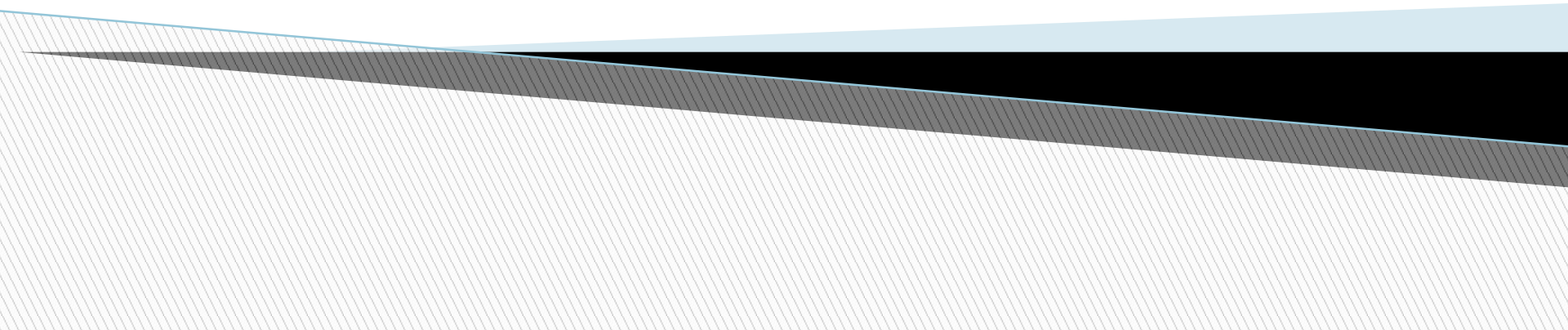
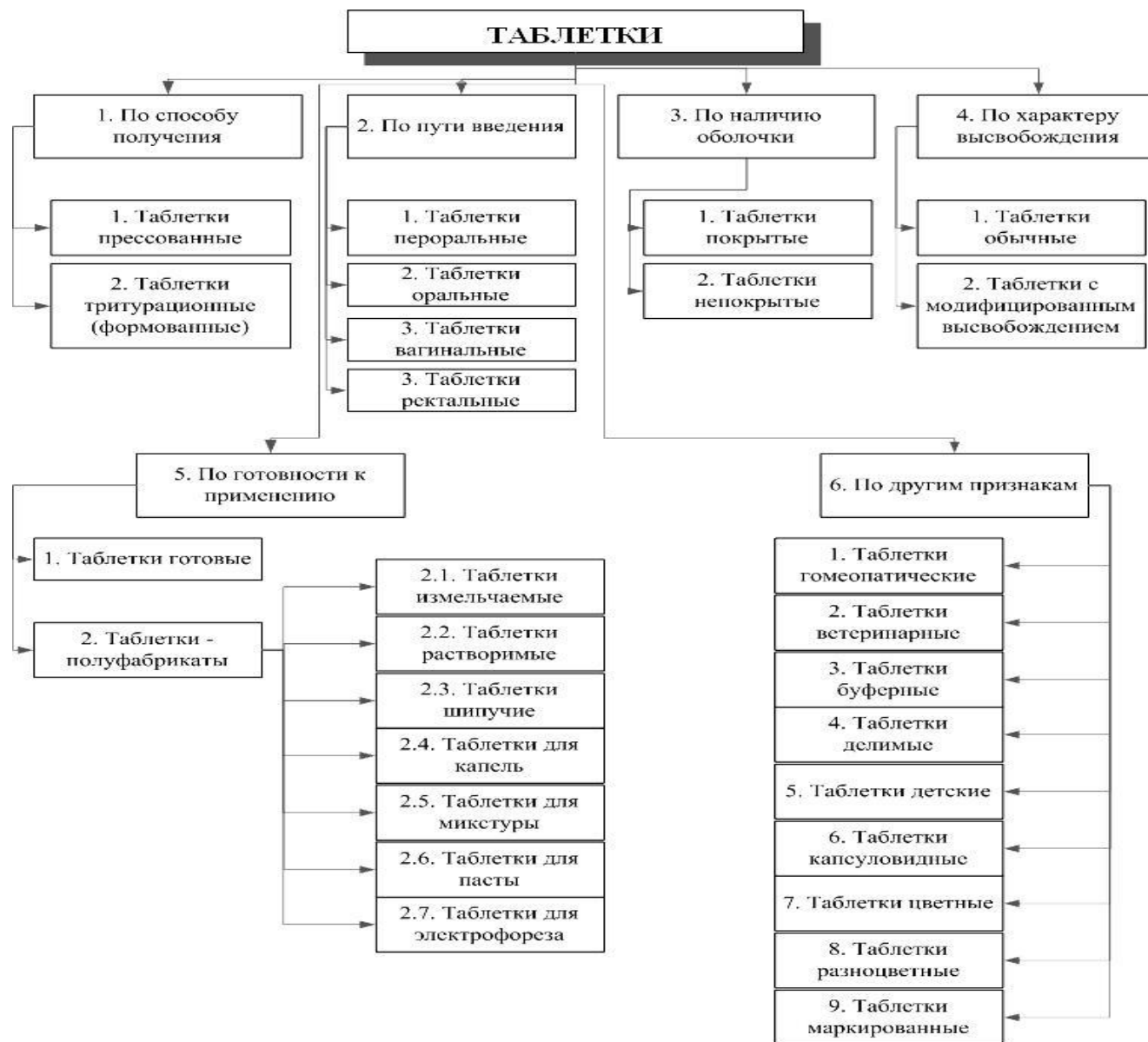


**Таблетированные лекарственные формы.**

**Таблетки с модифицированным  
высвобождением: таблетки с ускоренным  
и с отсроченным высвобождением,  
таблетки пролонгированного действия и  
таблетки с контролируемым  
высвобождением**

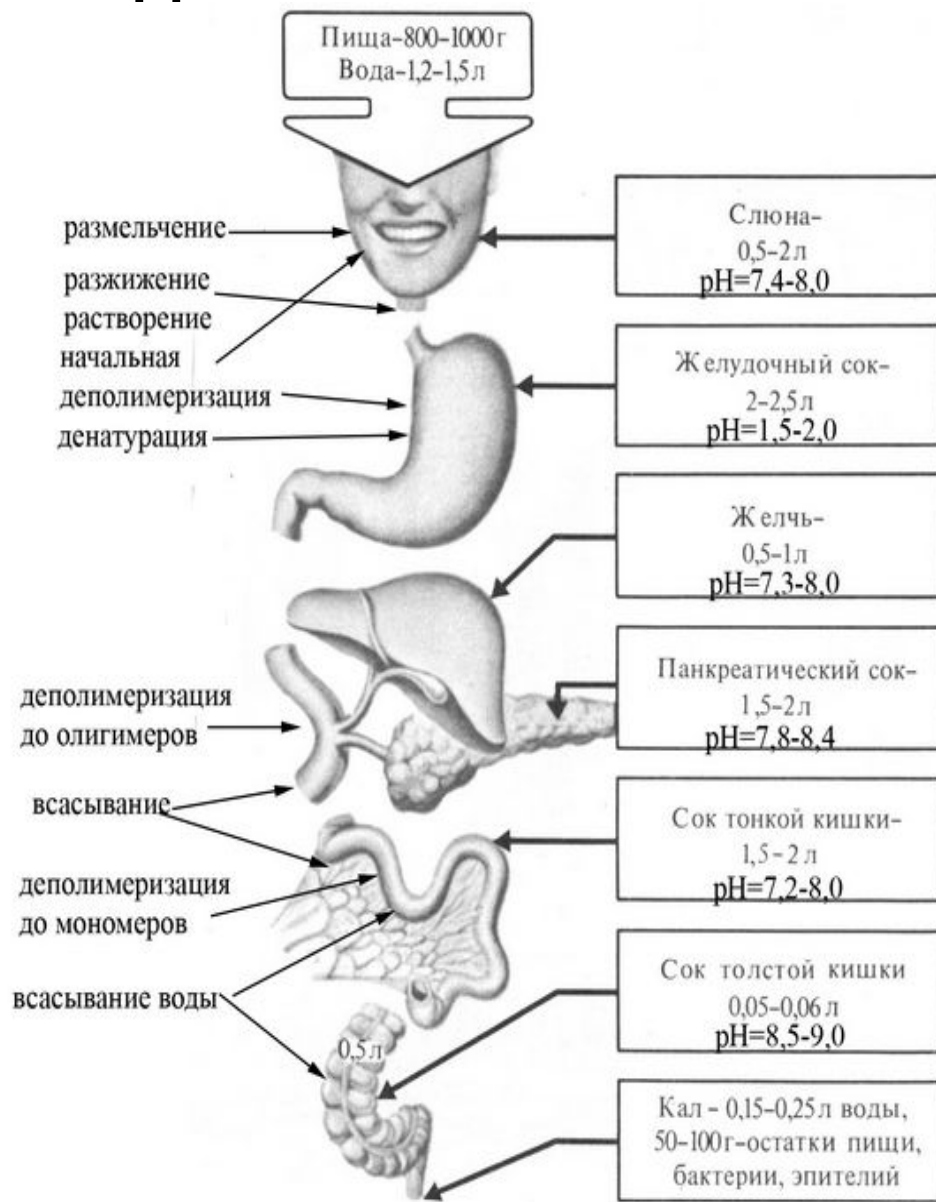




Классификация таблеток (Коржавых Э.А. 2004)

# ТАБЛЕТКИ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

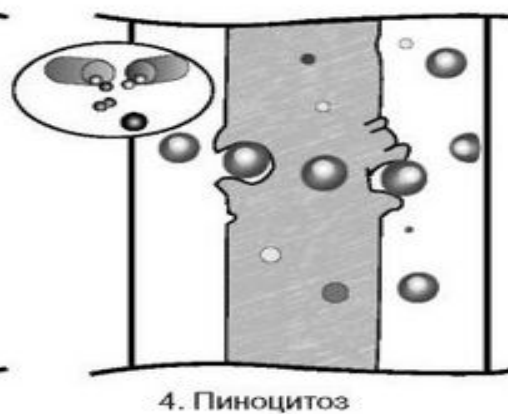
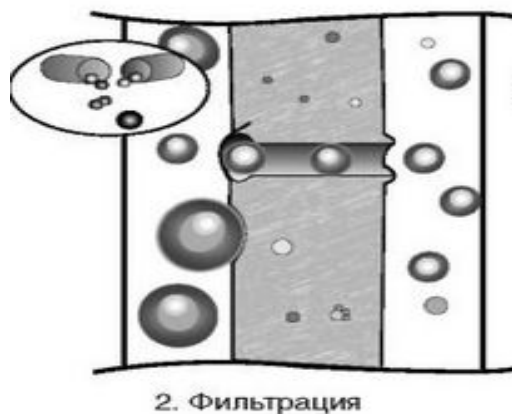
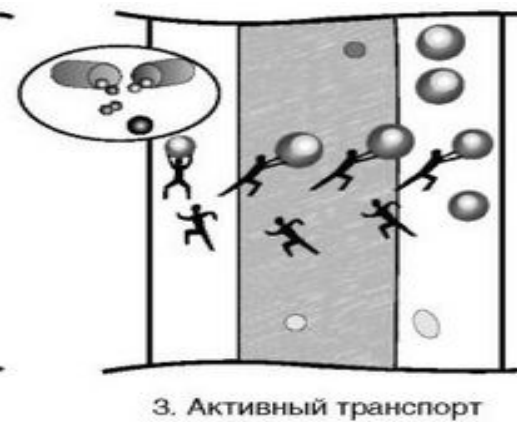
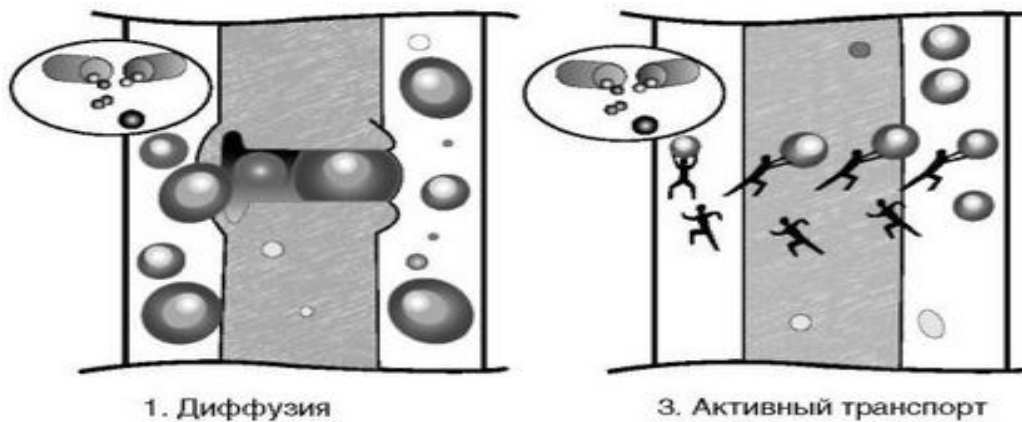
При разработке новых ЛФ необходимо учитывать условия всасывания, растворимость ЛВ в водной среде ЖКТ, а также особенность фармакокинетики препарата (механизм всасывания, наличие метаболизма, взаимосвязь скорости всасывания с концентрацией ЛВ в плазме крови). Кроме того, важным влияющим фактором на всасывание лекарственного вещества из таблетированных ЛФ являются функциональные характеристики ЖКТ








Принципиальное значение для всасывания ЛВ имеют параметры транзита в разных отделах ЖКТ. Транзитное время в желудке функционально регулируется пищеварительным процессом. Эвакуация из желудка происходит относительно быстро: для жидких форм, суспензий с частицами диаметром менее 1 мм транзит через привратник осуществляется через каждые 20 с, так что 50% объема эвакуируется через 8-18 мин; твердые недеградируемые формы задерживаются в

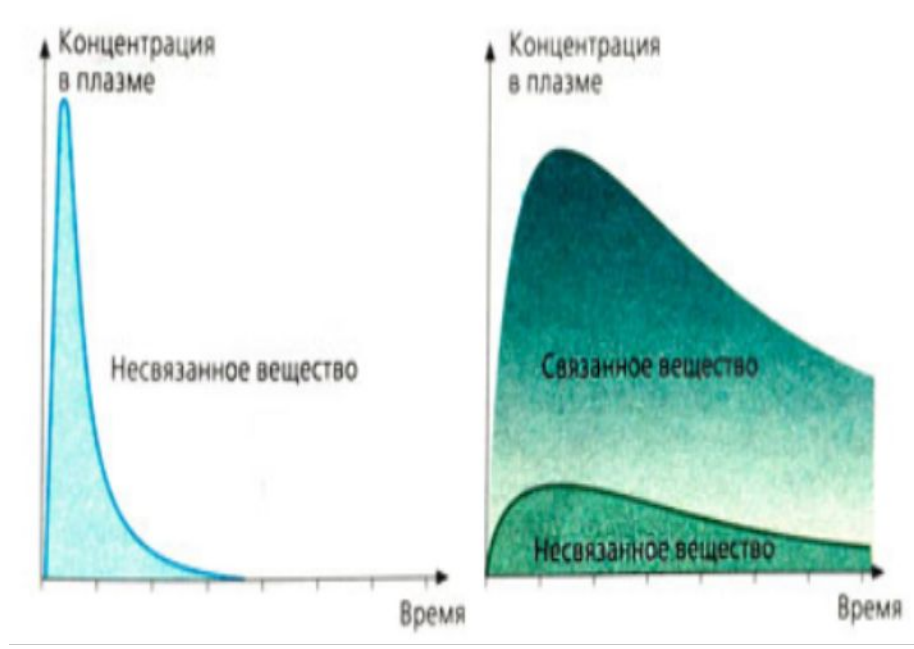
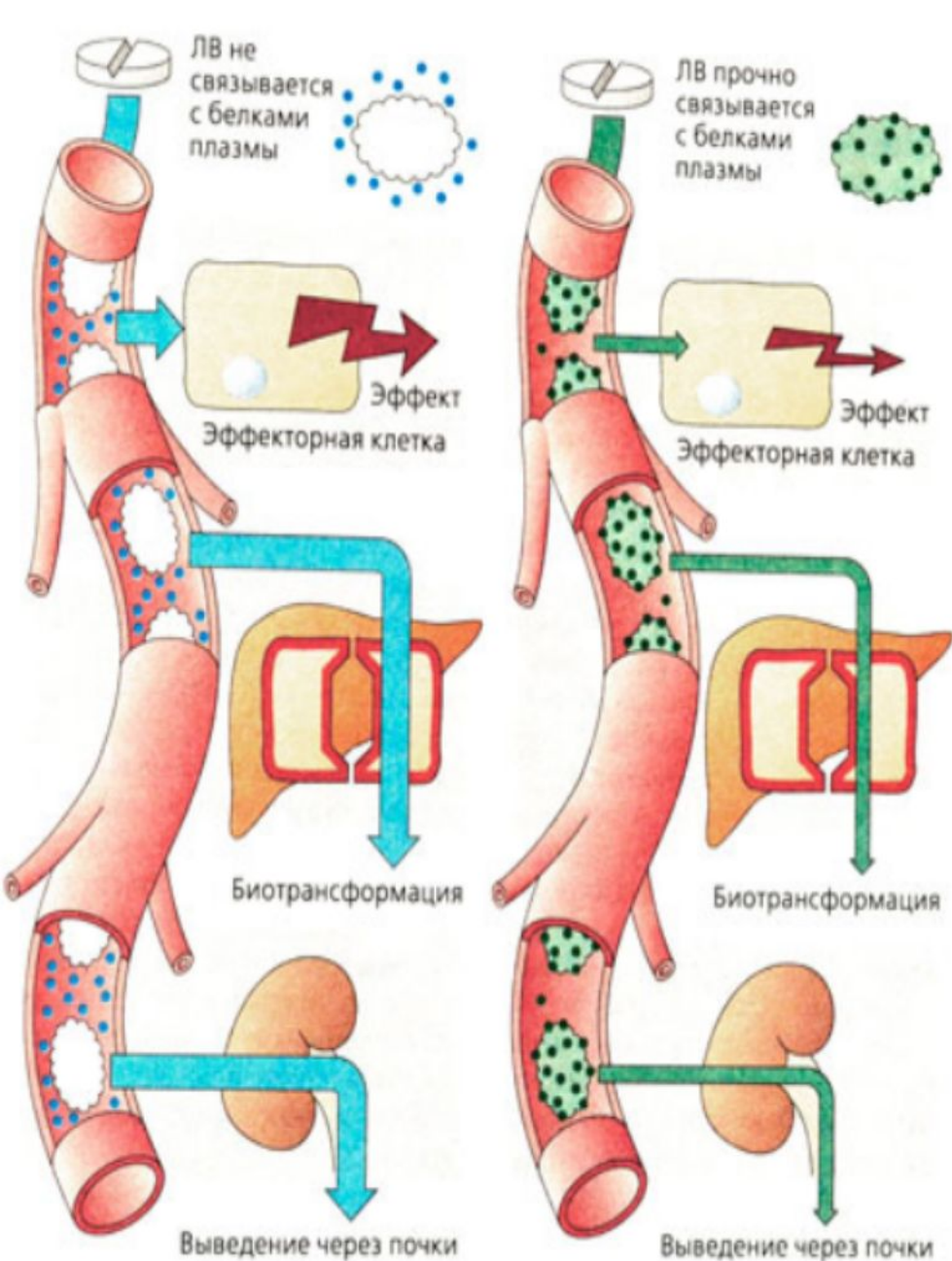


# МЕХАНИЗМЫ ВСАСЫВАНИЯ ЛВ В ЖКТ

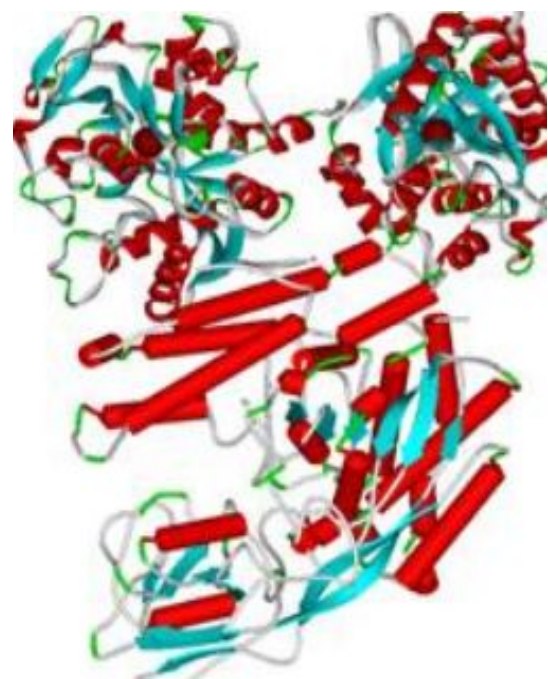
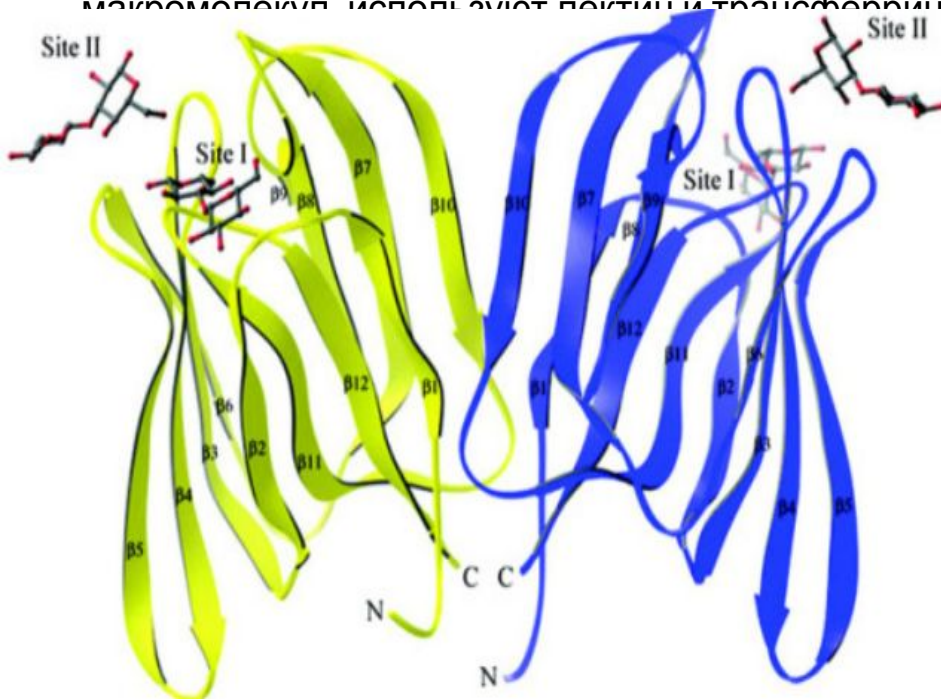


