

Современные лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств



Синдеева Лидия

начальник отдела обеспечения качества
АО "Вектор-Медика"

- **Лекарственная форма (ЛФ)** - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта (ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств»).
- **Биофармация** – раздел фармации, изучающий закономерности взаимосвязи между биологической активностью лекарственных средств и их физико-химическими свойствами, особенностями лекарственной формы, а также технологическими параметрами их изготовления.
- **Биодоступность** - это количество лекарственного вещества (в %), достигшее системного кровотока при внесосудистом введении.

Недостатки традиционных ЛФ

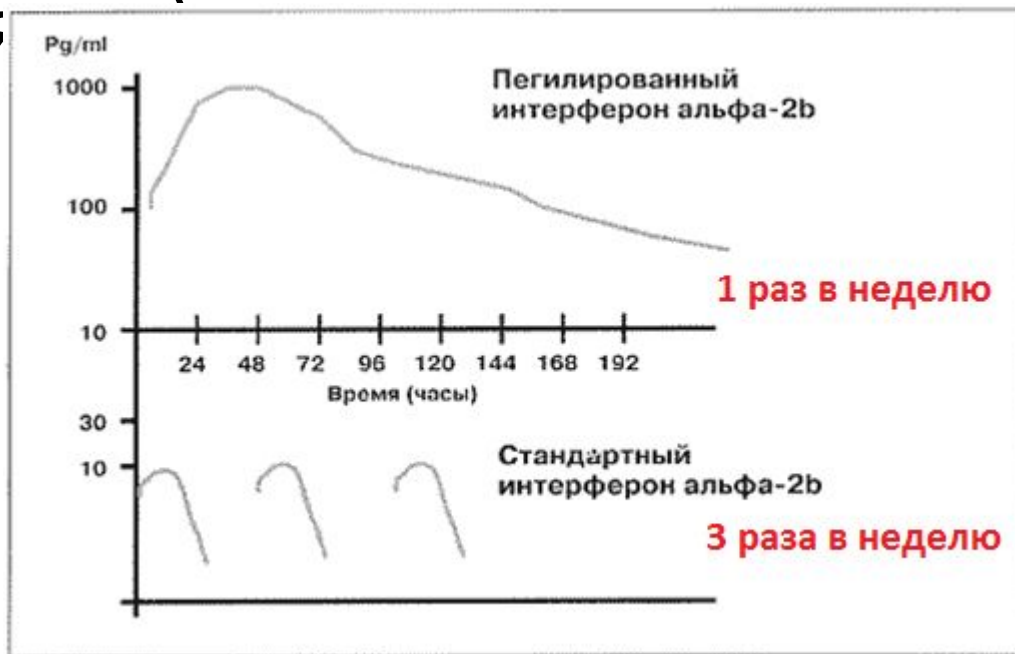
- низкая биодоступность;
- короткий период полувыведения ($T_{1/2}$);



- разовое применение.

Что могут предложить современные ЛФ:

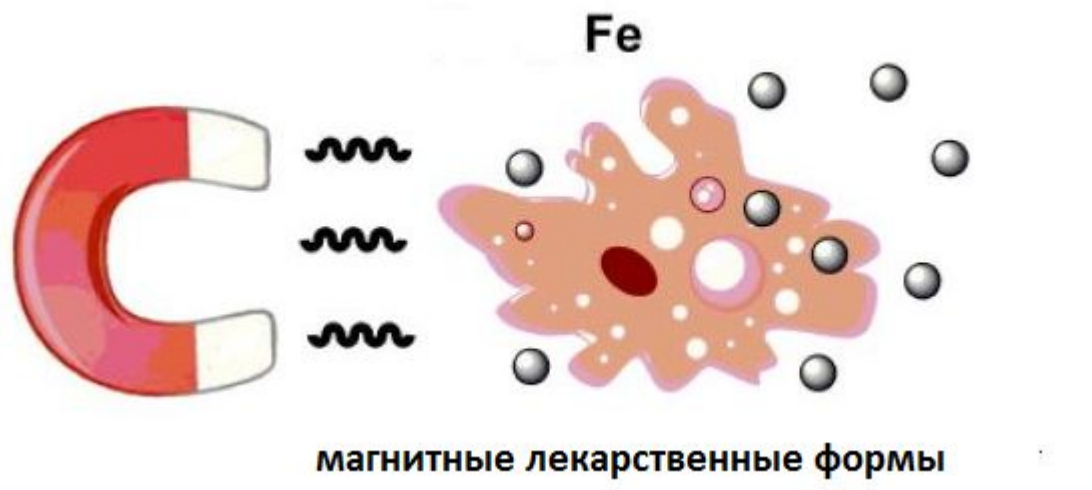
- непрерывная, длительная подача ЛВ (от нескольких дней до нескольких месяцев)



- ВОЗМОЖНОСТЬ выбора скорости высвобождения ЛВ;

МНН	ЛФ	Параметры
Метопролол	Таблетки	$T_{1/2}$ в среднем 3,5 ч
	Таблетки пролонгированного действия (ретард), покрытые пленочной оболочкой	$T_{1/2}$ составляет 6–12 часов
	Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой	Длительность терапевтического эффекта более 24 ч.

