

Современные аспекты использования вспомогательных веществ на примере технологии трансдермальных терапевтических систем

Н.В. Шестаков¹, Н.В. Пятигорская²

¹Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод»;
109052, Россия, Москва, ул. Новохохловская, д. 25

²Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8–2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шестаков Никита Владиславович – ведущий инженер ФГУП «Московский эндокринный завод». Тел.: +7 (910) 7210954.
E-mail: shestakovnikita@mail.ru

Пятигорская Наталья Валерьевна – заместитель директора по научной работе Института трансляционной медицины и биотехнологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (499) 1295755. E-mail: osipova-mma@list.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

РЕЗЮМЕ

Приводится классификация трансдермальных терапевтических систем (ТТС). Рассматриваются особенности матричных и резервуарных терапевтических систем, а также их преимущества, поскольку ТТС – один из перспективных способов доставки лекарственных веществ. Уделяется внимание вспомогательным веществам (ВВ), дается классификация и приводятся требования, предъявляемые к ВВ. Рассматривается возможность использования различных ВВ в ТТС. Использование при производстве лекарственных средств (ЛС) полоксамеров, представляющих собой блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, является перспективным направлением применения ВВ. Таким образом, дальнейшие исследования по разработке и внедрению новых ВВ при получении ТТС весьма актуальны.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, преимущества, недостатки, вспомогательные вещества, требования к вспомогательным веществам, инновационные вспомогательные вещества, инновационное использование трансдермальной терапевтической системы.

Для цитирования: Шестаков Н.В., Пятигорская Н.В. Современные аспекты использования вспомогательных веществ на примере технологии трансдермальных терапевтических систем. Фармация, 2019; 68 (8): 10–14. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-08-02>

CURRENT ASPECTS OF THE USE OF EXCIPIENTS AS EXEMPLIFIED BY TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM TECHNOLOGY
N.V. Shestakov^{1*}, N.V. Pyatigorskaya²

¹Moscow Endocrine Plant; 25, Novokhokhlovskaya St., Moscow 109052, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8-2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nikita V. Shestakov – Lead engineer of Moscow Endocrine Plant. Tel.: +7 (910) 721-09-54. E-mail: shestakovnikita@mail.ru

Natalia V. Pyatigorskaya – Deputy Director for Science of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology of I.M. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (499) 129-57-55. E-mail: osipova-mma@list.ru. <http://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

SUMMARY

The paper gives a classification of transdermal therapeutic systems (TTS). It considers the features of matrix and reservoir therapeutic systems, as well as their advantages, since TTS is one of the promising methods for drug delivery. Attention is paid to excipients; the classification of excipients and the requirements for the latter are given. Whether various excipients can be used in TTS is considered. The use of poloxamers, which are the block copolymers polyoxyethylene and polyoxypropylene, in the manufacture of drugs is a promising area for the application of excipients. Thus, further investigations of the design and introduction of new excipients for obtaining the TTS are very relevant.

Key words: transdermal therapeutic system, advantages, disadvantages, excipients, requirements for excipients, innovative excipients, innovative use of a transdermal therapeutic system.

For citation: Shestakov N.V., Pyatigorskaya N.V. Current aspects of the use of excipients as exemplified by transdermal therapeutic system technology. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (8): 10–14. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-08-02>

Введение

В середине 70-х годов XX века А. Дзаффарони разработал технологию контролируемого высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, что стало основой создания трансдермальных терапевтических систем (ТТС). В последнее время ТТС прочно вошли в практику врачей, позволяя проводить длительную и непрерывную лекарственную терапию с минимальными побочными эффектами.

Трансдермальная терапевтическая система – лекарственная форма для наружного применения, предназначенная для контролируемой доставки лекарственного вещества/веществ (ЛВ) в системный кровоток через неповрежденную кожу.

В ТТС высвобождение (подача) веществ на кожу и далее в кровоток осуществляется путём пассивной диффузии ЛВ через неповрежденную кожу.

ТТС – это дозированная лекарственная форма для наружного применения в форме пластырей или пленок, высвобождающая ЛВ в течение определенного времени [1,2].