-  Молекула лекарственного вещества
-  Клеточная мембрана
-  Внешнее пространство клетки
-  Внутреннее пространство клетки
-  Белок-«переносчик»

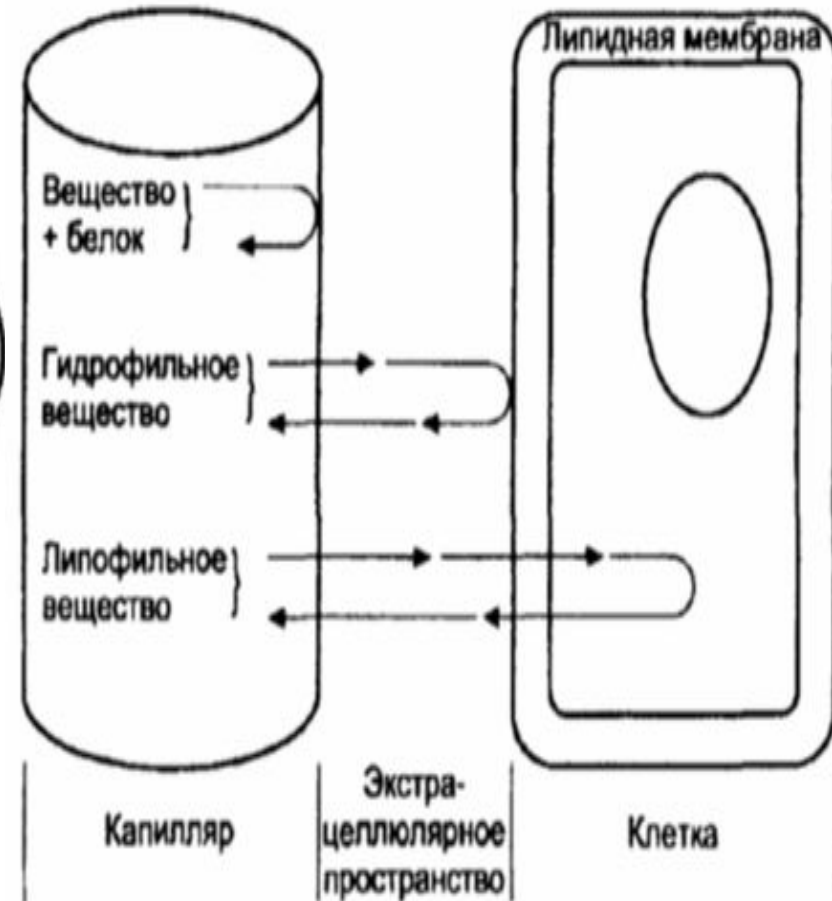
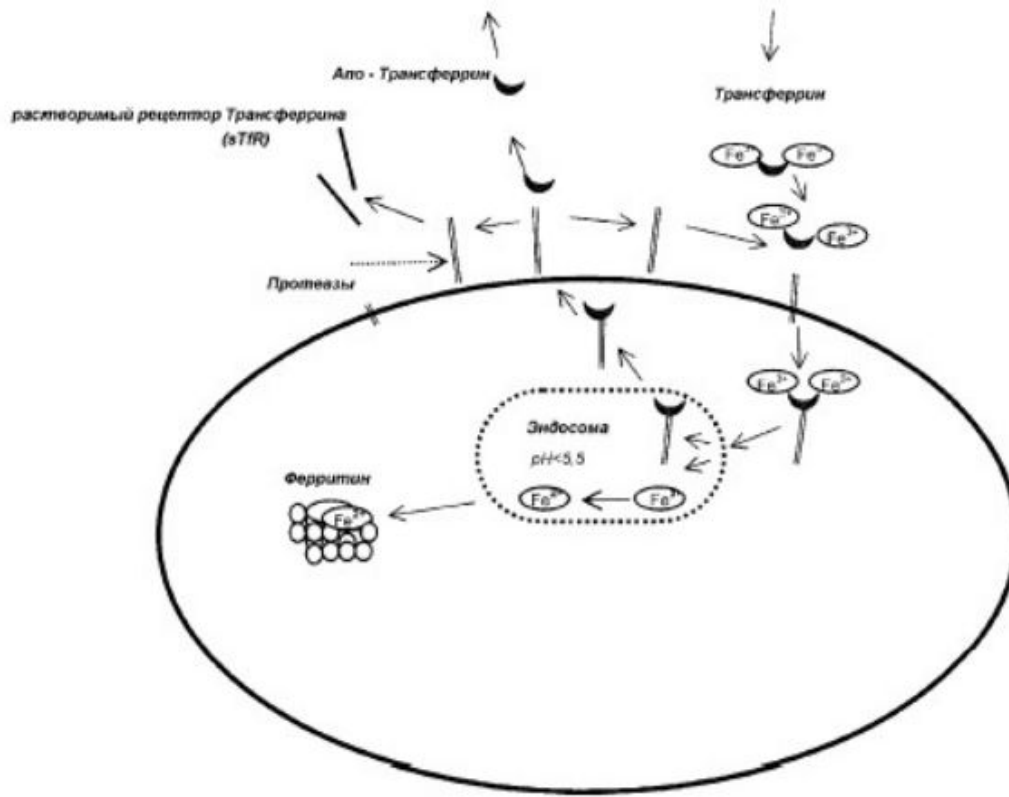
# Транспортные системы крови



- Макромолекулярные ЛСВ (протеины, пептиды, гормоны, нуклеиновые кислоты) плохо проницаемы через слизистую оболочку ЖКТ; для увеличения проницаемости и всасывания таких ЛВ используются дополнительные механизмы трансцитоза. Рецептор- и лиганд-зависимые механизмы трансцитоза основаны на селективном захвате специфических макромолекул и переносе их через мембраны клеток. Процесс происходит через образование комплекса между лигандами, осажденными на макромолекулах, и рецепторами. В качестве веществ, способных потенцировать проницаемость слизистой оболочки для макромолекул, используют дектины и трансферрин.

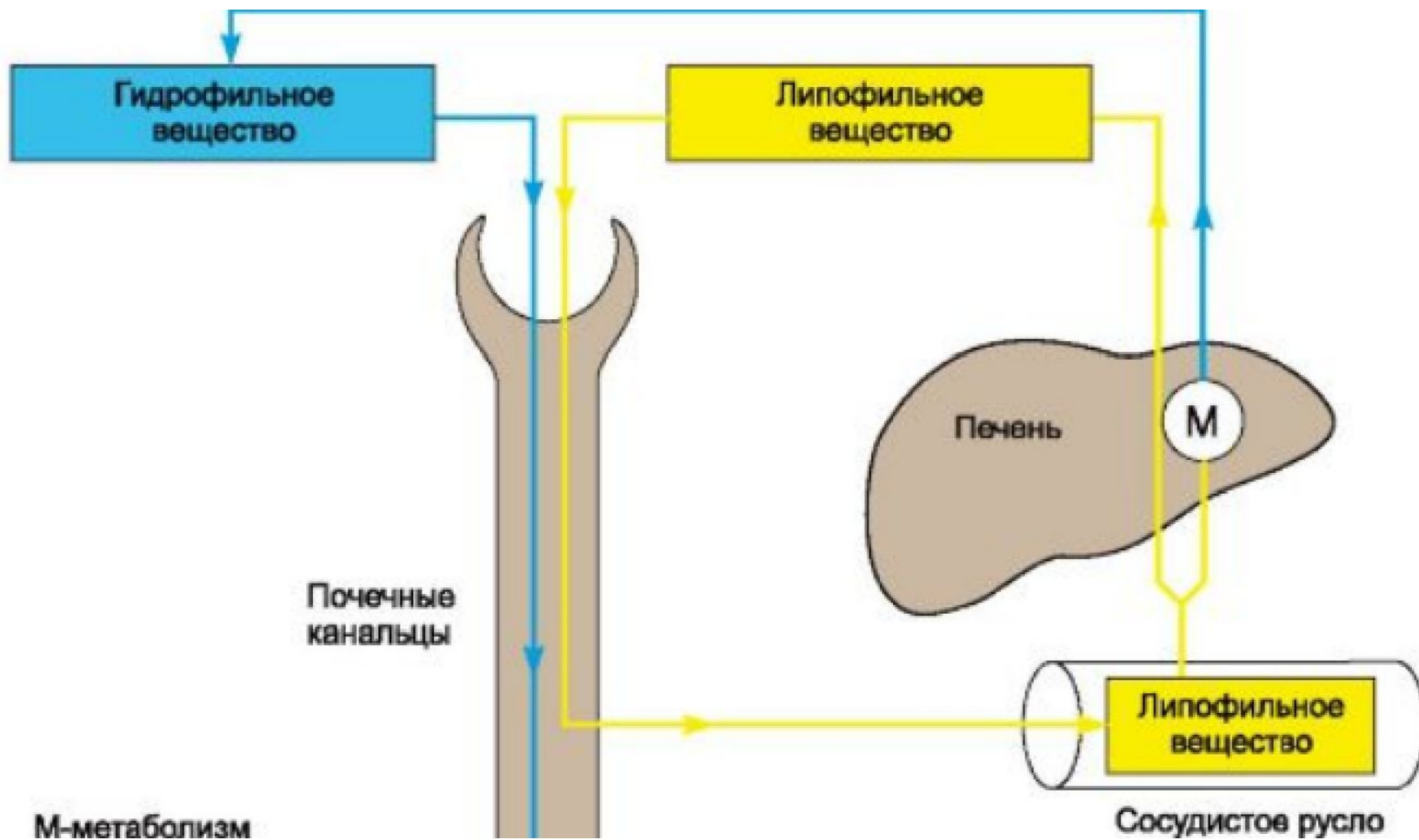


Трансферриновые рецепторы широко представлены в эпителии ЖКТ, поэтому трансферрин используется для специфического взаимодействия (конъюгации) с этими рецепторами, способствуя транцитозу ЛВ





# Метаболизм и выведение



## Вариабельность эффектов при пероральном применении препаратов



### Особенности пациента

- pH желудка
- Скорость прохождения химуса по ЖКТ
- Поверхность ЖКТ
- Особенности кровоснабжения тонкого кишечника
- Количество и качественный состав слизи и желчи
- Активность ферментов полостей ЖКТ и печени
- Количественный и качественный состав микрофлоры кишечника
- Заболевания ЖКТ



### Лекарственные взаимодействия

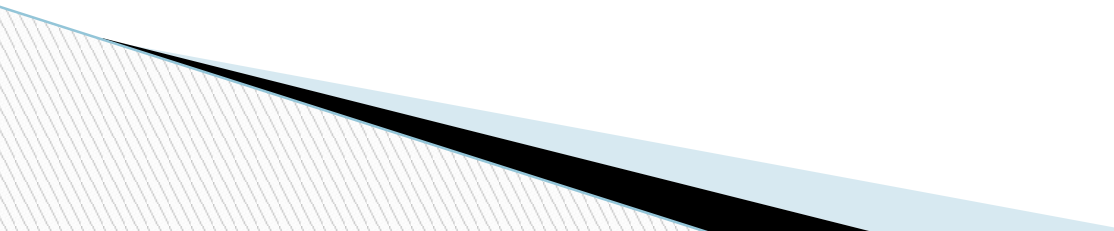
- С другими препаратами
- С ионами
- С компонентами пищи
- С желудочно-кишечными соками:
  - слюна
  - желудочный сок
  - сок поджелудочной железы
  - желчь
  - тонкокишечный сок



### Скорость высвобождения действующего вещества из лекарственной формы (по убыванию)

- Раствор
- Суспензия
- Капсула
- Таблетка
- Таблетка, покрытая оболочкой

## **Пероральные модифицированные ЛФ и системы доставки ЛС позволяют решать следующие задачи:**

- ✓ Изменять скорость и продолжительность высвобождения ЛВ,
  - ✓ Изменять место высвобождения ЛВ,
  - ✓ Изменять интенсивность терапевтического эффекта ЛВ,
  - ✓ Защищать ЛВ от деградации в ЖКТ под влиянием соляной кислоты и пищеварительных ферментов,
  - ✓ Увеличивать время транзита в верхних отделах ЖКТ,
  - ✓ Способствовать проникновению ЛВ через эпителиальные барьеры.
- 

# Основные направления модификации пероральных систем доставки ЛС:

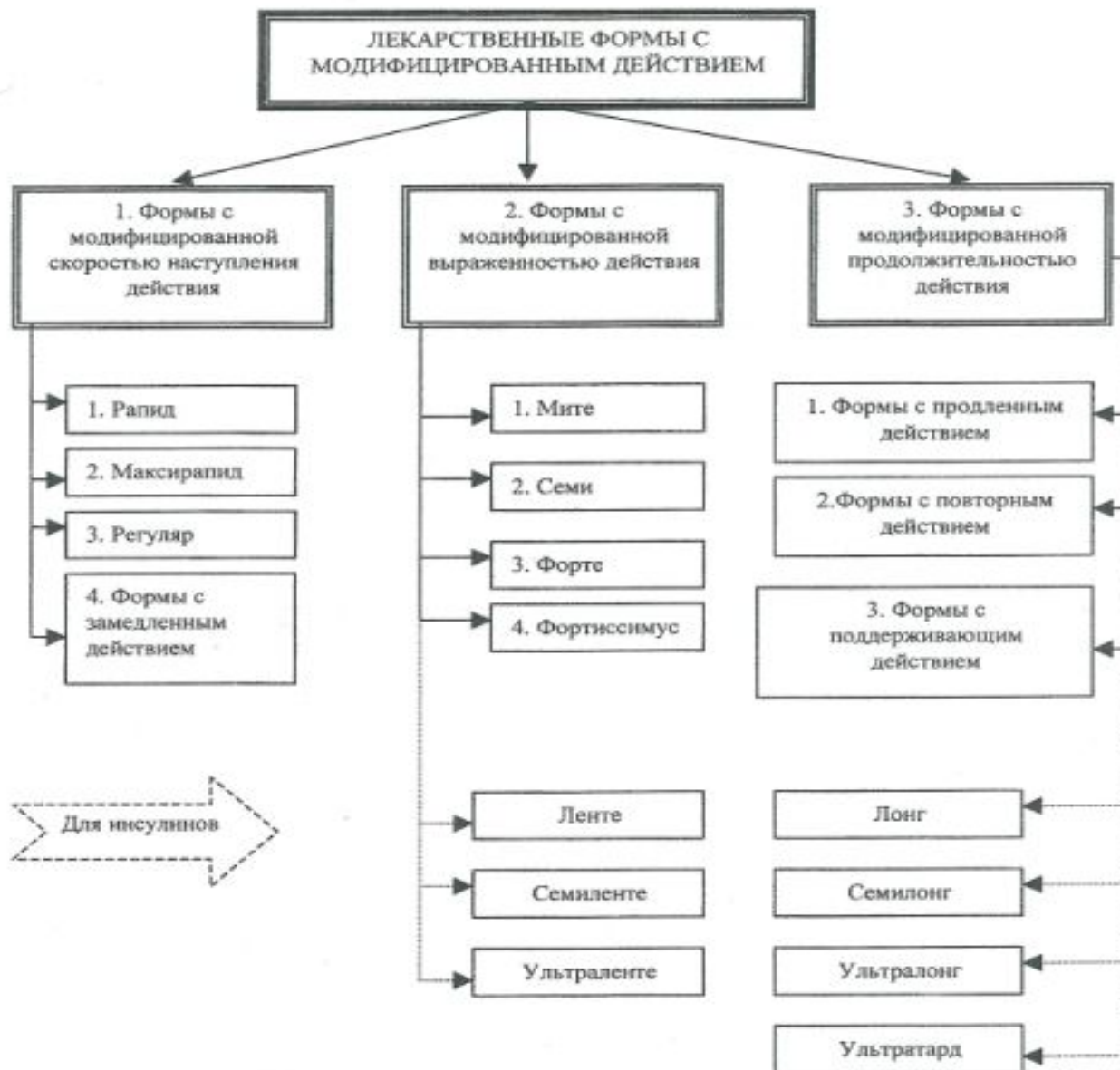
- ▣ облегчение процесса перорального приема для преодоления проблем, связанных с глотанием, и других состояний, маскирования вкуса ЛС и т.п.;
- ▣ задерживание в желудке ЛФ для преодоления быстрого времени транзита в верхних отделах ЖКТ;
- ▣ улучшение всасывания ЛС в тонкой кишке (например, для плохорастворимых ЛС или ЛС с высокой молекулярной массой);
- ▣ обеспечение целенаправленной доставки и высвобождения в разных отделах ЖКТ.

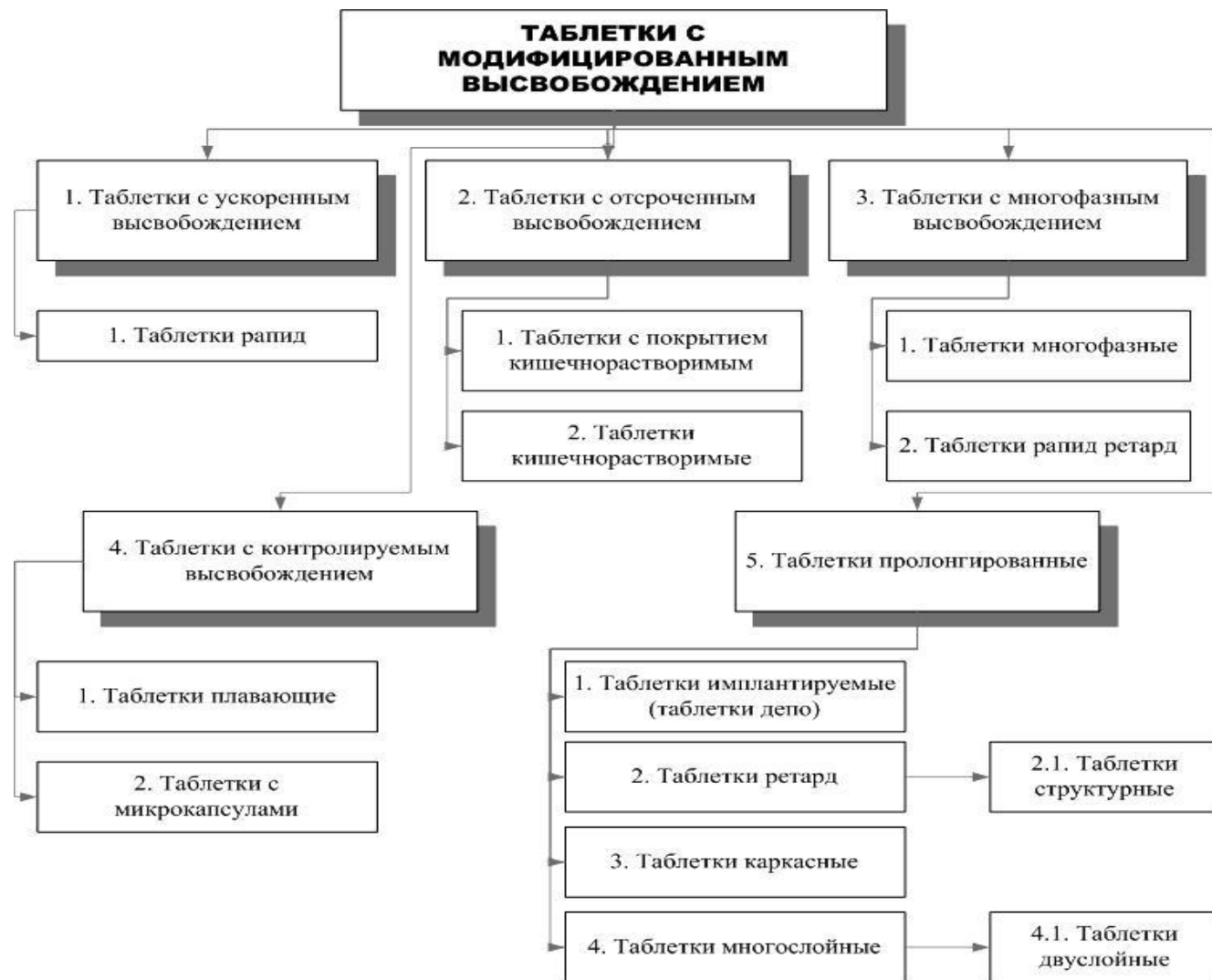
# Предпосылки для использования пероральных систем доставки ЛС с целью модулирования интенсивности действия:

- для устранения пиковых концентраций и связанных с ними нежелательных побочных эффектов ЛВ. Это клинически важно для препаратов с узким терапевтическим индексом, имеющих концентрационно-зависимые токсические побочные эффекты (хинидин, дигоксин, теофиллин, антиконвульсанты, антибиотики, цитостатики и т.п.), или для препаратов, имеющих концентрационно-зависимые нежелательные эффекты, уменьшающие переносимость терапии (нитраты, антагонисты кальция и др.);
- для повышения эффективности ЛС, имеющих низкую биодоступность в результате неполного или медленного всасывания в ЖКТ



(Коржавых Э.А. Номенклатура лекарственных форм. Справочное пособие, М.,2014)





(Коржавых Э.А. Номенклатура лекарственных форм. Справочное пособие, М.,2014)



## **Таблетки с модифицированным высвобождением -**

это покрытые или непокрытые таблетки,  
содержащие специальные вспомогательные  
вещества или полученные по особой технологии,



# Для модификации высвобождения применяют методы:

- ✓ физические (использование веществ, замедляющих всасывание, метаболизм и выведение лекарственного вещества);
- ✓ химические (получение труднорастворимых солей, замена одних функциональных групп на другие; введение новых химических группировок в состав молекулы исходного вещества);
- ✓ технологические (инкорпорирование в матрицу, покрытие специальными оболочками, использование в единой лекарственной форме компонентов с разной скоростью высвобождения и т.д.).

