

ФИЗИКО–ХИМИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ СУБЛИНГВАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК

Шевченко А.М., Погребняк А.В., Крылов Н.Н., Кузнецов А.В., Компанцева Е.В.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, Россия (357532 Ставропольский край, г. Пятигорск, пр-кт Калинина, 11), nplfarmak-50@yandex.ru

В статье приведено описание теоретического и экспериментального изучения процесса транспорта лекарственных веществ при сублингвальном применении. Установлено, что всасывание лекарственного вещества подчиняется первому закону Фика и зависит главным образом от его природы, площади контакта таблетки со слизистой, а также концентрации вещества в слюне. Большое значение имеет также коэффициент распределения лекарственного средства между слюной и слизистой оболочкой полости рта. Гидрофобность вещества (его липофильность) оценивается на основании расчета логарифма коэффициента распределения вещества в двухфазной системе н-октанол–вода $\log P$, для расчета которых могут быть использованы специальные компьютерные программы. Описаны основные группы препаратов, которые целесообразны для сублингвального применения, рассмотрены основные преимущества и недостатки сублингвальных таблеток, требования к их технологическому качеству, а также особенности технологии изготовления сублингвальных препаратов.

Ключевые слова: сублингвальные таблетки, трансмукозальная доставка лекарственных средств.

PHYSICS-CHEMICAL AND TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPMENT AND SUBLINGUAL TABLETS

Shevchenko A.M., Pogrebniak A.V., Krylov N.N., Kuznetsov A.V., Kompantseva E.V.

Pyatigorsk medico-pharmaceutical institute – branch to Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russia (357532 Stavropol region, Pyatigorsk, st. Kalinin 11), nplfarmak-50@yandex.ru

The description of theoretical and experimental studying of process of transport of medicinal substances at sublingual application is provided in article. It is established that absorption of medicinal substance submits to the first law of Fick and depends mainly on his nature, the area of contact of a tablet with mucous, and also concentration of substance in a saliva. Also the coefficient of distribution of medicine between a saliva and a mucous membrane of an oral cavity is of great importance. Water repellency of substance (its lipofilnost) is estimated on the basis of calculation of a logarithm of coefficient of distribution of substance in two-phase system $\log P$ N-oktanol-water for which calculation special computer programs can be used. The main groups of preparations which are expedient for sublingual application are described, the main advantages and shortcomings of sublingual tablets, requirements to their technological quality, and also feature of manufacturing techniques of sublingual preparations are considered.

Keywords: sublingual tablets, transmucous delivery of medicines.

Сублингвальное введение препаратов является альтернативным методом системной доставки лекарственных средств, имеющее ряд преимуществ перед пероральным приемом и даже впрыскиванием.

В связи с быстротой действия, достаточной эффективностью, простотой и экономичностью изготовления сублингвальных препаратов, они завоевали особую популярность. В течение последнего десятилетия многие фармацевтические компании пересматривают стратегии производства носителей и средств доставки своих препаратов, чтобы повысить их эффективность, поэтому сублингвальные препараты интенсивно изучаются. Однако, несмотря на огромные усилия, предпринятые в разработке трансмукозальных систем доставки, лишь немногие препараты появились на рынке. Одной

из причин этого может быть отсутствие стандартизированной методологии оценки и оптимизации таких систем доставки *in vitro* и *in vivo* до выполнения гораздо более дорогой и трудоемкой клинической оценки.

Таким образом, **цель** этого обзора – изучить особенности трансмукозальной системы доставки и определить общие закономерности создания сублингвальных препаратов.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно определению Европейской фармакопеи, сублингвальные таблетки и таблетки защечные представляют собой твёрдые дозированные лекарственные препараты, предназначенные для введения под язык или в защечную полость, соответственно, с целью получения системного эффекта [1]. Они изготавливаются путём прессования смеси порошков или гранул в таблетки подходящей для их использования формы.

