

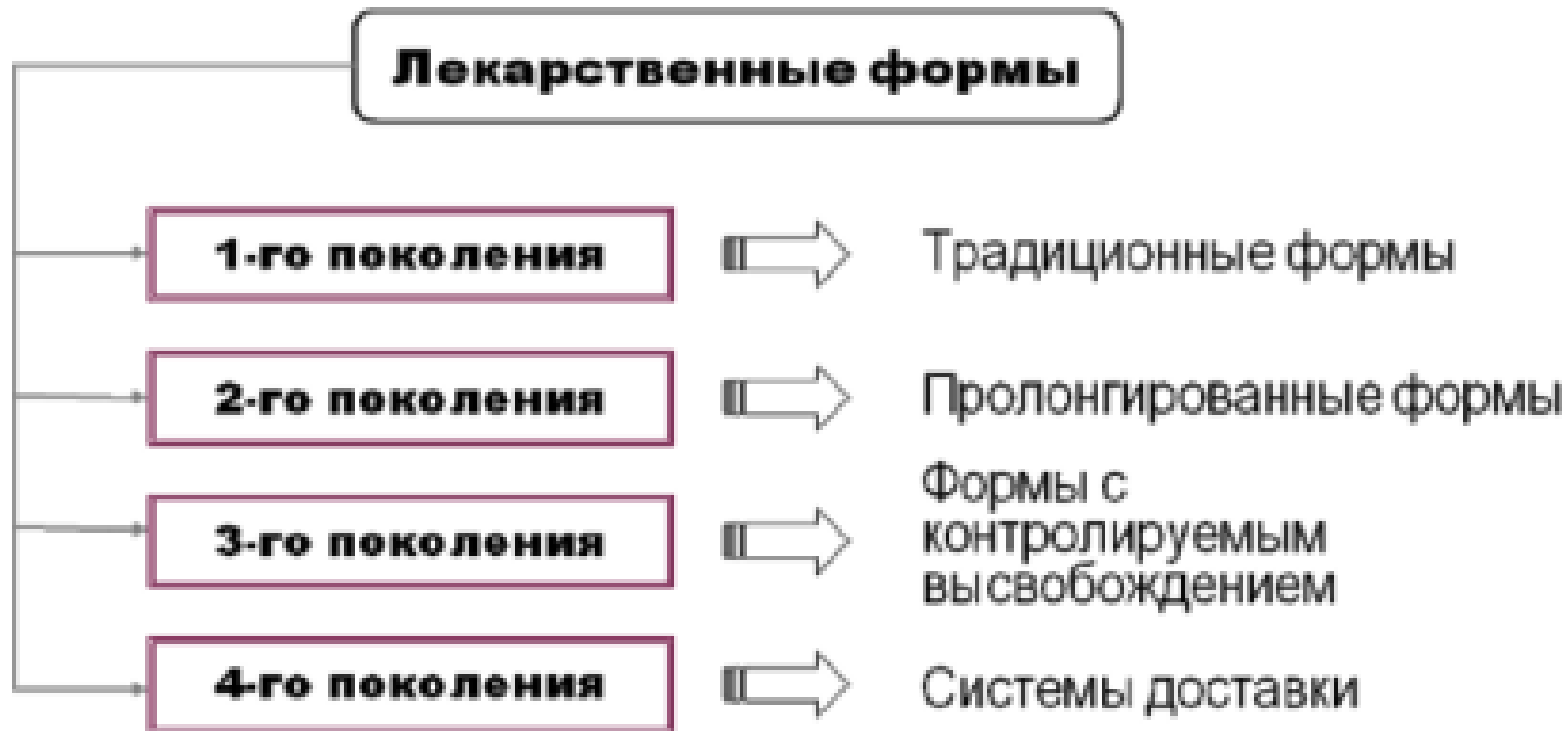
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ
КАФЕДРА ХИМИИ И ТЕХНОЛОГИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПОЛИМЕРОВ

ПОЛИМЕРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Лекция 13

КЕНЕСОВА З.А.

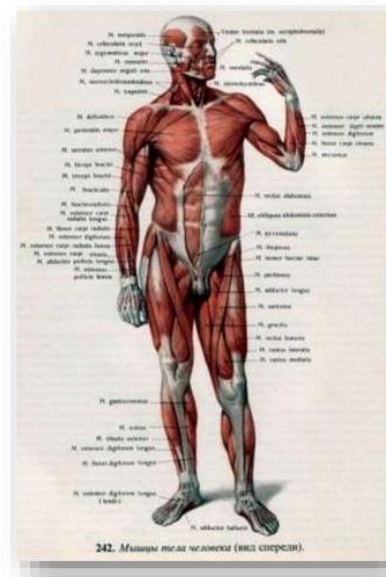
Поколения лекарственных форм



1. **Традиционные ЛФ (первого поколения)** - таблетки, мази, суппозитории и т.д.

Недостатки:

- Повышенный расход ЛВ, вызванный тем, что ЛВ не достигает всех необходимых биологических мишеней или достигает, но в концентрации значительно меньшей по сравнению с необходимой терапевтической. Поэтому приходится использовать дозы, которые на 1-2 порядка превышают теоретически необходимые.
- Ненаправленное действие ЛВ, т. е. взаимодействие с нецелевыми биообъектами, часто приводит к побочным эффектам, обусловленным его метаболитами, и к нецелевому, иррациональному расходу ЛС.
- Невозможность поддержания оптимальной терапевтической концентрации ЛВ в течение необходимого времени и, как следствие, необходимость частого приёма лекарственного препарата.
- Недостаточная биосовместимость и нежелательные физиологические эффекты в области введения ЛС. Необходимость использования специальных методик введения лекарственного препарата.



Только **1%** принятого лекарства попадает в цель. Остальное количество распределяется по всему организму, вызывая побочные эффекты

То есть мы, например, за 100 рублей покупаем лекарство, и один рубль идет на то, чтобы нас лечить, а 99 мы сами платим за побочные эффекты.

Пролонгированные ЛФ (второго поколения)

Лекарственные формы пролонгированные (от лат. Prolongare - удлинять_ – это лекарственные формы с модифицированным высвобождением. Вследствие замедления высвобождения лекарственного вещества обеспечивается увеличение продолжительности его действия.

Основными **достоинствами** данных лекарственных форм являются:

- возможность уменьшения частоты приёма,
- возможность уменьшения курсовой дозы,
- возможность устранения раздражающего действия ЛВ на желудочно-кишечный тракт,
- возможность уменьшить проявления основных побочных эффектов.

К пролонгированным лекарственным формам предъявляются **следующие требования**:

- Концентрация ЛВ по мере высвобождения из препарата не должна подвергаться значительным колебаниям и должна быть в организме оптимальной в течение определённого периода времени.
- Вспомогательные вещества, введённые 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. Наиболее индифферентным в физиологическом отношении является метод пролонгирования посредством замедления всасывания ЛВ.