- уменьшение дозы ЛВ, уменьшение проявления побочных эффектов;
- целевая (таргетная) доставка ЛВ к органу, тканям организма.



- Системы резервуарные с контролируемым высвобождением;
- Системы доставки.

Традиционные ЛФ	Технология получения	Наименование	Современные	Свойства
Таблетированные	Прессование порошкообразных смесей и гранулятов	Таблетки Брикетты	Каркасные	Матрица (нерастворимая) + лекарственное вещество
	Дражирование		С покрытием - прессованное - дражированное - пленочное	Контролируемое/модифицируемое высвобождение
	Покрытие пленочной оболочкой в Коатере и пр.		Многослойные	Сочетание несовместимых веществ Пролонгирование действия Регулирование последовательности всасывания

Традиционные ЛФ	Технология получения	Наименование	Современные	Свойства
<h1>Гранулы</h1>	Гранулирование порошкообразных смесей	Гранулы	Микродраже Микрогранулы	Покрытие способствует регулированию скорости высвобождения ЛВ
	Заклучение в оболочку микроскопических твердых, жидких или газообразных веществ		Спансулы	
			Микрокапсулы	

Традиционные ЛФ	Технология получения	Наименование	Современные	Свойства
<h1>Капсулы</h1>	Капсулирование	Твердые (крышечка+донышко) Мягкие цельные Основной материал – желатин, но могут быть использованы и др. полимеры	Тубатины	Мягкие желатиновые капсулы с «шейкой» для применения в педиатрии
			Спансулы	Содержит микродраже/ микрокапсулы – модифицированное высвобождение ЛВ

Традиционные ЛФ	Технология получения	Наименование	Современные	Свойства
Парентеральные ЛФ		Инъекционные	Лекарственные формы Depo	Обеспечивают в организме запас ЛВ с постепенным высвобождением
		Инфузионные		

Лекарственные формы пролонгированные

(от латинского **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 приема;
- возможность уменьшения курсовой дозы;
- возможность устранения раздражающего действия лекарственного вещества на желудочно-кишечный тракт;
- возможность уменьшить проявления основных побочных эффектов.

- Примеры слов-указателей в составе торговых названий лекарственных средств для обозначения лекарственных препаратов пролонгированного действия:
- **Retard** – ретард или англ. Retard – медленный от лат. Retardo – замедлять, задерживать;
- **Tard** – тард от лат. Tardus – медленный;
- **Long** – Лонг от англ. Long – длинный, от лат. Longus – долгий, продолжительный;
- **Depot** – депот от англ. Depot – склад, от лат. Depono – складывать и др.

Пролонгированные формы с непрерывным высвобождением

Слово-указатель	Примеры применения	Свойства
Depo	<p>парентеральные ЛФ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - инъекционные (суспензии, микрокапсулы, микродисперсные суспензии, микросферы) - имплантаты (таблетки, подкожные таблетки, терапевтические системы глазные и внутриматочные) 	Создание в организме депо (запаса) ЛВ и постепенное его высвобождение
Retar d; Tard Long; Duran t	<p>В основном энтеральные ЛФ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - таблетки, капсулы, суппозитории и пр. <p>Типы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - резервуарный тип = ядро с ЛВ + полимерная оболочка, определяющая скорость высвобождения - матричный тип = ЛВ + матрица - биodeградирующие ЛФ = ЛВ + гидролизующиеся полимеры - осмотические ЛФ = ЛВ + резервуар с осмотическим агентов (соль NaCl) 	Замедленное высвобождение ЛВ

Гельобразующий
матрикс



Растворимый
матрикс

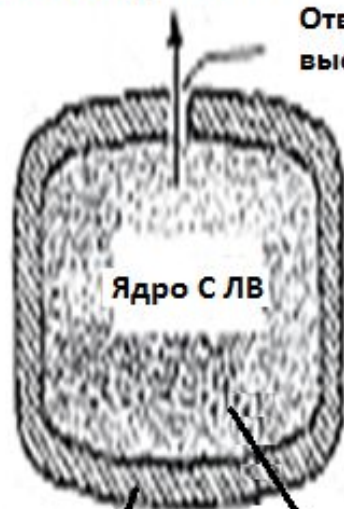


Нерастворимый
матрикс,
образующий
биоэрозии



Высвобождение ЛВ

Отверстие для
высвобождения ЛВ



Ядро с ЛВ

а)

Полупроницаемая
мембрана (оболочка)

Проникновение
жидкости

Отверстие для
высвобождения ЛВ

Камера с ЛВ



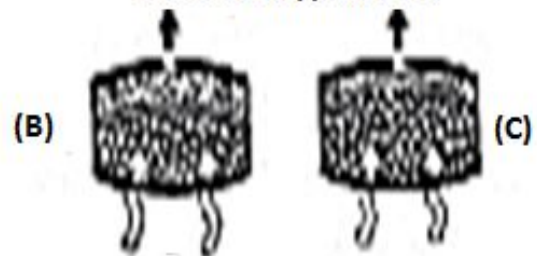
(A)

Эластичная
подвижная
мембрана

б)