Преимущества сублингвальных препаратов:

- относительно быстрое начало действия по сравнению с пероральным путем введения;
- вследствие обхода печени, препараты не подвергаются деструкции, а также воздействию пищеварительных ферментов и pH желудочно-кишечного тракта;
- лучшее восприятие пациентами по сравнению с инъекциями из-за отсутствия боли; удобство приема;
- возможность снижения лечебной дозировки из-за высокой биологической доступности таких препаратов и снижения побочных эффектов;
- возможность использования в чрезвычайных ситуациях, например, при болевых, спастических синдромах, приступах стенокардии и астмы;
- отсутствие необходимости в запивании водой или разжевывании.

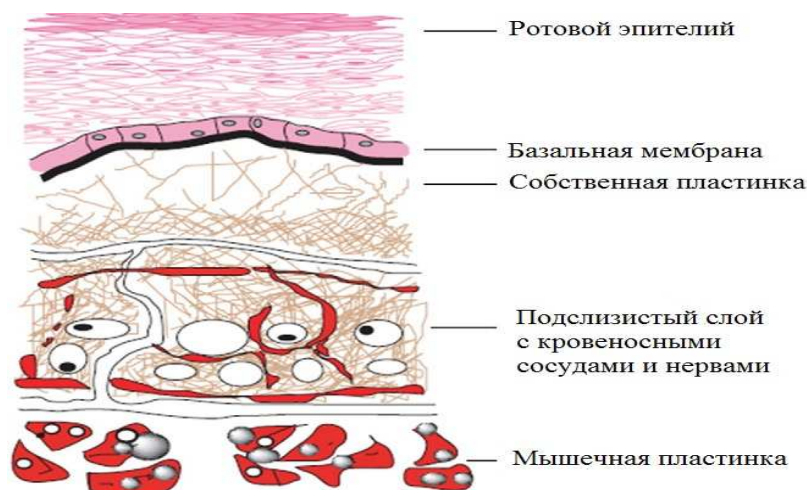
Недостатки сублингвальных препаратов:

- относительно малая площадь поверхности подъязычной слизистой и, вследствие этого, небольшое количество всосавшегося препарата, чаще для этого подходят препараты с небольшой дозировкой активной субстанции;
- значительные потери препарата из-за неконтролируемого проглатывания слюны;
- сублингвальный прием препаратов препятствует приему пищи, питью, разговору и, как правило, считается не подходящим для длительного применения;
- этот путь приема не подходит для пролонгированных лекарств;
- сублингвальный прием не может быть использован, когда пациент отказывается от сотрудничества или находится в бессознательном состоянии;
- пациент не должен курить во время приема сублингвального лекарства, т.к. курение вызывает сужение кровеносных сосудов, что в свою очередь снижает всасывание.

Детали обобщенной структуры и физиологии слизистой, механизмы проникновения лекарственных средств и пути их переноса, а также системы доставки различных препаратов были обстоятельно рассмотрены в работах авторов [5 - 19].

С точки зрения проницаемости, сублингвальная область полости рта более проницаема, чем щечная, которая в свою очередь превосходит небную область. Различия в проницаемости связаны с относительной толщиной, кровоснабжением и степенью кератинизации этих мембран. Биологическая доступность лекарств при сублингвальном введении зависит также от физико-химических свойств субстанций, поэтому не все лекарства могут быть пригодны для транспорта через слизистую оболочку полости рта из-за особенностей ее строения и физико-химической природы лекарственного средства.

Эффективность сублингвальных препаратов связана со строением сублингвальной зоны, которая высоко васкуляризирована (см. рисунок). Препараты непосредственно попадают в большой круг кровообращения в обход желудочно-кишечного тракта, и минуя метаболизм первого прохода в печени.



Строение слизистой оболочки полости рта

Абсорбция препаратов осуществляется посредством пассивной диффузии через липидные мембраны и в единицу времени превышает пероральный прием в 3–10 раз, уступая только подкожным инъекциям. Динамика подъязычного всасывания подчиняется первому закону Фика. Если для упрощения слизистую оболочку полости рта принять за гидрофобную мембрану, то процесс диффузии лекарственного средства может быть описан следующими уравнениями:

$$P = \frac{D + K_p}{h}$$

$$A = P \cdot C \cdot S \cdot t = \frac{D + K_p}{h} \cdot C \cdot S \cdot t$$

где P – коэффициент проницаемости слизистой оболочки;

A – количество всосавшегося лекарственного средства;
D – коэффициент распространения лекарственного средства в слизистой оболочке полости рта;
 K_p – коэффициент распределения лекарственного средства между слюной и слизистой оболочкой полости рта;
h – толщина слизистой оболочки;
C – концентрация лекарственного средства в слюне;
S – площадь поверхности места всасывания на слизистой оболочке полости рта;
t – время контакта со слизистой оболочкой полости рта.