Трансдермальная доставка обеспечивает длительное действие ЛС за счет контролируемого высвобождения, которое заключается в длительной и непрерывной доставке в организм ЛВ с заранее заданной скоростью [1–4]. Под заранее заданной скоростью обычно подразумевается такая скорость непрерывного поступления ЛВ в кровоток, которая позволяет поддерживать в нем постоянную или близкую к ней концентрацию C_{ss} , покрывающую убыль ЛВ в результате экскреции, метаболизма и депонирования. Эту скорость стремятся выбрать так, чтобы она незначительно превышала ту, которая необходима для создания в крови минимальной терапевтической концентрации ЛВ и не превышала бы токсическую концентрацию, когда могут проявляться побочные эффекты.

Таким образом, ТТС представляют собой портативный сухой функциональный аналог инфузионной капельницы. Они сочетают в себе удобство применения пластыря и эффективность капельницы (за исключением введения жидкости), не требуя иммобилизации больного и участия медицинского персонала. При этом ЛС сразу попадает в системный кровоток, не оказывая негативного

воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Расширение номенклатуры ТТС возможно при дальнейшем исследовании вспомогательных веществ, входящих в состав данной лекарственной формы, которые способны влиять как на терапевтическую эффективность, так и на качество лекарственных препаратов.

В отличие от пластырей медицинских для трансдермальных пластырей, впервые описанных в Государственной фармакопее XIII издания (ГФ XIII) и предназначенных для контролируемой доставки ЛВ в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу, основным показателем качества является скорость высвобождения действующего вещества или скорость подачи через полимерную мембрану в выбранную среду растворения. Этот показатель определяется по ОФС 1.4.2.0017.15 «Растворение для трансдермальных пластырей» ГФ XIV.

ТТС представляет собой многослойный пластырь, который обычно состоит из внешнего покровного слоя, непроницаемого для ЛВ и служащего для придания жесткости всей системе, а также для защиты от внешнего воздействия. Со стороны системы, предназначенной для аппликации на кожу, через которую высвобождается ЛВ, имеется защитное покрытие, которое удаляется перед нанесением ТТС на кожу. Внешний покровный слой может иметь те же размеры, что и сама система, или быть несколько больше для нанесения по краям адгезива. Защитное покрытие может быть несколько больше, чем ТТС, что облегчает процесс его удаления.

Классификация вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества классифицируются по следующим признакам.

1. По природе (происхождению).

- 1.1. Природные: органические, неорганические.
- 1.2. Синтетические и полусинтетические: органические, неорганические, элементорганические.

2. По размеру (величине) молекулы.

- 2.1. Низкомолекулярные вещества.

- 2.2. Олигомеры (молекулярная масса менее 10000).
- 2.3. Высокомолекулярные вещества — полимеры (молекулярная масса более 10000).
3. По функциональной роли в лекарственной форме.
 - 3.1. Формообразователи — носители ЛВ в лекарственной форме (основы, дисперсионные среды, растворители).
 - 3.2. Стабилизаторы:
 - ингибиторы химических процессов — вещества, предотвращающие гидролиз, окисление, разложение и др.;
 - консерванты — вещества, предотвращающие микробную контаминацию;
 - структурообразователи и стабилизаторы термодинамических свойств системы — вещества, предотвращающие седиментацию, коагуляцию, коалесценцию, агрегацию, конденсацию.
 - 3.3. Солюбилизаторы — вещества, способствующие растворению ЛВ.
 - 3.4. Регуляторы высвобождения и всасывания — активаторы всасывания или пролонгаторы.
 - 3.5. Корригенты: сиропы, эфирные масла, красители и др. [5].

Требования к вспомогательным веществам

Практически все известные в настоящее время лекарственные формы получают с использованием ВВ.

Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого ассортимента ВВ. До недавнего времени к ВВ предъявляли требования фармакологической и химической индифферентности. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность ЛВ: усиливать их действие или снижать активность, изменять характер действия под влиянием разных причин, а именно комплексообразования, молекулярных реакций, интерференции и др. [6].

ВВ оказывают влияние не только на терапевтическую эффективность ЛВ, но и на физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения.

