

Осмотски пумпи- системи за контролирано ослободување на лекови

Вовед

Унапредувањето на постоечката фармакотерапија се одвива кон развој на лекови кога е потребно селективно да делуваат со цел да се редуцира фреквенцијата на дозирање или да се зголеми ефективностa на дрогата со локализација на местото на делување што води до намалување на потребната доза или обезбедување на униформна испорака на лекот. Исто така, употребата на современите фармацевтски дозирани форми е оправдана од аспект на минимизирање и елиминација на несаканите ефекти и зголемување на безбедносната граница со примена на високопотентни активни супстанции.

Генерално, конвенционалните дозирани форми се карактеризираат со низа недостатоци:

- слаба комплијанса од пациентите, зголемена можност за пропуштање на дозата на лековити супстанции со краток полуживот за кои е неопходна честа администрација.
- варијациите во концентрацијата на лековитата супстанца водат до предозирање или субдозирање и отежнато постигнување на рамнотежната состојба

Најперспективен начин за надминување на недостатоците карактеристични за конвенционалната фармакотерапија е инкорпорирањето на активните супстанции во соодветни носачи што обезбедува контролирано ослободување и висока биорасположивост. Истражувањата покажуваат дека потребата од дозирање повеќе од еднаш или два пати дневно значително ја намалува комплијансата на пациентот. Од различните системи за испорака на лекови достапни на пазарот системите со контролирано продолжено ослободување за орална употреба имаат најголем потенцијал поради нивните очигледни предности- лесната администрација и зголемената комплијанса од страна на пациентите. Овие системи обезбедуваат значителен бенефит над формулациите со моментално ослободување овозможувајќи поголема ефективност на третманот на хроничните заболувања, намалени несакани ефекти и поголем степен на комфорт кај пациентите во однос на поедноставеното дозирање. Системите за контролирано ослободување даваат предвидливост и репродукцибилност во кинетиката на ослободувањето на лекот.

Перспективни претставници за обезбедување на контролирано ослободување се осмотските пумпи кои работат на принцип на осмоза и генерално го користат протокот на растворувачот за активација.

Компоненти на осмотските системи за испорака на лек

Главните компоненти од кои се изградени осмотските пумпи се лек и полупорозна мембрана и осмоген. Семипермеабилната мембрана вообичаено содржи пластификатори и во некои случаи сурфактанти и агенси за формирање на пори. Осмотските пумпи содржат и лубриканти, средства за врзување, дилуенти, средства за лизгање и средства за навлажнување.

1. Активна супстанца

Активната супстанца, кандидат за инкорпорирање во осмотски пумпи, потребно е да задоволува неколку барања: да биде високопотентна дрога, да се користи за третман на хронични заболувања и краток полуживот (2-6 часа).

2. Семипермеабилна мембрана

Семипермеабилната мембрана е најважна компонента на осмотските пумпи, преку која се контролира протокот и соодветно се регулира ослободувањето на активната компонента. Потребно е да исполнува неколку услови:

-да е биокompatibilна

-треба да биде ригидна и да не бабри

-треба да биде со доволна големина и да го издржи притисокот во уредот

-треба да е пропустлива за вода, но непрпустлива за растворената супстанца

Целулоза ацетатот најчесто влегува во составот на семипермеабилната мембрана од осмотските пумпи. Покрај овој полимер, за формирање на семипермеабилната мембрана може да се употребат и агар ацетат, амилаза триацетат, бетаглюкан ацетат, поливинилметилетер кополимери, полиацетали и др.

3. Осмогени

Осмогените се есенцијални ingredienti во осмотските формулации. Тие вклучуваат неоргански соли и јаглехидрати. Генерално се користи комбинација на осмогени за да се постигне оптимален осмотски притисок во внатрешноста на системот. Тие ја обезбедуваат движечката сила за апсорпцијата на вода во внатрешноста на уредот. Како осмогени, најчесто се користат NaCl и KCl.

