

Лекция № 3

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.
СИСТЕМЫ
С МОДИФИЦИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

План

1. **Фармацевтические инновации.**
2. **Терапевтические транспортные системы.**
Характеристика, классификация, требования.
3. **Способы пролонгирования лекарств.**
Требования к пролонгированным формам.
4. **Технологический способ пролонгирования.**
Терапевтические системы с периодическим и поддерживающим типом действия.
5. **Способы пролонгирования в таблетках и капсулах.**
6. **Имплантируемые терапевтические системы.**
7. **Миниосмотические и трансдермальные системы доставки лекарств.**

Инновационные лекарственные средства или технологии — это новые препараты, лекарственные формы или средства доставки действующих веществ, защищенные патентом.

Целью введения фармацевтических инноваций является:

- ▶ изменение прогноза многих заболеваний;
- ▶ модифицирование их течения;
- ▶ снижение летальности;
- ▶ сокращение затрат государства на лечение и реабилитацию пациентов;
- ▶ продление трудоспособного периода.

Приоритетными направлениями в создании инновационных лекарственных технологий являются:

- ▶ получение новых химических продуктов;
- ▶ синтез фармакологически активных метаболитов или их изомеров;
- ▶ создание новых лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими свойствами;
- ▶ новые средства доставки лекарств;
- ▶ биотехнологические и биоинженерные технологии;
- ▶ разработка многокомпонентных препаратов.

Одним из основных направлений в создании новых лекарственных препаратов является разработка систем доставки лекарств с контролируемым высвобождением. Все средства доставки лекарственных веществ можно разделить на лекарственные формы и системы доставки. Лекарственная форма — состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта. Лекарственные формы в своем развитии прошли определенный этап.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЛВ
РАЗДЕЛЕНА ПО ПОКОЛЕНИЯМ ИЛИ ГЕНЕРАЦИЯМ**

Поколение	Характеристика
I	Традиционные лекарственные формы
II	Препараты с контролируемым высвобождением
III	Системы доставки с точно регулируемым высвобождением и терапевтические системы
IV	Системы для направленного транспорта к заданному органу-мишени, ткани, клетке

Терапевтические транспортные системы (англ. therapeutic system, drug delivery system) или системы доставки — это класс лекарственных форм с контролируемым (продолжительным) высвобождением ЛВ со скоростью, установленной заранее, через определенное время, в определенном месте, в соответствии с реальной потребностью организма

КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ (ТТС)

По способу введения:

- ▶ Имплантируемые.
- ▶ Инъекционные.
- ▶ Пероральные.
- ▶ Ректальные.
- ▶ Буккальные.
- ▶ Пластырные (ТДТС).

По месту введения:

- ▶ Накожные.
- ▶ Подкожные.
- ▶ Внутриполостные.
- ▶ Внутрисосудистые.
- ▶ Интраназальные.
- ▶ Внутрисуставные.

По фармакологическому действию.

По размеру (Макро-, микроскопические).

По конструкции (Матричные, Резервуарные, Комбинированные).

По механизму высвобождения ЛВ:

- ▶ 1. *С непрограммируемой скоростью выхода:*
 - » 1.1. Диффузионно-контролируемые:
 - » активируемые растворителем;
 - » набухающие;
 - » миниосмотические .
 - » 1.2. химически контролируемые:
 - » гидролизующиеся;
 - » ферментативно-деструктурирующие ЛВ.
- ▶ 2. *С самопрограммируемой скоростью выхода ЛВ:*
 - » 2.1. ТС с программой, которую задает состав контактирующей среды;
 - » 2.2. ТС с программой, которую задает внешнее физическое поле.
- ▶ 3. *По доставке ЛВ:*
 - » 3.1. С направленной доставкой ЛВ;

» 3.2. С регулируемым высвобождением.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Характеризуются тем, что для них известен вид математической зависимости количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения (отличие от пролонгированных лекарственных форм); ЛВ высвобождается согласно фармакокинетически рациональной скорости или скоростной программе; на скорость высвобождения не влияют или влияют незначительно физиологические условия (рН и ферментный состав желудочно-кишечных жидкостей и др.)

