



Обзор твердых пероральных систем доставки АФИ

канд. фарм. наук, Валентин Могилюк (Valentyn.Mohylyuk@gmail.com )
д-р фарм. наук, Андрей Дашевский

Традиционно пероральный путь применения лекарств остается одним из наиболее популярных благодаря его относительной простоте и повсеместному предпочтению пациентами. Говоря о твердых лекарственных формах (ЛФ), представляющих собой пероральные системы доставки (ПСД), необходимо принимать во внимание такие факторы, как: свойства активного фармацевтического ингредиента (АФИ); место его абсорбции в пищеварительном тракте (ПТ) или местное действие; целевой фармакокинетический профиль; физиологические особенности ПТ натощак и после приема пищи. Эти факторы и определяют выбор типа и свойств твердых ПСД на этапе создания лекарственных средств [1, 2].

По признаку распределения АФИ на носителе все твердые ПСД можно разделить на *монопартикулярные* (АФИ заключен в одной единице) и *мультипартикулярные* (АФИ распределяется в группе дискретных единиц, например, отдельных пеллет). Несмотря на относительную простоту производства монопартикулярных ЛФ, мультипартикулярные ЛФ нивелируют риск преждевременного высвобождения всей дозы

АФИ и имеют более воспроизводимый профиль высвобождения и транзит через желудок [3].

По морфологическим признакам моно- и мультипартикулярные ПСД можно разделить на *резервуарные* (в том числе *осмотические*) и *матричные*. Резервуарные системы представляют собой АФИ, содержащие ядра, которые покрыты водонерастворимыми (как правило, полимерными), однако проницаемыми

пленками (например, этилцеллюлоза, поливинилацетат, сополимеры этил- и метилметакрилата). К особенностям осмотических систем, кроме осмотически активного ядра, относятся полупроницаемые и жесткие полимерные покрытия на основе целлюлозы ацетата с небольшим отверстием [4]. Матричные системы характеризуются равномерным распределением АФИ в матрицеобразующем вспомогательном веществе,

например, растворимые полимеры (гидроксипропилцеллюлоза, ГПМЦ, полиэтиленоксид), нерастворимые полимеры (поливинилацетат, этилцеллюлоза, целлюлозы ацетат), липиды (глицериды жирных кислот, воски) и др. Матричные системы, как правило, получаемые с помощью метода таблетирования или экструзии, сохраняют свою целостность на протяжении определенного времени – как минимум времени высвобождения АФИ [5].

В зависимости от характера высвобождения все ПСД можно разделить следующим образом. ЛФ с *немедленным высвобождением* (immediate-release), которые, как правило, характеризуются высвобождением более 75 % АФИ в течение 45 мин, дополнительно подразделяют на *очень быстро растворимые* (very rapidly dissolving) или *быстро растворимые* (rapidly dissolving) – более 85 % АФИ из ЛФ в течение 15 или 30 мин соответственно. ЛФ с *модифицированным высвобождением* включают: *продолгованно высвобождающие* (extended-release), которые характеризуются высвобождением АФИ на протяжении длительного времени, и *отсроченно высвобождающие* (delayed-release), отличающиеся высвобождением после определенного временного промежутка [6]. В зависимости от свойств АФИ, места всасывания / действия и целевого фармакокинетического профиля ПСД могут быть использованы для высвобождения в определенных отделах ПТ: в *ротовой полости*, в *желудке*, в *тонкой* или *толстой кишке* [1, 7].

ЛФ с высвобождением АФИ в ротовой полости широко используются для местного лечения и системной доставки: леденцы, спреи, таблетки для рассасывания с целью локального лечения заболеваний ротовой полости и горла; таблетки для разжевывания для лечения десен и пародонтальных карманов; сублингвальные ЛФ с нитроглицерином, нифедипином, бупренорфином, эфирными маслами, валидолом для системной доставки и достижения быстрого терапевтического эффек-

та. Интерес к системной доставке АФИ через слизистую оболочку ротовой полости в первую очередь объясняется обильным кровоснабжением, обеспечивающим прямое всасывание вещества через слизистую оболочку ротовой полости и транспортировку через внутреннюю яремную вену и верхнюю полую вену в большой круг кровообращения без эффекта первого прохождения через печень. Большую роль в адсорбции АФИ слизистой оболочкой играет слюна, pH которой варьирует в пределах 5,8 – 7,8 и определяет растворимость АФИ. В силу очень малой поверхности слизистой оболочки полноценное всасывание возможно только для хорошо растворимых низкодозовых субстанций [7].

В последнее время в научной литературе большое внимание уделяется буккальным биоадгезивным системам доставки, оральным плен-

кам и оральнодезинтегрируемым таблеткам (ОДТ). Наиболее предпочитаемыми являются ОДТ, полученные с помощью метода таблетирования, используемого для производства систем ADVATAB, ORASOLV/DURASOLV, FLASHTAB, PHARMABURST, в отличие от метода лиофилизации, используемого для систем ZYDIS, LYOC, PHARMAFREEZE и QUICKSOLV, что требует применения специального оборудования и технологий. Основной особенностью ОДТ является их распадаемость еще в ротовой полости, что нивелирует трудности глотания и дискомфорт при прохождении ЛФ через пищевод и обеспечивает более воспроизводимый и быстрый транзит АФИ через желудок [8]. В случае модифицированного высвобождения такие ЛФ могут представлять собой по сути мультипартикулярную систему (рис. 1).