4. Хидрофилни и хидрофобни полимери

Овие супстанции се користат во развојот на формулацијата за создавање на матриксот што го содржи лекот. Селекцијата се прави врз основа на растворливоста и профилот на ослободување на лекот. Генерално, се користат и полимери кои бабрат и полимери кои не бабрат. Главно, полимерите кои бабрат се користат за пумпи кои содржат лекови умерено растворливи во вода бидејќи го зголемуваат хидростатскиот притисок во пумпата. Полимерите кои не бабрат се користат кога лековитата супстанца е високо растворлива во вода. Од хидрофилни полимери се користат хидроксиетил целулоза, карбокси метилцелулоза, хидроксипропил

метилцелулоза, а од хидрофобни полимери, за целта се користат етилцелулоза и восок. Исто така, се користат и јонски хидрогели, како натриум карбоксиметилцелулоза поради осмогената природа.

5. Сурфактанти

Сурфактантите влегуваат во составот на материјалот наменет за формулација на сидот на осмотската пумпа. Го регулираат површинскиот напон и ја стабилизираат смесата. Типични претставници од оваа група се полиоксиетилиран глицерил лецинолеат и полиоксиетилирано рицинуово масло.

Освен наведените компоненти, во составот на осмотските пумпи влегуваат и: солвенци за обложување (ацетон-метанол 80:20, ацетон-етанол 80:20, ацетон-вода 90:10), пластификатори (фталати, бензоати, цитрати), регулатори на протокот (полиетилен, полипропилен,) и агенси за формирање на пори (алкални метални соли и јаглехидрати).

Фактори кои влијаат врз ослободувањето на лекот

• Растворливост

Активниот ингредиент за осмотски контролираните системи треба да биде растворлив во вода во посакуваниот опсег за да се оптимизира ослободувањето на лекот. Сепак, возможно е да се модулира растворливоста на активната компонента со што ќе се постигне ефективна стапка на ослободување. Кинетиката на ослободување на лекот зависи директно пропорционално од растворливоста на лекот.

Пристапи за модифицирање на растворливоста

- Употреба на полимери кои бабрат
- Употреба на ефервесцентни микстури- микстури на лимонска киселина и натриум бикарбонат кои создаваат притисок во осмотскиот систем и ја контролираат стапката на ослободување.
- Употреба на деривати на циклодекстринот- ја зголемуваат растворливоста на слабо растворливите лекови
- Преведување во форма на сол- со промената во форма на сол се менува растворливоста

• Осмотски притисок

Следниот фактор кој има ефект врз ослободувањето на лекот и мора да биде оптимизиран е градиентот на осмотскиот притисок помеѓу внатрешниот компартмент и надворешната средина. Наједноставниот и најпредвидливиот начин за да се постигне константен осмотски притисок е да се одржува заситен растворот на осмотскиот агенс во системот.

- **Големина на отворот за испорака**

Поголем дел од осмотските системи имаат барем еден отвор за ослободување на лековитата супстанца (направен или се формира *in situ*) во мембраната. Големината на отворот мора да биде регулирана со цел да се контролира ослободувањето на лекот од системот. Големината на отворот мора да биде помала од максималната големина, за да се минимизира ослободувањето на лекот по пат на дифузија. Исто така, површината мора да биде доволно голема, над минималната големина, за хидростатскиот притисок кој се создава во системот да биде минимален бидејќи може да ја уништи мембраната и да влијае на кинетиката на ослободување на лекот.

- **Тип и природа на полимер**

Може да се користи секој полимер што е пропустлив за вода но непропустлив за растворената супстанца.

- **Дебелина на мембраната**

Дебелината на мембраната влијае обратнопропорционално на ослободувањето на лекот

- **Тип и количина на пластификатор**

Пластификаторите се додаваат за оптимизирање на карактеристиките на филмот. Можат да го модифицираат вискозо-еластичното однесување на полимерите со промена во помеки, еластични материјали што ја зголемува отпорноста на механички стрес. Овие промени влијаат и на пропустливоста на полимерниот филм.