В зависимости от пути введения пролонгированные формы подразделяются на

лекарственные формы **ретард**

Лекарственные формы ретард (от лат. retardo – замедлять, tardus – тихий, медленный) – это пролонгированные лекарственные формы, обеспечивающие в организме запас лекарственного вещества и его последующее медленное высвобождение. Данные лекарственные формы применяются преимущественно перорально, однако иногда используются и для ректального введения. Ранее данным термином также обозначали пролонгированные инъекционные формы гепарина и трипсина.

лекарственные формы **депо**

Лекарственные формы депо (от франц. depot – склад, откладывать) – это пролонгированные лекарственные формы для инъекций и имплантаций, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение. Лекарственные формы депо всегда попадают в одинаковую окружающую среду, в которой они накапливаются, в отличие от изменяющейся среды желудочно-кишечного тракта. Преимуществом является то, что их можно вводить с более продолжительными интервалами (иногда до недели). В данных лекарственных формах замедление всасывания, как правило, достигается применением трудно растворимых соединений ЛВ (соли, эфиры, комплексные соединения), химической модификацией – например, микрокристаллизация, помещением ЛВ в вязкую среду (масло, воск, желатин или синтетическая среда), использованием систем доставки – микросферы, микрокапсулы, липосомы.

Таблетки имплантируемые (таблетки депо, имплантат)

- Стерильные таблетки с пролонгированным высвобождением, в виде очень маленького диска или цилиндра для имплантации под кожу

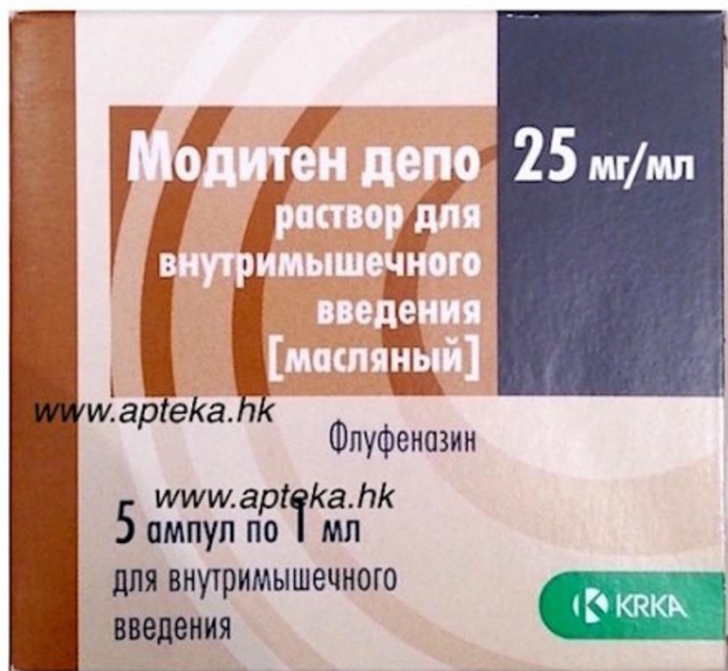


К лекарственным формам ретард относятся:

- гранулы кишечнорастворимые,
- драже ретард,
- драже с покрытием кишечнорастворимым,
- капсулы ретард и ретард форте,
- капсулы с покрытием кишечнорастворимым,
- раствор ретард,
- раствор рапид ретард,
- суспензия ретард,
- таблетки двуслойные,
- таблетки кишечнорастворимые,
- таблетки каркасные,
- таблетки многослойные,
- таблетки ретард,
- рапид ретард,
- ретард мите,
- ретард форте и
- ультраретард;
- таблетки с покрытием многофазным,
- таблетки с покрытием пленочным и др.



- 12 часов (в названии препаратов обозначается ре-тард-SR или просто SR или CP, например Вольтарен ретард SR, дилтиазем SR);
- 24 часа (в названии препарата обозначается ре-тард-ER или ER, например фелодипин ER).



ЛФ ДЕПО

Инъекционные

Раствор масляный

Суспензия депо

Микросфера

Микрокапсула для инъекций

Суспензия инсулинов

Имплантационные

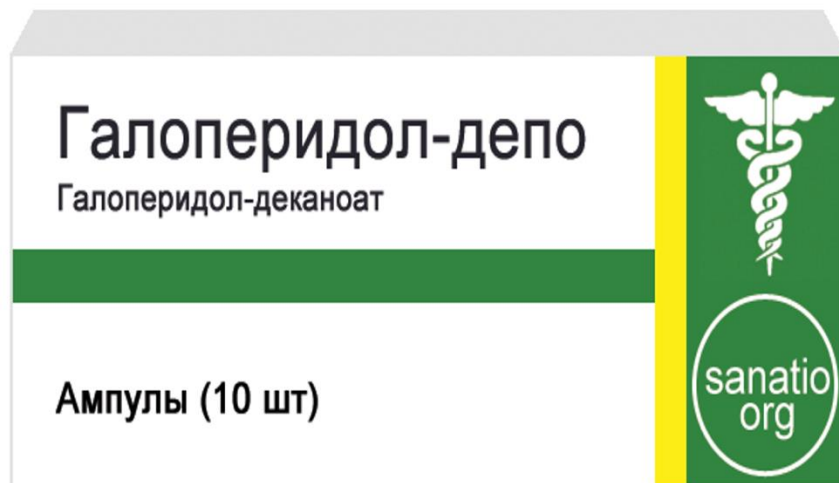
Таблетки депо

Таблетки подкожные

Капсулы депо

Терапевтические системы
глазные

Терапевтические системы
внутриочные



Для модификации высвобождения применяют

методы:

физические

- использование веществ, замедляющих всасывание, метаболизм и выведение ЛВ
- биотрансформация и выделение

химические

- получение труднорастворимых солей,
- замена одних функциональных групп на другие;
- введение новых химических группировок в состав молекулы исходного вещества
- адсорбция на ионитах и образование комплексов

технологические

- покрытие специальными оболочками,
- использование в единой лекарственной форме компонентов с разной скоростью высвобождения,
- инкорпорирование в матрицу и т.д.