Камера с осмотическим веществом

Высвобождение ЛВ

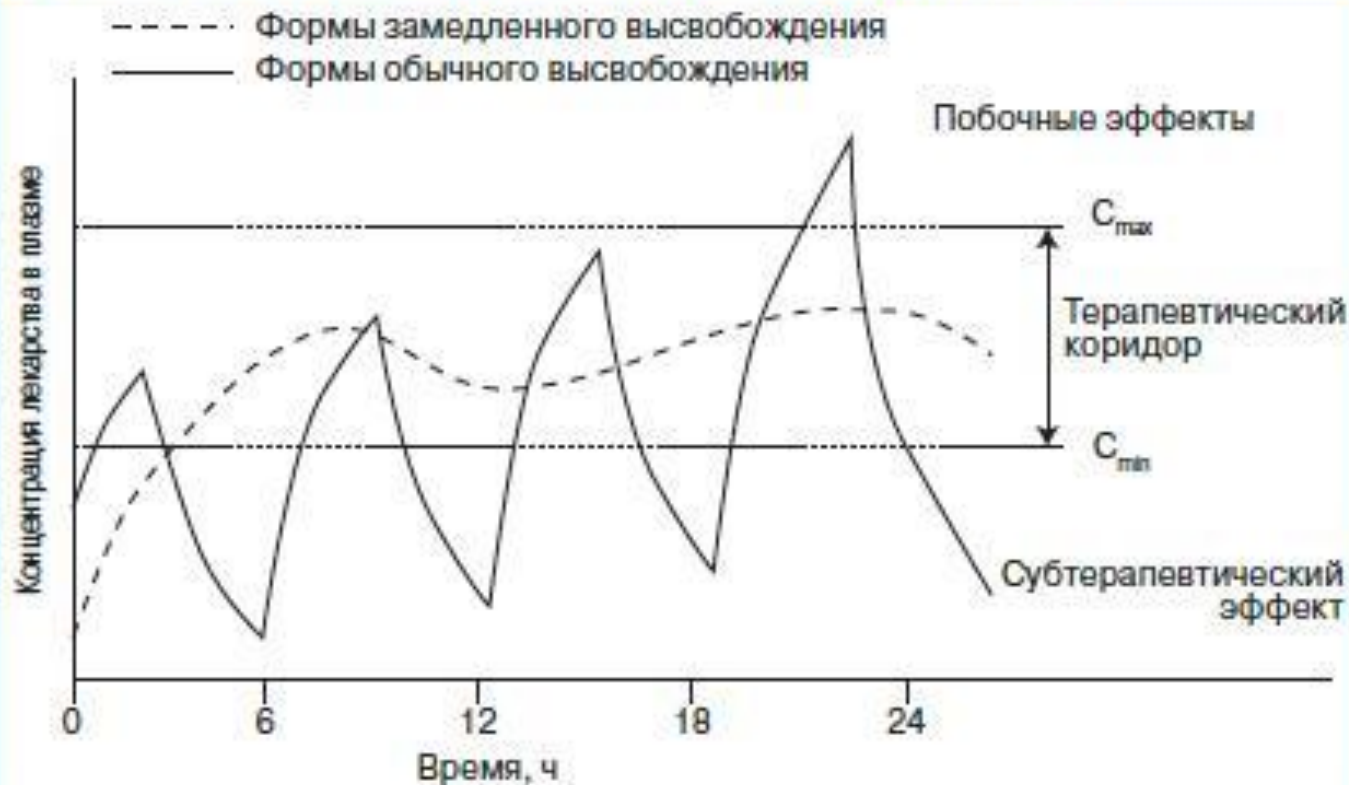


(B)

(C)

Проникновение воды

Сравнение концентраций ЛВ после применения ЛФ с обычным и замедленным высвобождением.





Формы с периодическим высвобождением = повторным действием

Примеры применения	Свойства
Таблетки двуслойные «дуплекс», таблетки многослойные, с микрогранулами	При введении в организм лекарственное вещество высвобождается порциями. Обеспечивает повторное действие ЛВ

Пролонгированные ЛФ с отсроченным высвобождением

Примеры применения	Свойства
Суспензия инсулином, ультралонг ультраленте инсулином	Замедленное начало действия ЛВ

ЛФ с модификацией времени наступления действия

Слово-указатель	Свойства
Рapid	Ускоренное наступление действия
Рapid ретард	Комбинация периодического и ускоренного действия
Форте	Характеризуется максимальной дозировкой лекарственного вещества и максимально выраженным терапевтическим действием
Семи	Характеризуются средней дозировкой лекарственного вещества и средне выраженным терапевтическим действием
Мите	Характеризуются минимальной дозировкой лекарственного вещества и минимально выраженным терапевтическим действием

Терапевтические системы

- **Терапевтические системы (ТС)** – приспособления или дозированная ЛФ, высвобождающая ЛВ с запрограммированной скоростью через определенные промежутки времени.
- ТС характеризуется не дозой, а количеством ЛВ.

Классификация ТС в зависимости от пути введения:

- пероральные;
- трансдермальные (чрезкожные);
- внутриглазные;
- стоматологические;
- внутриполостные (внутриматочные, ректальные);
- имплантационные (силиконовые);
- инфузионные.