Для большинства составов сублингвальных таблеток малый объем слюны, как правило, достаточен, чтобы привести к их распаду в полости рта. Следовательно, всасывание лекарственного вещества зависит главным образом от его природы, площади контакта таблетки и концентрации вещества в слюне. Эти моменты необходимо учитывать при создании лекарственных средств для сублингвального применения.

Большое значение имеет также коэффициент распределения лекарственного средства между слюной и слизистой оболочкой полости рта. Гидрофобность вещества (его липофильность) оценивается на основании расчета логарифма коэффициента распределения вещества в двухфазной системе н-октанол–вода $\log P$. Отрицательное значение $\log P$ означает, что соединение имеет более высокую близость к водной фазе (более гидрофильно); когда $\log P = 0$, то соединение одинаково распределено между липидной и водной фазами; положительное значение $\log P$ означает более высокую концентрацию соединения в липидной фазе (более липофильно). Этот параметр характеризует транспорт вещества через мембраны, его взаимодействие с биополимерами.

Гидрофобные препараты с высоким коэффициентом распределения предпочтительно распределяются в гидрофобных местах, например, в билипидном слое клеток, в то время как гидрофильные препараты (низкий коэффициент распределения) предпочтительно могут быть найдены в гидрофильных местах, например, в сыворотке крови [3].

Коэффициент распределения может быть определен экспериментально. Самыми распространенными методами являются метод ShakeFlask и метод ВЭЖХ. Однако использование компьютерных алгоритмов делает результаты исследования более унифицированными, т.к. сравнивать коэффициенты распределения, полученные в различных экспериментальных условиях, на наш взгляд, не вполне корректно [19].

Коэффициент распределения ($\log P$) исследуемых соединений может быть определен с помощью программы ACD/LogP v.12.0 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada, <http://www.acdlabs.com/resources/freeware/>), а также с использованием модуля «QSARProperties» академической версии программы HyperChem (<http://www.hyper.com/>) [16].

Практические исследования систем доставки препаратов позволили установить, что преимуществами всасывания в ротовой полости перед другими обладают препараты, содержащие гидрофильные макромолекулы с многочисленными водородными связями [12]. Адгезии к слизистой способствуют также присутствующие в молекуле препарата гидроксильные, карбоксильные или аминогруппы. Они называются «мокрые» клеи, поскольку способствуют биоадгезии к поверхности слизистых и активируют пассивный транспорт молекул препаратов. Первый шаг трансмукозального транспорта – гидратация молекулы препарата и контакт со слизистой. Шаг второй – этап «консолидация», где происходят различные физико-химические взаимодействия с белками слизистой, способствующими транспорту. Огромная роль здесь принадлежит лектинам. Лектины являются естественными белками, которые играют основополагающую роль в регуляции клеточной адгезии препаратов различной структуры [18].

Наряду с быстротой действия, продолжительность терапевтического эффекта некоторых сублингвальных препаратов относительно невысока. Нитроглицерин, например, является мощным коронарным вазодилататором, используемым более 100 лет для быстрого облегчения симптомов стенокардии. При приеме внутрь он интенсивно метаболизируется (>90 %). При сублингвальном приеме пик его концентрация в плазме крови достигается в течение 1–2 мин, однако из-за его короткого периода полураспада (3–5 мин.), его концентрация в крови становится ниже терапевтической в пределах 10–15 мин [8].