Преимущества лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- ▶ Быстрое достижение, длительное поддержание необходимого уровня концентрации ЛВ в биожидкостях и тканях организма.
- ▶ Уменьшение или практически отсутствие колебаний концентрации ЛВ в крови.
- ▶ Снижение или полное исключение побочных эффектов.
- ▶ Сокращение частоты приема ЛФ.
- ▶ Снижение дозы ЛВ.
- ▶ Облегчение применения препарата.

Одними из самых распространенных лекарственных форм с контролируемым высвобождением являются пролонгированные лекарственные формы.

Лекарственные формы пролонгированные (от лат. *prolongare* — удлинять, *longus* — длинный, длительный) — лекарственные формы с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия ЛВ путем замедления его высвобождения

Требования к пролонгированным ЛФ:

- ▶ концентрация ЛВ по мере высвобождения из препарата не должна подвергаться значительным колебаниям и должна быть в организме оптимальной в течение определенного периода времени;
- ▶ вспомогательные вещества, введенные в лекарственную форму, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться;
- ▶ способы пролонгирования должны быть простыми и доступными в исполнении и не должны оказывать отрицательного воздействия на организм.

Способами пролонгирования являются: физиологический, физический, химический, технологический.

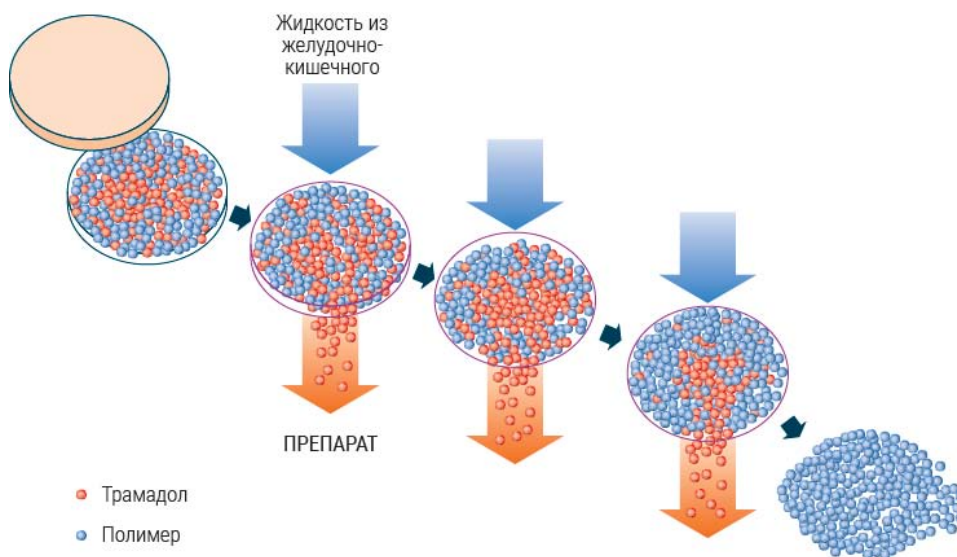
Физиологическое пролонгирование предполагает воздействие на организм человека, т.е. замедление всасывания, инактивации, выделения лекарственного вещества из организма.

Всасывание	• охлаждение тканей в месте инъекции (8–12 час) • повышение давления в кровеносных сосудах • введение гипертонических растворов • получение микрокристаллических суспензий в тканях
Выведение	• блокада канальцевой секреции ЛВ (использование этамида для замедления выведения пенициллина)

Физическое пролонгирование подразумевает физическое воздействие над лекарственным веществом и чаще лежит в основе технологического способа пролонгирования. Например, покрытие оболочками кристаллических частиц, ЛВ, гранул, таблеток, микрокапсул.

Химическое пролонгирование осуществляется посредством изменения химической структуры лекарственного вещества.

1. Образование ковалентных связей. Примером может служить препарат «Стрептодеказа». Препарат представляет собой стрептокиназу, иммобилизованную на водорастворимой матрице полисахаридной природы. Между стрептокиназой и декстраном молекулярной массой 60 000 образуются ковалентные связи.