По технологии создания

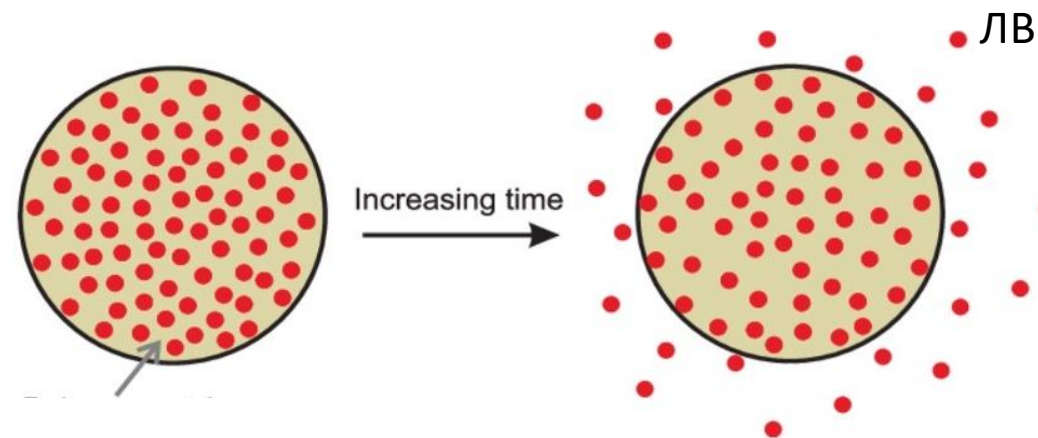
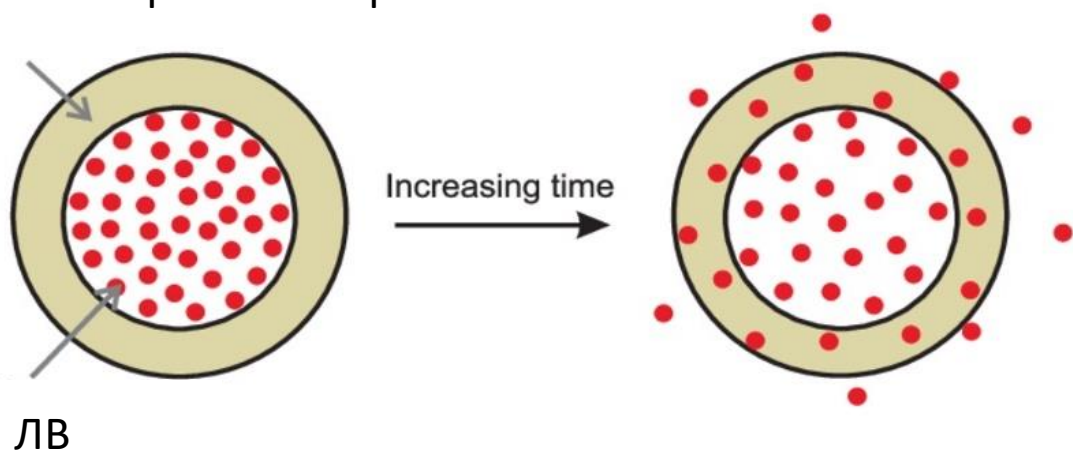
резервуарные ЛФ

содержащие ядро из ЛВ и полимерную оболочку, обеспечивающую замедленное высвобождение. Резервуаром могут быть вся ЛФ, покрытая общей оболочкой, или микроформы (микрогранулы, микрокапсулы, пеллеты, покрытые отдельными оболочками), множество которых объединено в одну ЛФ

матриксные ЛФ

имеющие вид таблетки, содержащей гидрофильную биополимерную матрицу, в которой распределено ЛВ и которая обеспечивает замедленное действие

Полимерная мембрана



Полимерная матрица

С учётом кинетики процесса различают

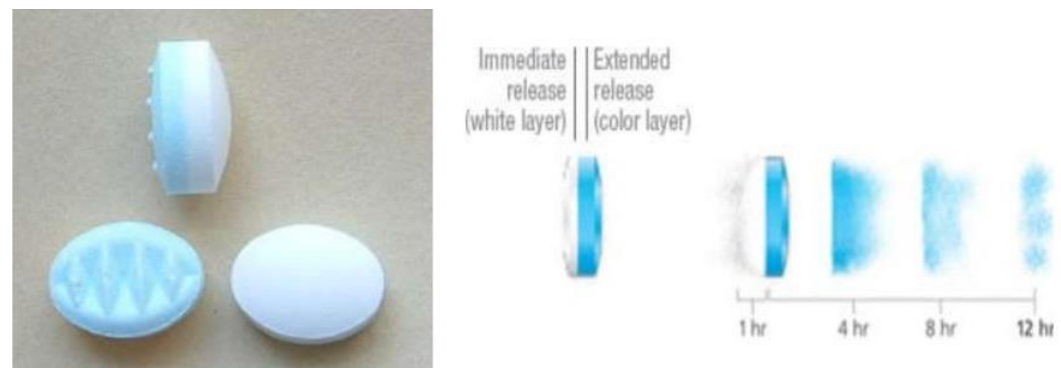
- С периодическим высвобождением – ЛВ высвобождается порциями (таблетки и драже двух- и многослойные);
- С непрерывным высвобождением – сразу высвобождается начальная доза ЛВ, а затем остальное с постоянной скоростью. Обеспечивается постоянная концентрация в плазме крови (таблетки каркасные, дурулес, таблетки с микроформами);
- С отсроченным высвобождением – высвобождение ЛВ начинается позже и длится дольше – замедленное начало действия (суспензии ультралонг и др.).

Лекарственные формы с периодическим высвобождением (синоним- лекарственные формы с прерывистым высвобождением) – это пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм ЛВ высвобождается порциями, что по существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приёмом в течение каждых четырёх часов. Они обеспечивают повторное действие лекарственного средства.

В этих лекарственных формах одна доза отделяется от другой барьерным слоем, который может быть плёночным, прессованным или дражированным. В зависимости от его состава доза лекарственного вещества может высвобождаться либо через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте, либо в определённое время в необходимом отделе пищеварительного тракта.

Так при использовании кислотоустойчивых покрытий одна часть лекарственного вещества может высвобождаться в желудке, а другая в кишечнике. При этом период общего действия препарата может продлеваться в зависимости от числа доз ЛВ, находящегося в нём, т.е. от числа слоёв таблетки или драже.

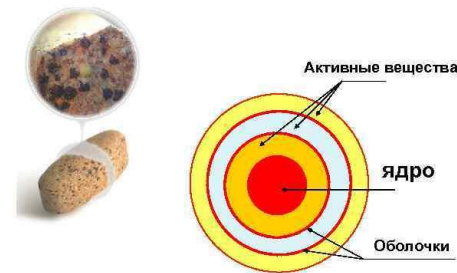
К лекарственным формам с периодическим высвобождением относятся таблетки двуслойные и драже двуслойные («дуплекс»), таблетки многослойные.