# ТАБЛЕТКИ С УСКОРЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

это таблетки с модифицированным (ускоренным) наступлением действия лекарственного вещества.

Ускорение всасывания лекарственного вещества может достигаться следующими способами:

- ✓ путем создания растворимых солей лекарственного вещества;
- ✓ повышения растворимости труднорастворимых веществ;
- ✓ получение твердых дисперсных систем

# Технология создания быстрорастворимых/быстрораспадающихся пероральных ЛФ

- ✓ лиофилизация или сухое замораживание,
- ✓ сухая компрессия ЛВ в виде порошка или компрессия гранул, окруженных оболочкой,
- ✓ использование носителей,
- ✓ включением дополнительных веществ, способствующих быстрому распаду таблетки или потенцирующих всасывание.

## Характеристика современных быстрорастворимых лекарственных форм

Торговая марка	Технология создания формы
Zydis® (R.P. Scherer Inc.)	Лиофилизация или сухое замораживание
Quicksolv	Лиофилизация
Flashdose® (Fuisz Techn. Ltd.)	
OraSolv®, DuraSolv® (Cima Labs Inc.)	Компрессия и добавление газообразующих веществ
WOWTAB® (Yamanouchi Pharma Techn. Inc.)	Компрессия
Ziplet™	Компрессия частиц
Flashtab® (Prographarm Group)	Компрессия частиц, маскирующих вкус
OraQuick™ (KV Pharmaceutical Co. Inc.)	Компрессия
Pharmaburst™	Компрессия порошка
Advatab™	Компрессия с использованием смазывающих веществ
Frosta®	Компрессия гранул

# Преимуществами ЛФ для полости рта являются:

- ✓ устранение эффекта пресистемного метаболизма ЛВ в портальной системе печени, в результате увеличивается биодоступность для таких ЛВ;
- ✓ предупреждение разрушения ЛВ в условиях ЖКТ, действие кислоты, протеолитических и других пищеварительных ферментов;
- ✓ быстрое начало действия, что может иметь клиническое значение для некоторых ЛВ;
- ✓ повышение комплайенса пациентов (более удобны в приеме — не требуют запивания и проглатывания)

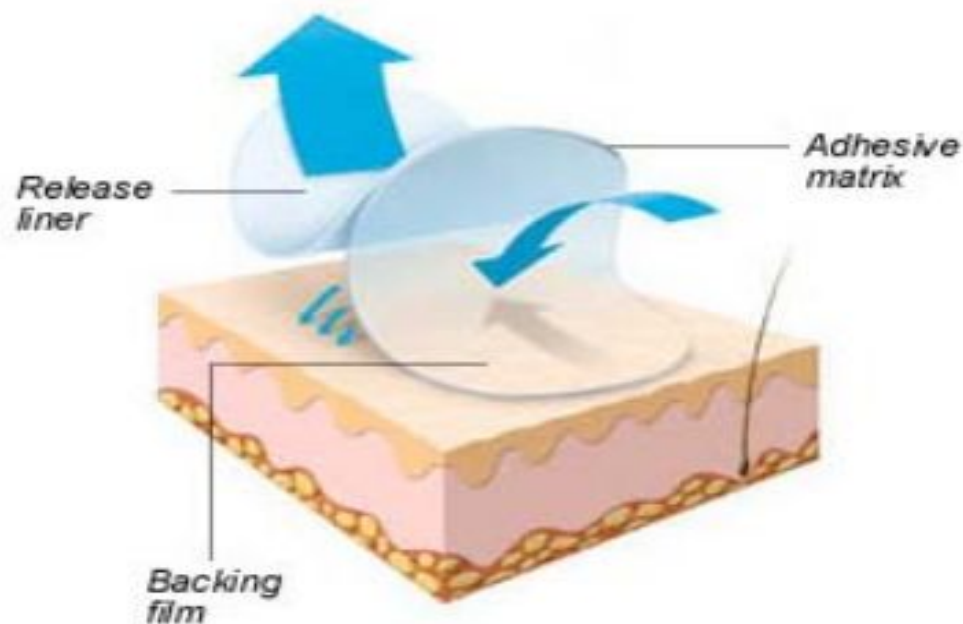
**Недостатки ЛФ для полости рта** зависят от необходимости достижения локального или системного действия ЛВ.

- ✓ быстрая элиминация ЛВ из полости рта вследствие проглатывания слюны или приема пищи, что может уменьшать продолжительность локального действия и потребовать увеличения частоты приема препарата;
- ✓ неодинаковое распределение ЛВ в слюне при высвобождении из твердых или полужидких ЛФ, в связи с чем не во все области ротовой полости ЛВ попадает в достаточных количествах
- ✓ действие протеаз, приводящее к деградации ЛВ и снижению их стабильности (особенно важно для ЛВ пептидной природы);
- ✓ влияние вкусовых характеристик
- ✓ способность к местнораздражающему действию

# Быстрорастворимая пленка —

## QuickDic™

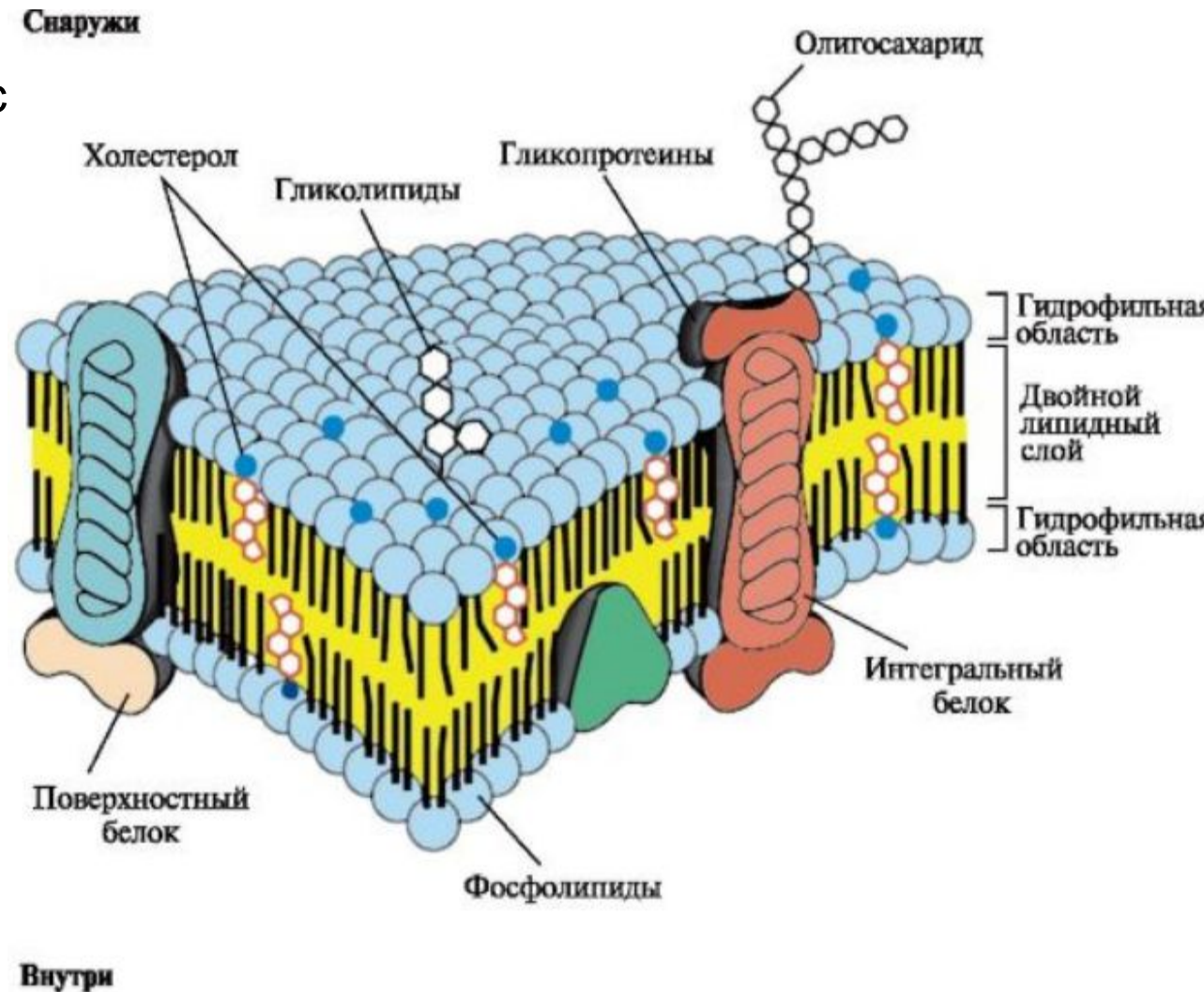
Быстрорастворимая пленка может иметь толщину от 1 до 10 мм, площадь от 1 и более см<sup>2</sup>, распадается после аппликации к языку в течение 5-10 с. ЛВ высвобождается в результате растворения и дезинтеграции пленки





# Факторы, влияющие на всасывание в полости рта:

- ✓ гидрофильность, **Снаружи**
- ✓ молекулярный вес
- ✓ полярность

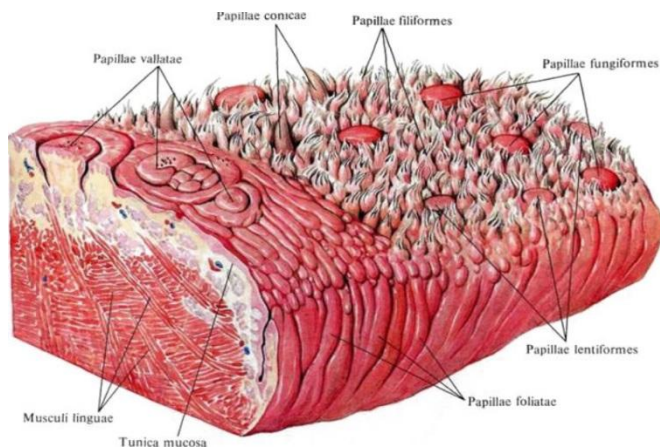


# СУБЛИНГВАЛЬНЫЕ ЛФ

Сублингвальная слизистая локализована на внутренней части языка и дне полости рта, она характеризуется высокой проницаемостью, быстрой скоростью всасывания и удовлетворительной биодоступностью для многих Л

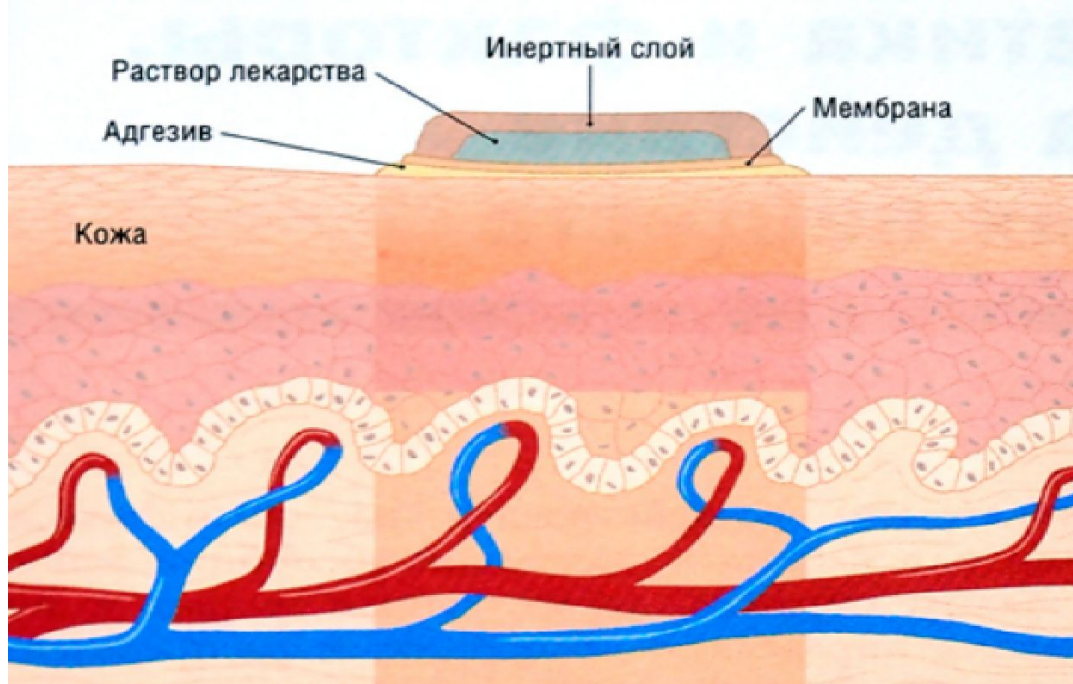
Сублингвальные ЛФ выпускают двух видов:

- ✓ быстрораспадающиеся таблетки
- ✓ мягкие желатиновые капсулы, содержащие жидкие формы Л



# БУККАЛЬНЫЕ ЛФ

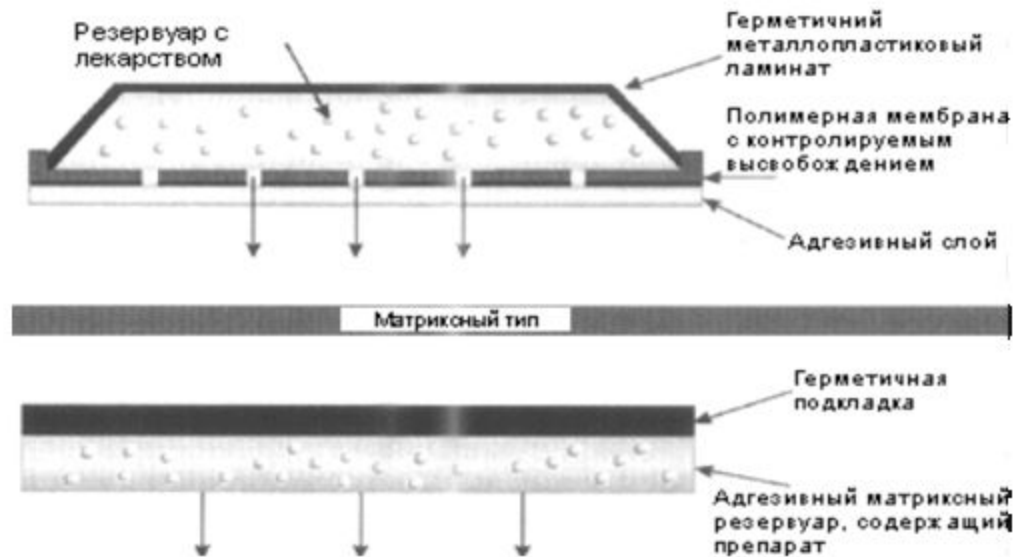
- Буккальная (защечная) область имеет меньшую проницаемость и не может обеспечивать столь быстрое всасывание и хорошую биодоступность ЛВ в сравнении с сублингвальной областью, поэтому буккальные ЛФ используются для замедленного высвобождения и всасывания ЛВ. Кроме того, буккальная область полости рта содержит очень выраженный мышечный слой и менее подвижную слизистую оболочку, что создает условия для создания задерживающихся ЛФ (например, пластырей)



# СТРОЕНИЕ БУККАЛЬНЫХ ЛФ

- матричного типа, в которых ЛВ смешано, растворено или диспергировано в матриксе,
- резервуарного типа — в виде специального пластыря, имеющего несколько слоев — адгезивный, промежуточный и слой (полость) с ЛВ.

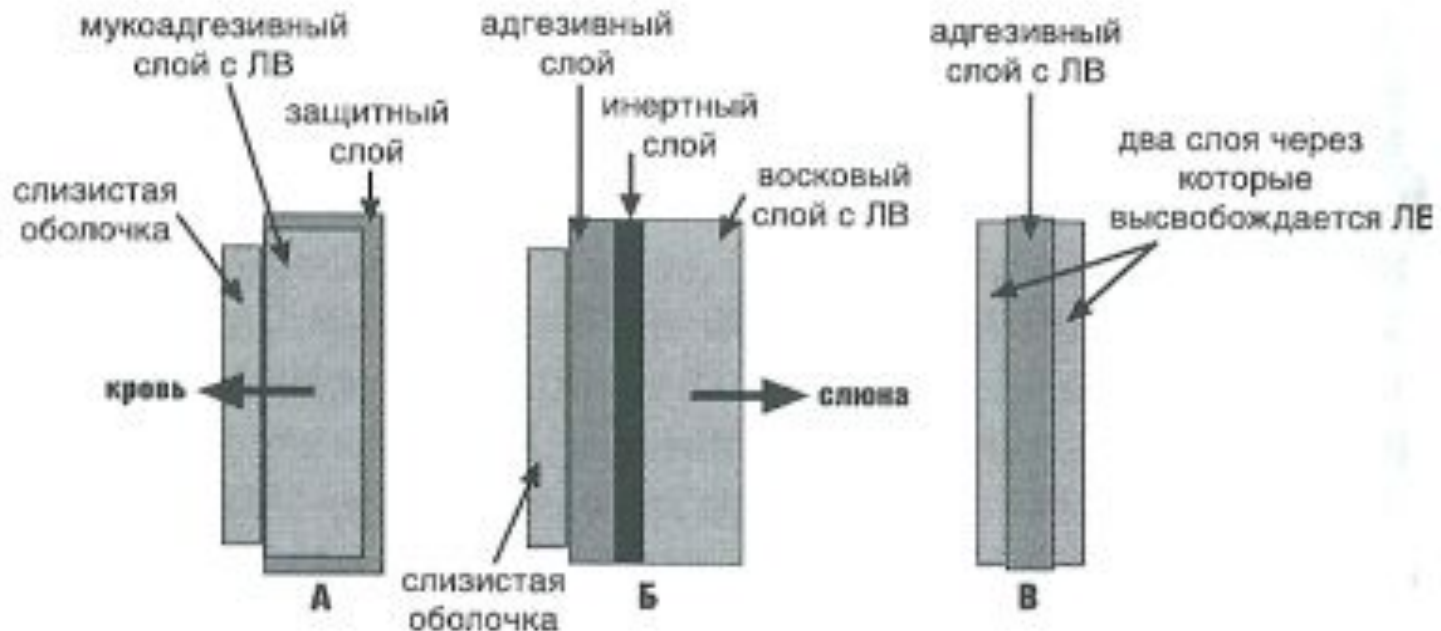
Особенностью буккального пластыря ротовой полости является одностороннее или двустороннее высвобождение ЛВ: в первом случае ЛВ высвобождается через одну сторону пластыря, например, в сторону слизистой оболочки для достижения системного действия (при этом снаружи пластырь покрыт защитным слоем) или в ротовую полость — для достижения местного эффекта



Используемые полимеры для мукоадгезии и потенцирования проницаемости слизистой оболочки полости рта должны обладать определенными физико-химическими свойствами:

- ✓ иметь необходимую способность к увлажнению на поверхности слизистой оболочки, обладать достаточной эластичностью для плотного взаимодействия с поверхностью слизистой и лучшей пенетрации,
- ✓ иметь преимущественно анионную гидрофильность за счет присутствия активных водородных ионов

# СТРОЕНИЕ БУККАЛЬНЫХ ПЛАСТЫРЕЙ С ОДНОСТОРОННИМ (А, Б) И ДВУСТОРОННИМ (В) ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ В ПОЛОСТИ РТА



# Перечень лекарственных веществ, которые имеют буккальный способ доставки

Ацикловир  
Бупренорфин  
Даназол  
Диклофенак  
Денбуфиллин  
Дилтиазем  
Флурбипрофен  
Глюкагон  
Инсулин  
Кальцитонин  
Карбамазепин  
Лютеинизирующий гормон  
Лактоферрин  
Лидокаин  
Лейэнкефалин  
Метронидазол  
Мелатонин  
Метопролол  
Морфин  
Налбуфин

Никотин  
Нифедипин  
Омепразол  
Окситоцин  
Пентазоцин  
Протирелин  
Пиндолол  
Пропранолол  
Пироксикам  
Рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста  
Тестостерон  
Тербуталин  
Теofilлин  
Тиотропин-релизинг гормон  
Триамцинолон  
Фентанил  
Хлоргексидин  
Хлорфенирамин  
Цианокобаламин  
Эрготамин

# ТАБЛЕТКИ С ЗАМЕДЛЕННЫМ (ОТСРОЧЕННЫМ) ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Таблетки кишечнорастворимые или таблетки с покрытием кишечнорастворимым.

При введении таблеток с отсроченным высвобождением высвобождение лекарственного вещества начинается позже и длится дольше, обеспечивая замедленное начало действия лекарственного вещества.

Основой пероральных ЛФ с замедленным высвобождением являются **оболочки**: прессованные, многослойные, кишечнорастворимые и др.