В результате чего фермент способен к длительному активному существованию в системе кровообращения.

ОБРАЗОВАНИЕ ТРУДНОРАСТВОРИМЫХ КОМПЛЕКСОВ. ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ (ТДС)

ТДС представляют собой системы доставки, содержащие ЛВ, физически иммобилизованное путем сплавления или растворения в твердой матрице.

Методом плавления приготавливают ТДС противовоспалительного средства флюмизола в ПЭГ-6000 в соотношении 1:4. Быстрое охлаждение расплавов приводит к получению мелкодисперсных фракций флюмизола в матрице. Скорость растворения таких ТДС намного превышает скорость растворения самого флюмизола из порошкообразных смесей или высвобождения из раствора в ПЭГ-300.

Адсорбция на ионообменных смолах. Пролонгирование действия лекарственного вещества осуществляется адсорбции молекулы вещества на ионообменной смоле. Вещества, связанные с ионообменной смолой (анионитами или катионитами), становятся нерастворимыми, и освобождение лекарственного вещества в пищеварительном тракте основано только на обмене ионов. Лекарственные вещества, дающие кислую реакцию (анионную), например, производные барбитуровой кислоты, связываются с анионитами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрина гидрохлорид, атропина сульфат, резерпин и др.) используются катиониты (вещества со щелочной реакцией). Таблетки с ионитами поддерживают уровень действия лекарственного вещества в течение 12 часов.

Пролекарства. Это фармакологически неактивные вещества, которые при введении в организм, подвергаются метаболизму и приобретают фармакологическую активность. Образование фармакологически активного метаболита способствует продлению фармакологического эффекта лекарства.

ПРИМЕРЫ ПРОЛЕКАРСТВ

Пролекарство	Лекарственное вещество
Уротропин	Формальдегид
Фенацетин	Параацетамидофенол
Хлоралгидрат	Трихлорэтанол
Кодеин	Морфин
Преднизон	Преднизолон
Сулиндак	Сулиндак сульфид

Пролекарство	Лекарственное вещество
Сульфасалазин	Аминосалициловая кислота, сульфапиридин
Бамбутерол	Тербуталин

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ

Технологический способ пролонгирования лекарственных веществ получил наибольшее распространение и предполагает использование различных технологических приемов (повышение вязкости среды, иммобилизация, микрокапсулирование, получение осмотических систем и т.д.).

По характеру высвобождения лекарственного вещества и механизму поддержания концентрации препарата в организме лекарственные формы с регулируемым высвобождением ЛВ классифицируются на:

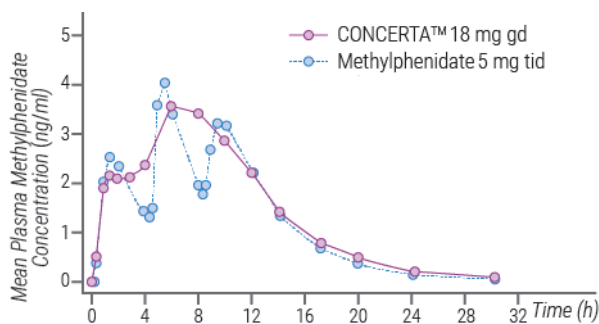
- ▶ повторного типа действия;
- ▶ поддерживающего типа действия;
- ▶ лекарственные формы с отсроченным высвобождением;
- ▶ лекарственные формы с модифицированным действием.

Лекарственные формы с периодическим высвобождением — это пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм ЛВ высвобождается порциями, что по существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приемом таблеток каждые 4 часа.

Лекарственные формы с непрерывным высвобождением (син.: лекарственные формы с длительным высвобождением), поддерживающие — это пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождается начальная доза ЛВ, а остальные (поддерживающие) дозы высвобождаются с постоянной скоростью, соответствующей скорости элиминации и обеспечивающей постоянство желаемой терапевтической концентрации.