Вспомогательные вещества должны:

- обеспечивать фармакологическое действие ЛВ с учетом его фармакокинетики;
- быть биологически безвредными и биосовместимыми с тканями организма, не оказывать негативных воздействий;

- придавать лекарственной форме требуемые свойства – структурно-механические, физико-химические;
- быть химически или физико-химически совместимыми с ЛВ, упаковочными и укупочными средствами, а также с материалами технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении;
- соответствовать степени микробиологической чистоты получаемого препарата;
- быть доступными и относительно дешевыми [5, 7].

Вспомогательные вещества в технологии производства трансдермальных терапевтических систем

ТТС можно разделить на 2 основные группы: матричные системы и резервуарные (мембранные) системы.

Согласно данным литературы, в матричных системах действующее вещество помещается в матрицу, состоящую из геля или полимерной пленки. Высвобождение ЛВ из такой системы определяется его диффузией из материала матрицы. Резервуарные ТТС состоят из непроницаемой подложки, резервуара с ЛВ, мембраны, регулирующей высвобождение действующего вещества и адгезивного (клеякого слоя). ЛВ находится в резервуаре в виде суспензии в жидкости или геле. Резервуар располагается между непроницаемой подложкой и мембраной из пористой полимерной фольги, которая определяет скорость высвобождения ЛВ [8].

В качестве ВВ, входящих в состав ТТС, могут быть использованы пластификаторы, стабилизаторы, модификаторы скорости высвобождения действующего вещества, усилители проницаемости кожи для действующего вещества, адгезивы, полимеры, сополимеры, растворители, эмульгаторы и другие разрешенные к медицинскому применению вещества. ВВ не должны оказывать местнораздражающее, алергизирующее и токсическое действие [9].

Классификация ВВ, используемых в технологии производства ТТС:

1. Носители (пленкообразователи):

- 1.1. Синтетические: полиакриламида (ПАА), поликарбонаты, поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон (ПВП), полипропиленгликоль (ППГ), полиэтиленгликоль (ПЭГ),

1.2. Полусинтетические: метилцеллюлоза (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (NaКМЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ), оксипропилэтилцеллюлоза (ОПЭЦ), ацетилцеллюлоза (АЦ).

1.3. Природные: агар-агар, альгинаты, коллаген, хитозан, эластин, декстран.

2. Собственно ВВ (по функциональной роли):

- солюбилизаторы (ПЭГ или ПЭО; диэтиленгликоль или его производные; пропандиол или олеиловый спирт, желчные кислоты);
- пластификаторы (глицерин);
- адгезивы (гидрированные или частично гидрированные глицероловые эфиры канифоли, политерпены и другие); в настоящее время преимущественно используются силиконовые, полиакрилатные, полиизобутиленовые адгезивы;
- пенетраторы (терпены и их производные; сложные эфиры жирных кислот с длинной цепью, диметилсульфоксид, ПЭГ или ПЭО и др.);
- консерванты (нипагин, нипазол, спирт этиловый, натрия бензоат, лимонная кислота);
- ароматизаторы;
- ингибиторы кристаллизации (ПВП; полиакриловая кислота или производные целлюлозы).

К ВВ также относятся ПАВ, применяемые для введения в пластичную массу ЛВ, не растворимых в адгезивной матрице (твинны, спены) [10].

В настоящее время в мировой практике насчитывается около 400 наименований ВВ (по другим источникам – 600), многие из которых используются в технологии изготовления ТТС.

Большой интерес для применения в качестве ВВ вызывают полоксамеры.

Полоксамеры представляют собой блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропиленов. Различное сродство к воде полиоксипропиленовой (гидрофобной) и полиоксиэтиленовых (более гидрофильных) частей молекулы придает им в водном растворе свойства поверхностно-активных веществ.

В зависимости от общей молекулярной массы и соотношения размеров полиоксиэтиленовых и полиоксипропиленовых блоков марки полоксамеров различаются и могут быть жидкостями, пастами или воскоподобными твердыми веществами.

Полоксамер-407 встраивается в липидные бислои, увеличивая их проницаемость, а взаимодействуя с лекарственными соединениями, делает невозможным их доставку в клетки, причем

это свойство используется для пролонгации действия препаратов путем фагоцитоза [11].