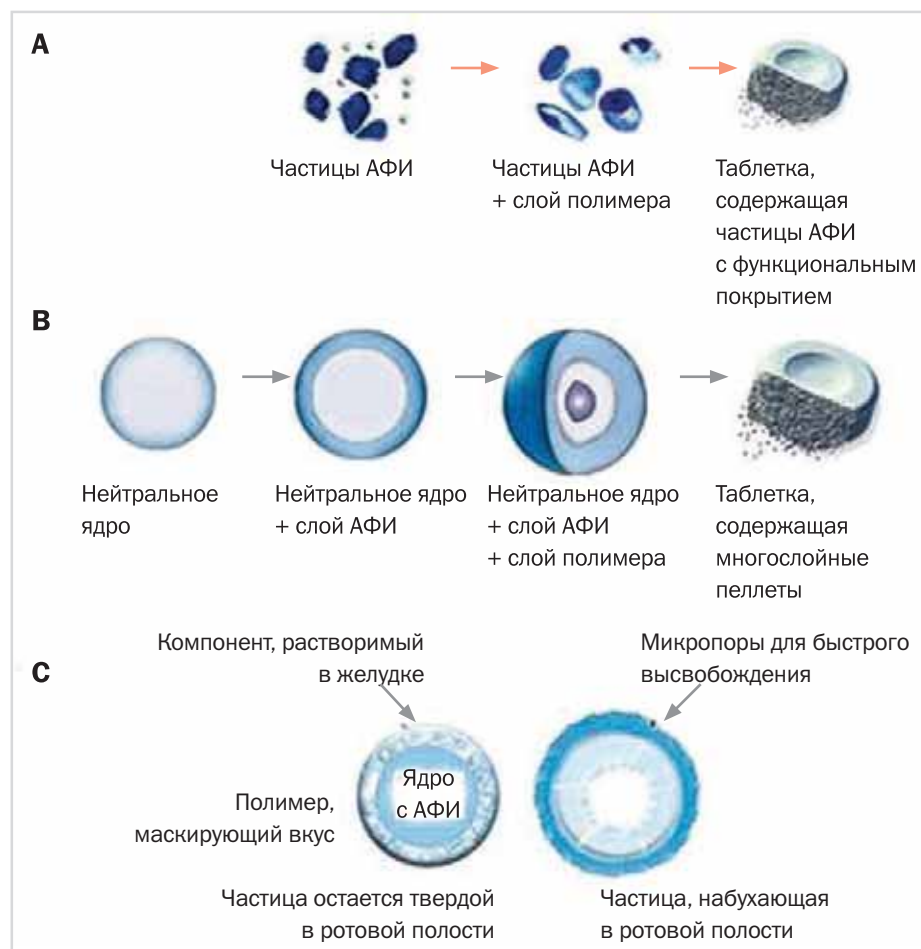


Рис. 1. Система FASTMELT ODT для: А, В – модификации высвобождения АФИ; С – маскировки вкуса [по материалам компании Aptalis]

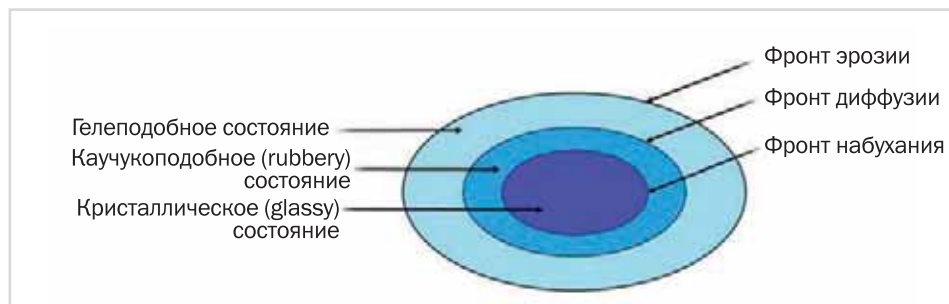


Рис. 2. Схематическое изображение гидрофильной матричной системы в разрезе во время высвобождения АФИ

Для быстровсасывающихся в ПТ и имеющих короткий период полувыведения АФИ **системы доставки с пролонгированным высвобождением** зачастую являются наиболее оптимальным технологическим решением. К таким АФИ относятся, например, некоторые препараты для лечения ишемической болезни сердца: метопролола сукцинат (бета-адреноблокатор), изосорбида мононитрат и динитрат (нитраты), нифедипин, верапамила гидрохлорид (блокатор кальциевых каналов), триметазидина дигидрохлорид (метаболический препарат). Пролонгированное высвобождение АФИ может быть реализовано в форме резервуарных, матричных или осмотических систем доставки [4, 5].

Матричные системы представляют собой систему, в которой молекулы или частички АФИ вместе со вспомогательными веществами равномерно распределены в полимерной матрице.

В зависимости от свойств используемого полимера матричные таблетки разделяют на гидрофильные (растворимые) и гидрофобные (нерастворимые). У гидрофильных матриц механизм высвобождения АФИ является сложным процессом, включающим проникновение воды в гидрофильную матрицу, набухание матрицы, растворение и диффузию АФИ через слой геля, а также постоянную (более или менее интенсивную) эрозию гелевого слоя (рис. 2). В зависимости от растворимости АФИ и свойств матрицы в механизме высвобождения преобладающим является либо диффузия (хорошо растворимые АФИ и высокомолекулярные матрицеобразователи), либо эрозия (слаборастворимые АФИ и относительно низкомолекулярные матрицеобразователи) [5, 10].

Механизм высвобождения АФИ из нерастворимой матричной системы включает следующие стадии:

контакт таблетки с водой; диффузия воды в таблетку сквозь капилляры нерастворимой матрицы; растворение АФИ; диффузия АФИ из системы (высвобождение). Поскольку такие полимерные матрицы не эродируют, то основным механизмом высвобождения из нерастворимых матричных систем является диффузия [11].

Система GEOMATRIX сочетает в себе элементы как матричной, так и резервуарной систем. При этом АФИ заключен в матрицу, преднамеренно ограниченную одним или двумя барьерными слоями (не содержащими АФИ), и высвобождение на начальных этапах осуществляется только через боковую поверхность центральной матрицы. По мере истощения АФИ-содержащей матрицы ожидаемое замедление скорости высвобождения компенсируется появлением дополнительных поверхностей высвобождения за счет эрозии обоих (или одного) барьерных слоев (рис. 3). В результате достигается высвобождение, близкое к линейному.

Варьируя свойствами оболочки и ядра **резервуарной системы**, можно добиться профилей с желаемой формой и временем высвобождения. Помимо растворимости АФИ и осмотической активности ядра, на высвобождение влияет состав оболочки и, в первую очередь, тип пленкообразующего полимера. Механизмом высвобождения из резервуарной системы является одновременная диффузия через (приводятся в порядке возрастания важности): гидратированную полимерную пленку < поры полимерной пленки < дефекты полимерной пленки, обусловленные осмотическим давлением [4, 11].