Типови на системи со осмотски контролирана испорака на лекови

Осмотските системи можат да се класифицираат во три групи, во зависност од начинот на администрација:

Импланти

- Роуз-Нелсон пумпа
- Higuchi-Leeper пумпа
- Higuchi-Theeuwes пумпа
- имплантабилни мини-осмотски пумпи

Орални осмотски пумпи

Осмотски пумпи со една комора: елементарна осмотска пумпа

Осмотски пумпи со повеќе комори: Push Pull-осмотска пумпа и осмотски пумпи со неекспандирачка втора комора.

Специфични типови

Осмотски пумпи кои работат на принцип на распукнување (Osmotic Bursting Osmotic Pump), течен орален осмотски систем (L-Oros), осмотски уреди со одложена испорака на лек, телескопска капсула за одложено ослободување, OROS-CT, сендвич осмотски системи, осмотски пумпи со контролирана порозност, монолитни осмотски системи и OSMAT.

Напредни формулации за континуирано ослободување на лек

1. Еднокомпаратментски системи

LiRIS®

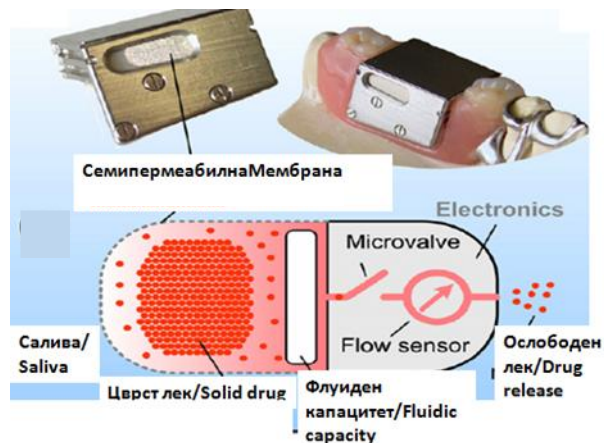
Мал и флексибилен осмотски систем кој може да се движи слободно во мочниот меур. LiRIS®-системот за интравезикално ослободување на лидокаин е во прва фаза на клинички испитувања за таргетирано лекување на интерстицијален циститис и синдром на болен мочен меур (Слика број 1).



Слика бр. 1.(а) LiRIS® осмотски систем за продолжена испорака на лек во мочниот меур.(б) Употреба на уредот со катетер.

IntelliDrug®

IntelliDrug е високо интегриран осмотски микродозажен систем, дизајниран специјално за оралната шуплина за ослободување на лекот во букалната мукоза. Системот има големина на два мандибуларни заби и е развиен со цел да се избегне метаболизмот на прв премин и соодветно слабата биорасположливост. Системот треба да најде примена за болни од Алцхајмерова болест, зависност од дрога, преку администрација на галантамин и налтрексон хидрохлорид соодветно (Слика број 2).

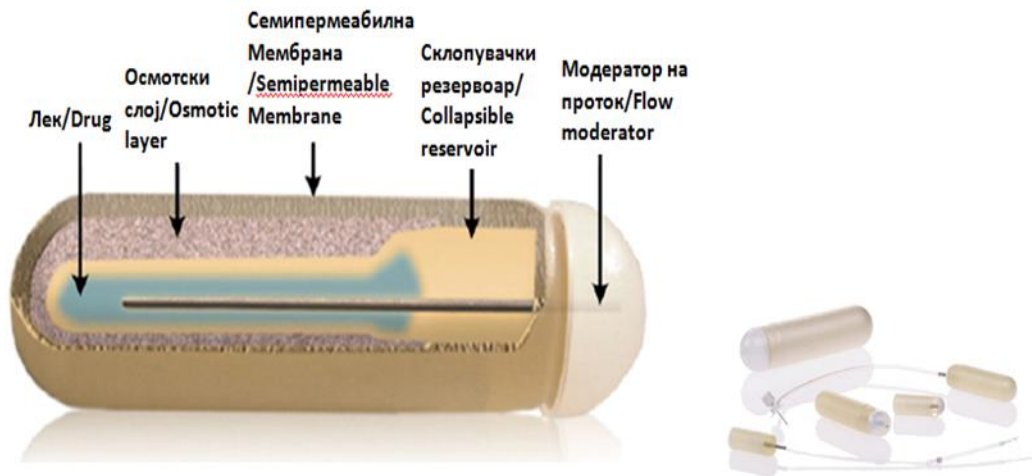


Слика бр. 2. Прототип и принцип на работа на букален систем за испорака на лек (IntelliDrug®)