Полоксамер-407 служит загустителем в гелевых формах. Полоксамер-188 применяется как диспергирующее и смачивающее вещество для перорального, местного и парентерального введения лекарственных средств. Полоксамеры внесены в список основных ВВ при производстве лекарственных препаратов [11].

Помимо ВВ, большое значение играет выбор вспомогательных материалов, таких как защитная пленка и пленка-подложка. Защитные пленки в основном изготавливаются на основе полиэтилентерефталата, фторполимера и других материалов. Пленки-подложки – из полиэстера с алюминизированным покрытием, полиэтиленовые, из этилвинилацетата, полиуретановые.

Способы усовершенствования технологии ТТС включают 3 категории: химические, биохимические и физические [12].

Химическое усовершенствование трансдермальных систем доставки ведет к использованию химических соединений, помогающих ЛВ проникнуть через кожный барьер. Несмотря на перспективность применения химических веществ, усиливающих проникновение ЛВ через кожу, лишь немногие из них использовались в коммерческих трансдермальных системах доставки, главным образом из-за затрат, связанных с регистрационными требованиями (доказательство увеличения проникающей способности; исследования их краткосрочной и долгосрочной безопасности и токсичности) [13–15].

При биохимическом усовершенствовании измененная молекула ЛВ вначале терапевтически неактивна. После проникновения в роговой слой она подвергается гидролитической или ферментативной биотрансформации; только после этого проявляется терапевтическая активность ЛВ.

Физические методы применяют дополнительно для обеспечения и усиления транспортировки через кожу высокомолекулярных веществ (пептидов, белков, нуклеотидов). Эти методы основаны на ультразвуковом, электрическом и механическом воздействии на область проникновения.

В настоящее время все больше внимания уделяется ВВ, позволяющим обеспечить усовершенствование ТТС.

Заключение

В настоящее время развитие фармацевтической отрасли связано с поиском новых ЛС и способов их доставки. Создание эффективных ле-

карственных препаратов требует применения большого ассортимента ВВ.

Одним из перспективных направлений разработки ЛС является производство лекарственных препаратов в виде ТТС.

Процесс разработки трансдермального пластыря чрезвычайно трудоемкий, его можно разделить на 3 этапа: 1) изучение свойств активных фармацевтических ингредиентов (АФИ); 2) выбор дизайна трансдермального пластыря; 3) выбор материалов и ВВ. Особое внимание уделяется подбору новых комбинаций ВВ и материалов, включая подкладку, подложку, мембрану, пленки для ламинирования, которые должны быть совместимы со свойствами АФИ. Таким образом, дальнейшие исследования по разработке комбинаций и внедрению новых ВВ и материалов при получении ТТС остаются актуальными.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Тохмахчи В.Н. и др. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ. Химико-фармацевтический журнал. 2001. Т. 35: 29–42.
2. Харкевич Д.А. Фармакология, 12 изд. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017.
3. Тохмачи В.Н., Васильев А.Е., Краснюк И.И. Рудакова И.П., Сомов Д.В. Самылина И.А. Разработка проекта общей фармакопейной статьи «Трансдермальные терапевтические системы». Фармация. 2008; 3: 3–6.
4. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Прудкевич Ю.А., Кедик С.А. Современные трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств. Вестник МИТХТ. 2012. Т. 7; 5: 17–22.
5. Краснюк И. И., Михайлова Г. В., Чижова Е. Т. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004
6. Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология: учебник. Изготовление лекарственных препаратов. Глава 5. 2010; 624.
7. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. Современные вспомогательные вещества. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2.
8. Мизина П.Г., Быков В.А. Настина Ю.И., Фоменко Е.А. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы. Вестник ВГУ. 2004; 1: 176–83.
9. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. МЗ РФ. М., 2015. 1004.
10. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф. Вспомогательные вещества в технологии чрескожных систем доставки лекарственных средств: Учебное пособие. Смоленск, 2009; 78.
11. Шатова Н.А., Е.П. Москалева, С.В. Котелевцева, А.Ф. Шигабутдинов, Ю.А. Павельев. Полоксамеры как инновационные вспомогательные вещества. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 5.
12. Мешковский А.П. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. Фарматека. 2000; 2: 25–34.
13. Кузнецова Е.Г., В.А. Рыжикова, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов. Трансдермальный перенос лекарственных веществ и

способы его усиления. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Том 13; 2.