ЛФ с замедленным высвобождением необходимы для:

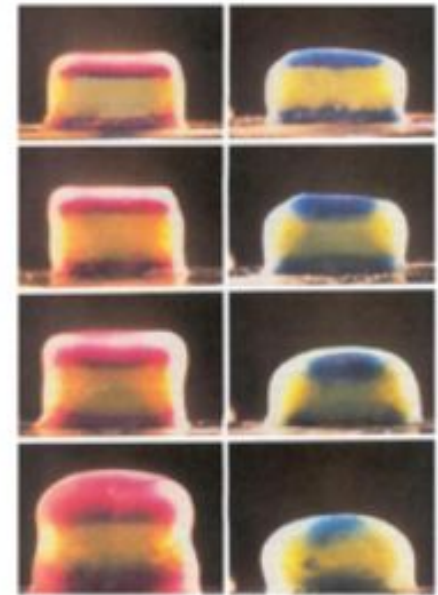
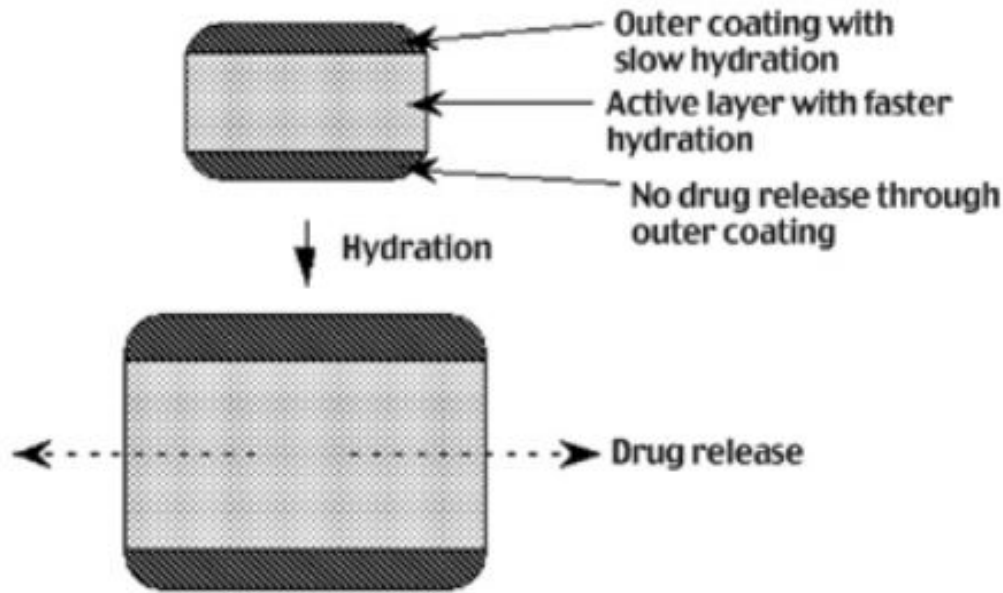
- 1) препаратов с коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2} < 4$  ч), которые требуют 3—4-кратного приема в сутки,
- 2) для препаратов с очень большим периодом полувыведения ( $T_{1/2}$  ч), для устранения пиковых концентраций и улучшения переносимости терапии;
- 3) для препаратов с узким терапевтическим индексом, для устранения субтерапевтических и субтоксических концентраций.



## Названия пероральных лекарственных форм с замедленным высвобождением

ER, XR	extended release
SR	sustained (slow)release
CR	controlled release
CD	controlled delivery
CC	coat-core system
LA	long-acting
PA	prolonged action
SL	short-long form
XL	extra-long
ZOK	zero-order kinetics
Durules	
OROS	oral osmotic system
L-OROS	liquid oral osmotic system
GITS	gastro-intestinal therapeutic system

- Большинство ЛФ с замедленным высвобождением основано на технологии Geomatrix (Skye Pharma Plc., США). Они имеют многослойное строение: ядро с ЛВ и несколько оболочек, благодаря модификации свойств которых достигается требуемый уровень высвобождения.



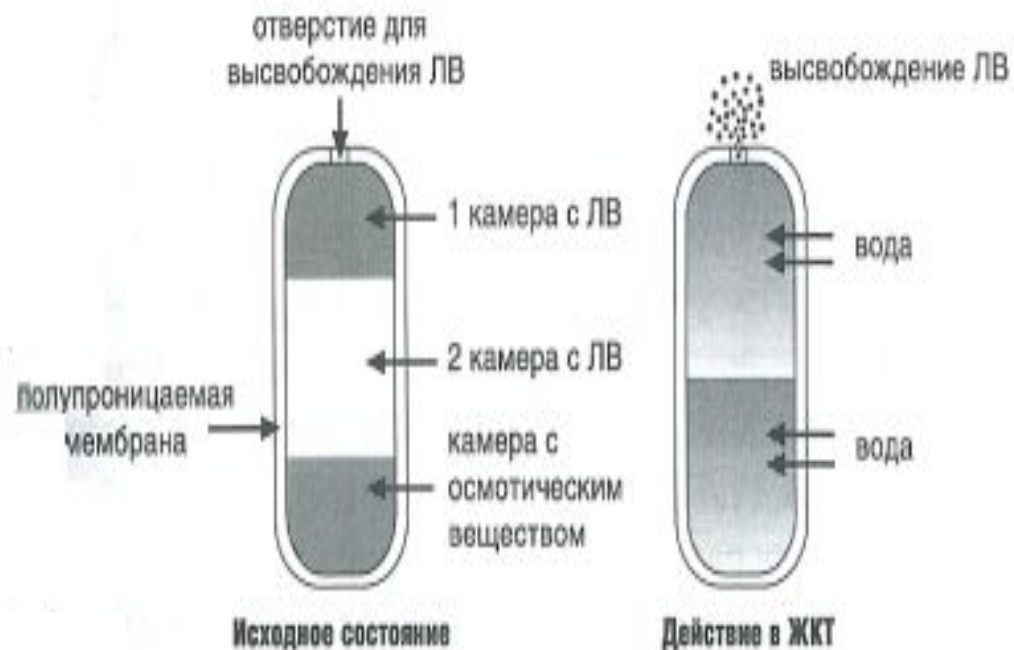
〈그림 5〉 Geomatrix 시스템의 작용기전

# ПЕРОРАЛЬНЫЕ ОСМОТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Пероральные осмотические системы действуют на основе простейших осмотических насосов (OROS™, Alza Corp.). Их используют для высвобождения ЛВ, находящихся в твердом состоянии, но способных образовывать насыщенные растворы. Система имеет общий резервуар для ЛВ и осмотического вещества, или же само ЛВ играет роль осмотического вещества. Резервуар содержит отверстие, которое выполняется с помощью лазерного луча диаметром 300-500 микрон. Через ригидную полупроницаемую оболочку, окружающую резервуар, вода поступает из ЖКТ, образуя насыщенный раствор ЛВ и создавая осмотическое давление, в результате которого растворенное ЛВ выдавливается из отверстия со скоростью, равной скорости проникновения жидкости в систему. По мере выхода растворенной части ЛВ новая порция воды, поступающая в



Более продвинутой модификацией простой осмотической системы является многослойная таблетка, предназначенная для высвобождения двух ЛВ из одной системы при комбинированной терапии или двух порций лекарственного средства.

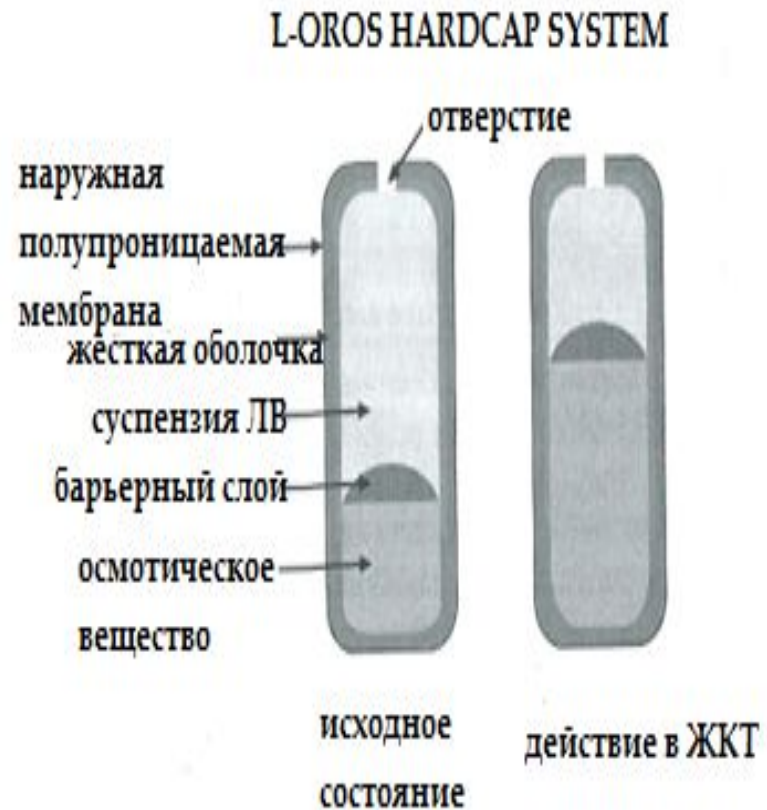


# L-OROS™-СИСТЕМА (Alza Corp.)

- ✓ двухслойная камера,
- ✓ имеет форму капсулы
- ✓ предназначена для повышения биодоступности водонерастворимых ЛВ

## Система HARDCAP

- Имеет твердую капсулу под полупроницаемой мембраной и дополнительный барьерный слой, разделяющий камеру с ЛВ и слой осмотического вещества.



## L-OROS SOFTCAP SYSTEM



исходное состояние



действие в ЖКТ

В системе SOFTCAP камера с ЛВ окружена мягкой желатиновой оболочкой и дополнительным барьерным слоем, препятствующим растворению желатиновой оболочки; отверстие для высвобождения ЛВ проникает через полупроницаемую мембрану, слой осмотического вещества и барьерный слой. Когда осмотическое вещество расширится и сдавливает мягкую желатиновую оболочку, она разрывается, и через отверстие высвобождается ЛВ.



Строение ЛФ верапамила с отсроченным высвобождением COER (COVERA HS) (а) и сравнение динамики концентрации АФИ после ее приема с верапамилем обычного высвобождения

Характеристика пероральных осмотических систем  
Характеристика пероральных осмотических систем  
высвобождения лекарственных средств

Названия систем	Характеристика
OROS	Осмотическая система контролируемого высвобождения, обеспечивающая кинетику нулевого порядка в течение 24 ч
OROS-Delayed	Осмотическая система с отсроченным контролируемым высвобождением
3-layered OROS	3-слойная осмотическая система для пульсирующего высвобождения
L-OROS (liquid)	Осмотическая система для контролируемого высвобождения жидких форм лекарственных средств
L-OROS Soft Cap	Осмотическая система для контролируемого высвобождения эмульсии липофильных лекарственных средств
L-OROS Hard Cap	Осмотическая система для контролируемого высвобождения суспензии нерастворимых лекарственных средств, имеет дополнительный барьерный слой
OROS-CT (colon-target)	Осмотическая система для целенаправленного контролируемого высвобождения лекарственных средств в толстой кишке, имеет дополнительную кишечнорастворимую оболочку, может обеспечивать высвобождение в течение 24 ч или локально в толстой кишке в течение 4 ч



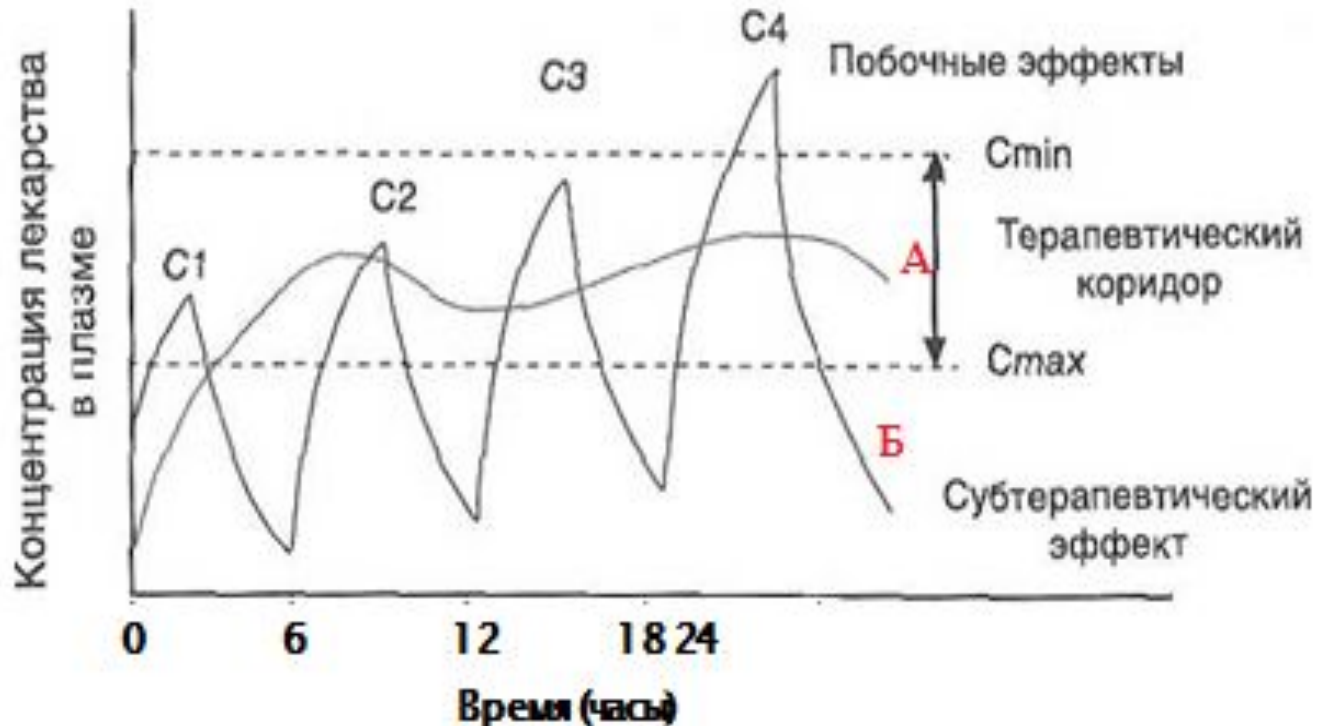
# Наиболее известные пероральные ЛФ осмотического действия

Перечень препаратов, основанных на пероральной осмотической системе доставки OROS (ALZA Corp.)

Торговое название	Лекарственное вещество	Фарм.компания	Показание
Alpress LP	Празозин	Пфайзер	Артериальная гипертензия
Cardura XL	Доксазозин GITS	Пфайзер	Артериальная гипертензия!
Covera HS	Верапамил COER	Пфайзер	Артериальная гипертензия
Concerto	Метилфенидат	ALZA	Дефицит внимания и синдром гиперактивности
DinaCirc CR	Исрадикпин	Новартис	Артериальная гипертензия
Ditropan XL	Оксибутин	OrthoMc-Neil	Гиперактивный мочевой пузырь
Glucotrol XL Глибенез-ретард	Глипизид	Пфайзер	Противодиабетическое средство
Minipress XL	Празозин GITS	Пфайзер	Артериальная гипертензия
Procardia XL	Нифедипин GITS	Пфайзер	Артериальная гипертензия, стенокардия
Paliperidon ER	Палиперидон		Шизофрения
Hydromorphone OROS	Гидроморфин		Аналгезия

**А** формы замедленного высвобождения

**Б** формы обычного высвобождения



Пероральные ЛФ с замедленным высвобождением (ретардные) характеризуются созданием постоянной плазменной концентрации (плато) в течение пролонгированного периода времени. На рисунке представлен идеальный фармакокинетический профиль ЛФ с замедленным высвобождением, которая образует плато в диапазоне терапевтического коридора, в сравнении с ЛФ с обычным высвобождением, которая дозируется 3 раза в сутки и образует значительные колебания концентрации в интервале дозирования со снижением в субтерапевтическую зону или развитием токсической концентрации.

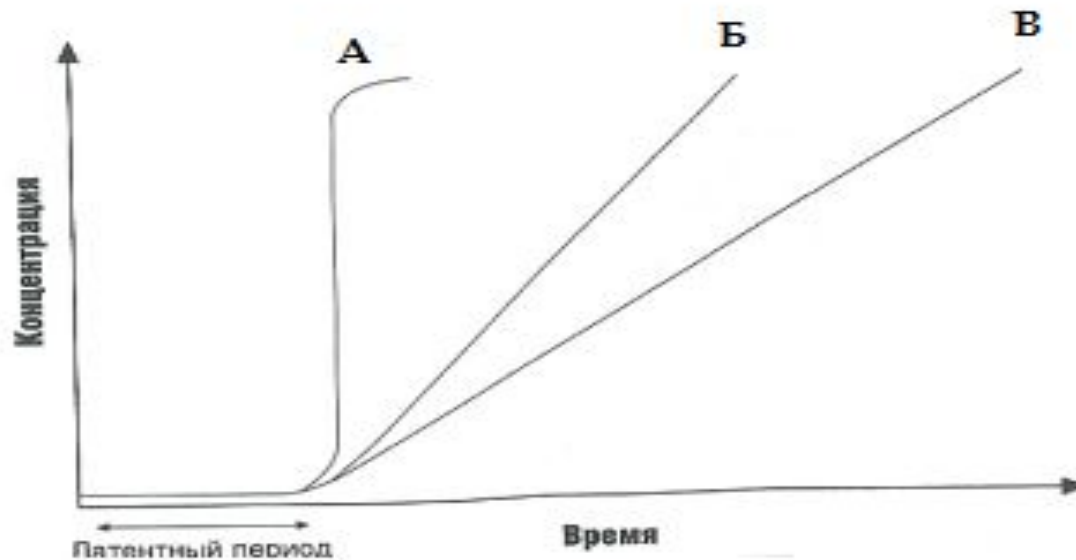
Характеристика лекарственных форм с замедленным высвобождением	Влияние на $C_{max}$ и $T_{max}$	Влияние на $T_{1/2}$
Slow release	Меньший уровень $C_{max}$ , позднее наступление $T_{max}$	Не изменяется
Extended release	Меньший уровень $C_{max}$ , позднее наступление $T_{max}$ , $C_{max}$ может иметь плато	Увеличивается
Delayed release	Уровень $C_{max}$ не изменяется, $T_{max}$ характеризуется отсроченным периодом (lag time)	Не изменяется

Фармакокинетическими параметрами, характеризующими ЛФ с замедленным высвобождением, являются: 1) время плато — время, в течение которого плазменная концентрация превышает 75% от  $C_{max}$ ; 2) остаточная концентрация в конце интервала дозирования, определяемая как процент от  $C_{max}$ ; 3) пиковые и остаточные характеристики — процент флуктуации между  $C_{max}$  и  $C_{min}$ , процент флуктуации AUC. Время плато и остаточная концентрация характеризуют мощность ретардной формы, а процент флуктуации — стабильность кинетики.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С ПУЛЬСИРУЮЩИМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

- Пероральные формы с пульсирующим или прерывистым высвобождением, или хронотропные системы доставки ЛВ, создаются для
  - 1) ЛВ, требующих времязависимого высвобождения в соответствии с циркадными ритмами организма или особенностями патогенеза заболеваний
  - 2) ЛВ, подвергающихся деградации в желудке (под действием соляной кислоты или протеолитических ферментов), вызывающих раздражение слизистой оболочки желудка или развитие тошноты и рвоты при приеме внутрь
  - 3) обеспечения целенаправленного высвобождения в системе ЖКТ, например, для лечения локальных заболеваний тонкой или толстой кишки

- Основной принцип действия пероральных пульсирующих систем доставки основан на создании латентного периода, препятствующего преждевременному высвобождению ЛВ, после которого препарат высвобождается одновременно или замедленно
- **А- система с латентным периодом и пульсирующим высвобождением**
- **Б и В – системы с латентным периодом и замедленным, контролируемым высвобождением**



Пероральные ЛФ с пульсирующим высвобождением ЛВ могут быть представлены:

- ✓ матриксными таблетками или капсулами с полупроницаемой, биоэрозивной или разрывающейся оболочкой,
- ✓ системами осмотического действия
- ✓ системой с множественными микрочастицами (микрогранулами, пеллетами), оболочки которых способны изменять проницаемость



Схема строения лекарственной формы с пульсирующим высвобождением на основе разрывной и биоэрозивной оболочки

# ТЕХНОЛОГИЯ OROS® (OROS® Delayed Push-Pill System, Alza Corp.)

- В ней дополнительно под полупроницаемую наружную оболочку вводится слой полимерного вещества, обеспечивающего латентный период требуемой продолжительности (4-5 ч) и отсроченное начало действия таблетки (controlled onset extended-release— COER). Такие ЛФ, принятые в вечернее время, позволяют создавать оптимальные концентрации препарата в уязвимые периоды суток, например, ранние утренние часы, когда высок риск развития приступов заболевания (приступ бронхиальной астмы, сердечные приступы и т.д.).

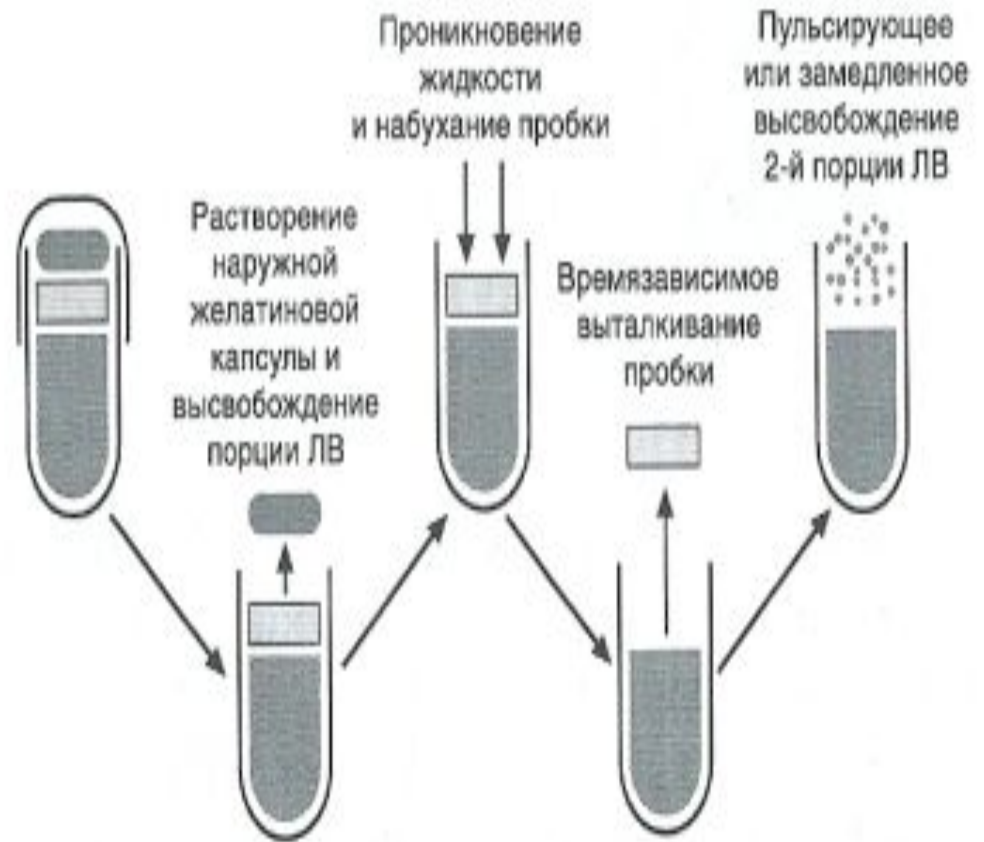


**Модификация  
L-OROS®**

# Programmable Oral Release Time

## — PORT system®

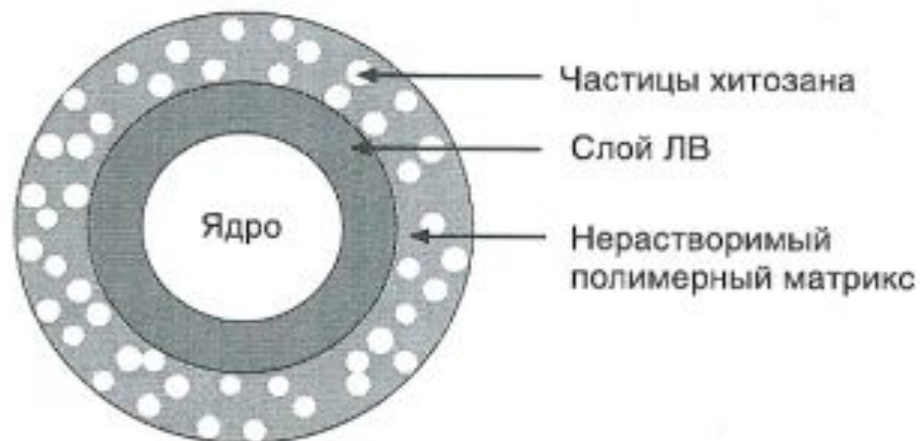
Капсула незамкнута и имеет наружную желатиновую оболочку, под которой помещают ЛВ немедленного высвобождения; между двумя частями капсулы находится нерастворимая полимерная пробка, создающая латентный период для повторного высвобождения порции ЛВ. После проглатывания и растворения желатиновой капсулы одновременно высвобождается первая доза ЛВ; далее по мере проникновения жидкости через полупроницаемую оболочку внутрь другой части капсулы и набухания осмотического вещества создается осмотическое давление, которое выталкивает пробку и высвобождает вторую дозу ЛВ.