К таблеткам повторного типа действия чаще относятся **матричные** таблетки. Они содержат полимерную матрицу, в которой распределено лекарственное вещество и очень часто имеет вид простой таблетки. Примеры матричных таблеток: клацид (кларитромицин), арбифлекс (пентоксифиллин), беталок-зок (метопролол), сустонит (изосорбид-динитрат), кардил (осмо-адалат), теостат (теофиллин), сорбифер-дурулы, плендил, диклоран (диклофенак), калиноз-пролонгатум и др. Если таблетки имеют нерастворимый каркас, обусловленный добавлением минеральных веществ, таблетки называются каркасными (дурулами).

К таблеткам преимущественно периодического типа действия относятся **таблетки ретард**. Обычно представляют собой микрогранулы лекарственного



Фармакинетическая кривая метилфенидата 18 мг повторного типа действия (последовательное высвобождение доз препарата)

вещества, окруженные биополимерной матрицей (основой). Они послойно растворяются, высвобождая очередную порцию лекарственного вещества. Существуют также таблетки ретард с другими механизмами высвобождения — отсроченным, непрерывным и равномерно продленным высвобождением. Разновидностями таблеток ретард являются таблетки «дуплекс», таблетки структурные. К ним относят калий-нормин, кетонал, кордафлекс, трамал, претард.

К таблеткам повторного типа действия относятся **таблетки репетабс** — это таблетки с многослойным покрытием. Они состоят из наружного слоя с лекарственным веществом, который предназначен для быстрого высвобождения, внутренней оболочки с ограниченной проницаемостью и ядра, которое содержит ещё одну дозу лекарственного вещества.

СПОСОБЫ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ КАПСУЛ

Капсулы как лекарственная форма являются универсальными для их модификации. При этом возможна пролонгация их действия за счет использования гидрофобных растворителей с эмульгаторами (пролонгация терапевтического эффекта ЛВ при использовании мягких желатиновых капсул); использования производных целлюлозы для получения твердых капсул; покрытие самих капсул оболочками; помещение внутрь капсулы микро-, наноносителей (спансулы, медулы) или комбинированных форм (раствор и капсула меньших размеров или субстанция и таблетка).

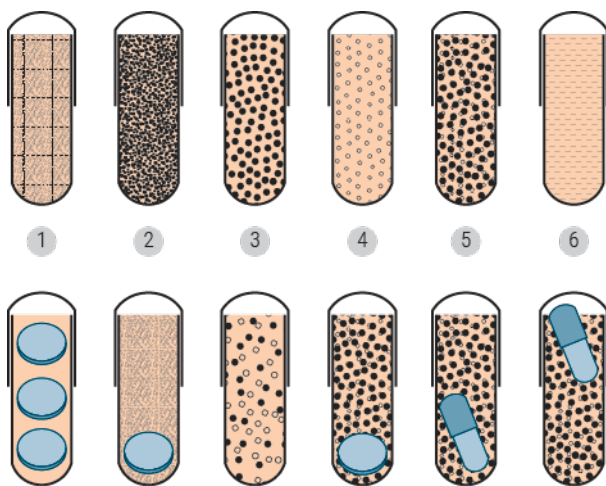
При этом капсулы, наполненные микрокапсулами, микродраже или микрогранулами будут иметь преимущества перед таблетированными формами, так

как в процессе их производства используются более щадящие технологические режимы, по сравнению с прессованием таблеток.

Спансулы — твердые желатиновые капсулы, наполненные микрокапсулами или микродраже, одна часть из которых покрыта оболочкой из жироподобных веществ. Например, спансулы теофиллина.

Медулы — капсулы, содержащие микродраже с пленочным покрытием (чаще сополимеры стеариновой или малеиновой кислот). Например, медулы сульпирида (нейролептик), секнидазола, диклоберл, эуфилонг, эглонил, моночинкве.

Капсулы и таблетки могут быть наполнены пеллетами. Пеллеты (pellet — шарик, гранула, окатыш) — это микродраже (микросфера), в которых на инертное ядро нанесены слои с активным веществом снаружи и покрытые энтеросолюбильной оболочкой, имеют размер от 0,5 до 1,5 мм. В дополнение таблетка, содержащая пеллеты, покрыта плёночной оболочкой. Например, препараты Омепразол, «Ультоп» (омепразол), «Агренокс», «Кетонал ДУО».