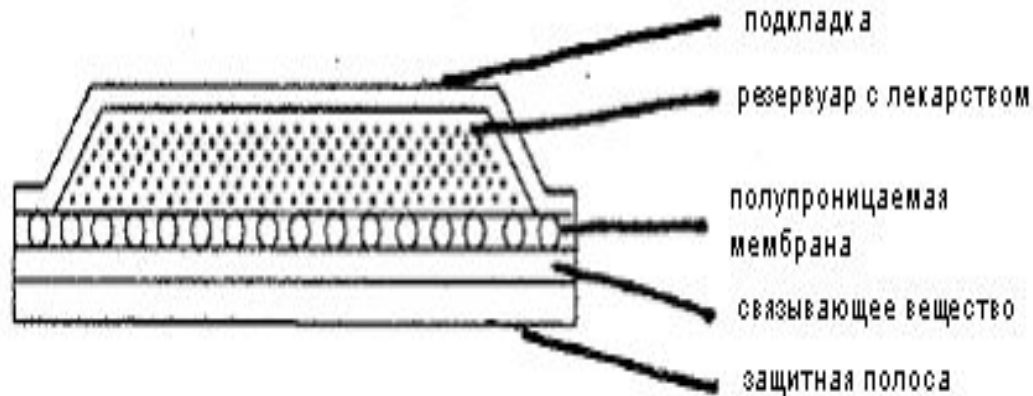
Матричные пероральные ЛФ:

- Матрицы образует сетчатую структуру (каркас) в котором распределено ЛВ.
- Матрица обеспечивает защиту ЛВ и контролирует его высвобождение.

Матрица:

- гидрофильные (биodeградирующие);
- гидрофобные;
- инертные;
- неорганические.

Трансдермальные терапевтические системы



Вещества , способствующие растворению ЛВ:

- этанол
- диметилсульфоксид

Мембраны:

- полипропилен
- сополимер этиленвинилацетата

Глазные терапевтические системы

Для их изготовления применяются биорастворимые полимеры:

- Природные полимеры (желатин, пектин и пр.);
- Модифицированный крахмал;
- Производные целлюлозы;
- Производные акриловой кислоты.



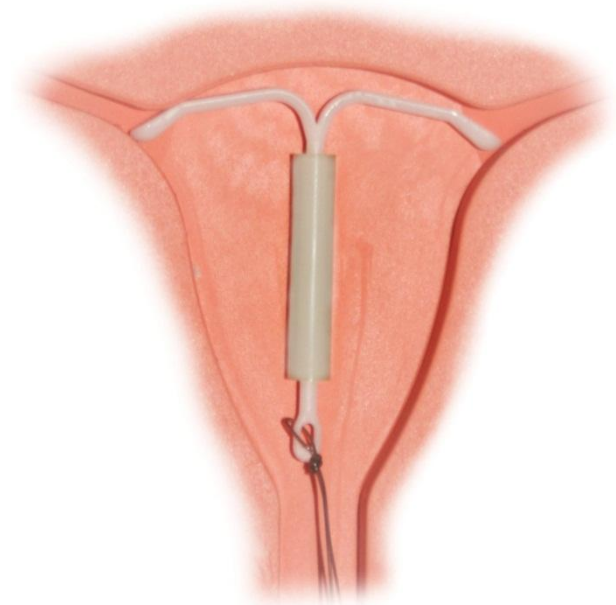
Преимущества

- точность дозирования;
- стабильность pH;
- пролонгированность;
- исключение вспомогательных веществ, применяемых для изготовления глазных капель, мазей;
- снижение числа введений ЛВ;
- снижение расхода ЛВ.

Внутриполостные терапевтические системы



Внутриматочная гормональная система



Имплантационные (силиконовые) системы:



Благодаря постоянной диффузии гормона через стенки резервуара достигается стабильная концентрация активного фармацевтического ингредиента в крови в течение 7 лет.

- Подобные субдермальные депо препараты эстрадиола получают путем диспергирования микронизированных кристаллов действующего вещества в вязкой смеси силиконового полимера с добавлением катализатора. Дисперсию сшитого эстрадиол-полимера наносят на поверхность силиконового стержня экструзионным методом. **Лекарственные препараты обеспечивает постоянное высвобождение активного фармацевтического ингредиента течение 200-400 суток.**

Подкожные системы Syncro-Mate-C получают путем высокоскоростного механического диспергирования резервуаров активного фармацевтического ингредиента в вязкой смеси силиконовых эластомеров.



Сам резервуар представляет собой суспензию норгестомета в водном растворе ПЭО-400. Дисперсия после добавления катализатора вводится в силиконовую трубку, которая выполняет функцию формы и покрытия, и полимеризуется *in situ*. Затем образовавшуюся композицию режут на цилиндры соответствующего размера и получают импланты.