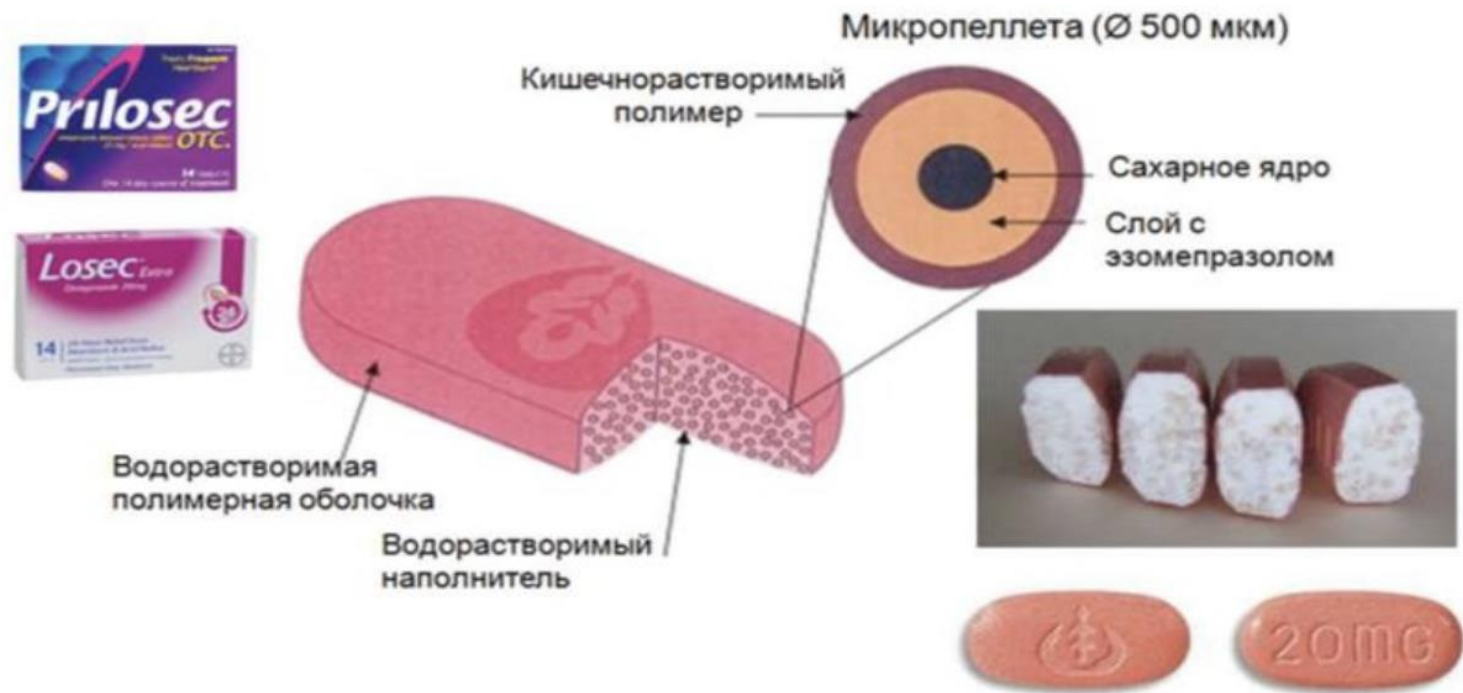
Лекарственные формы с непрерывным высвобождением – это пролонгированные лекарственные формы, при введении в организм которых высвобождается начальная доза лекарственного вещества, а остальные (поддерживающие) дозы высвобождаются с постоянной скоростью, соответствующей скорости элиминации и обеспечивающей постоянство желаемой терапевтической концентрации. Лекарственные формы с непрерывным, равномерно продлённым высвобождением обеспечивают поддерживающее действие лекарственного средства. Они являются более эффективными по сравнению с формами с периодическим высвобождением, т.к. обеспечивают постоянную концентрацию ЛВ в организме на терапевтическом уровне без выраженных экстремумов, не перегружают организм чрезмерно высокими концентрациями.

К лекарственным формам с непрерывным высвобождением относятся таблетки каркасные, таблетки и капсулы с микроформами и др.

КАРКАСНАЯ ТАБЛЕТКА



Лекарственные формы с отсроченным высвобождением – это пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождение лекарственного вещества начинается позже и длится дольше, чем из обычной лекарственной формы. Они обеспечивают замедленное начало действия ЛВ. Примером данных форм могут служить суспензии ультралонг, ультраленте с инсулином.



Таблетки омепразола магния с отсроченным высвобождением



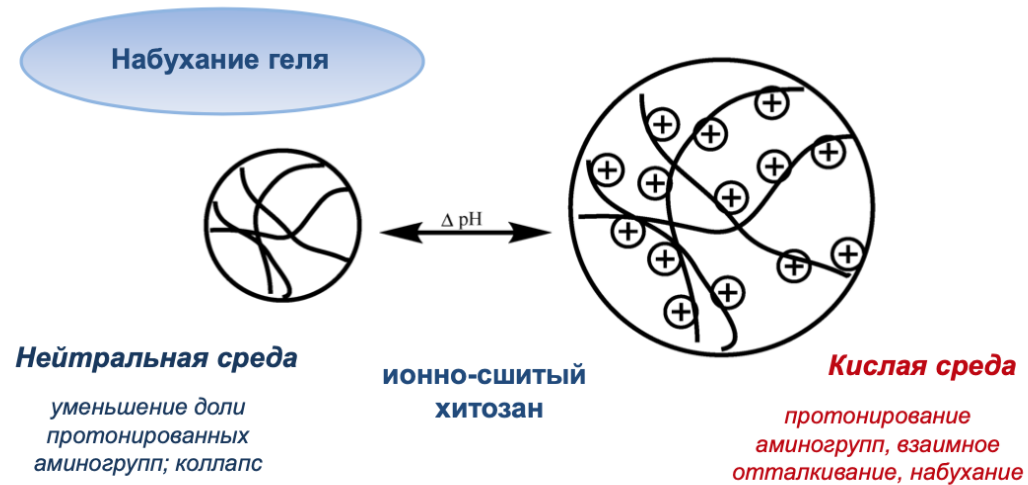
- ▶ Таблетки Spacetabs – таблетки с ЛВ, включенным в твердую жировую матрицу, которая не распадается, а медленно диспергируется с поверхности.
- ▶ Таблетки Lontabs – таблетки с пролонгированным высвобождением ЛВ. Ядро таблеток представляет собой смесь ЛВ с высокомолекулярными соединениями, восками, ЛВ медленно растворяются с поверхности.
- ▶ Таблетки Repetabs – таблетки с многослойным покрытием, обеспечивающие повторное действие ЛВ. Состоят из наружного слоя с ЛВ, который предназначен для быстрого высвобождения, внутренней оболочки с ограниченной проницаемостью и ядра, содержащего еще одну терапевтическую дозу ЛВ.

Формы с контролируемым высвобождением ЛВ (третьего поколения)

Преимущества лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

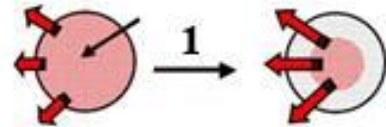
- возможность быстрого достижения и длительного поддержания необходимого уровня концентрации ЛВ в биожидкостях и тканях организма (от нескольких часов до нескольких лет);
- уменьшение или практически отсутствие колебаний концентрации ЛВ в крови;
- снижение или полное исключение побочных действий ЛВ;
- сокращение частоты приема ЛФ;
- сокращение дозы лекарственных веществ (экономический эффект);
- облегчение применения лекарственных форм (при отсутствии медицинского персонала).