14. Чеушов В.И. Промышленная технология лекарств. Т. 2. Харьков: МТК- Книга; Изд-во НФАУ. 2002; 716 с.
15. Рыжикова В.А., Кузнецова Е.Г., Белов В.Ю., Саломатина Л.А., Севастьянов В.И. Определение стабильности терапевтической системы местного анестетика бромокаина. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Том 16; 89–95.
16. Кедик С.А., Е.С. Жаворонок, И.П. Седишев, А.В. Панов, В.В. Сулов, Е.А. Петрова, М.Д. Сапельников, Д.О. Шаталов, Д.В. Еремин. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Перспективные синтетические и природные полимеры. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 4: 22–35.

References

1. Vasiliev A.E., Krasnyuk I.I., Tokhmakhchi V.N. Transdermal therapeutic drug delivery systems. Khimiko-farmaceuticheskiy zhurnal. 2001. T. 35. P. 29–42.
2. Kharkevich D.A. Pharmacology, 12th edition. – M.: Geotar Media, 2017.
3. Tokhmachi V.N., Vasiliev A.E., Krasnyuk I.I. Rudakova I.P., Somov D.V. Samylyna I.A. Development of a draft general pharmacopeia article «Transdermal therapeutic systems». Farmatsiya. 2008, 3: 3–6.
4. Beregovykh V.V., Pyatigorskaya N.V., Prudkevich Yu.A., Kedik S.A. Modern transdermal therapeutic drug delivery systems. Vestnik MITKhT. 2012, t. 7, 5: 17–22.
5. Krasnyuk I. I., Mikhailova G. V., Chizhova E. T. Pharmaceutical technology: The technology of dosage forms: a textbook. M.: GEOTAR-Media, 2004.
6. Gavrillov A.S. Pharmaceutical technology. The manufacture of drugs: textbook. 2010: 624. Chapter 5.
7. Tishkov T.M., Pogrebnyak A.V., Pogrebnyak L.V. Modern excipients // Modern problems of science and education. 2015: 2–1.
8. Mizina P.G., Bykov V.A. Nastina Yu.I., Fomenko E.A. The introduction of drugs through the skin – achievements and prospects. Vestnik VGU. 2004; 1: 176–83
9. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition T. 2. / Ministry of Health of the Russian Federation. M., 2015: 1004.
10. Losenkova, S.O. Excipients in the technology of transdermal drug delivery systems: Textbook / S.O. Losenkova, E.F. Stepanova - Smolensk, 2009: 78.
11. Shatova N.A., E.P. Moskaleva, S.V. Kotelevtseva, A.F. Shigabutdinov, Yu.A. Pavelev. Poloxamers as innovative excipients // Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2013: 5.
12. Meshkovskiy A. P. Stability tests and determination of the shelf life of drugs. Farmateka. 2000; 2: 25–34.
13. Kuznetsova E.G., V.A. Ryzhikova, L.A. Salomatina, V.I. Sevastyanov. Transdermal drug transfer and methods for enhancing it. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov 2016, Vol. 13: 2.
14. Cheushov V.I. Industrial technology of drugs. Vol. 2 – Kharkov: MTK- Kniga; Izd-vo NFAU. 2002: 716.
15. Ryzhikova V.A., Kuznetsova E.G., Belov V. Yu., Solomatina L.A., Sevastyanov V.I. Determination of the stability of the therapeutic system of local anesthetic bromocaine. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov 2014, Vol. 16; 4: 89–95.
16. Kedik S. A., E. S. Zhavoronok, I. P. Sedyshev, A.V. Panov, V. V. Suslov, E. A. Petrova, M. D. Sapelnikov, D. O. Shatalov, D. V. Eremin. Polymers for long-acting drug delivery systems (review). Promising synthetic and natural polymers. Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv. 2013; 4: 22–35.

Поступила 28 марта 2019 г.

Received 28 march 2019

Принята к публикации 9 октября 2019 г.

Accepted 9 october 2019