Простая осмотическая система доставки (осмотический насос) представляет собой таблетку со смесью АФИ с осмотически активным компонентом, покрытую полупроницаемым полимером (пропускает внутрь таблетки воду, но не пропускает растворенные, даже низкомолекулярные, вещества, например, АФИ или осмотический



Рис. 3. Система GEOMATRIX [по материалам SkyePharma]

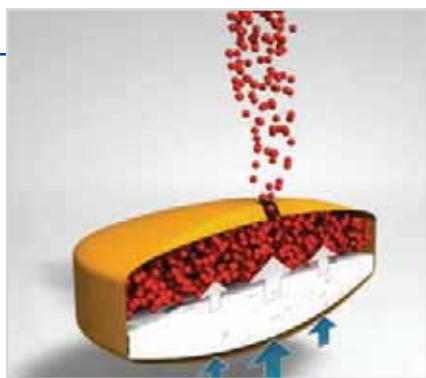


Рис. 4. Система осмотического насоса «push-pull» [по материалам компании DOW]

агент). В поверхности полунепроницаемого полимерного покрытия при помощи специального лазерного оборудования просверлено микроотверстие. Вода, поступающая внутрь таблетки, через всю поверхность полупроницаемой мембраны растворяет осмотически активную субстанцию и повышенное осмотическое давление внутри таблетки выталкивает раствор и / или суспензию АФИ через микроотверстие в поверхности таблетки в среду «Растворения». Система «push-pull» (система OROS производства компании Alza) отличается от простого осмотического насоса тем, что представляет собой двухслойную таблетку, покрытую полупроницаемым полимером. Нижний слой таблетки состоит из осмотически активного набухающего при контакте с водой вещества (например, полиэтиленоксида), а верхний слой таблетки содержит водорастворимый компонент и АФИ. Микроотверстие в таблетке продлевается со стороны АФИ-содержащего слоя. Механизм высвобождения аналогичен описанному выше (рис. 4). К преимуществам осмотических систем относятся возможность доставки как растворимых, так и нерастворимых АФИ и линейное высвобождение АФИ до 24 ч [12, 13].

Гастроретентивные системы предназначены для длительного высвобождения АФИ в желудке. Целями создания таких ПСД являются потребность в длительной локальной доставке АФИ в желудок (анатациды, мизопростол) или необходимость в высвобождении АФИ над окном абсорбции (ци-

к্লоспорин, леводопа, метотрексат), повышение биодоступности вследствие более высокой растворимости АФИ в среде желудка (фуросемид, диазепам, верапамил), нестабильность АФИ в нижних отделах ПТ (ранитидин, метформин). Гастроретентивные ПСД могут быть как моно-, так и мультипартикулярными и представлять собой резервуарные, в том числе осмотические или матричные системы. Кроме того, их можно классифицировать по механизму задержки ЛФ в желудке на плавающие, тонущие, увеличивающиеся и биоадгезивные [14, 15].

Плавающие гастроретентивные системы разрабатываются с использованием нескольких подходов. Высокопористые частицы с плотностью ниже плотности желудочного сока могут быть использованы в качестве носителей АФИ, например, пористые сферы полистирола с последующим наслоением на них барьерного полимера, слоя с АФИ и слоя полимера, контролирующего скорость высвобождения. Известен пример получения гидратированных гидрофильных матричных АФИ-содержащих микросфер кальция альгината, которые подвергали последующей лиофильной сушке с получением пористых АФИ-содержащих ча-

стиц, продемонстрировавших хорошую способность удерживаться на плаву и длительно высвобождать АФИ. Иной подход реализован с применением шипучих смесей (натрия бикарбонат с органическими кислотами). При контакте с водой образующийся углекислый газ поддерживает систему на плаву, препятствуя эвакуации из желудка. Примером такого подхода могут служить многослойные матричные таблетки, в которых один слой является CO_2 -генерирующим, а также pellets со слоями натрия бикарбоната и винной кислоты, покрытые наружной эластичной пленкой на основе поливинилового спирта и шеллака. Так называемые гидродинамически сбалансированные системы реализуются за счет высокого содержания в системе доставки гидрофильного полимера, что приводит при набухании к образованию гидрогеля с более низкой плотностью, чем плотность содержимого желудка ($\approx 1,004 \text{ г / мл}$), и всплыванию на поверхность. Также существуют буйковые системы, в которых для удержания на плаву используются полые камеры (рис. 5) [11, 15, 16].

Концепция тонущих гастроретентивных систем опирается на то, что системы с высокой плотностью (большей, чем плотность со-

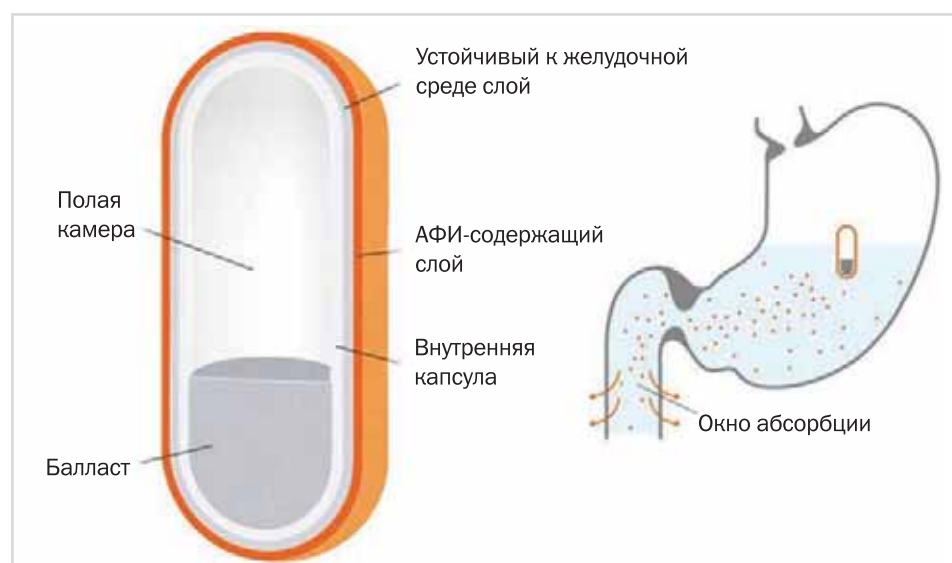


Рис. 5. Плавающая гастроретентивная система SOCTEC [по материалам SkyePharma]

держимого желудка) оседают в нижней части желудка и, таким образом их эвакуация из желудка значительно задерживается. Такой подход реализуется за счет нанесения АФИ на тяжелые ядра или путем смешивания с тяжелыми материалами, такими как бария сульфат, цинка оксид, титана оксид, металлический порошок, для получения плотности системы в диапазоне 1,5 – 2,5 г / мл. Некоторые исследователи считают, однако, что плотность 2,5 г / мл является не верхней границей, а необходимым условием для значительной задержки системы в желудке [11, 15, 17].