Контролируемое высвобождение биоактивных веществ



Гель подбирается так, чтобы он начинал набухать и отдавать лекарства в том месте организма, где это необходимо

Диффузия из монолитного полимера



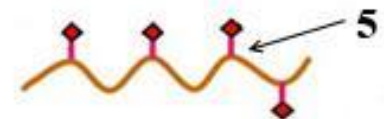
Биоразлагаемая матрица



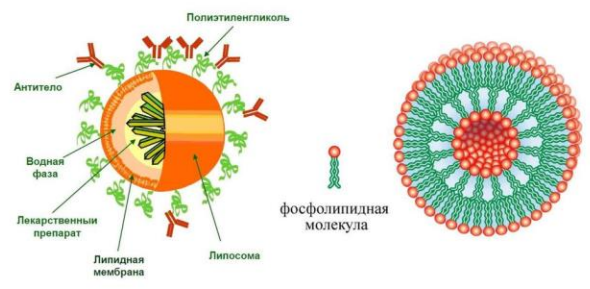
Диффузия через полимерную мембрану



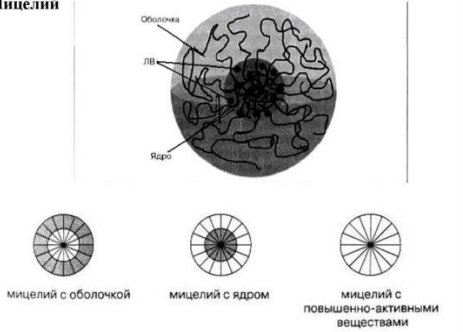
Гидролиз связи



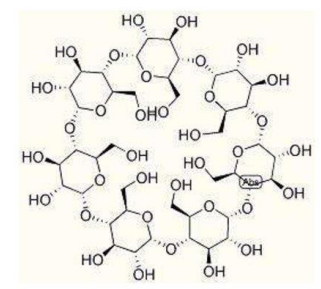
Липосомы



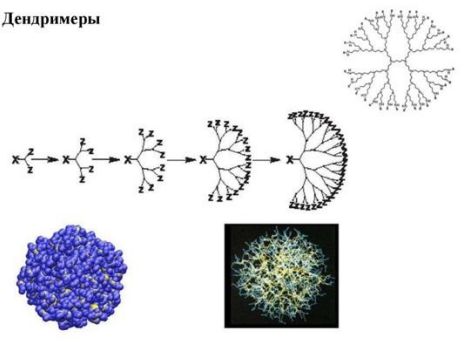
Мицеллий



Циклодекстрины



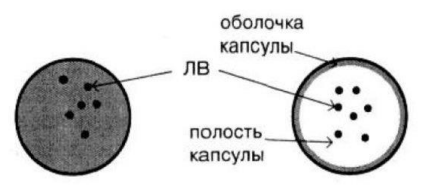
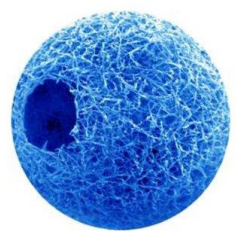
Дендримеры



Микрокапсулы



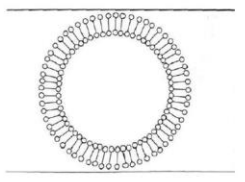
Микросферы



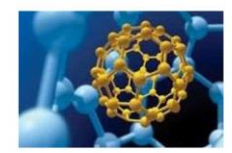
микросфера

микрокапсула

Наносомы



Наночастицы



Системы доставки (четвертого поколения) – Drug delivery system

Система доставки лекарственных средств – это способ или устройство, которое позволяет вводить лекарственное вещество в организм пациента, повышая его эффективность и безопасность путем контролирования скорости введения, времени, а также места высвобождения лекарственного вещества в организме.

Системы доставки лекарственных средств (СДЛС), как правило, представляют собой лекарственные формы, обеспечивающие пролонгированное высвобождение лекарства, в которых лекарственное вещество растворено или диспергировано в массе полимера или защищено полимерной оболочкой.

Основные **функции систем доставки лекарственных средств** с целенаправленным высвобождением:

- доставка лекарственных средств к специфической камере (анатомической, фармакодинамической, фармакокинетической);
- доставка лекарственных средств к недоступным ранее местам действия (например, внутриклеточно);
- повышение биодоступности нестабильных быстродеградируемых лекарственных средств (например, пептидной природы, гормонов и т.п.);
- предупреждение нежелательного распределения и преждевременного метаболизма лекарственных средств;
- защита организма от нежелательных побочных эффектов, связанных с широтой распределения лекарственных средств;
- обеспечение контроля скорости высвобождения и действия лекарственных средств на уровне фармакологической мишени.

Системы доставки классифицируют:

- 1) по размеру;
- 2) по биологическому действию;
- 3) по конструкции;
- 4) по кинетике выделения ЛВ;
- 5) по способу введения;
- 6) по месту применения;
- 7) по доставке ЛВ.

5) СДЛС **по способу введения:**

- имплантируемые (капсулы норплант, таблетки эспераль и т. д.);
- оральные (таблетки сустак, нитронг, микалит, орос);
- ректальные (осмет);
- буккальные (таблетки тринитролонга, леворина, эстрадиола, «букка» – щека);
- пластырные (трансдермальные терапевтические системы – скоподерм);
- инъекционные (липосомы, наночастицы).

6) СДЛС **по месту применения:**

- накожные;
- подкожные;
- внутриполостные;
- внутрисосудистые;
- внутрисуставные и т.д.

1) СДЛС **по размеру** подразделяются на следующие виды:

- макроскопические;
- микроскопические;
- наноразмерные.

2) СДЛС **по биологическому действию:**

- гипотензивные;
- антиангинальные;
- контрацептивные,
- противоопухолевые и т.д.

3) СДЛС **по конструкции:**

- матричные;
- резервуарные (мембранные).

4) СДЛС **по кинетике выделения ЛВ** могут быть:

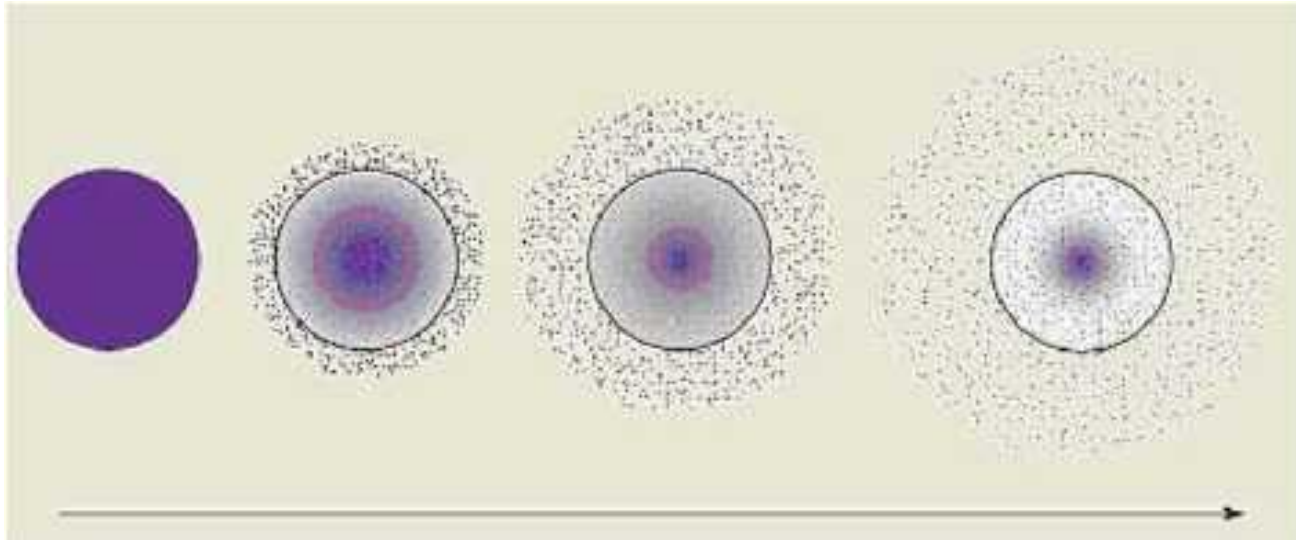
- диффузионно-контролируемые;
- активируемые растворителем;
- химически-контролируемые;
- самопрограммируемые.