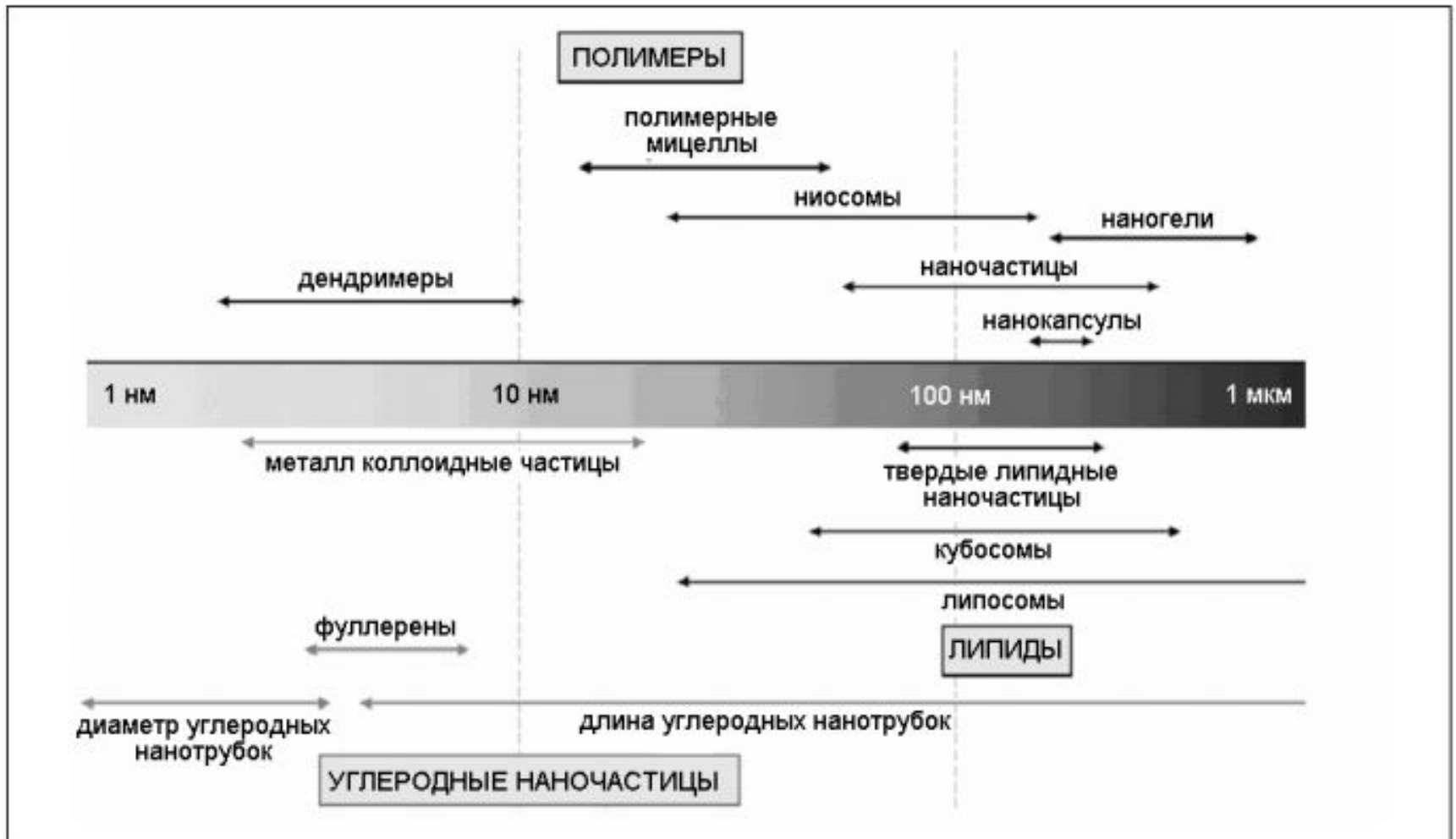
Инфузионные терапевтические системы

- движущая сила процесса – диффузия, энергия механическая или электрическая.
- состоит из резервуара с осмотически активной субстанцией, изготовленного из эластомера. При растворении в воде происходит повышение давления эластомера, он деформируется и выдавливает ЛВ из другого отдела резервуара через отверстие в полимерной оболочке. То есть действует как насос.

Системы доставки лекарственных веществ

- применение микрокапсулирования;
- применение липосом;
- применение носителей с адсорбционными свойствами;
- применение микро- и наночастиц.

Типы и размеры транспортных частиц для доставки ЛВ на основе полимеров, липидов, углеродных наночастиц и коллоидов

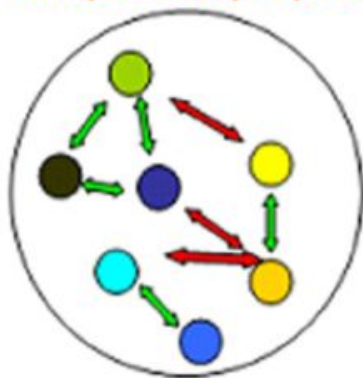


Заболевания	Основные требования к ЛФ	Технологические решения
Злокачественные опухоли	<p>Необходимость увеличения эффективности ЛС и снижения его токсичности.</p> <p>Необходимость тканеспецифичности и улучшения степени проникновения в опухолевые клетки.</p>	<p>Наночастицы с размерами от 50 до 200 нм, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы.</p>
Инфекционные заболевания	<p>Необходимость увеличения эффективности и тканеспецифичности. Снижение токсичности.</p> <p>Улучшение степени проникновения в клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.) и всасывания через слизистые оболочки ЖКТ.</p> <p>Защита от биodeградации (антигенные пептиды).</p>	<p>Наночастицы различных размеров, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы, а также антиген-содержащие ЛФ.</p>