# Пероральные мукоадгезивные системы доставки (gastro-intestinal mucoadhesive systems)

- Механизм мукоадгезии заключается в способности мукоадгезивных материалов прилипнуть к влажной слизистой поверхности с помощью неспецифических физико-химических механизмов с образованием связей с ионами водорода



Строение пеллеты на основе хитозан-полимерного матрикса для системы целенаправленной доставки в толстую кишку

# Клинические преимущества задерживающихся ЛФ:

- ✓ Уменьшение колебаний терапевтического эффекта для ЛВ с концентрационно-зависимым действием, предупреждение развития концентрационно-зависимых побочных эффектов;
- ✓ Пролонгирование периода удержания терапевтической концентрации для ЛВ, имеющих времязависимую фармакодинамику (например, бета-лактамовые антибиотики, клиническая эффективность которых ассоциируется не с пиковой концентрацией, а с периодом времени, когда концентрация превышает терапевтический уровень);
- ✓ Предупреждение нежелательной активации контррегуляторных механизмов, феномена рикошетных реакций, толерантности благодаря медленному высвобождению и всасыванию;
- ✓ Уменьшение нежелательного действия ЛС в толстой кишке, так как основное высвобождение ЛВ происходит в верхних отделах ЖКТ. Этот эффект клинически важен для предупреждения развития дисбактериоза кишечника и резистентности микроорганизмов для пероральных форм антибиотиков.

# ТАБЛЕТКИ С МНОГОФАЗНЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

- ✓ Таблетки многофазные
- ✓ Таблетки рапид ретард
  - *Таблетки многофазные* - таблетки пролонгированные, получаемые путем прессования смеси гранулятов, имеющих обычно различный цвет и разную скорость высвобождения одного и того же лекарственного вещества.
  - *Таблетки рапид ретард* - таблетки с двухфазным высвобождением, содержащие смесь микрогранул с быстрым и с пролонгированным высвобождением ЛВ. Обеспечивают быстрое наступление эффекта и длительное действие ЛВ.

В зависимости от степени управления процессом высвобождения таблетки с модифицированным высвобождением подразделяются на таблетки *с контролируемым высвобождением и пролонгированные.*

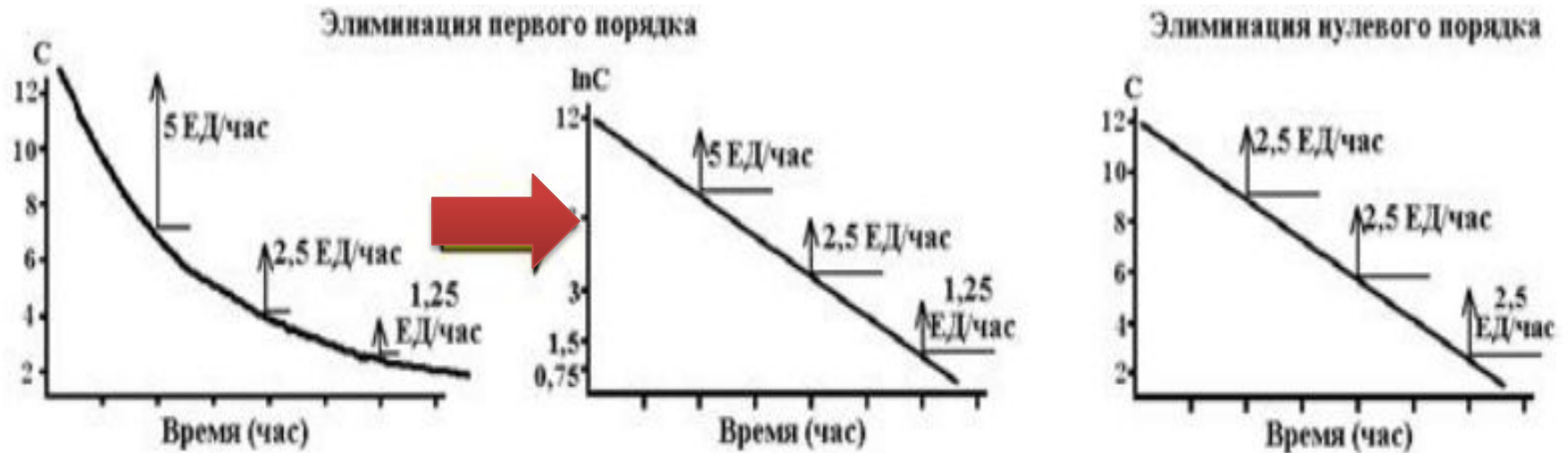
# ТАБЛЕТКИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

Высвобождение будет контролируемым при соблюдении следующих условий:

- ✓ 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.), так что она определяется свойствами самой таблетки и может быть теоретически предсказана с достаточной точностью.

Если **какое-либо** из этих условий не выполняется, тогда таблетки относят к **пролонгированным** формам!!!

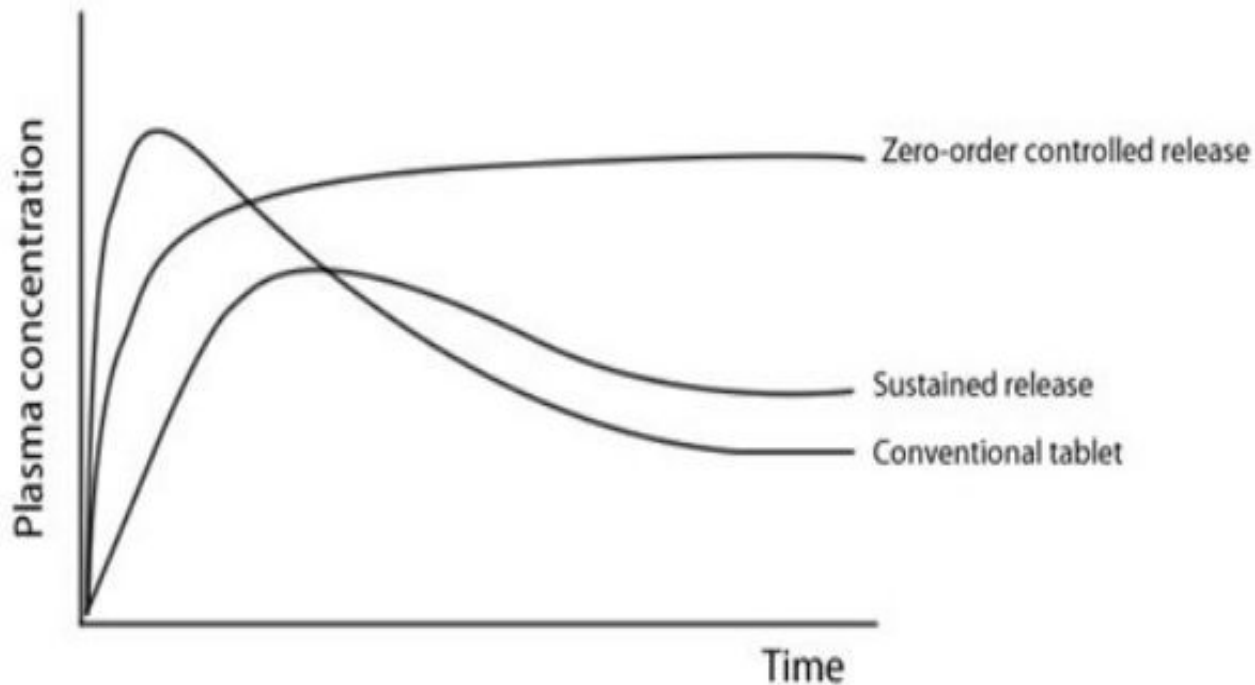
- Таблетки с контролируемым высвобождением включают *таблетки плавающие и таблетки с микрокапсулами*



Неконтролируемое  
удаление

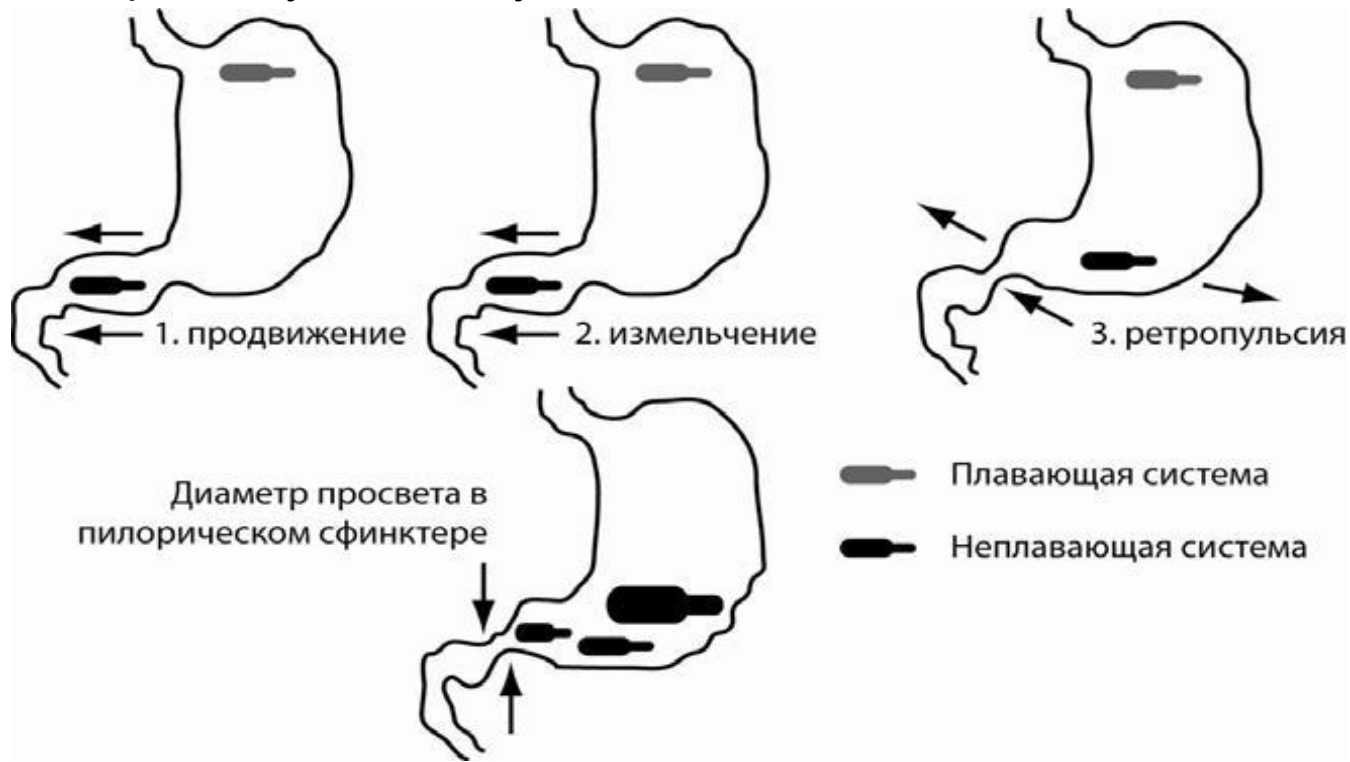
контролируемое  
удаление

# Концентрации ЛВ в плазме для обычного препарата, препарата с замедленным высвобождением нулевого порядка и препарата с замедленным высвобождением



# Таблетки плавающие

- Таблетки, образующие в организме гидродинамически стабилизированную систему



Положение плавающих и неплавающих таблеток в желудке

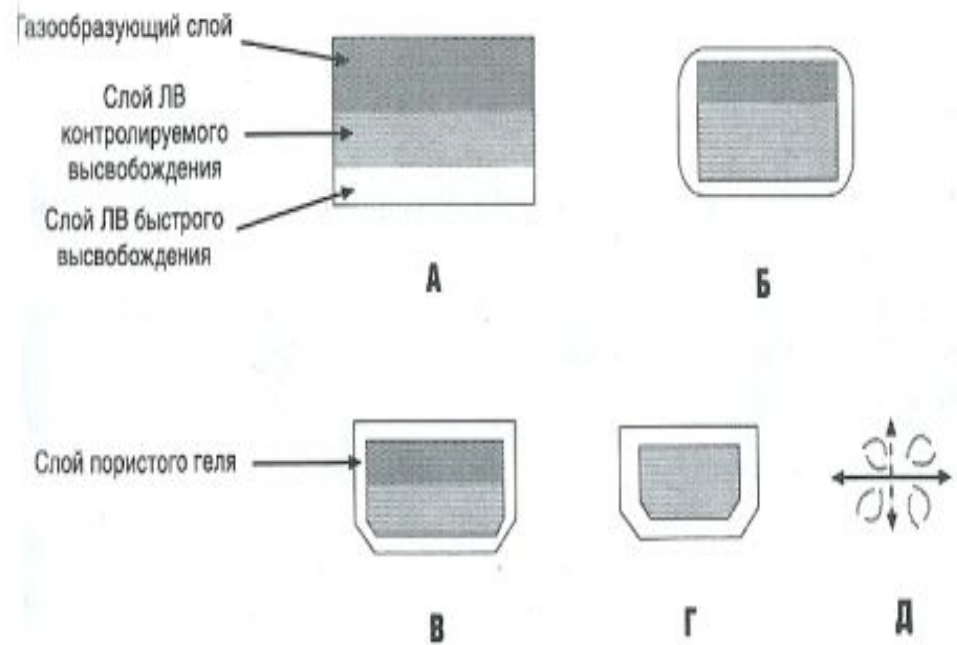




- **Технология плавающих таблеток**
- На основе газообразующих веществ
- На основе других веществ (например, гидроколлоидов)

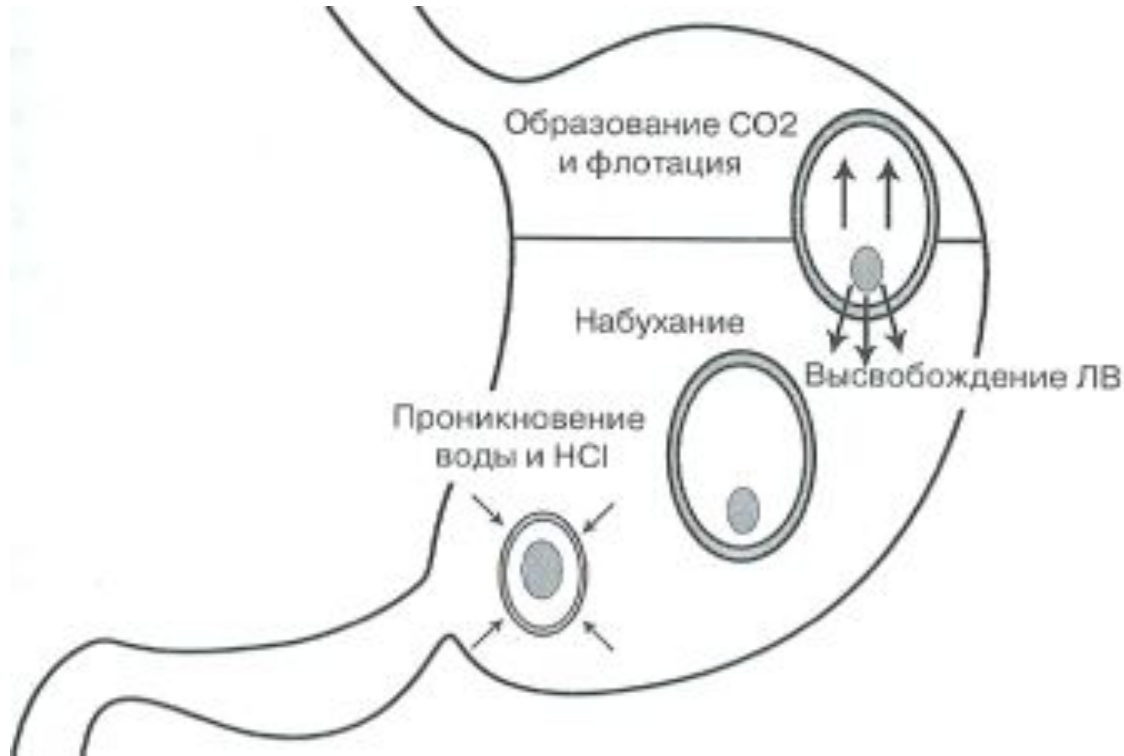
# Механизм действия флотирующей системы на основе газообразования

В качестве газообразующих веществ используют карбонаты (гидрокарбонат натрия, карбонат кальция или альгинат), вступающие в химическую реакцию с кислотой в желудке с образованием  $\text{CO}_2$ , что приводит к выталкиванию системы на поверхность желудочной жидкости, подобно бую. Газообразующие вещества могут включаться в состав матрикса в виде пузырьков, которые заполняются газом, или в специальной газообразующей камере в системах резервуарного типа.

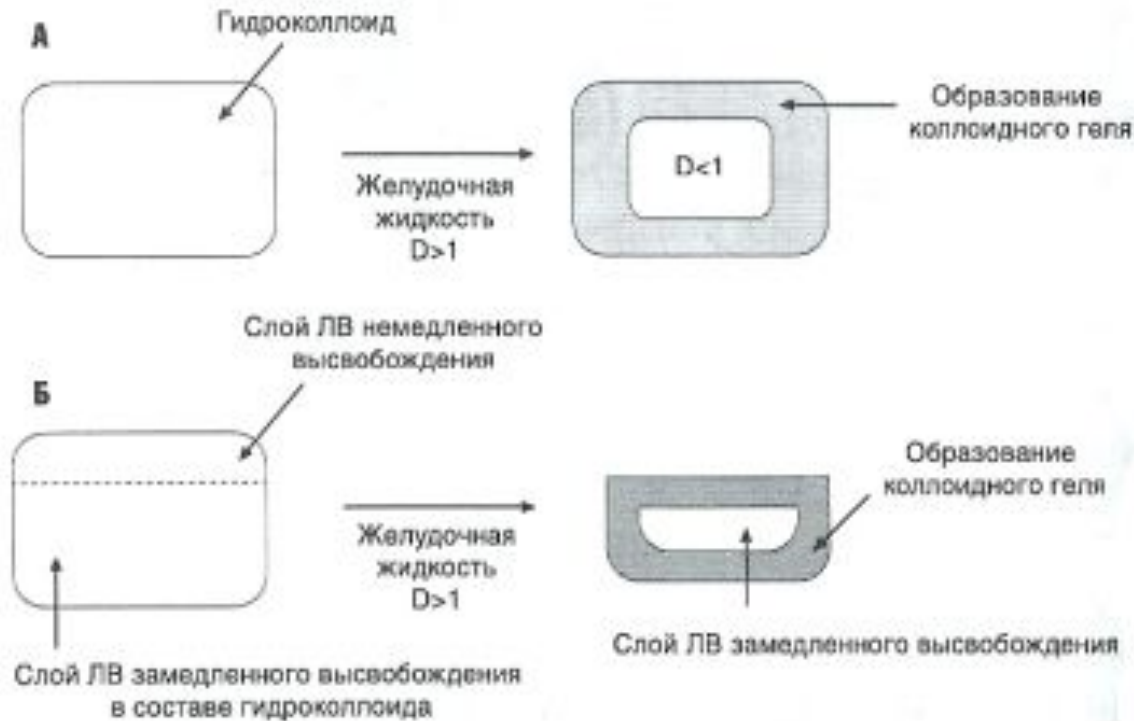


- Механизм действия флотирующей системы на основе газообразования
- А- исходное строение
  - Б – растворение слоя лекарственного вещества быстрого высвобождения
  - В – образование гелеобразного слоя
  - Г – набухание системы за счет образования газа
  - Д – биодegradация системы

# Механизм действия флотирующей системы

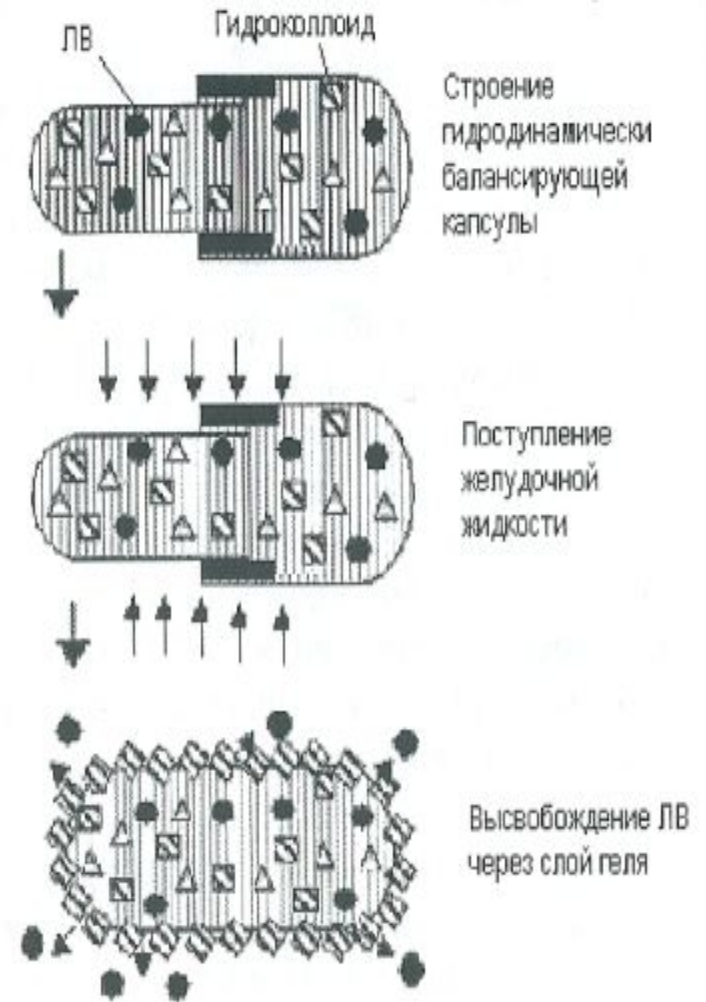


# Механизм действия флотирующей системы на основе гидроколлоидного матрикса



Механизм действия флотирующей системы на основе гидроколлоидного матрикса. А — однослойная система с лекарственным веществом, Б — двухслойная система с лекарственными веществами немедленного и замедленного высвобождения

- Основу флотирующих систем доставки, не связанных с газообразованием, составляют гидроколлоиды, способные к образованию в своей структуре пузырьков, в результате набухания заполняющихся воздухом.
- Это приводит к изменению объемной плотности системы и создает плавающий эффект ЛФ (по типу пробки). Кроме того, образование геля первоначально может происходить на поверхности системы; при этом поверхностный гелевый слой выполняет две функции: контролирует диффузию жидкости внутрь системы и высвобождает ЛВ из системы. Этот принцип устройства флотирующей системы доставки называют гидродинамически балансирующей системой.