7) СДЛС **по доставке ЛВ** могут быть:

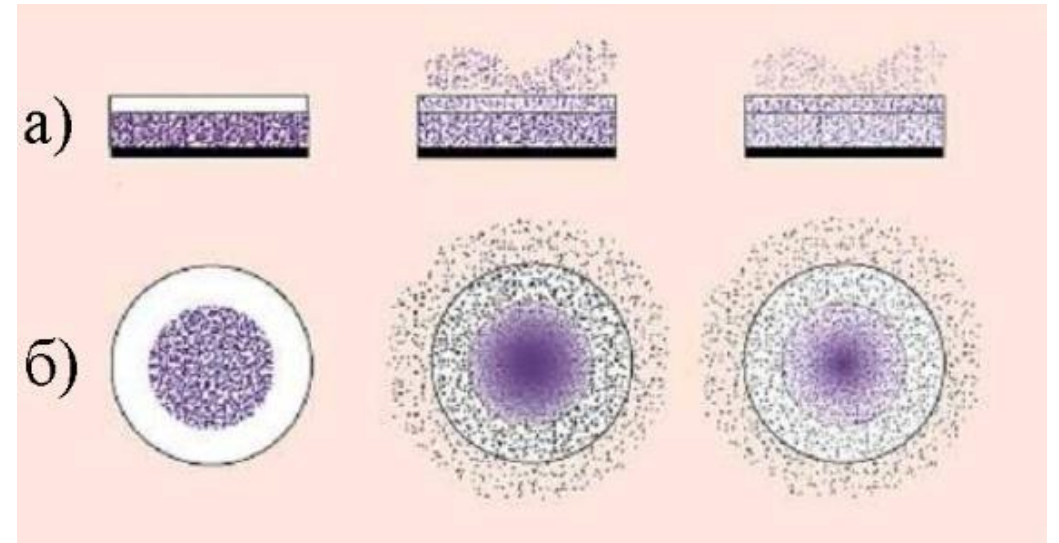
- с контролируемым высвобождением ЛВ;
- с направленной доставкой ЛВ.

СДЛС по конструкции:

Матричная



Мембранная



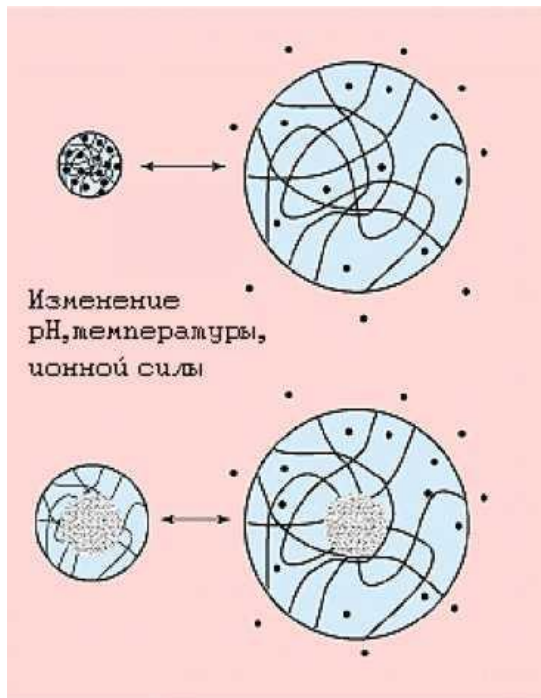
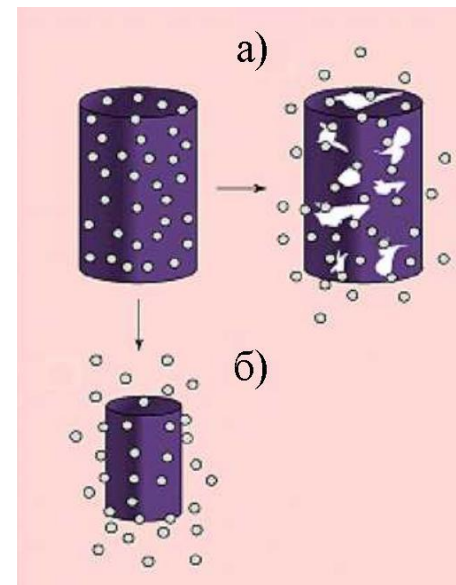
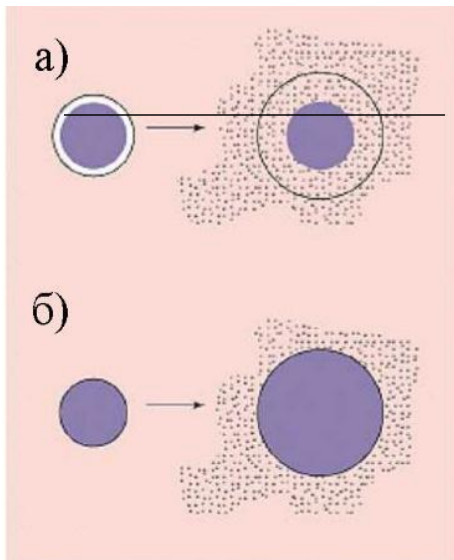
СДЛС по кинетике выделения ЛВ