ПЛАВАЮЩИЕ СИСТЕМЫ (FDDS – FLOATING DRUG DELIVERY SYSTEMS)

Плавающие системы, предназначены для оказания действия в желудке (гастроретентивные). Способны задерживаться на поверхности содержимого желудка в течение длительного периода времени, не зависимо от темпа его эвакуации в кишечник, оказывая пролонгированное действие. Преимуществами флотирующих

лекарственных форм (систем доставки) являются повышение эффективности фармацевтических субстанций; действие субстанции непосредственно в желудке без оказания негативного раздражающего действия на пилорический отдел желудка (особенно при длительном приёме); исключение проблемного физиологического барьера, связанного с перистальтикой кишечника; возможность применения нерастворимых или разлагающихся в щелочной среде кишечника ЛВ.

FDDS выпускаются в форме гранул, капсул, таблеток, полых микросфер, порошков. Плавучесть FDDS основана на их плотности (1 г/мл) значительно меньшей плотности содержимого желудка.

Флотирующая лекарственная форма	Лекарственное средство
Таблетки	Атенолол, верапамил, дилтиазем, изосорбида динитрат, каптоприл, кислота ацетилсалициловая, нимодипин, пентоксифиллин, теофиллин, циннаризин
Капсулы	Мизопростол, нитроглицерин, пропранолол, фуросемид
Гранулы	Диклофенак натрия, индометацин
Микросферы	Верапамил, кислота ацетилсалициловая
Препараты для приготовления жидкости	Антациды

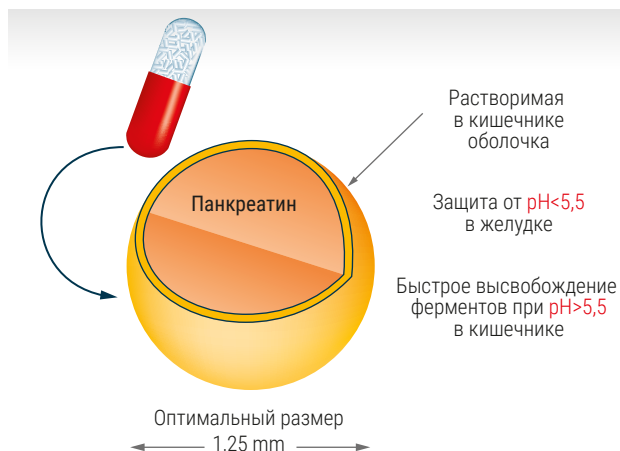
Примером использования микросфер в качестве носителя пролонгированного действия и направленной доставки являются ферментные препараты.

ПОКОЛЕНИЯ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

I–II поколение 60-е годы	III поколение 80-е годы	IV поколение 90-е годы
		

В препаратах первого поколения только 5–10% от введенной дозы достигало места действия двенадцатиперстной кишки (90% панкреатина разрушается в желудке). Необходимо было принимать дозу, в 10–20 раз превышающую требуемую по активности ферментов. С использованием технологии минимикросфер

Строение минимикросферы препарата КРЕОН®



100% введенной дозы достигает места действия — двенадцатиперстной кишки (не происходит потеря панкреатина). Принимается столько панкреатина, сколько требуется данному пациенту.

Ассортимент пролонгированных лекарственных форм наиболее полно можно рассмотреть на примере лекарственных форм нитроглицерина.

Название препарата	Лекарственная форма	Состав	Применение	Неотложная помощь	Длительная терапия
Нитрогранулонг	Таблетки из микрогранул, покрытые оболочкой	Нитроглицерин 8,0 Этилцеллюлоза 24,4 Ацетилфталатцеллюлоза 40,8 Др. вещества	Внутрь	—	+
Тринитролонг	Полимерные пленки (пластинки) В комплекте красного (1 мг) и зеленого (2мг) цвета, пустышка	Нитроглицерин Желатин Вспомогательные вещества	Аппликация на слизистую	—	+
Сустак	Таблетки из микрокапсул		Внутрь, не разжевывая		+
Сустонит	Таблетки		-«-		+