Сублингвальные препараты были разработаны для многочисленных показаний, для которых важно быстрое начало действия, начиная от мигрени, заканчивая психическими заболеваниями, такими как депрессия и шизофрения. Кроме нитроглицерина с большим успехом используются анальгезирующие средства. Примеры этих препаратов включают мощные анальгезирующие средства, такие как сублингвальные формы фентанила цитрата и бупренорфина, ингибиторов АПФ (например, каптоприл, верапамил). Нитроглицерин является одним из наиболее распространенных препаратов, применяющихся путем транспорта через слизистую оболочку полости рта. Исследование других сердечно-сосудистых препаратов, таких как каптоприл, верапамил и пропafenон, также доказало перспективность их использования в сублингвальной форме [14].

Значительный интерес представляет сублингвальное применение анальгезирующих средств. Так, для достижения быстрого анальгезирующего эффекта была разработана оральная форма фентанила, которая удовлетворяет пациентов в первую очередь своей атравматичностью и простотой использования. Нужно отметить, что для анальгезирующих средств, используемых для симптоматической терапии умеренных болей, быстрое начало действия дает существенное преимущество [18].

Оральные трансмукозальные формы тестостерона и эстрогена также показали свою эффективность. В клинических исследованиях использование подъязычной формы тестостерона приводило к увеличению сухой мышечной массы и мышечной силы, улучшения положительных параметров настроения и увеличения половой реактивности у женщин. Кратковременное назначение эстрогена в период менопаузы женщинам с сердечно-сосудистыми расстройствами улучшало коронарное и периферическое кровообращение [6].

Несмотря на то, что многие препараты были положительно оценены для использования в полости рта, лишь немногие из них коммерчески доступны. Клиническая потребность в оральной доставке лекарственного средства должна быть достаточно высокой, чтобы она могла возместить высокую стоимость процесса разработки лекарственной формы.

Производство и испытания

При производстве таблеток подъязычных и таблеток защечных обеспечивается соответствующая механическая прочность, они не должны крошиться или разламываться при изготовлении и применении. Это может быть подтверждено путем проведения испытаний «Прочность таблеток без оболочки на истирание» и «Прочность таблеток на излом», «Растворение». Если иное обосновано и разрешено уполномоченным компетентным органом, проводят испытание для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ [1,2]. Номенклатура сублингвальных таблеток, зарегистрированных в России, представлена следующими торговыми названиями: Апилак, Биотредин®, Валидол, Галавит®, Гипорамин®, Глицин, Исмиген®, Луналдин®, Минирин®, Никоретте®, Нитроглицерин, Оралейр®, Сафрис®, Элтацин® и многие другие [4].

В таблице представлены требования НД к распадаемости и массе некоторых видов сублингвальных таблеток.

Параметры качества для некоторых видов сублингвальных таблеток

| Препарат | Страна-производитель | Активный ингредиент | НД | Распадаемость, мин. | Масса таблетки, г |
|-----------|----------------------|---|--------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Гипорамин | Россия | Казуаринин | ВФС 42-3006-97 | Не менее 60 | 0,6 |
| Тимактид | Россия | Тимуса экстракт | ВФС 42-2247-93 | Не менее 15, не более 30 | 0,1 |
| Нопан | Израиль | Бупренорфин | НД 42-3137-02 | Не более 5 | 0,06 |
| Биотредин | Россия | L-треонин, Пиридоксина гидрохлорид | ФСП 42-00254284 03 | Не более 20, с использованием дисков | 0,117 |
| Глицин | Россия | Глицин | ФСП 42-2654-07 | 10 – 20 | 0,1 |
| Апилак | Эстония, Латвия | Пчелиное маточное молочко лиофилизирован. | НД 42-13659-05 | 10 – 30 | 0,15 |

| | | | | | |
|---------------|--------|---------------|---------------------|------------|-------|
| Нитроглицерин | Россия | Нитроглицерин | ФСП 42-0593-6290-05 | Не более 1 | 0,027 |
|---------------|--------|---------------|---------------------|------------|-------|

Как следует из таблицы, чаще всего масса сублингвальных таблеток не превышает 0,15 г, распадаемость регламентируется в пределах 10–30 минут.

Выводы

Таким образом, в связи с быстротой действия, достаточной эффективностью, простотой и экономичностью изготовления, сублингвальные препараты завоевали особую популярность и интенсивно изучаются в последнее время учеными-фармакологами. Их разработка оправдана высокой биологической доступностью, удобством применения, незаменимостью во многих случаях клинической практики и требует внедрения новых технологических приемов и многофункциональных вспомогательных веществ.