# Преимуществами флотирующих систем доставки являются:

- Увеличение времени всасывания ЛВ с узким «окном всасывания», для которых ЛФ с замедленным высвобождением не обеспечивают необходимой биодоступности из-за короткого времени транзита по верхним отделам ЖКТ; дополнительное использование технологий замедления высвобождения во флотирующих системах способствует не только повышению биодоступности, но и контролируемому высвобождению (кинетики нулевого порядка);
- Обеспечение целенаправленного высвобождения ЛС непосредственно в желудке, что создает возможность развития локальных эффектов ЛС и уменьшения нежелательных эффектов в других отделах ЖКТ;
- Флотирующие системы, имеющие длительный период задерживания в желудке могут способствовать уменьшению кратности назначения ЛС в сравнении с обычными ЛФ

## Перечень ЛС, имеющих задерживающиеся в желудке ЛФ

Группа ЛС	Лекарственные препараты
Кардиоваскулярные средства	β-блокаторы Антагонисты кальция Каптоприл Фуросемид
Антибактериальные средства	Ципрофлоксацин Тетрациклин Миноциклин
Противовирусные химиопрепараты	Ацикловир, ганцикловир
Гормоны, ферменты, простагландины	Алендронат Мелатонин Мизопростол
Гипогликемические средства	Метформин, глипизид
Витамины	Рибофлавин, витамин Е
Другие группы	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Кетопрофен Леводопа Антациды

## ЛС, имеющие флотирующие системы доставки

### Флотирующая система

### ЛС

Флотирующие таблетки

Метформин

Ципрофлоксацин

Флотирующие капсулы

Диазепам

Леводопа и бенсеразид

Урсодезоксихолевая  
кислота

Фуросемид

Препараты

для приготовления

флотирующей

жидкости

Антациды

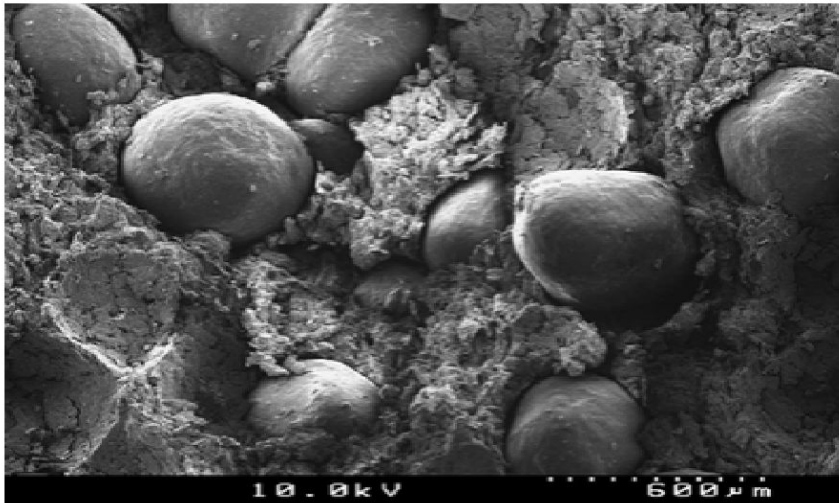


# Таблетки с микрокапсулами

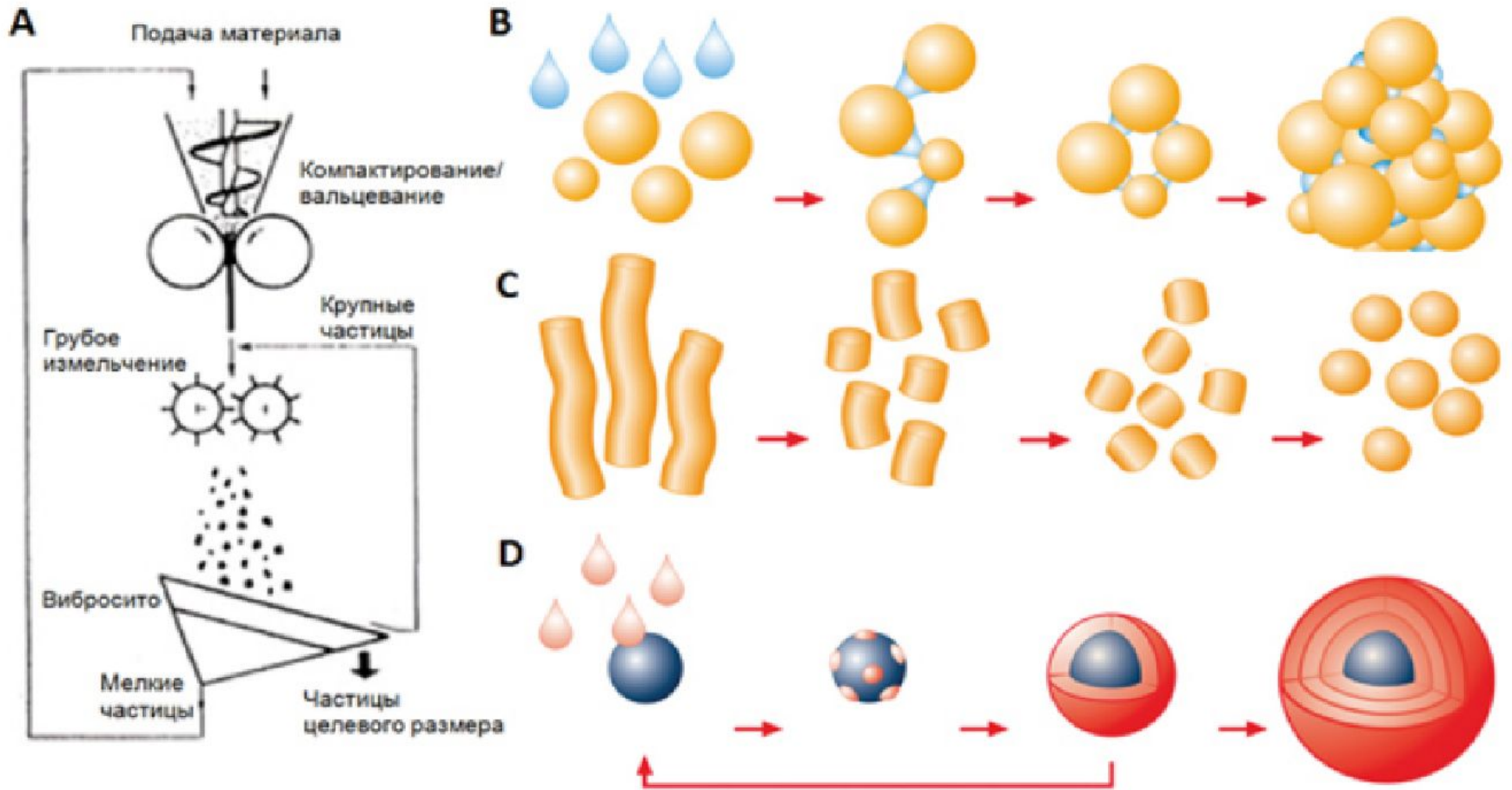


- Пероральные таблетки с контролируемым высвобождением ЛВ, представляющие собой прессованную таблетку, содержащую микрокапсулы ЛВ в слое вспомогательных веществ, предохраняющих микрокапсулы от механического разрушения (удар, сжатие).

# Мультипартикулярная система



# Основные технологические подходы к созданию микрочастиц (Glatt)

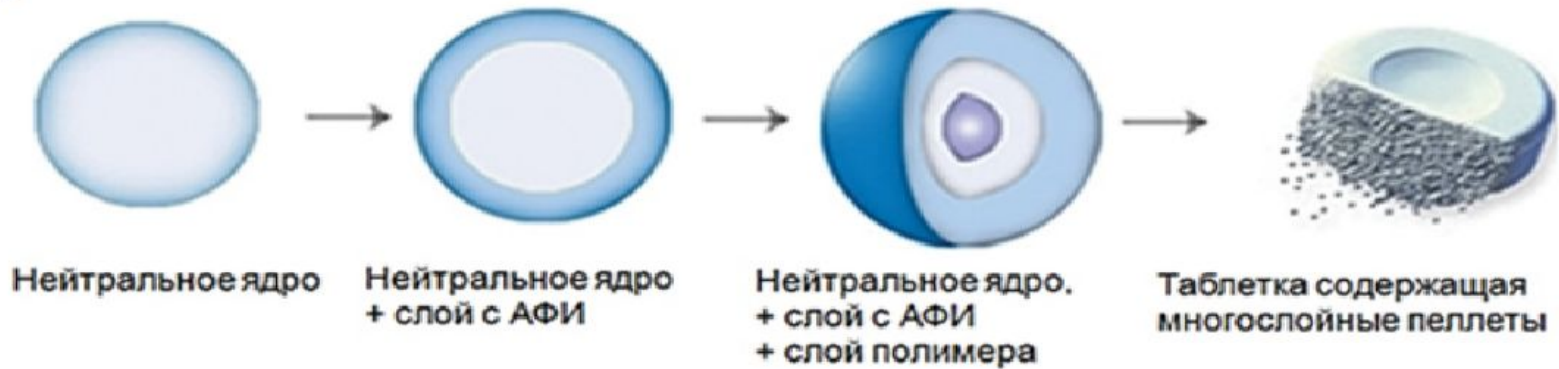


Технологическая платформа Fastmelt® ODT, приемы для:  
А, В) модификации высвобождения АФИ; С) маскировки вкуса

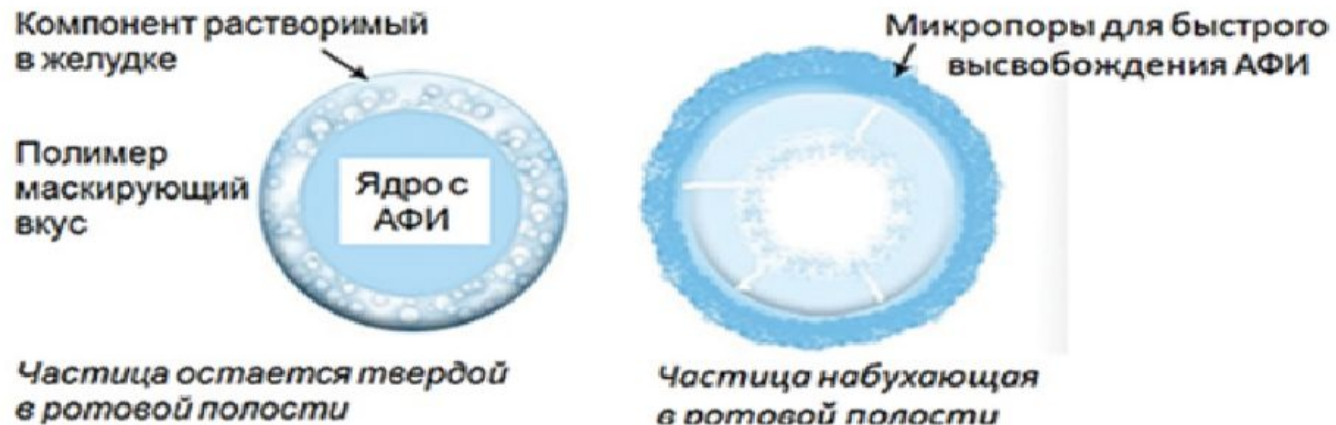
**A**



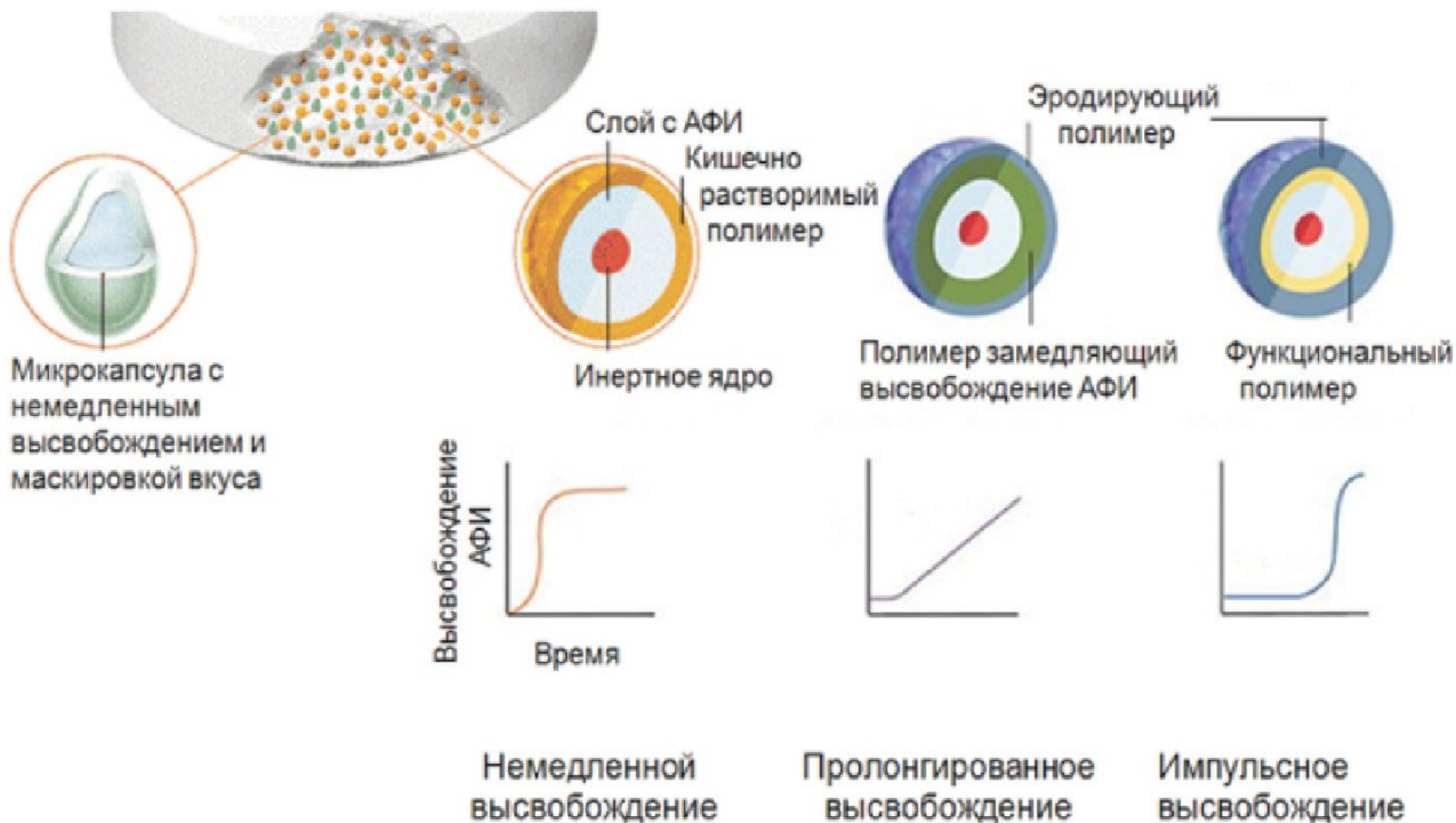
**B**



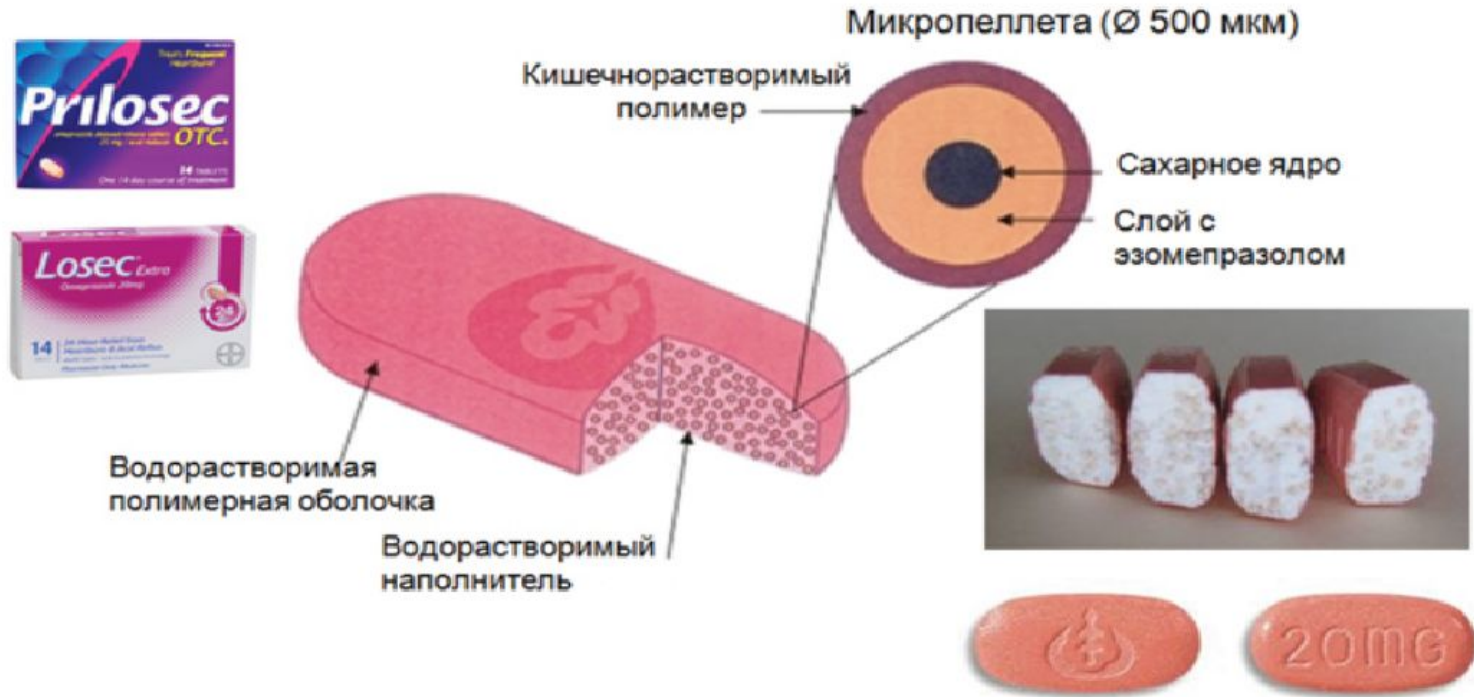
**C**



# Технологическая платформа AdvaTab® ODT



A) NEXIUM MUPS (AZ) на рынке Канады; B) MUPS ингибитора протонной помпы лансопризола (Takeda); C) THEO-DUR (Schering)



Таблетки омепразола магния с отсроченным высвобождением



**Коммерциализированные продукты с использованием платформы  
Fastmelt® ODT**

АФИ/ ОДТ	Торговое название	Компания
Prochlorperazine maleat, 5 mg	Acuvert	Abbott
Voglibose, 0.2 & 0.3 mg	Vigocil	AZ
Tramadol + Paracetamol	Palitex	Novartis
Tramadol + Paracetamol	Nadol	Athena
Tramadol, 50 mg	Trambax	Ranbaxy
Tramadol HCl, 50 mg	Dispan	Athena
Domperidone, 10 mg	Emiges	Ranbaxy
Domperidone, 10 mg	Prokine	Athena
Levocetirizine 2HCl, 5 mg	Eizinex	Grandix
Ondansetron	Setronem	Grandix

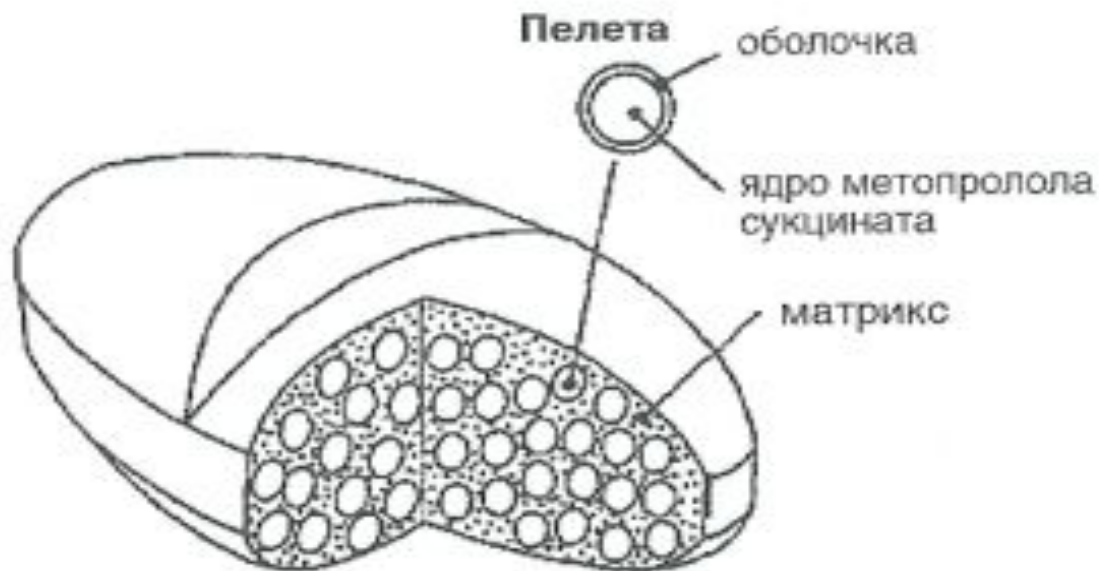


## Процесс высвобождения ЛВ из пеллет происходит в несколько фаз:

- Проникновение воды через оболочку внутрь пеллеты, где содержится твердое ядро ЛВ;
- Образование насыщенного раствора из поверхностно расположенной части ЛВ, высвобождение растворенного ЛВ через мембрану с постоянной скоростью;
- Дальнейшее растворение ЛВ с образованием ненасыщенного раствора, снижение скорости высвобождения ЛВ



# Строение пероральной лекарственной формы с множественными пеллетами на основе метопролола



# ТАБЛЕТКИ ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ

(от лат. *prolongare* - удлинять, *longus* - длинный, длительный) - таблетки, из которых ЛВ высвобождается несколькими порциями или медленно и равномерно, обеспечивая увеличение продолжительности действия ЛВ путем замедления его высвобождения.