В *увеличивающихся гастроретентивных системах* использована способность системы увеличиваться до размера, превышающего просвет пилорического сфинктера, что препятствует их транзиту через желудок. Системы данного типа разделяют на набухающие, содержащие быстронабухающие полимеры [18], и раскладывающиеся, которые при контакте с водой раскладываются из компактного состояния (рис. 6) [19].

Биоадгезивные (мукоадгезивные) гастроретентивные системы используют высокую способность гидра-

тированных систем к адгезии к эпителиальному слою стенки желудка. Как правило, эти системы содержат быстrogидратируемый полимер, который позволяет системе приклеиться к стенке желудка и постепенно высвобождать АФИ [11, 15].

Системы доставки с отсроченным высвобождением можно подразделить на место- и время-контролируемые [4].

Время-контролируемые системы доставки с отсроченным высвобождением прежде всего обеспечивают высвобождение АФИ в зависимости от свойств самой системы и, в идеале, не зависящее от свойств биологической среды. Высвобождение, таким образом, не должно зависеть от приемов пищи, длительности транзита по ПТ, значений pH или наличия ферментов. Система *PULSINCAP* является примером время-контролируемых систем капсульного типа и состоит из: корпуса капсулы, который покрыт водонерастворимым полимером, наполнен смесью АФИ и вспомогательных веществ, типичных для твердых желатиновых капсул, и «пробки», изготовленной из гидрофильного набухающего материала и закупоривающей открытый конец корпуса

капсулы. При контакте со средой ПТ пробка выходит из капсулы за счет набухания, после чего содержимое капсулы высвобождается (рис. 7) [20, 21].

Иной подход базируется на использовании внутреннего осмотического давления для выталкивания «пробки» из нерастворимой капсулы. Система *PORT* (Programmable Oral Release Technology) состоит из капсулы, покрытой полупроницаемой мембраной, которая содержит АФИ и слой осмотически активного вещества. Эта система также закупоривается «пробкой». Вода проникает через мембрану, растворяет осмотически активное вещество и «пробка» выталкивается под действием осмотического давления. Главными факторами, определяющими задержку высвобождения, являются проницаемость и толщина мембраны (рис. 8) [20, 21].

Несколько модифицированной является система *CHRONSET*. В этом случае нерастворимая капсула закрыта полупроницаемым колпачком, который выталкивается под влиянием осмотического давления и АФИ полностью высвобождается благодаря набухающему веществу на дне капсулы (рис. 9) [20, 21].

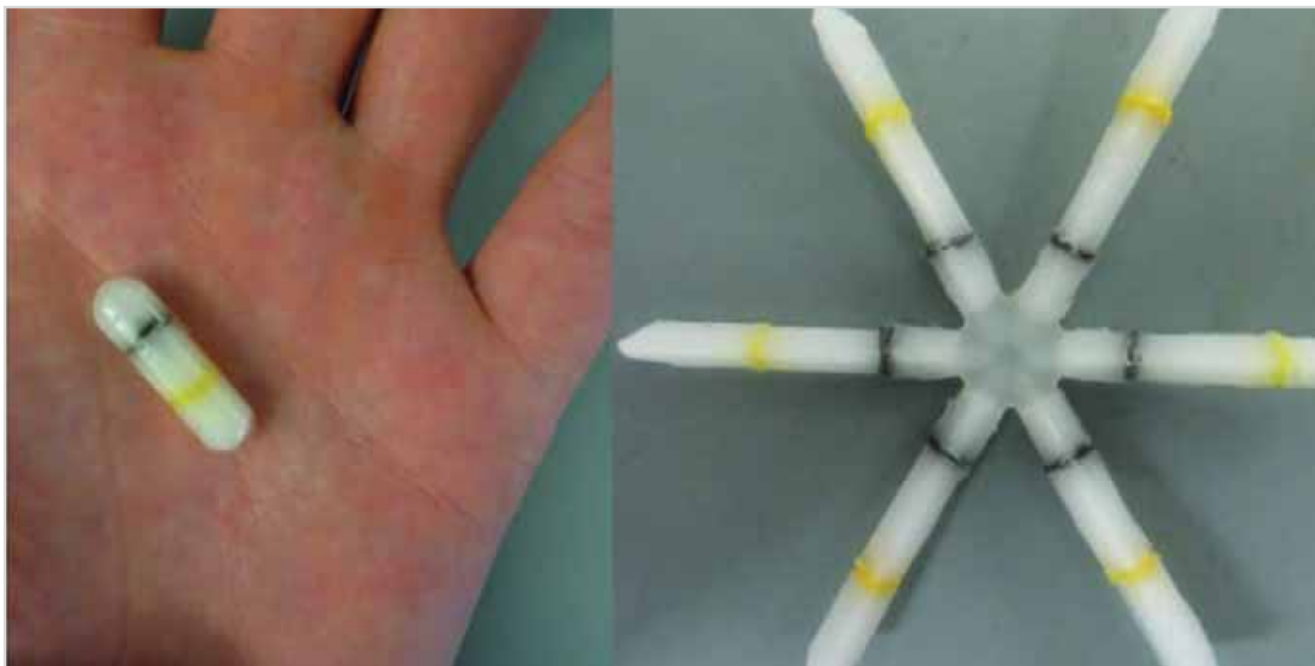


Рис. 6. Пример увеличивающейся в размерах гастроретентивной раскладывающейся системы [18]

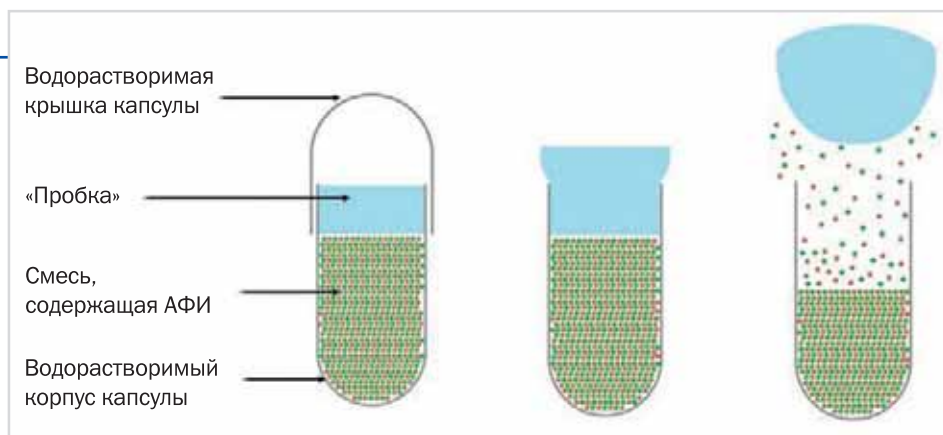


Рис. 7. Схема высвобождения АФИ из системы PULSINCAP

Более сложную форму представляют собой нерастворимые капсулы, высвобождающие АФИ под влиянием высокочастотного сигнала или измененного магнитного поля, которое находится снаружи тела человека. Такие капсулы нашли экспериментальное применение при изучении абсорбции АФИ в определенных отделах ПТ.