Название препарата	Лекарственная форма	Состав	Применение	Неотложная помощь	Длительная терапия
Нитронг	Таблетки из микрокапсул		-«-		Действует на 2–3 часа дольше, чем сустав
Нитромек ретард	Капсулы с микрокапсулированными гранулами				+
Мазь Нитро 2% (миовин, интро, нитробид)	Мазь	Нитроглицерин Парафин Цетанол Оксипропилцеллюлоза вазелин	Кожа области сердца, предплечья	Эффект до 5 часов, как дополнительное средство с пероральными	+
Нитродерм	ТДТС	Пластырь	Переднебоковая поверхность грудной клетки, кожа предплечья	До 6 часов	+
Нитроспрей	Спрей, аэрозоль	нитроглицерин 400 мкг этанол 95% до 40 мг (в виде 1% раствора)	На слизистую ротовой полости	+	–

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ ЛФ (ДЕПО)

Импантируемые лекарственные формы (терапевтические системы) — парентеральные пролонгированные лекарственные формы для инъекций и имплантаций, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение. Современная номенклатура лекарственных форм депо включает в себя:

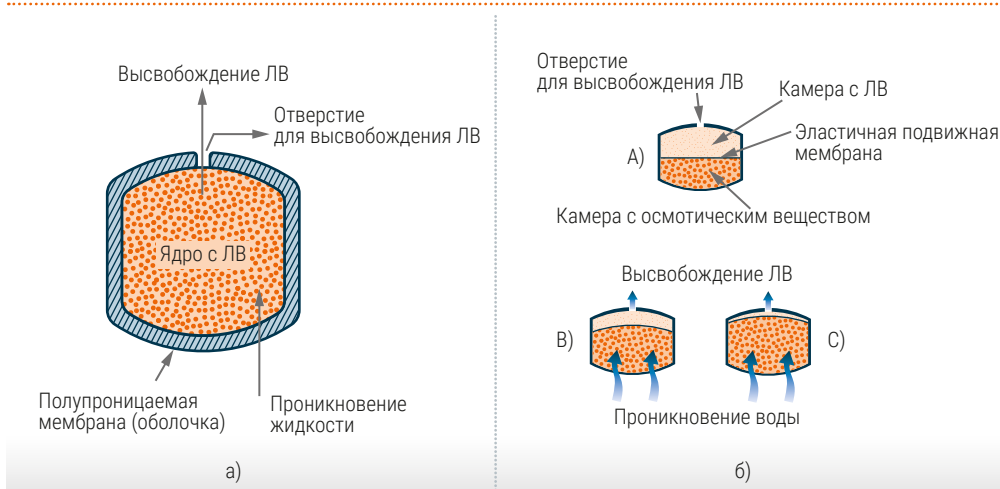
- ▶ **инъекционные формы:** раствор масляный, суспензию депо, суспензию масляную, суспензию микрокристаллическую, суспензию микронизированную масляную, суспензии инсулинов, микрокапсулы для инъекций, микросферы для инъекций;
- ▶ **имплантационные формы:** таблетки депо, таблетки подкожные, капсулы подкожные (капсулы депо), пленки интраокулярные, терапевтические системы глазные и интритиматочные.

Лекарственные форм депо — это своеобразные стерильные лекарственные формы, которые подшиваются под кожу и обеспечивают длительное и постоянное поступление лекарственного вещества в системный кровоток и длительное фармакологическое действие. Получают их без наполнителей. Продолжительность эффекта подобных лекарственных форм составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Через определенный промежуток времени лекарственное вещество и его носитель полностью исчезают с места введения. Используются они для достижения длительной терапии хронических заболеваний. Например, Дисульфирам, Долтард, Эспераль.

Похожей лекарственной формой являются имплантаты. Имплантаты часто рассчитаны на более продолжительное время действия (несколько лет), и по истечении срока действия они иногда должны извлекаться с места введения. В такой лекарственной форме использовались противозачаточные средства, обеспечивающие контрацептивный эффект продолжительностью до 5 лет.