Список литературы

1. Европейская Фармакопея 7.0. – М.: Ремедиум, 2011. – Т.1. – 1812 с.
2. Дёмина Н.Б. Биофармация – путь к созданию инновационных лекарственных средств // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 1. – С.8-13.
3. Кириллов В.Ю., Еркасов Р.Ш. Определение коэффициентов распределения α -аминофосфонатов методами компьютерной химии// материалы II Междунар. науч.-практ. конф. Европейская наука XXI века – 2009. – Чехия, Прага, 2009. – С.45-50.
4. Регистр лекарственных средств России: РЛС. Энциклопедия лекарств. – Режим доступа: URL: http://www.rlsnet.ru/lec_index_id_897.htm (дата обращения 01.09.2015).
5. Шевченко, А.М. Технологические особенности разработки состава и способов производства ородисперсных лекарственных форм/ А.М. Шевченко, Е.Г. Ковалевская // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 1. – С. 30-34.
6. Patel, V. F. Advances in oral transmucosal drug delivery / V. F. Patel, F. Liu, M. B. Brown // Journal of Controlled Release. – 2011. – Vol. 153. – P. 106–116.
7. Development and optimization of a sublingual tablet formulation for physostigmine salicylate / N. Bolourchian et al. // Acta Pharm. – 2009. – Vol. 59. – P. 301–312.
8. Dissolution Testing of Sublingual Tablets: A Novel In Vitro Method / O. Rachid et al. // AAPS PharmSciTech. – 2011. – Vol. 12 (2). – P. 544–552.
9. Douroumis D. Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologies // Expert Opin. Drug Deliv. – 2011. – Vol. 8(5). – P. 665-675.
10. Rawas-Qalaji, M. M. Fast-disintegrating Sublingual Tablets: Effect of Epinephrine Load on Tablet Characteristics / M. M. Rawas-Qalaji, F. E. R. Simons, K. J. Simons // AAPS

PharmSciTech. – 2006. – Vol. 7 (2). – P. E1-E7.

11. Formulation of zolmitriptan sublingual tablets prepared by direct compression with different polymers: In vitro and in vivo evaluation / Z. Bayrak et al. // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2011. – Vol. 78. – P. 499–505.

12. Miguel, M. Efficacy of alprazolam sublingual tablets in the treatment of the acute phase of panic disorders/ M. Marquez, H. Arenoso, N. Caruso // ActasEspPsiquiatr. – 2011. – Vol.39 (2). – P.88-94.

13. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis / A. Didier et al. // J. allergy clinimmunol. – 2007. – Vol.120 (6). – P.1338-1345.

14. Zhang, H. Oral Mucosal Drug Delivery Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Applications / H. Zhang, J. Zhang, J. B. Streisand // Clin. Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 41 (9). – P. 661-680.

15. Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies, Taste-Masking and Clinical Studies / Y. Fu et al. // Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2004. – Vol. 21(6). – P. 433–475.

16. The Rule of Five Revisited: Applying Log D in Place of Log P in Drug-Likeness Filters / Sa. K. Bhal , K. Kassam , I. G. Peirson et al.// Mol. Pharmaceutics. – 2007. – Vol. 4 (4). – P.556–560.

17. Shobhit, K. A Review on Recent Trends in Oral Drug Delivery-Fast Dissolving Formulation Technology/K. G. Satish, K. S. Pramod // Advances in Biological Research. – 2012. – Vol. 6 (1). – P.06-13.

18. Narang, N. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery/ N. Narang, J. Sharma// International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2011. – Vol. 3, Suppl 2. – P.18-22.

19. Atomic physicochemical parameters for three dimensional structure directed quantitative structure-activity relationships. 4. Additional parameters for hydrophobic and dispersive interactions and their application for an automated superposition of certain naturally occurring nucleoside antibiotics / V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose, G.R. Revankaret al.// J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1989. – Vol. 29 (3). – P.163–172.

Рецензенты:

Лазарян Д.С., д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ПМФИ – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств ПМФИ – филиала ГБОУ
ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.