Диффузионно-контролируемые

Химически-контролируемые

Активируемые растворителем

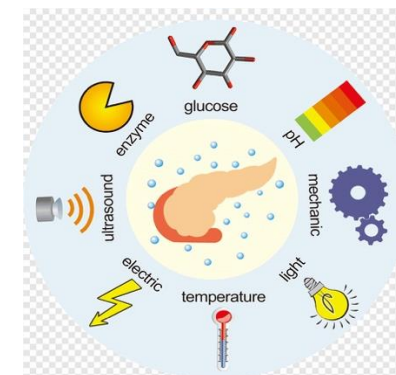
Самопрограммируемые



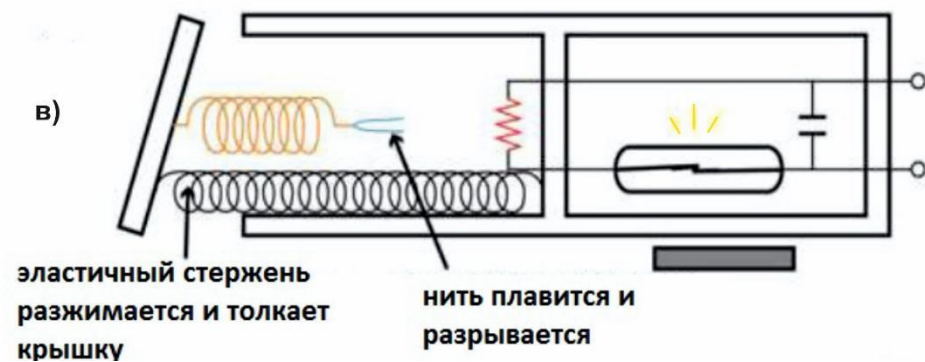
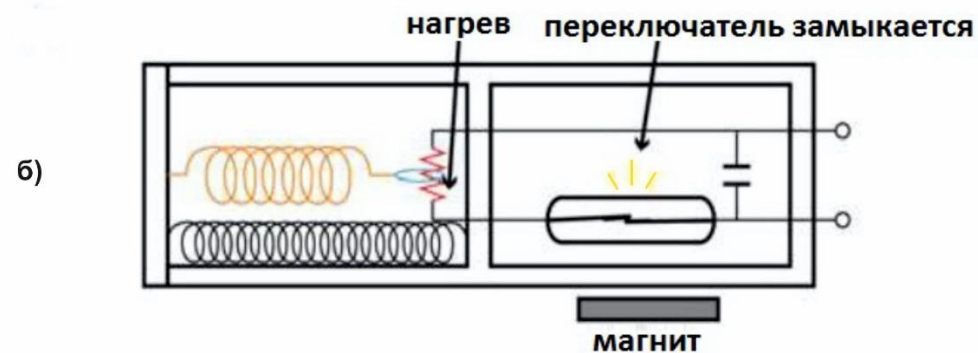
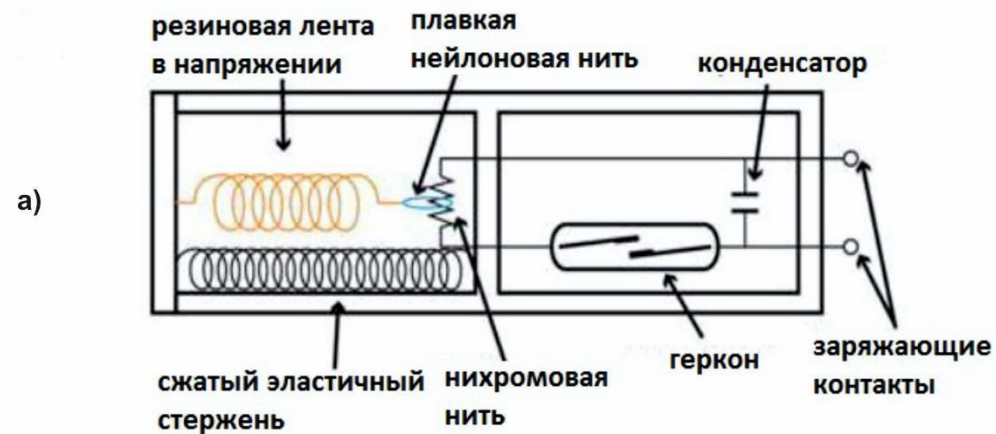
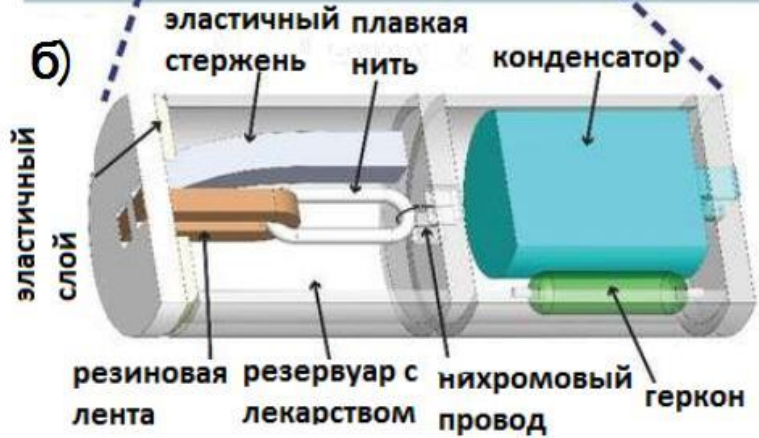
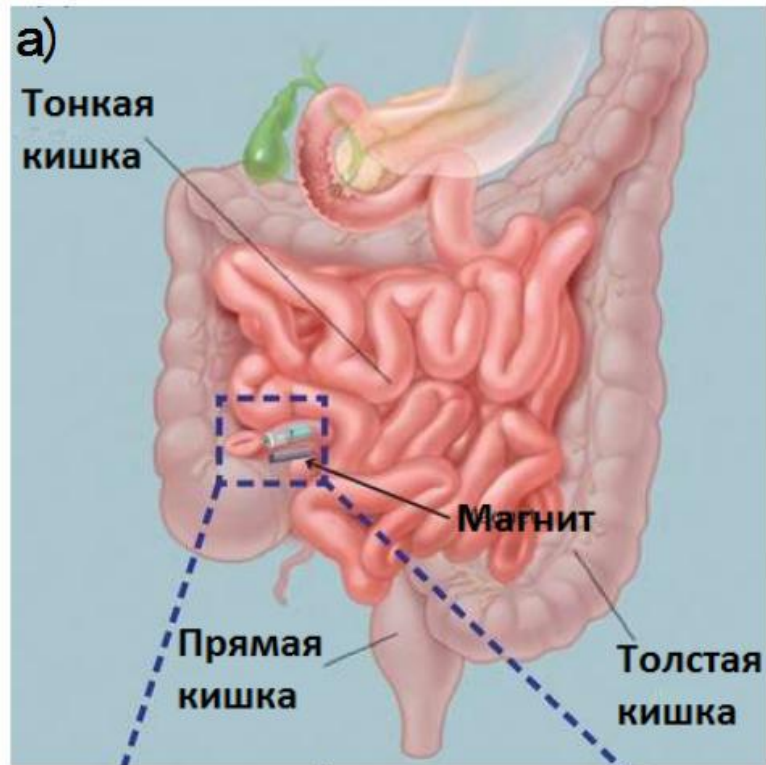
а) – объёмно – растворимых;
б) – поверхностно – растворимых материалов

Высвобождением ЛВ можно управлять следующими способами:

- магнитным полем;
- ультразвуком;
- тепловым воздействием;
- с помощью рН среды;
- УФ – излучением;
- и др.