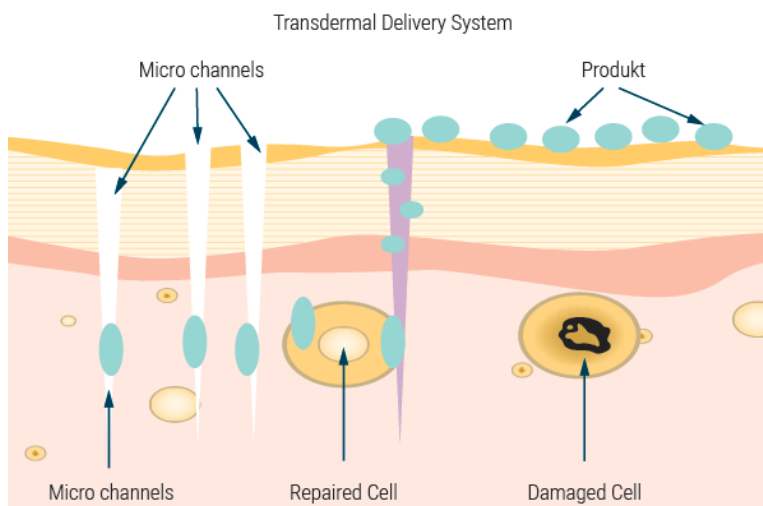
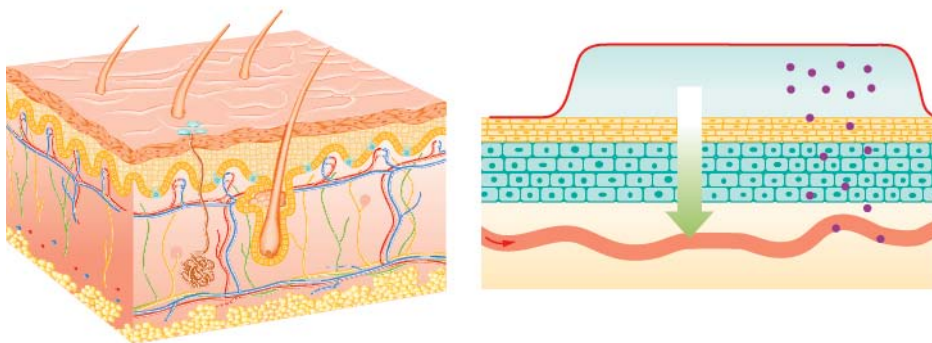
ОСМОТИЧЕСКИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Таблетки типа «Орос» выполняют функцию миниосмотического насоса. Состоят из ядра с водорастворимым ЛВ и ВВ, а также полупроницаемой нерастворимой мембраной, в которой с помощью лазера делается отверстие. С проникновением воды через пленку вещество в ядре медленно растворяется. Образующийся насыщенный раствор всасывает под действием осмотического давления новую порцию воды, проникающей через мембрану, и непрерывно выдавливает раствор с ЛВ через отверстие наружу (в желудок или кишечник).



ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ (ТДТС)

Трансдермальная терапевтическая система (ТДТС) — лекарственные форма для наружного применения, которая предназначена для подачи лекарственных веществ в системное кровообращение с заданной скоростью через неповрежденные кожные покровы.



Трансдермальная доставка ЛВ

Преимущества ТДТС

- ▶ более быстрое действие лекарств;
- ▶ отсутствие инактивации или снижения активности лекарства в результате первого пассажа и желудочного метаболизма, а также связанные с этим неблагоприятные реакции;
- ▶ возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций;
- ▶ обеспечение постоянной концентрации препарата в крови;
- ▶ снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени;
- ▶ улучшение комплаентности пациентов;
- ▶ уменьшение необходимой дозы препарата, так как снижаются потери препарата, связанные с метаболизмом.

ТДТС классифицируются на 2 типа: матричные и резервуарные. Матричная ТДТС состоит из внешнего слоя (подложки), полимерной матрицы и антиадгезионного покрытия. В резервуарных ТДТС дополнительно имеется полупроницаемая мембрана, регулирующая скорость выхода лекарственных веществ из резервуара.

Модели ТДТС