Большинство систем доставки с отсроченным высвобождением относятся к резервуарному типу с эродирующей или растворимой оболочкой. Ядра таких систем содержат АФИ, покрытые барьерной оболочкой, препятствующей в течение определенного времени высвобождению АФИ. Длительность задержки перед высвобождением АФИ регулируется составом и толщиной барьерного покрытия. Время задержки высвобождения можно контролировать составом для напессованного покрытия с разным соотношением водорастворимого и водонерастворимого полимеров [4].

Система CHRONOTOPIC состоит из АФИ-содержащей таблетки-ядра, которая покрыта слоем водорастворимого полимера (например, ГПМЦ) и опционально – кишечнорастворимой оболочкой. Время задержки высвобождения АФИ контролируется толщиной слоя и молекулярной массой водорастворимого полимера. В зависимости от необходимости немедленного, а не пролонгированного высвобождения АФИ толщину слоя водорастворимого полимера и его вязкость следует ограничить. Система CHRONOTOPIC более применима для веществ с низкой растворимостью в воде, поскольку хорошо растворимые в воде вещества способны диффундировать через слой растворимого полимера. При условии одинаковой массовой доли покрытия время задержки высвобождения АФИ из капсул обычно дольше в сравнении с таковым для таблеток, поскольку желатиновая оболочка капсулы выполняет функцию дополнительного

диффузионного барьера и требует определенного времени для растворения [22, 23].

Другим примером является система EUDRACOL – вариация вышеупомянутой системы, предназначенная для мультипартикулярных ЛФ, система локальной или системной доставки АФИ в ободочную кишку, которая приводится в действие при физиологическом значении pH подвздошной кишки и обеспечивает пролонгированное высвобождение АФИ. В состав данной системы входит АФИ-содержащая таблетка-ядро, покрытая полимерной пленкой, которая состоит из смеси полимеров Eudragit RL и Eudragit RS, что обеспечивает пролонгацию высвобождения; и наружного слоя Eudragit FS, обеспечивающего начало растворения при pH > 7,0 (рис. 10).

Время-контролируемое отсроченное высвобождение может быть достигнуто при помощи системы доставки с разрывающимися мембранами. Данные системы состоят из ядра, содержащего осмотически активный, набухающий или газообразующие компоненты, покрытого водонерастворимыми полимерными пленками, что обеспечивает задержку высвобождения. В водной среде вода постепенно проникает сквозь мембрану внутрь системы, за счет чего постоянно повышается давление (осмотическое, набухания или выделения

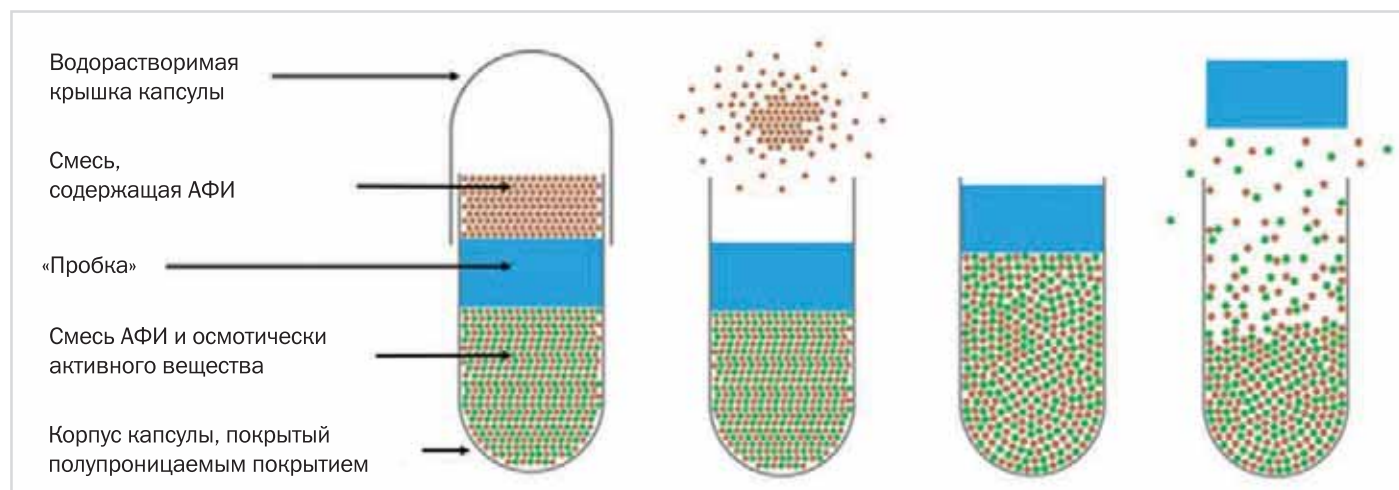


Рис. 8. Схема высвобождения АФИ из системы PORT

газа), которое при достижении критического значения приводит к разрыву мембраны и высвобождению АФИ [24 – 26]. Система **GEOCLOCK** состоит из АФИ-содержащей таблетки-ядра и напессованного хрупкого покрытия с гидрофобным воском. Высвобождение АФИ происходит за счет контролируемой диффузии воды через напессованное покрытие в таблетку-ядро и последующего разрыва хрупкого покрытия из-за набухания ядра (рис. 11). После разрыва напессованного покрытия, в зависимости от дизайна таблетки-ядра, высвобождение АФИ может быть как немедленным, так и пролонгированным.