2. Двокомпаратментски системи за испорака на лек

ALZET®

ALZET® осмотските пумпи се развиени во седумдесеттите години и денес веројатно се најпознати примери за минијатурни осмотски пумпи. Генерално се наменети за истражувачки цели, аплицирани во облик на импланти кај глувци на повеќе анатомски места, а комерцијално се достапни од страна на DURECT-корпорацијата. ALZET® осмотските пумпи се со цилиндричен облик, составени од склопувачки резервоар направен од непропустлив термопластичен јаглеводороден еластомер, опкружен со слој од осмотскиот агенс. Семипермеабилната мембрана се наоѓа на целулозната естерска смеса, која го обложува осмотскиот слој и ја формира надворешната површина на пумпата. Канилата работи како модератор на протокот и се вметнува по исполнувањето на пумпата со активна супстанца (Слика број 3). Нејзината геометрија го минимизира дифузното ослободување и спречува случајно истекување на содржината од пумпата. Исто така, отпорноста на протокот спречува содржината да биде случајно отстранета од уредот, што гарантира константна испорака која исклучиво е контролирана со осмоза. Навлегувањето на водата во осмотскиот слој генерира притисок во резервоарот и го поместува (истиснува) растворот на лекот. Пумпите се достапни со 3 различни капацитети на резервоарот 100 μL , 200 μL и 2 mL а стапките на испорака се движат од 0.11 $\mu\text{L/h}$ до 10 $\mu\text{L/h}$. Во зависност од избраниот модел на пумпа и стапката на испорака, уредите може да делуваат од 1 ден до 6 недели. Во случај кога е прикачен катетер на модераторот на проток на ALZET® осмотската пумпа, супстанциите може да се испорачуваат на специфично место на пр. ви мозокот. Катетерот не само што овозможува таргетирана испорака туку и временски програмирано ослободување.



Слика број 3. ALZET® Осмотски пумпи достапни во различни големини за системско и таргетирано (со катетер) ослободување на лек.

DUROS®

DUROS фармацевтските системи се минијатурни осмотски импланти кои може да го ослободуваат лекот во текот на 3 месеци до 1 година со прецизна кинетика од нулти ред. Овие системи се соодветни за потентни активни супстанции со капацитет до 500мг од еден имплант со волумен на резервоарот од 1 cm³. Со развојот на оваа технологија се потенцира јачината на лекот и воедно се обезбедува физичка и хемиска стабилност за подолг период на телесна температура. Напредните апликации на DUROS технологијата се во фаза на клинички и претклинички испитувања. DUROS осмотските импланти се системи кои работат како минијатурен шприц, вградени поткожно, од кои се ослободува соодветна количина од концентриран раствор на лекот со континуиран проток во текот на неколку месеци или години. Лекот, во облик на суспензија или раствор, е сместен во соодветен резервоар. Неопходно е овие формулации да покажуваат стабилност на телесна температура (37 °C) за подолги временски периоди, обично од 3 месеци до 1 година.



Слика број 4. DUROS® осмотски имплант

Заклучок

Со осмотските пумпи може да се обезбеди контролирана испорака на лек или комбинација од лекови што обезбедува зголемување на ефикасноста на третманот, намалување на несаканите ефекти од честото дозирање и флукуациите на плазма концентрацијата што соодветно ја зголемува комплијансата од страна на пациентите. Исто така, докажано е дека со контрола на компонентите на осмотските пумпи, односно преку варијации во концентрацијата на осмогени, концентрацијата и типот на агенси за формирање на пори, големината на отворот за испорака на лекови и концентрацијата на пластификатори се постигнува посакуваната кинетика на ослободување. Сепак, комплексниот процес на производство на овие системи и повисоката цена во однос на конвенционалните системи ја лимитира нивната употреба.

Автори:
Проф.д-р Бистра Ангеловска
Доц.д-р Елена Дракалска
М-р фарм. Ивана Неткова
Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев”- Штип

Користена литература