

Розробка букальної лікарської форми еналаприлату

Шинкарьов А.А., Дмитрієвський Д.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

dmitrievski71@gmail.com

Одним з перспективних напрямків у створенні інноваційних лікарських засобів (ЛЗ), що всмоктуються у ротовій порожнині є розробка оромукозних, букальних та жувальних лікарських форм (ЛФ). Вони позбавлені основних недоліків традиційних ЛФ (таблеток, капсул, гранул) і мають ряд переваг. Їх застосування дозволяє здійснювати швидке, контрольоване дозування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), а також можливість вживати пацієнтами, що страждають на дисфагію.

Одним із різновидів даної групи ЛФ є полімерні плівки, які застосовуються шляхом аплікації на слизові оболонки порожнини рота або на ясна. Основними механізмами вилучення АФІ з таких ЛФ є ерозія, тобто руйнування їх поверхні в результаті набухання і розчинення полімеру, а також наступна дифузія АФІ з набухаючої плівки в тканини та рідини організму, з якими вона контактує. Рушійною силою дифузії виступає градієнт концентрації активної речовини всередині плівки та на її поверхні. У свою чергу, швидкість цих процесів залежить від природи і властивостей полімеру, товщини плівки та її структури, природи, властивостей і величини молекули діючого інгредієнту, коефіцієнту його дифузії в полімері та інших факторів. Тому, щоб досягти бажаних властивостей таких плівок, вдаються до обґрунтування перелічених вище параметрів.

Метою даної роботи була розробка технології та дослідження букальної полімерної плівки (ПП) з еналаприлатом для лікування артеріальної гіпертензії.

В арсеналі ЛЗ антигіпертензивної дії налічується більше 1000 препаратів, важливу частку з яких займають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). З даної групи ЛЗ частіше

призначають еналаприл, каптоприл та раміприл у різноманітних ЛФ. У нашому дослідженні як АФІ обрано еналаприлу малеат, а вірніше його активний метаболіт – еналаприлат. Еналаприлу малеат, який призначається для перорального застосування у формі таблеток чинить гіпотензивну дію у результаті метаболізму у печінці до еналаприлату, який після цього всмоктується в кров та розноситься по всьому організму. У результаті втрачається до 30% прийнятої пероральної дози ЛЗ і термін дії відстрочується на 20-30 хвилин.

Враховуючи цю обставину, для надання термінової антигіпертензивної дії (при гіпертонічних кризах) створено ін'єкційну форму еналаприлату – «Енап Р» (КРКА, Словенія), дія якої відбувається через 5-10 секунд після внутрішньовенного введення.

З огляду на те, що не всі пацієнти мають можливість вдаватися до ін'єкційного шляху введення, нами розроблено букальну ЛФ еналаприлату у вигляді полімерної плівки (ПП), при застосуванні якої діюча речовина швидко потрапляє у велике коло кровообігу, де чинить необхідну термінову дію. Для розширення спектру застосування даної ЛФ, передбачена можливість впливу на швидкість всмоктування діючої речовини (еналаприлату) шляхом регулювання термінів набухання та розчинення ЛФ (полімерної плівки) за допомогою «зшивання» макромолекул полімеру (натрію альгілату) двозарядними катіонами кальцію.

Таким чином, нами запропоновано дві ЛФ еналаприлату для букального застосування: для термінової та пролонгованої (керованої в часі) антигіпертензивної дії. ЛФ для термінової дії містить АФІ (еналаприлат) та амінокислоту лізин у ПП зі швидкістю розчинення 10-15 хвилин. ЛФ для пролонгованої дії містить АФІ (еналаприлат) у ПП, що повільно розчиняється (60-90 хвилин) - пролонгація розчинення і антигіпертензивної дії досягається у результаті « зшивання» макромолекул полімеру (натрію альгілату) двозарядними катіонами кальцію. Швидкість розчинення отриманих ПП залежить від концентрації «зшиваючих» катіонів, присутність яких утворює своєрідну сітку у результаті взаємодії з карбоксильними групами полімеру.