Системы доставки с переменной проницаемостью мембран. Несколько систем доставки с сигмоидальным отсроченным высвобождением основываются на принципе ионного обмена с четвертичными аммониевыми группами акрилового сополимера Eudragit RS. Одна из таких систем, которая имеет ядро, содержащее АФИ и янтарную кислоту, покрыта пленочной оболочкой на основе полимера

Полупроницаемая
крышка капсулы
Осмотически
активное вещество

Смесь, содержащая АФИ

Набухающее вещество

Корпус капсулы, покрытый
полупроницаемым покрытием

Рис. 9. Схема высвобождения АФИ из системы **CHRONSET**

Eudragit RS. Время задержки контролируется скоростью водопоглощения через покрытие, а кислый раствор янтарной кислоты повышает проницаемость гидратированной полимерной пленки [27].

Необходимость разработки ПСД с началом высвобождения АФИ только в кишечнике обусловлена рядом причин: химическая нестабильность АФИ в кислой среде желудка (например, эритромицин или бифидобактерии); раздражающие свойства АФИ по отношению к слизистой оболочке желудка и связанные с этим такие побочные явления, как тошнота или

рвота (например, аспирин, диклофенак, индометацин, напроксен, другие нестероидные противовоспалительные препараты); локальное действие (ряд пробиотиков, месалазин) или предпочтительная всасываемость АФИ в кишечнике либо в определенном отделе кишечника, что применимо к некоторым белкам и пептидам. Особенностью профиля высвобождения **систем доставки в тонкий или толстый кишечник** является выраженная фаза задержки высвобождения (lag time) и, согласно фармакологии, характер высвобождения

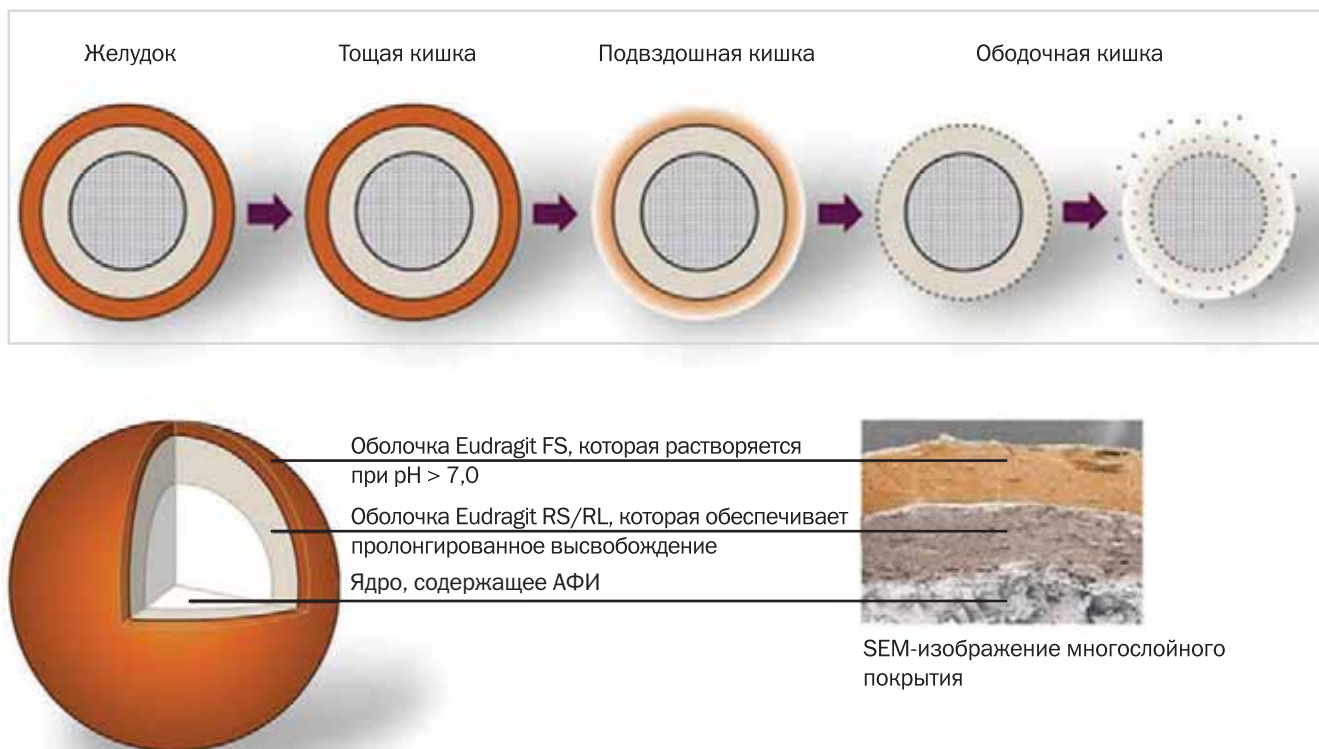


Рис. 10. Схема высвобождения АФИ из системы **EUDRACOL** и SEM-изображение структуры многослойного покрытия [по материалам Evonic AG]

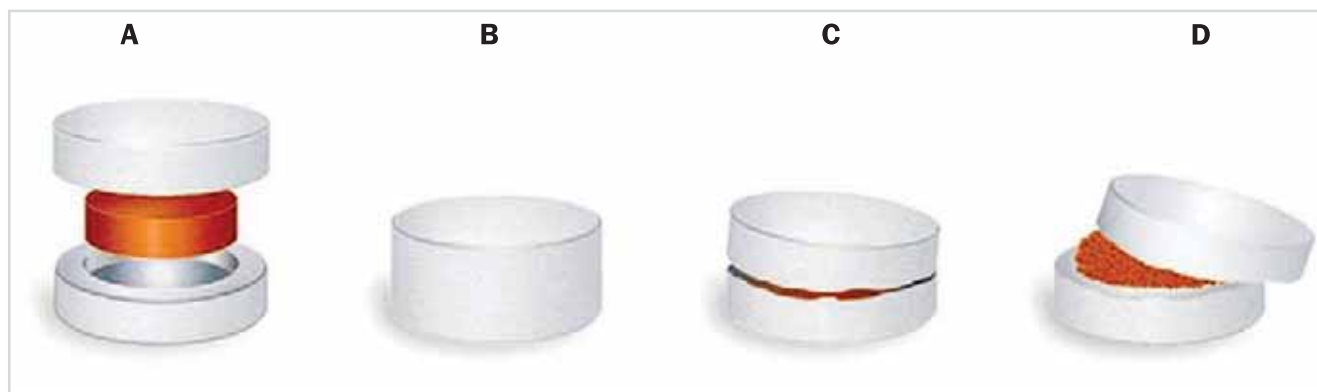


Рис. 11. Система GEOCLOCK: A – схематическое изображение; B, C, D – принцип функционирования системы, заключающийся в последовательном изменении системы во времени [по материалам SkypePharma]

из таких систем определяется как отсроченный.