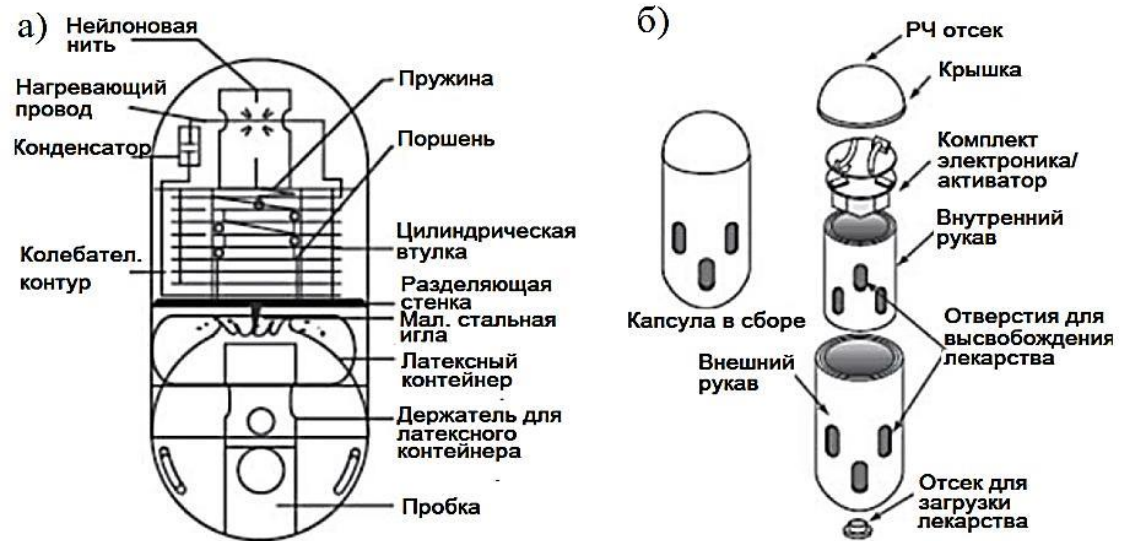
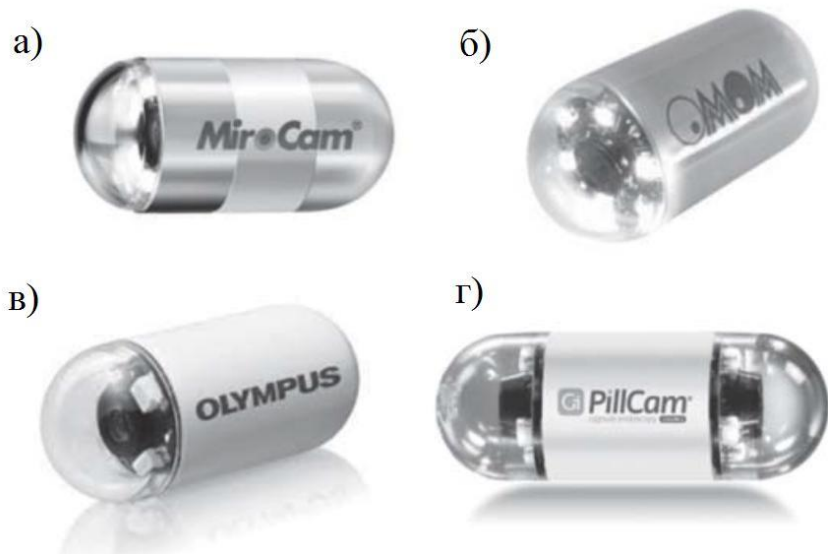


а) – резервуарного типа;
б) – матричного разбухающего типа

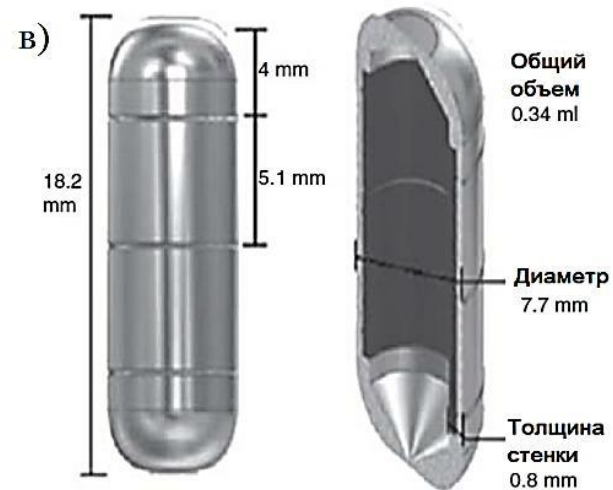


Интеллектуальная капсула: а) – схема расположения в желудочно-кишечном тракте; б) – конструкция

Принцип работы интеллектуальной капсулы



Внешний вид коммерческих эндоскопических капсул. а) – MicroCam от Intromedic Co., б) – OMOM от Chingqing Jinshan Science and Technology group; в) – Endocapsule от Olympus, Inc., г) – PillCam Colon2 от Given Imaging, In



Капсулы с пассивными механизмами высвобождения: а) – капсула, активируемая РЧ сигналом (Институт Баттелля V, Германия); б) – капсула InteliSite с электромагнитной активацией (Scintipharma, Inc.); в) – капсула MAARS, активируемая магнитным поле



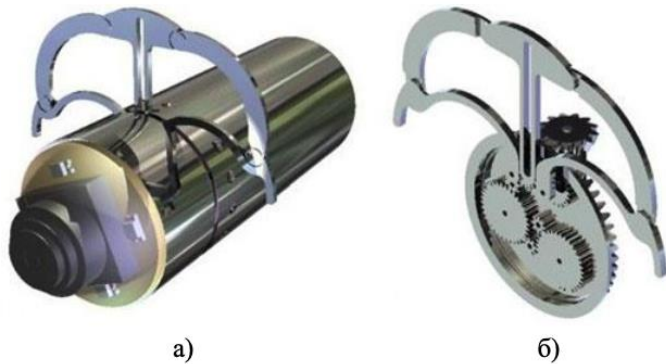
Капсула IntelliCap (Philips Research) с активным механизмом высвобождения лекарства, активируемая рН



Капсула Enterion (Phaeton Research), активируемая внешним электромагнитным полем



Схема микроробота с механизмом остановки и фиксации в заданной области ЖКТ [68]



а)

б)

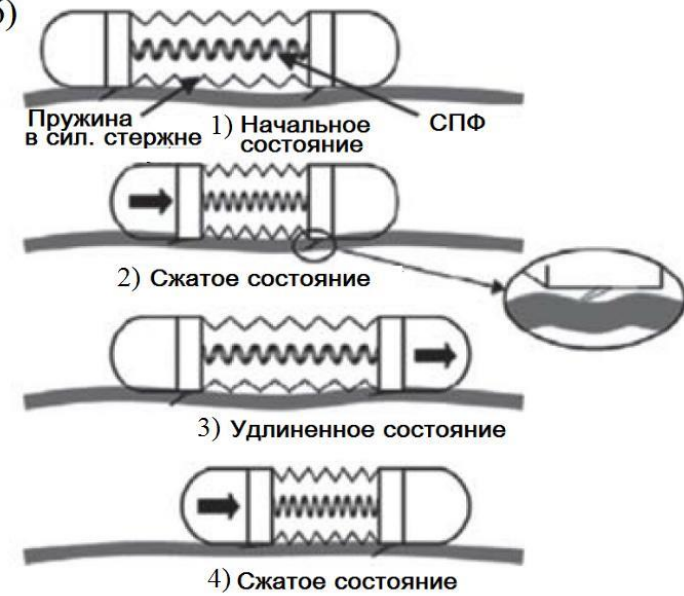
Удерживающий механизм капсулы:

- а) – концепция – сопротивление движению за счет перистальтики;
- б) – вид зубчатой передачи [68]

а)



б)



Гусеничные принципы передвижения: а) – на основе пьезо-активируемого механизма перемещения, аналогичного движению дождевого червя и б) – черного червя на основе СПФ (справа)

