HD — *hydrodynamically balanced*), которые обладают плавучестью в желудочном соке и сохраняют это свойство вплоть до полного высвобождения из них лекарственного вещества.

К новым технологиям создания пероральных форм с модифицированным высвобождением следует отнести и быстрорастворимые/быстрораспадающиеся пероральные формы (*orally disintegrating tablets, fast-dissolving, fast-melt tablets, mouth dissolving*

*tablets*). Технологии быстрорастворимых/быстрораспадающихся лекарственных форм были созданы для решения проблем, связанных с глотанием твердых веществ и жидкости. Такие формы быстро растворяются в полости рта под влиянием слюны в течение 2—60 с и не требуют запивания жидкостью. В мире существует около десятка технологий создания быстрорастворимых/быстрораспадающихся пероральных форм, такие как лиофилизация или сухое замораживание, сухая компрессия лекарственных веществ в виде порошка или компрессия гранул, окруженных оболочкой. Известна технология Zydys<sup>®</sup>, которая характеризуется самой быстрой скоростью распада таблеток (в течение 2—10 с), однако данная технология имеет существенные недостатки (механическая неустойчивость, нестабильность, обусловленная чувствительностью к повышению влажности и температуре) [6, 15].

Перспективным представляется технология получения каркасных таблеток с использованием твердых дисперсных систем. Лекарственные вещества, иммобилизованные путем сплавления или растворения в твердой полимерной матрице, находятся в этих системах в дисперсном состоянии, что способствует увеличению скорости их растворения.

Получению лекарственных веществ с новыми физическими свойствами при сохранении фармакологического действия способствуют комплексы, которые образуются в результате молекулярной инкапсуляции молекулы одного вещества в полости, имеющиеся в кристаллической решетке другого вещества. В качестве клатратообразующего комплекса применяется  $\beta$ -циклодекстрин. Соединения-включения с  $\beta$ -циклодекстрином получают различными методами — диспергированием, осаждением, использованием лиофильной сушки [5].

Необходимость производства лекарственных препаратов с модифицированными характеристиками послужила стимулом для разработки и синтеза новых полимерных материалов, которые с достаточной точностью дают возможность прогнозировать определенные технологические и биофармацевтические параметры. Среди отечественных полимеров, используемых в технологии в качестве матрицеобразующих компонентов, особый интерес представляют интерполимерные комплексы, являющиеся продуктами межмолекулярных реакций химически комплементарных макромолекул (полианионов и поликатионов, либо доноров и акцепторов протонов). Так, высвобождение лекарственных веществ из матричных таблеток на основе интерполимерного комплекса (полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля) протекает по нескольким механизмам: растворение не связанного с матрицей лекарственного вещества с поверхности таблетки, высвобождение из комплекса с полимером (в случае их взаимодействия), диффузия через слой гидрогеля, диффузия в полимерной матрице [10, 11].

Таким образом, создание лекарственных форм с модифицированным высвобождением позволяет не только контролировать процесс доставки активных компонентов, управлять терапевтическим эффектом, но и избежать передозировки или недостаточной эффективности, увеличить продолжительность эффекта и повысить комплаентность больных к терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеев К. В.* Лекарственные формы с модифицированным высвобождением на основе пеллет / К. В. Алексеев, Н. В. Тихонова, Е. В. Блынская // Фармация. — 2012. — № 4. — С. 51—54.
2. *Емшанова С. В.* Основные критерии выбора состава и технологии таблетированной лекарственной формы диклофенака натрия пролонгированного действия / С. В. Емшанова, О. Ю. Лащева, Н. П. Садчикова и др. // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. — 2005. — № 2. — С. 167—172.
3. *Емшанова С. В., Лащёва О. Ю., Садчикова Н. П. и др.* Основные критерии выбора состава и технологии таблетированной лекарственной формы диклофенака натрия пролонгированного действия // Хим.-фарм. журн. — 2006. — Т. 40, № 8. — С. 41—44.
4. Комментарий к Руководству Европейского Союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / Под ред. С. Н. Быковского, И. А. Василенко, С. В. Максимова. — М.: Перо, 2014. — 488 с.
5. *Леонова М. В., Белоусов Ю. Б.* Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и системы доставки лекарств. — М.: Литтерра, 2011. — 656 с.
6. *Леонова М. В.* Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Ч. 2 // Лечебное дело. — 2009. — № 3. — С. 18—25.
7. *Меньшутина Н. В.* Наночастицы и наноструктурированные материалы для фармацевтики. — Калуга: Изд-во науч. лит-ры Бочкаревой Н.Ф., 2008. — 192 с.
8. *Меньшутина Н. В., Мишина Ю. В., Алвес С. В. и др.* Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. — Т. 2. — М.: БИНОМ, 2013. — 480 с.
9. *Меньшутина Н. В., Мишина Ю. В., Алвес С. В.* Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. — Т. 1. — М.: БИНОМ, 2012. — 328 с.
10. *Мустафин Р. И.* Интерполимерные сочетания химически комплементарных типов сополимеров Eudragit как новое направление в создании пероральных систем доставки лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор) // Хим.-фарм. журн. — 2011. — № 5. — С. 28—39.
11. *Мустафин Р. И., Буховец А. В., Ситенков А. Ю. и др.* Синтез и характеристика нового носителя на основе интерполиэлектrolитного комплекса Eudragit EPO/S100 для контролируемой доставки в область толстого кишечника // Хим.-фарм. журн. — 2011. — № 9. — С. 45—51.
12. *Насыбуллина Н. М.* Пролонгированные лекарственные формы и их модификации // Новая аптека. — 2002. — № 3. — С. 67—74.
13. *Сысуев Б. Б.* Технологические и фармакологические исследования минерала бишофит как источника магнийсодержащих лекарственных средств: Дис. ... д-ра фарм. наук. — Волгоград, 2012. — 333 с.
14. *Сысуев Б. Б., Митрофанова И. Ю., Степанова Э. Ф.* Перспективы и проблемы создания на основе минерала бишофит эффективных лекарственных форм // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 6. — С. 218—221.
15. *Шевченко А. М.* Методологические аспекты разработки технологии твердых быстрорастворимых лекарственных форм: Автореф. ... д-ра фарм. наук. — Пятигорск, 2009. — 43 с.

## Контактная информация

**Сысуев Борис Борисович** — зав. кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: bsb500@yandex.ru