Место-контролируемые системы доставки подразделяются на *pH*- и ферментно-контролируемые, обеспечивающие начало высвобождения АФИ в определенном отделе кишечника при наличии факторов биологической среды – *pH*, ферментов кишечного тракта и т. п. [4].

Кишечнорастворимые ПСД обеспечивают целостность ЛФ в условиях кислого содержимого желудка, а АФИ высвобождается только при переходе из желудка в двенадцатиперстную кишку благодаря снижению кислотности среды. Такие ЛФ покрывают кишечнорастворимыми полимерами, растворяющимися при $pH > 5,0$. Задержка, начало и скорость высвобождения обусловлены прежде всего типом, массовой долей покрытия и временем прохождения через желудок. Поскольку время пребывания монопартикулярных

ЛФ в желудке значительно варьирует (1 – 7 ч в зависимости от наполнения пищей желудка), предпочтительными являются мультипартикулярные кишечнорастворимые ЛФ, время нахождения которых в желудке менее зависимо от наполнения пищей желудка и составляет около 1 – 1,5 ч [1, 4].

Пероральная доставка, основанная на традиционных ЛФ, не осуществляется для пептидов, поскольку они не абсорбируются и деградируют под действием кислоты и ферментов в ПТ. В контексте место-*pH*-контролируемых систем доставки необходимо упомянуть разработку ученых из Massachusetts General Hospital новой пероральной системы доставки инсулина, представляющую собой капсулу, покрытую тонкими иглами, которая инъецирует АФИ непосредственно в слизистую оболочку. Прототипом системы доставки является акриловая капсула (длиной 2 см и диаме-

тром 1 см), внутри которой находится резервуар для АФИ с полыми 5 мм иглами из нержавеющей стали. Дальнейшая работа по улучшению безопасности данной системы заключается в разработке системы с микроиглами из биodeградируемых полимеров и полисахаридов, способных отламываться, оставаясь в слизистой оболочке и высвобождая в нее АФИ (рис. 12) [28, 29]. Результаты доклинических исследований продемонстрировали более эффективную, чем подкожную, доставку инсулина и отсутствие опасных побочных эффектов при прохождении капсулы через ПТ. Несмотря на то, что система доставки была протестирована только для доставки инсулина, разработчики предполагают, что ее также можно использовать для доставки таких биопрепаратов, как антитела, вакцины, рекомбинантные ДНК и РНК.

В основе ферментно-контролируемых систем доставки лежит прин-

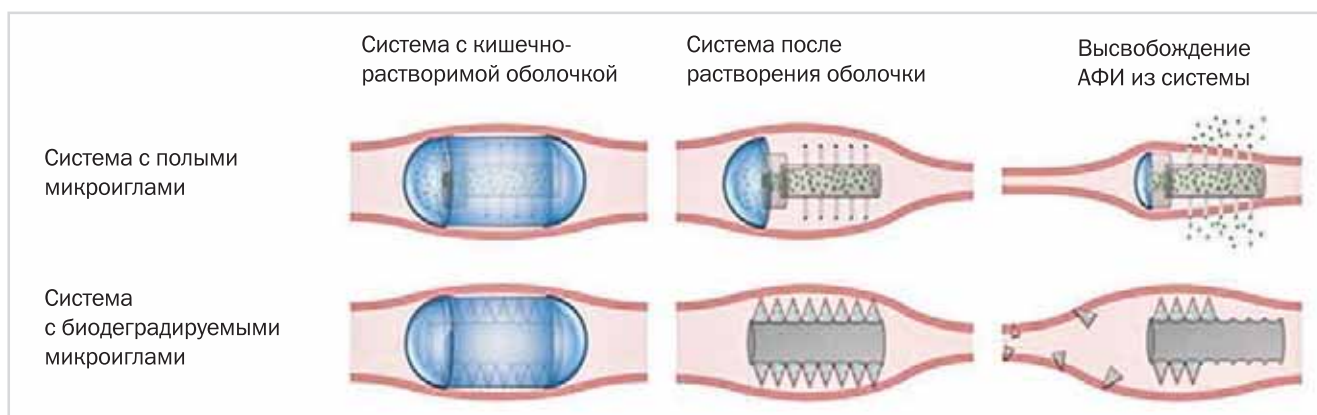


Рис. 12. Схематическое описание высвобождения из место- *pH*-контролируемой системы доставки с микроиглами [28]

цип специфичности ферментов, например, азоредуктаз, присутствующих только в толстой кишке и обусловленных микрофлорой ободочной кишки. Высвобождение из ЛФ с ферментно-контролируемой системой доставки начинается только после попадания ЛФ в толстую кишку. К полимерам, растворяющимся или способным повышать свою проницаемость в ободочной кишке под воздействием микрофлоры кишечника, относятся азополимеры (производные полисахаридов с гликозидной связью), пектин, кальция пектинат, амидированный пектин и соответствующие акриловые и целлюлозные полимеры с инкорпорированными порообразователями, которые поддаются разложению в ободочной кишке [4]. Например, система COLAL представляет собой пеллеты, покрытые смесью этилцеллюлозы и крахмальной амилозы, которая не расщепляется ферментами человека, но расщепляется бактериальными ферментами, обитающими только в толстой кишке. По данным Alizyme Therapeutics Ltd., компании-правообладателя системы COLAL, в 2008 г. была завершена III фаза клинических исследований, результаты которой продемонстрировали значительные преимущества безопасности и сопоставимую эффективность натрия преднизолона метасульфобензоата при лечении больных с язвенным колитом в сравнении с обычной ЛФ преднизолона. Помимо этого, завершена IIa фаза клинических исследований (proof-of-concept), данные которых подтвердили безопасность и переносимость исследуемого препарата ALT-104 (фактор роста) с использованием системы COLAL у больных с лимфомой и меланомой. Предполагается, что при лечении воспалительных поражений слизистой оболочки (мукозит) кишечника у этих больных исследуемый препарат (преимущественно местного действия) будет иметь преимущества перед единственным зарегистрированным конкурентом – инъекционным препаратом Kervance (палифермин) производства компании Swedish Orphan Biovitrum.