# К достоинствам таблеток пролонгированных относят:

- ✓ уменьшение частоты приема;
- ✓ уменьшение курсовой дозы;
- ✓ устранение раздражающего действия ЛВ на ЖКТ;  
- возможность уменьшения частоты проявления побочных эффектов.
- Существуют следующие таблетки пролонгированные: таблетки ретард, таблетки каркасные, таблетки многослойные, таблетки имплантируемые, или депо.

# Таблетки ретард



- Таблетки с периодическим высвобождением. Обычно представляют собой микрогранулы с лекарственным веществом, окруженные полимерной матрицей. Механизм высвобождения заключается в послойном растворении матрицы или микрогранул, что обеспечивает высвобождение очередной порции лекарственного вещества.

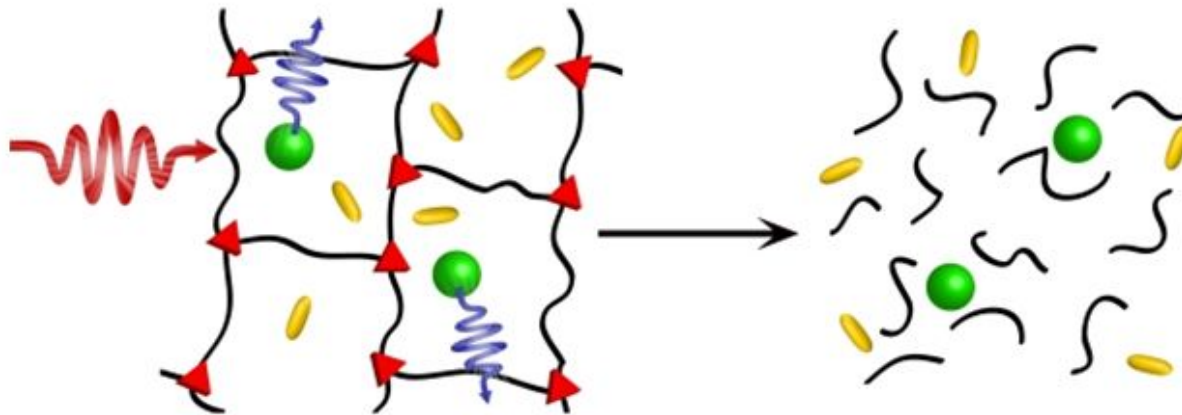
В зависимости от технологии получения различают таблетки ретард двух принципиальных типов:

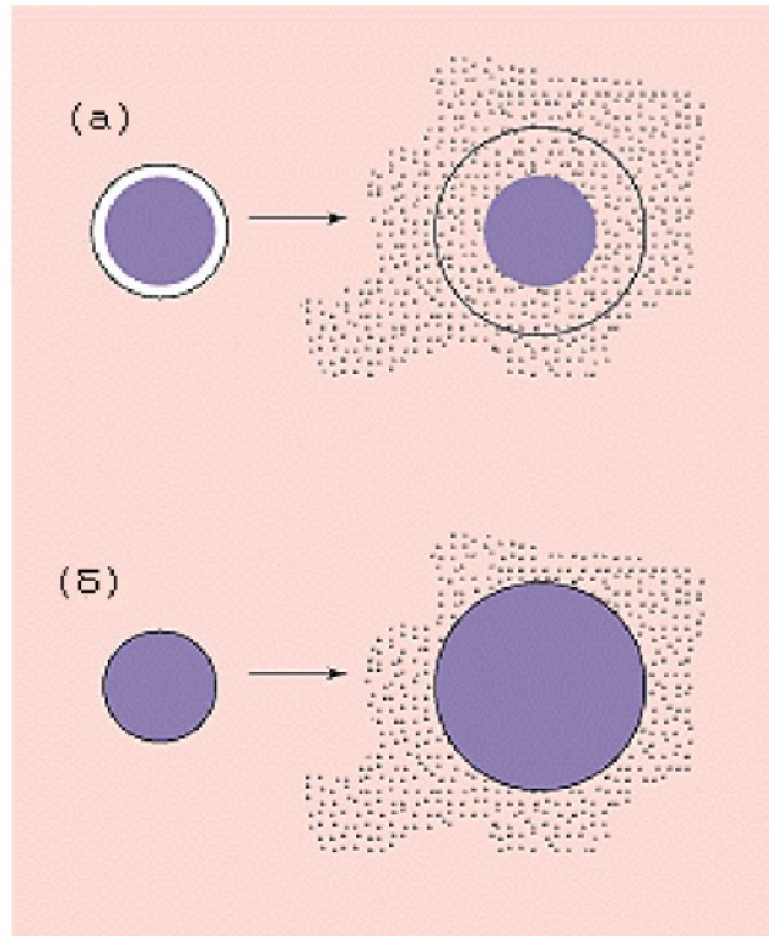
- ✓ резервуарного
- ✓ матричного

Существуют также таблетки ретард с другими механизмами высвобождения: *отсроченным высвобождением, непрерывным и равномерно продленным высвобождением*

# СКОРОСТЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ВКЛЮЧЕННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

- зависит от концентрации матрицеобразующего компонента в исходной смеси и массового соотношения между ним и лекарственным веществом
- Определяется скоростью разрушения носителя





*Схема высвобождения  
лекарств из матриц,  
контролирующих диффузию:  
(а) – резервуарного типа;  
(б) – матричного разбухающего типа*



*Примеры объёмной (а – для сополимеров молочной и гликолевой кислот) и поверхностной (б – для полиортоэфиров) деградации полимерных материалов после взаимодействия с биологическими жидкостями*

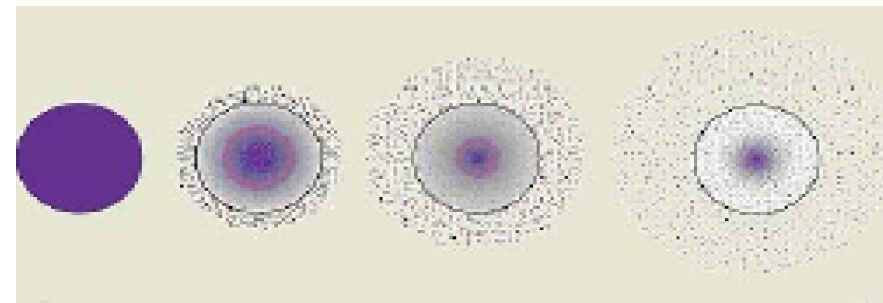
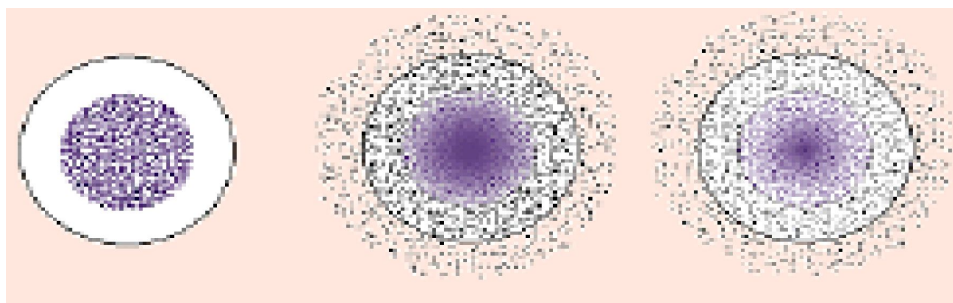
## Возможные направления модификации и контроля высвобождения для полимерных систем в матричных таблетках

Стимул	Система	Механизм работы
рН	Кислые или основные гидрогели	Изменение рН – набухание – выделение лекарства
Ионная сила	Ионные гидрогели	Колебания ионной силы – изменение концентрации ионов внутри геля – набухание – выделение лекарства
Химический	Гидрогели с акцепторами электронов	Донаторы электронов – образование переносчиков заряда – набухание – выделение лекарства
Фермент-субстрат	Гидрогели с иммобилизованными ферментами	Наличие субстрата – конверсия фермента – образование продукта, вызывающего набухание геля – выделение лекарства
Магнитное поле	Магнитные частицы, диспергированные в альгинатных микросферах	Магнитное поле – расширение пор – набухание геля – выделение лекарства
Температура	Термочувствительные гели Поли(N-изопропилакриламид)	Колебание температуры – изменения взаимодействия полимер–полимер и вода–полимер – набухание геля – выделение лекарства
Электрическое поле	Полиэлектролитный гель/гидрогель	Электрическое поле – зарядка мембраны – электрофорез лекарства – набухание геля – выделение препарата
Ультразвук	Гели на основе этиленвинилового спирта	Ультразвуковые колебания – повышение температуры – выделение лекарства



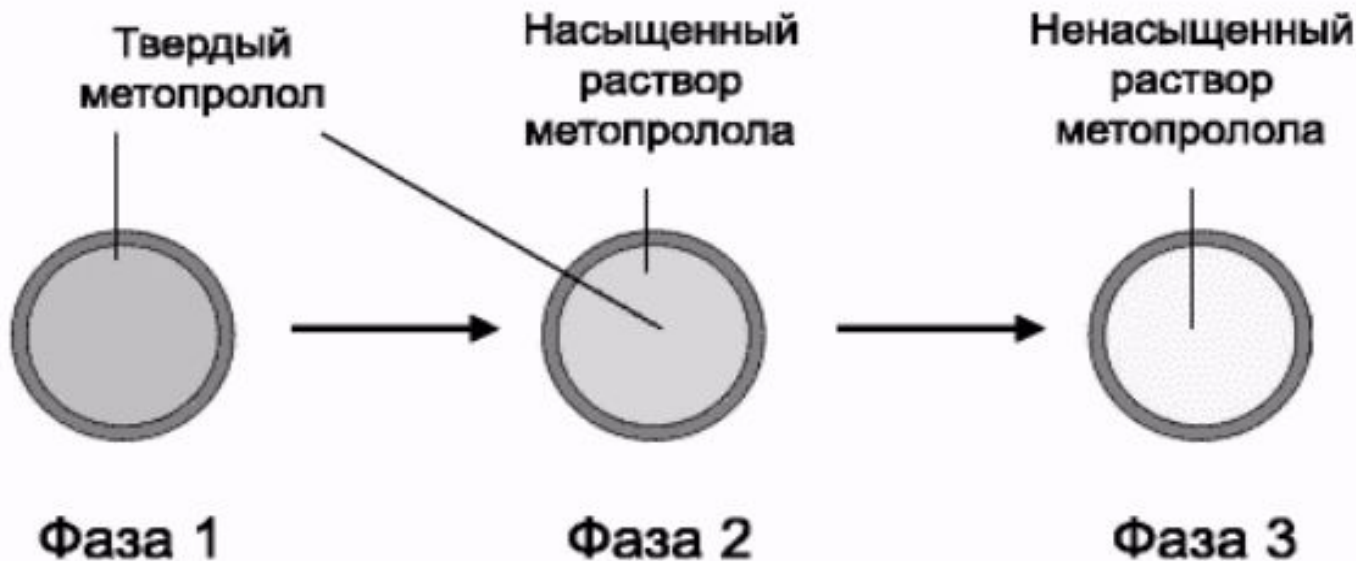
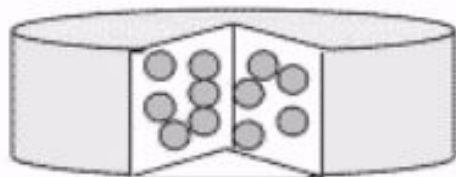
*Примеры макроразмерных транспортных терапевтических систем (МТТС)*

Название	По конструкции	Состав МТТС		Место введения	Время действия, сут	Скорость выделения ЛВ	Применение
		Сополимер	Лекарственное вещество (ЛВ)				
Окусерт	Резервуарная	Этиленвинилацетат	Пилокарпин	Слизистая глаза	7	20 и 40 мкг/ч	Для лечения глаукомы
Прогестезет	Мембранная		Прогестерон	Полость матки	360	65 мкг/ч	Контрацептивное средство
Норплант	Матричная	Силиконы	Левоноргестрел	Имплантационно	1826	0,005 мг/ч	Контрацептивное средство
Глазные лекарственные плёнки	Матричная	Акриламид-этилакрилат-винилпирролидон	Пилокарпин	Слизистая глаза	1	0,2...0,4 мг/ч	Для лечения глаукомы
Тринитролонг	Матричная		Нитроглицерин	Буккально	2...6 ч	0,3...0,7 мг/ч	Антиангинальное средство
Сустан	Резервуарная	Ацетобутират целлюлозы	Нитроглицерин	Орально	4...5 ч	0,1...0,3 мг/ч	Антиангинальное средство
Микалит	Резервуарная		Лития карбонат	Орально	1	0,041 мг/ч	Антиманиакальное средство
Орос	Резервуарная	Ацетат целлюлозы	Индометацин	Орально	18 ч	5 мг/ч	При артритах
Осмет	Резервуарная		Индометацин	Ректально			Противовоспалительное ЛВ

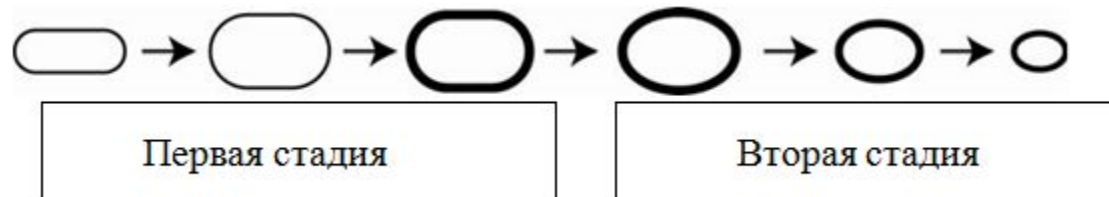


- *Таблетки ретард резервуарного типа* представляют собой ядро, содержащее ЛВ, и полимерную (мембранную) оболочку, которой определяется скорость высвобождения

**Таблетка метопролола**

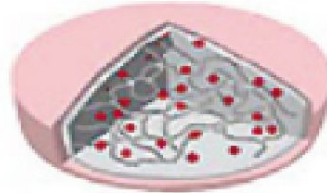


- Таблетки ретард матричного типа содержат полимерную матрицу, в которой распределено ЛВ, и часто имеют вид обычной таблетки. После приема, гидрофильная матричная таблетка образует гелевый слой, который регулирует высвобождение ЛВ. Наиболее важный аспект матричных систем – размер и однородность распределения частиц полимера, например, гипромеллозы в таблетке. Схематично профиль растворения матричных таблеток показан ниже.

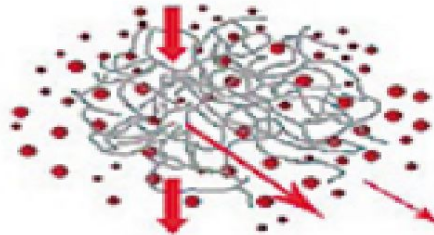


# Строение таблетки Предуктал

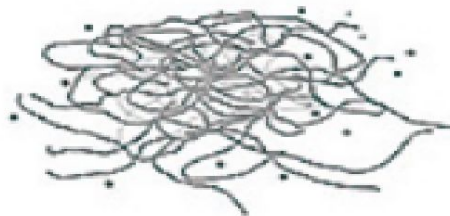
МД



Быстрое растворение небольшой фракции активного вещества при контакте с жидкостью или желудочным/кишечным соком

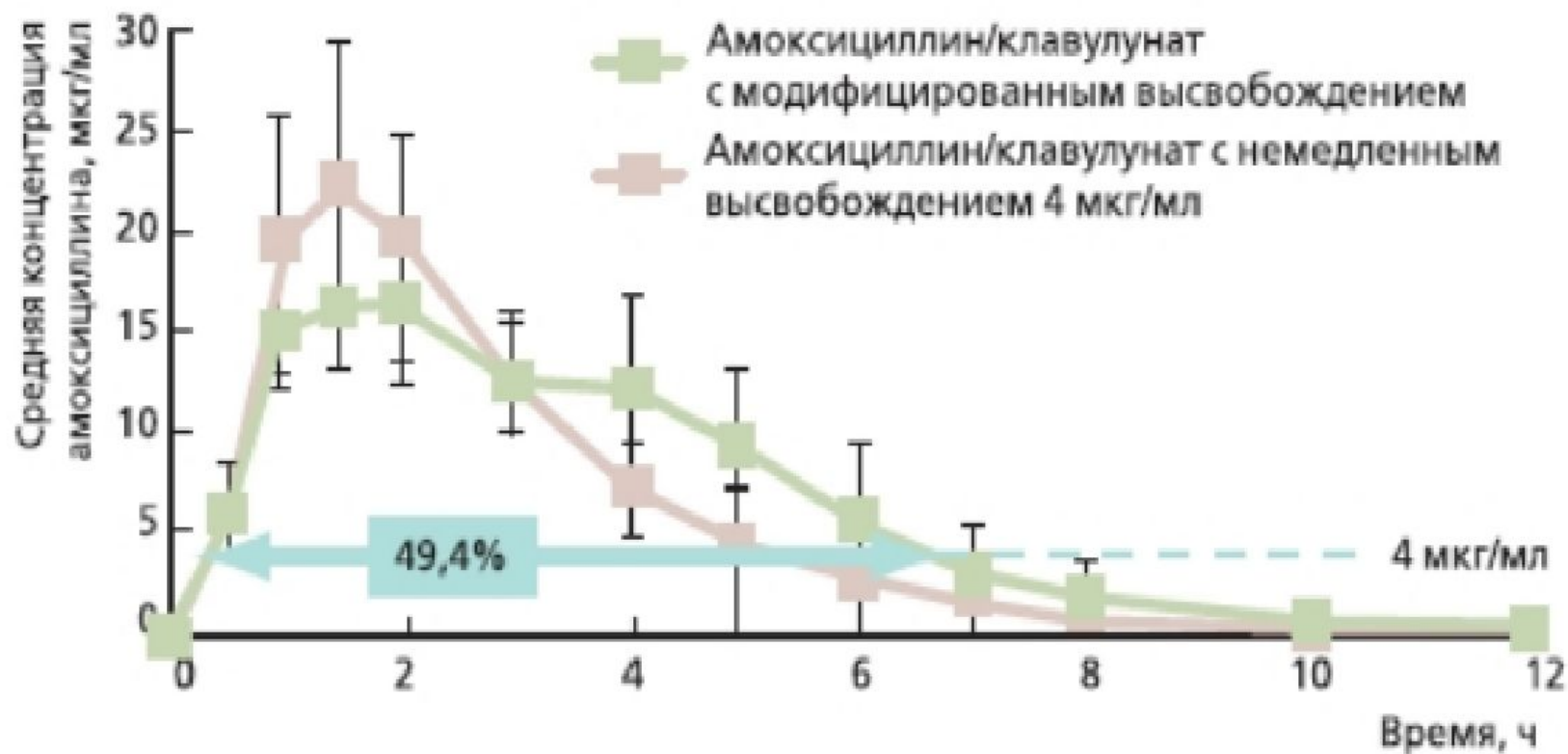


Усиливающаяся инфильтрация водой, индуцирующая гелификацию гидрометеллозы с увеличением в объеме, и нарастающее высвобождение гранул