Заболевания	Основные требования к ЛФ	Технологические решения
Метаболические заболевания	<p>Защита от биodeградации (пептиды и протеины).</p> <p>Улучшение всасывания через слизистые оболочки ЖКТ.</p> <p>Контролируемое и непрерывное выделение.</p> <p>Системы с обратным ответом.</p>	<p>Наночастицы и липосомы.</p>
Аутоиммунные болезни	<p>Контролируемая доставка к мишеням иммунной системы и/или к клеткам очага воспаления.</p> <p>Контролируемое и непрерывное выделение.</p>	<p>ПЭГ-содержащие липосомы и наночастицы.</p>
Болевые синдромы	<p>Контролируемое и непрерывное выделение.</p> <p>Улучшение биодоступности для ЦНС.</p>	<p>Липосомы, ЦНС специфичные липосомы и наночастицы, твёрдые липидные наночастицы.</p>
Генетические заболевания	<p>Защита от биodeградации, упаковка ДНК, улучшение клеточного захвата.</p> <p>Специфичность к цитоплазматическим/ядерным внутриклеточным областям.</p>	<p>Катионные наносферы, полимеры, липиды, наногели и микрокапсулы.</p>

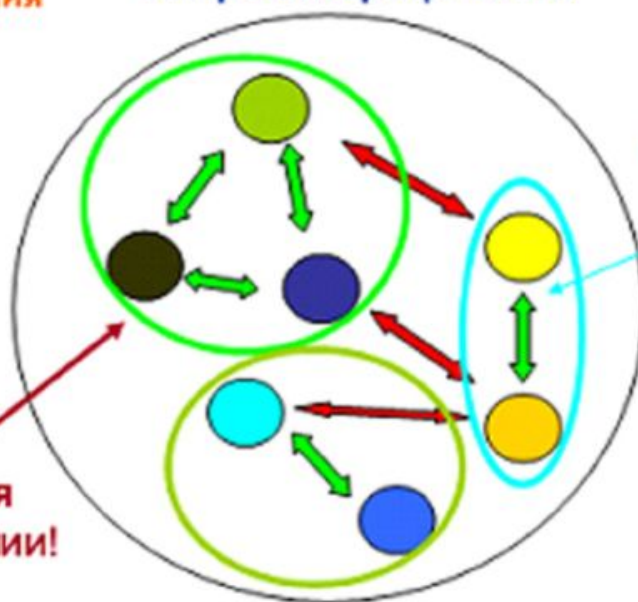
Микрокапсулирование

Препарат без
технологии
микрокапсулирования



Не повреждается
при разжевывании!


Препарат с
технологией
микрокапсулирования



микрокапсула -
полимерный
шарик средним
размером 18 мкр.