В данной публикации приведен обзор ПСД, которые при условии их правильного использования позволяют получить максимальную пользу, оптимизируя фармакокинетический профиль, и как следствие, повышают эффективность и безопасность препарата. При этом также следует отме-

тить удобство применения ПСД для пациента. Зачастую фармацевтические компании используют системы доставки для продления жизненного цикла препарата, что дополнительно позволяет повысить порог конкуренции и обезопасить бизнес благодаря наличию патентной защиты. ■

Литература

1. Dressman J.B. **Oral drug absorption: Prediction and assessment** / J.B. Dressman, C. Repas. – Boca Raton: CRC Press, 2016.
2. Могилук В. Рынок систем доставки АФИ / В. Могилук // Фармацевтическая отрасль. – 2013. – Т. 40. – С. 38 – 40.
3. Tang E.S.K., Chan L.W., Heng P.W.S. **Coating of multiparticulates for sustained release** / E.S.K. Tang, L.W. Chan, P.W.S. Heng // American Journal of Drug Delivery. – 2005. – Vol. 3. – P. 17 – 28.
4. Дашевский А.Н. Технологические исследования лекарственных форм с модифицированным высвобождением действующего вещества на основе функциональных полимеров: дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01 / Дашевский А.Н. – НМАПО им. П.Л. Шупика. – К., 2009. – 318 с.
5. Могилук В.В. Научно-практическое обоснование состава и технологии матричных таблеток с пролонгированным высвобождением на примере триметазидина дигидрохлорида: дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01 / Могилук В.В. – НМАПО им. П.Л. Шупика. – К., 2016. – 177 с.
6. WHO Technical Report Series 992, annex 7 «Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. – WHO, 2015.
7. Pfister W.R. **Drug Delivery to the Oral Cavity** / W.R. Pfister, T.K. Ghosh. – Boca Raton: Taylor & Francis, 2005. – P. 1 – 40.
8. McLaughlin R., Banbury S., Crowley K. **Orally disintegrating tablets: the effect of recent FDA guidance on ODT technologies and applications** / R. McLaughlin, S. Banbury, K. Crowley // Pharmaceutical Technology Supplement. – 2009. – Sept.
9. Dashevsky A. **Compression of pellets coated with various aqueous polymer dispersions** / A. Dashevsky, K. Kolter, R. Bodmeier // Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 279. – P. 19 – 26.
10. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance / P. Colombo, R. Bettini, P. Santi, N.A. Peppas // Pharmaceutical science & technology today. – 2000. – Vol. 6. – P. 198 – 204.
11. Li X. **Design of Controlled Release Drug Delivery Systems** / X. Li, R.J. Bhaskara. – New York: Mc Graw-Hill, 2006.
12. **Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use** / V. Malaterre, J. Ogorka, N. Loggia, R. Gurny // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2009. – Vol. 73. – P. 311 – 323.
13. 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. – Vol. 79. – P. 7 – 27.
14. **Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms** / [A. Hoffman, D. Stepensky, E. Lavy et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2004. – Vol. 277. – P. 141 – 153.
15. Streubel A., Siepmann J., Bodmeier R. **Gastroretentive drug delivery systems** / A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier // Expert opinion on drug delivery. – 2006. – Vol. 3. – P. 217 – 233.
16. **Floating drug delivery systems: a review** / [S. Arora, J. Ali, A. Ahuja et al.] // Aaps PharmSciTech. – 2005. – Vol. 6. – P. 372 – 390.
17. Nayak A.K. **Gastroretentive drug delivery technologies: Current approaches and future potential** / A.K. Nayak, J. Malakar, K.K. Sen // Journal of Pharmaceutical Education and Research. – 2010. – Vol. 1. – P. 1 – 12.
18. Klausner E.A. et al. **Expandable gastroretentive dosage forms** // Journal of controlled release. – 2003. – Vol. 90. – P. 143 – 162.
19. **Oral, ultra-long-lasting drug delivery: Application toward malaria elimination goals** [A.M. Bellinger, M. Jafari, T.M. Grant et al.] // Science Translational Medicine. – 2016. – Vol. 8. – P. 157.
20. **Drug delivery system based on chronobiology – a review** / [A.S. Mandal, N. Biswas, K.M. Karim et al.] // Journal of Controlled Release. – 2010. – Vol. 147. – P. 314 – 325.
21. Bussemer T. **Pulsatile drug-delivery systems** / T. Bussemer, I. Otto, R. Bodmeier // Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2001. – Vol. 18.
22. Palaniswamy S. **Development, characterization and evaluation of a pulsed-release tablet dosage form for low dose water soluble drugs: Doctor of Pharmacy** / Palaniswamy S. – University of Rhode Island, Kingston, RI, USA, 2000. – 280 p.
23. Gazzaniga A. **Oral Chronotopic® drug delivery systems: achievement of time and/or site specificity** / A. Gazzaniga, M.E. Sangalli, F. Giordano // European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. – 1994. – Vol. 40. – P. 246 – 250.
24. Bussemer T. **A pulsatile drug delivery system based on rupturable coated hard gelatin capsules** / T. Bussemer, A. Dashevsky, R. Bodmeier // Journal of Controlled Release. – 2003. – Vol. 93. – P. 331 – 339.
25. **Process and formulation variables affecting the performance of a rupturable capsule-based drug delivery system with pulsatile drug release** / A. Dashevsky, T. Bussemer, A. Mohamad, R. Bodmeier // Drug development and industrial pharmacy. – 2004. – Vol. 30. – P. 171 – 179.
26. Mohamad A., Dashevsky A. **In vitro and in vivo performance of a multiparticulate pulsatile drug delivery system** / A. Mohamad, A. Dashevsky // Drug development and industrial pharmacy. – 2007. – Vol. 33. – P. 113 – 119.
27. Roy P., Shahiwala A. **Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives** / P. Roy, A. Shahiwala // Journal of controlled release. – 2009. – T. 134. – Vol. 2. – P. 74 – 80.
28. Trafton A. **New drug-delivery capsule may replace injections** [Электронный ресурс] / A. Trafton // MIT News Office. – 2014. – Режим доступа: <http://news.mit.edu/2014/microneedles-drug-delivery-capsule-1001>.
29. **Microneedles for Drug Delivery via the Gastrointestinal Tract** / [G. Traverso, C.M. Schellhammer, A. Schroeder et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2015. – Vol. 104. – P. 362 – 367.