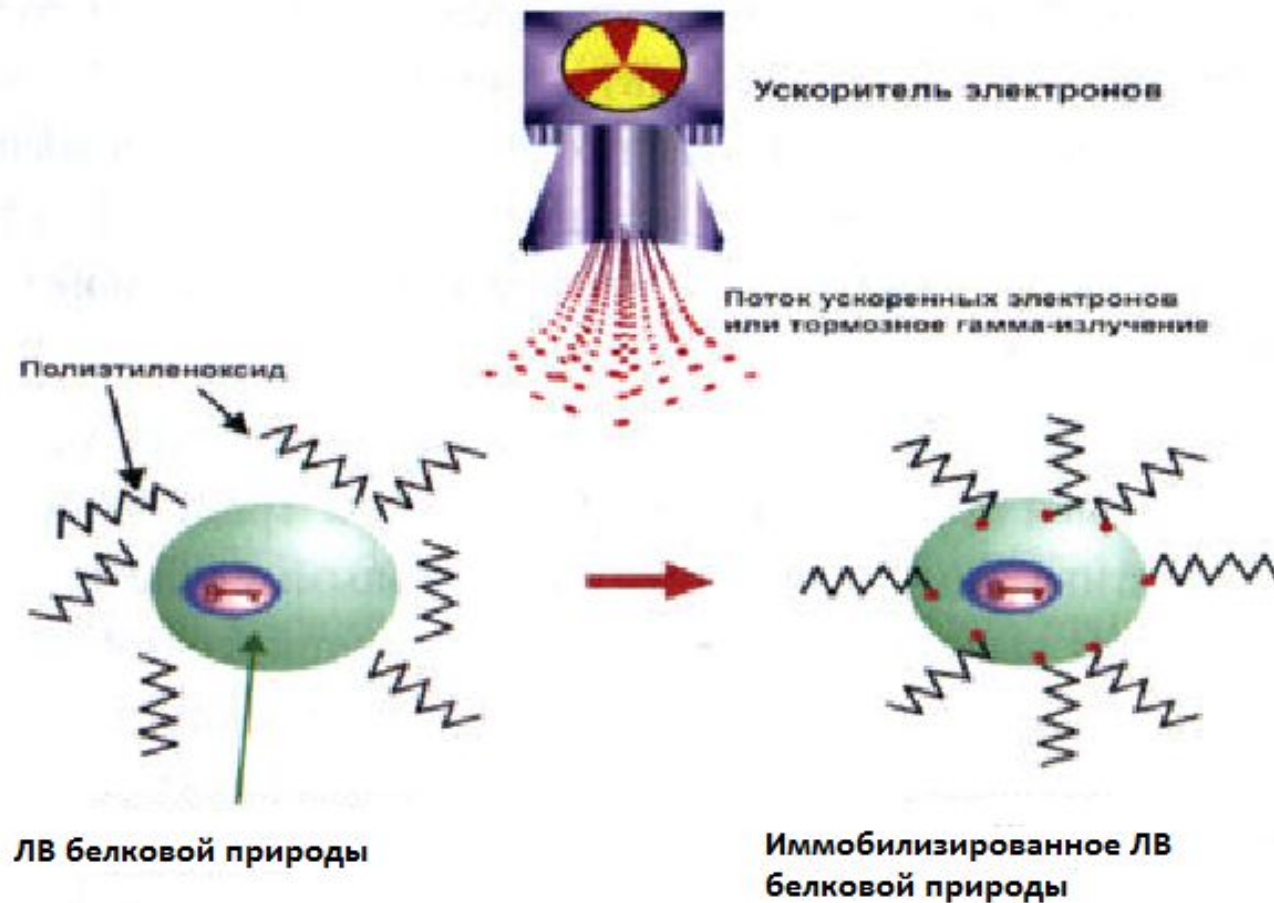
Компоненты препарата

Синергизм 

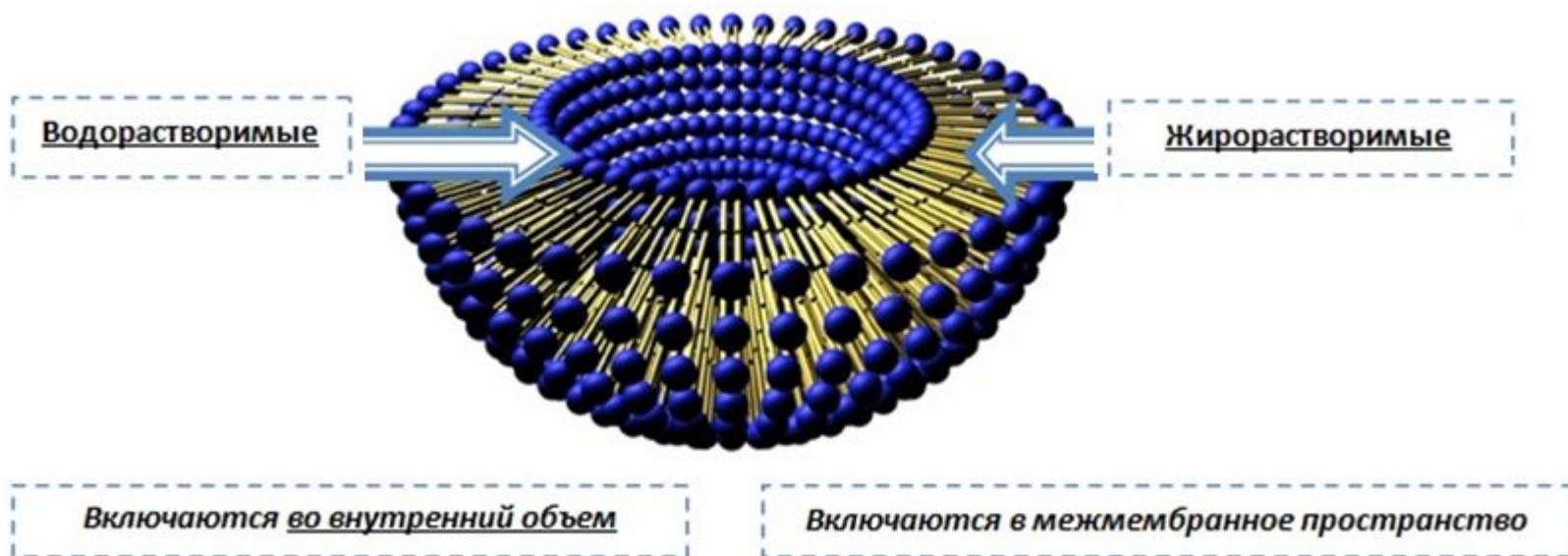
Антагонизм 



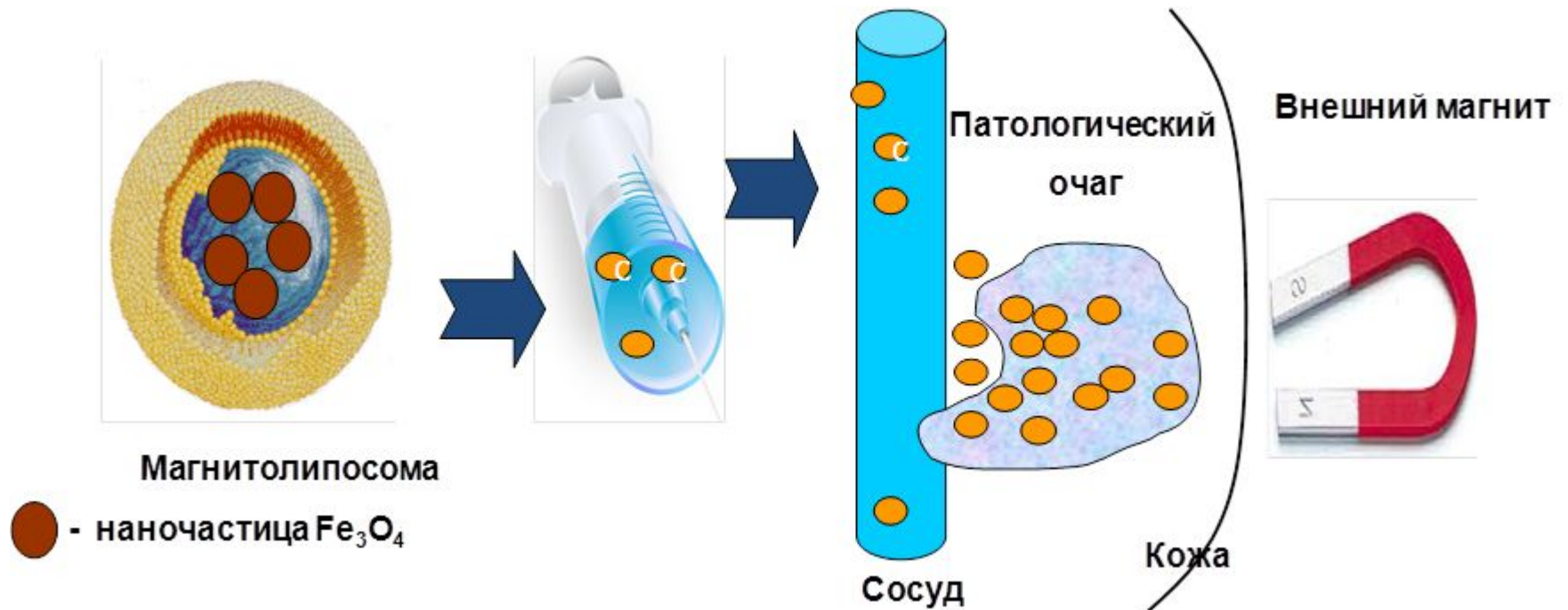
Иммобилизованные ЛФ



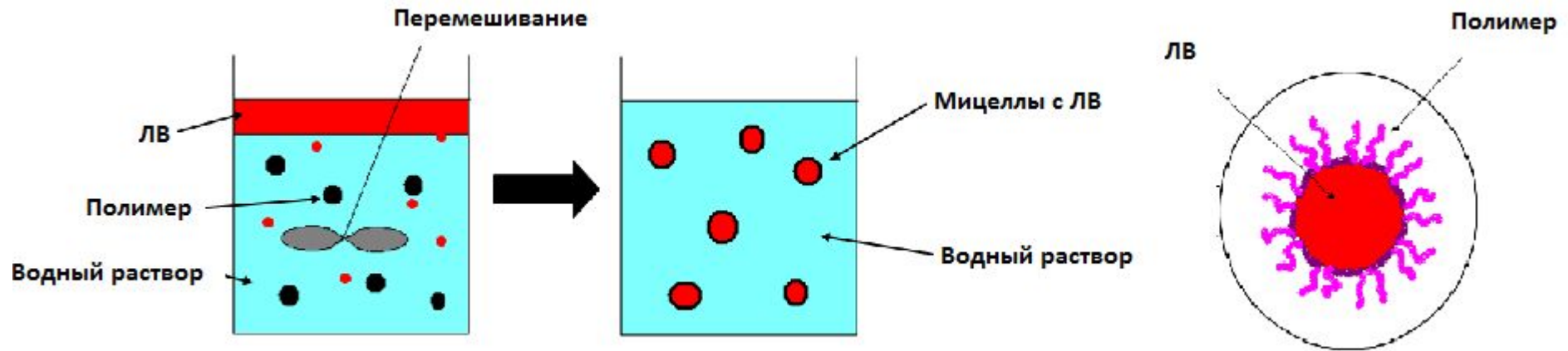
Липосомальные лекарственные формы



Магнитолипосомы



Полимерные мицеллы



Преимущества использования систем доставки ЛВ

- пролонгирование действие ЛВ, и как следствие, снижение частоту приёма лекарственного препарата;
- обеспечение биосовместимости;
- защита ЛВ от преждевременной биodeградации;
- увеличение биодоступности ЛВ с неоптимальными транспортными свойствами;
- возможность преодолеть биологические барьеры, включая ГЭБ и стенки ЖКТ;
- возможность осуществлять направленный транспорт ЛВ (ткане- и/или мишень-специфичная доставка);
- контролируемое высвобождение ЛВ;
- минимизация побочных эффектов ЛВ.

Пролекарство

- Пролекарство — вещество с видоизмененными по сравнению с основным лекарственным средством химическим строением, способное, однако, в организме под влиянием ферментов или спонтанно превращаться в активное лекарство и проявлять характерные для него фармакологические эффекты.

- **Ингибиторы ангиотензипревращающего фермента** (эналаприл, рамиприл, цилазаприл, периндоприл, трандолаприл, фозиноприл);
- **Антибиотики** (бакампициллин, талампицилин, кариндациллин);
- **Иммунодепрессанты** (азатиоприн);
- **Нестероидные противовоспалительные средства** (сулиндак);
- **Гипохолестеринемические средства** (ловастин, симвастатин);
- **Противовирусные средства** (валацикловир, фамцикловир).

- **Антисептическое средство для наружного применения:** бензоил пероксид □ бензойная кислота

Спасибо за внимание!