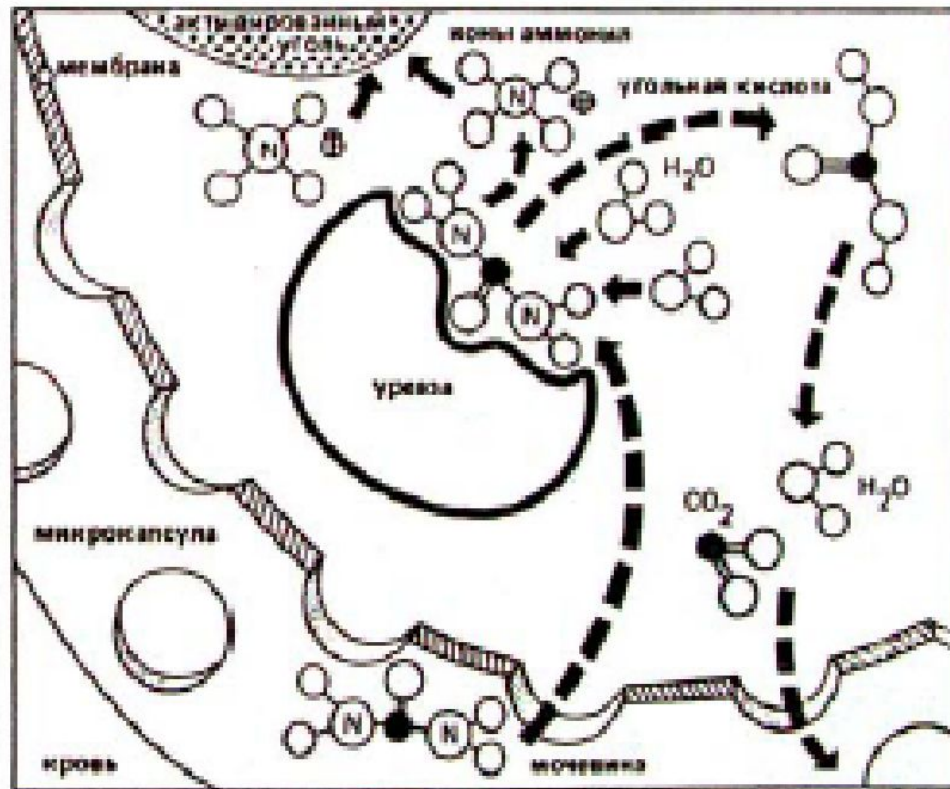
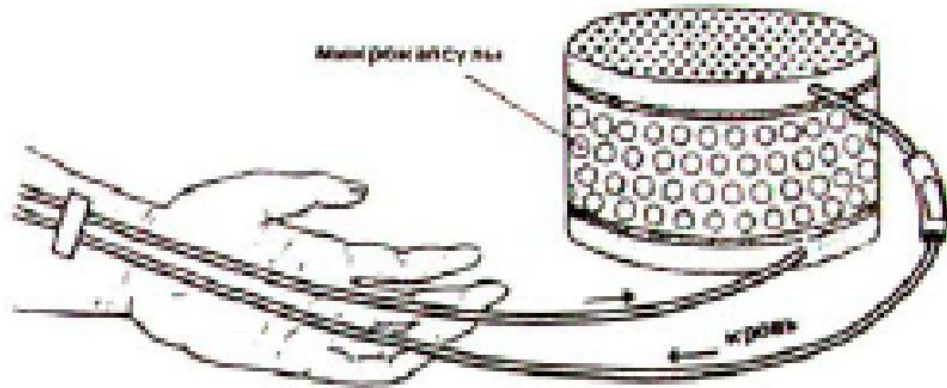


Гидрофильный матрикс выводится в неизменном виде

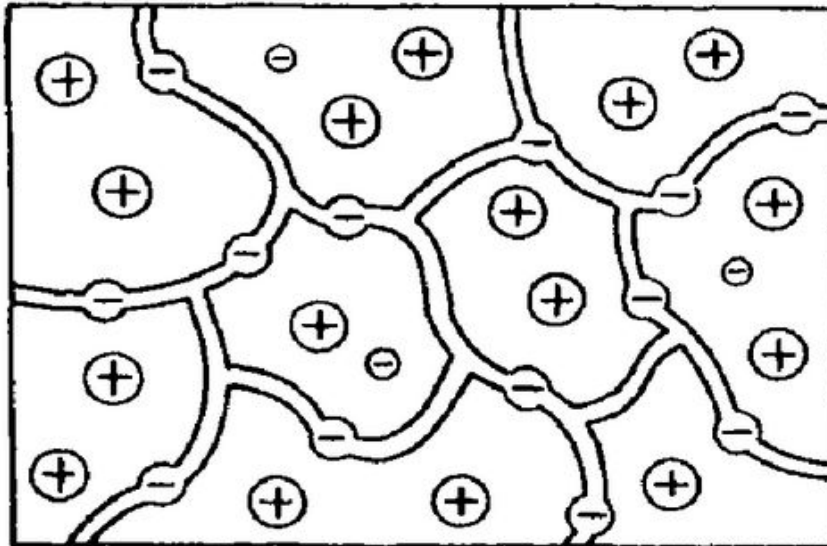
Плазменные концентрации амоксициллина после назначения амоксициллина/клавуланата в форме с модифицированным высвобождением (2000/125 мг) по сравнению с формой с немедленным высвобождением (2000/125 мг) [32]



# Микрочастицы уреазы в искусственной почке

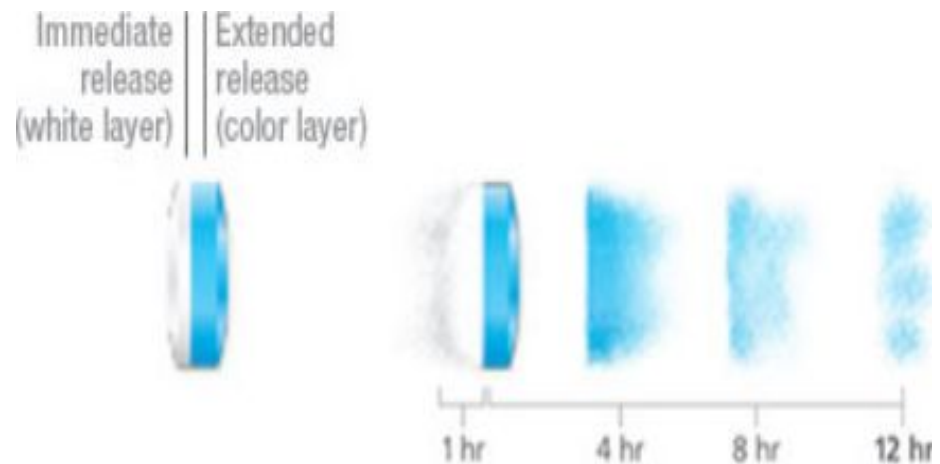


- **Таблетки с ионитами** – продление действия ЛВ осуществляется путем увеличения молекулы за счет осаждения на ионнообменной смоле. Вещества, связанные с ионнообменной смолой, становятся нерастворимыми и высвобождение ЛВ в ЖКТ основано только на обмене ионов. Таблетки с ионитами поддерживают уровень действия лекарственных



Схематическое изображение структуры ионита

- **Таблетки двуслойные** - таблетки, полученные из отдельно приготовленных гранулятов, образующих два отчетливо видных слоя (часто различного цвета), обычно с целью разделения несовместимых лекарственных веществ. Могут предназначаться для обеспечения двухфазного высвобождения ЛВ.





- **Таблетки многослойные** - позволяют сочетать в одной таблетке вещества, несовместимые по физико-химическим свойствам, пролонгировать действие ЛВ, регулировать последовательность их всасывания в определенные промежутки времени.
- **Каркасные таблетки** относятся к лекарственным формам пролонгированного действия. ЛВ из них высвобождается путем вымывания. Скорость высвобождения ЛВ определяют такие факторы, как природа вспомогательного вещества и растворимость ЛВ, соотношение лекарственного и образующего матрицу веществ, пористость таблетки и способ ее получения.



- 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.

# ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ ДЛЯ SPACETAWS

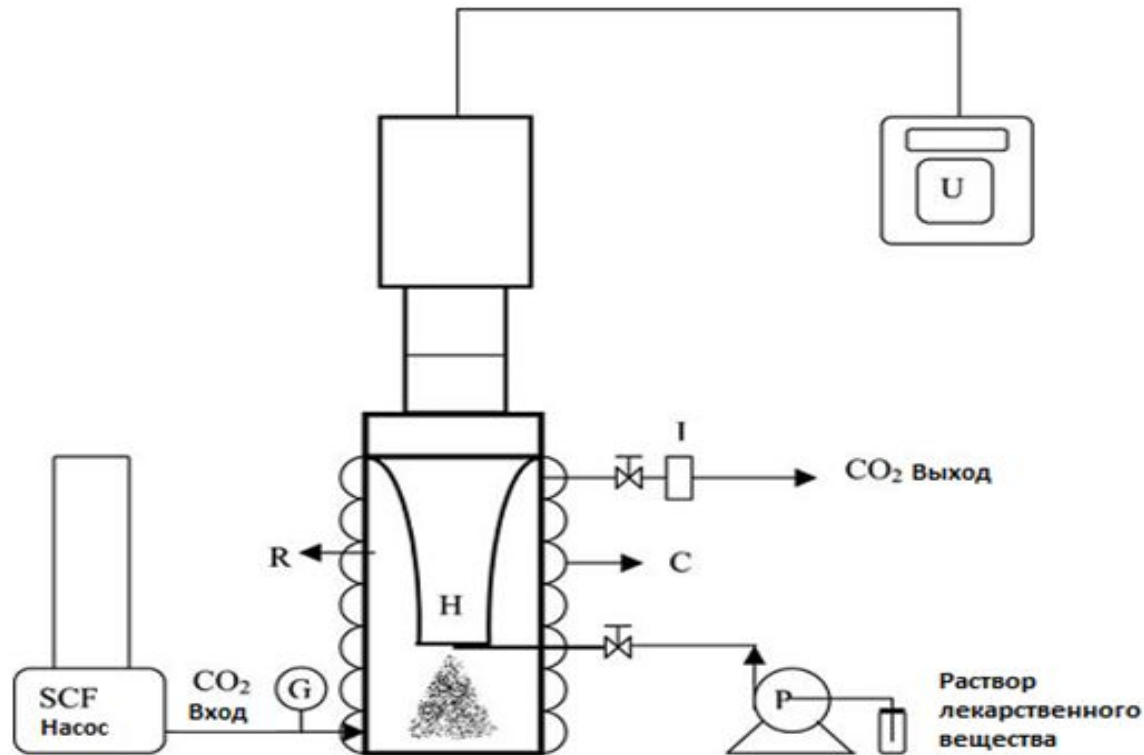


Рис. 4.6. - SAS-EM процесс. R, осадительная камера; SCF насос, подача сверхкритического CO<sub>2</sub>; I, входной фильтр; U, ультразвуковой генератор; P, насос для подачи раствора лекарственного вещества; G, контроль давления; C, нагревательная спираль с контроллером температуры; H, ультразвуковой приемник. Сокращения: SAS-EM, сверхкритический высаживатель с улучшенным массопереносом; SCF, сверхкритическая жидкость; CO<sub>2</sub>, углерода диоксид.



# ЧАСТИЦЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫЕ SAS-EM

СУПЕРКРИТИЧЕСКИЙ ВЫСАЖИВАТЕЛЬ С УЛУЧШЕННЫМ МАССОПЕРЕНОСОМ

Лекарственные вещества	Растворитель	$P$ (бар)	$T$ (°C)	Мощность УЗ (W)	Размер частиц (нм)	Референсные значения
Дексаметазона фосфат	Метанол	102	40	90	175	46
Гризеофульвин	Дихлорметан	96,5	35	90	510	47
Гризеофульвин	Дихлорметан	96,5	35	150	520	47
Гризеофульвин	Дихлорметан	96,5	35	180	310	47
Гризеофульвин	Тетрогидрофуран	96,5	35	120	200	47
Гризеофульвин	Тетрогидрофуран	96,5	35	150	280	47
Гризеофульвин	Тетрогидрофуран	96,5	35	180	210	47
Лизоцим	ДМСО	96,5	37	12	730	45
Лизоцим	ДМСО	96,5	37	30	650	45
Лизоцим	ДМСО	96,5	37	60	240	45
Лизоцим	ДМСО	96,5	37	90	190	45
Тетрациклин	Тетрогидрофуран	96,5	37	30	270	44
Тетрациклин	Тетрогидрофуран	96,5	37	60	200	44
Тетрациклин	Тетрогидрофуран	96,5	37	90	184	44

# ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПИДНЫХ МИКРОЧАСТИЦ

## ГОМОГЕНИЗАЦИЯ

- Гомогенизация с высокой степенью измельчения (роторная)
- Ультразвуковое диспергирование
- Гомогенизация высоким давлением
- Тепловая гомогенизация
- Холодная гомогенизация
- Эмульгирование (как этап)



## ▣ ЭМУЛЬГИРОВАНИЕ

Липофильный материал растворяется в несмешивающемся с водой растворителе, затем происходит эмульгирование в водной фазе для получения эмульсии масло/вода. Выпаривание растворителя осуществляется путем снижения давления, образуется дисперсия липидных наноносителей

## ▣ МИКРОЭМУЛЬГИРОВАНИЕ

Включает в  
себя этап создания  
микроэмульсии



При распространении бегущих волн в среде происходят относительные смещения компонентов, повторяющиеся с частотой генерируемых колебаний (выше 16 тыс. раз в секунду). Вследствие этого границы компонентов среды размываются, частицы дисперсионной фазы дробятся и среда гомогенизируется.

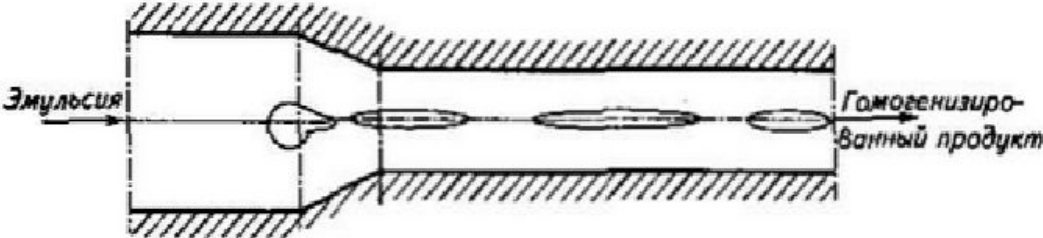


Схема дробления жировой частицы при прохождении через зазор клапана

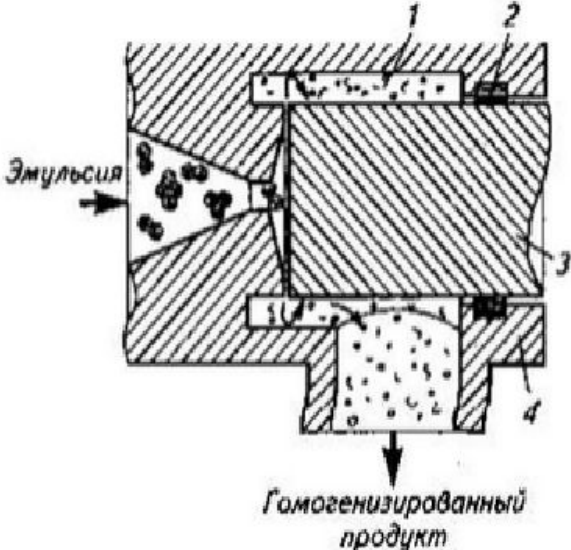


Схема работы клапанного гомогенизатора:  
1 — рабочая камера; 2 — уплотнение; 3 — клапан; 4 — корпус

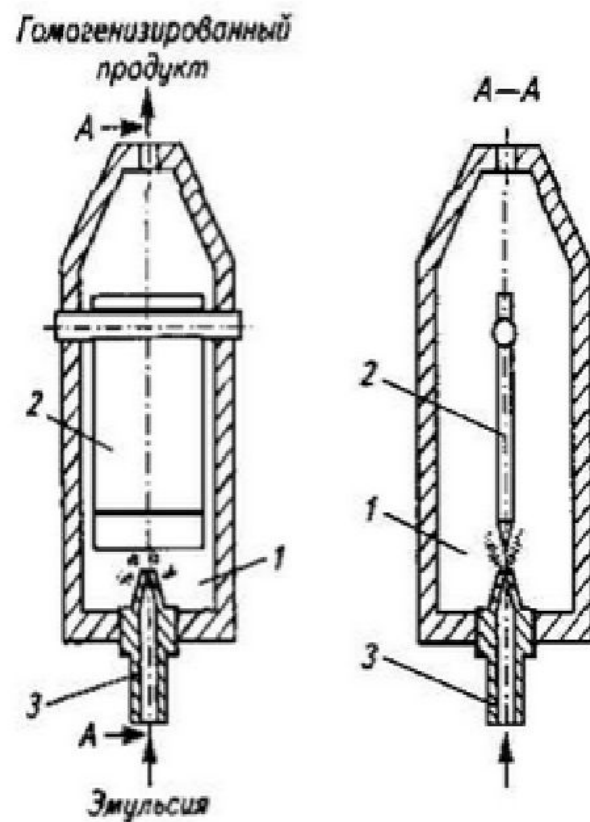
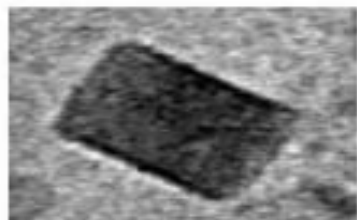
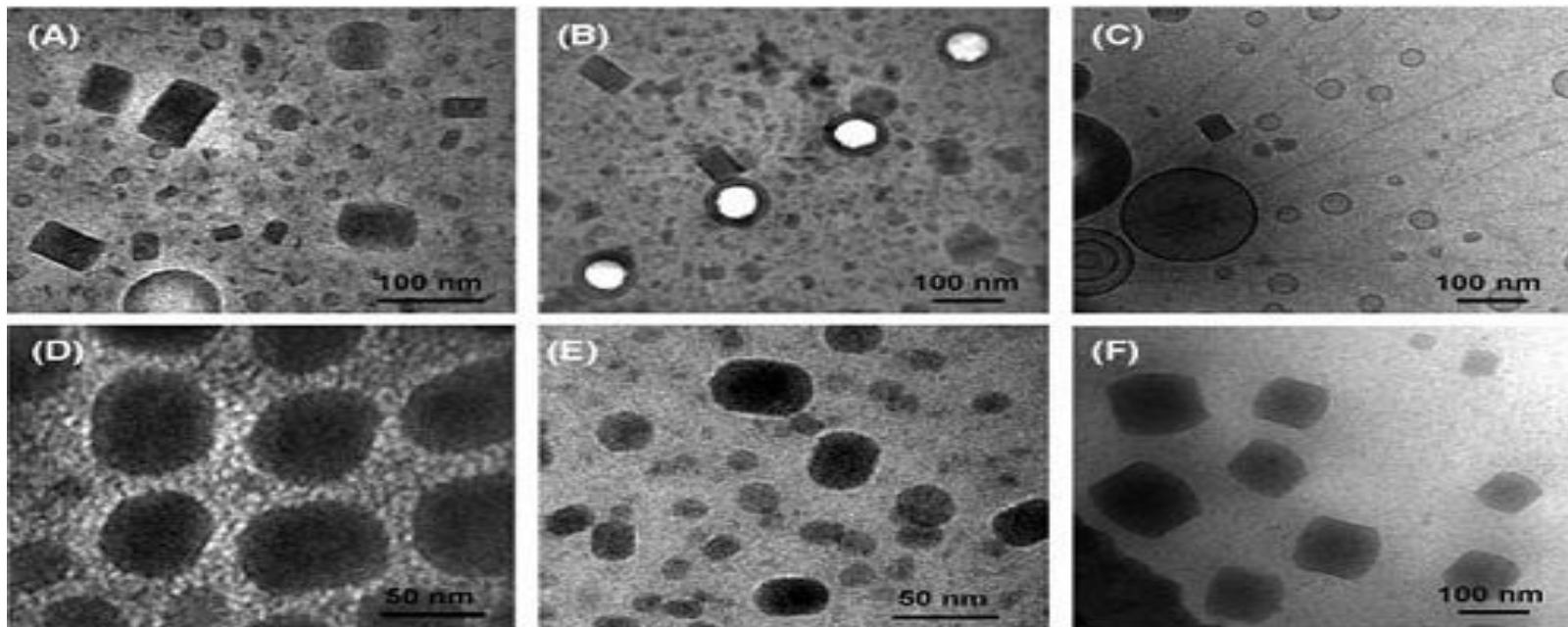


Схема ультразвукового гомогенизатора с генерированием пульсаций непосредственно в его объеме:  
 1—полость гомогенизации, 2—вибрирующая пластика; 3 — сопло, образующее струю жидкости

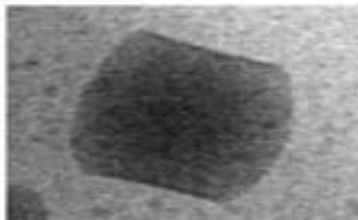




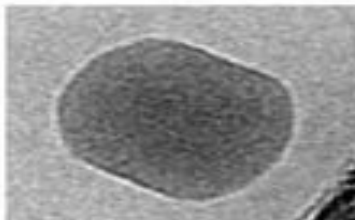
## Крио приготoвление



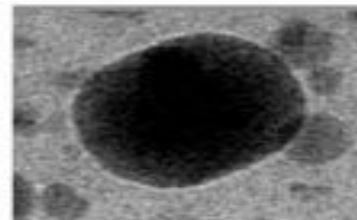
S100/SGC



Tween 80



SGC



Poloxamer

-Криоэлектронная микрофотография выбранной дисперсии, содержащей 5% СМ. (А и В) Дисперсия стабилизированная системой - фосфолипид/соль желчи (3,2/0,8%). (В) Нестабильная фракция, пузыреобразные частицы ясно видны. (С) Дисперсия, стабилизированная 4% раствором натрия олеата. (D) Дисперсия, стабилизированная 4% раствором поливинилового спирта. (E) Дисперсия, стабилизированная 4% раствором poloxamer 188. (F) Дисперсия, стабилизированная 4% раствором Tween 80. Увеличенная иллюстрация влияния формы частиц от системы стабилизатора. Микрофотография после замораживание-размол отображает частицы СМ, имеющие лчоподбную внутреннюю структуру (3,2% S100, Бар = 140 нм). Схематическая модель изображает структуру цилиндрических и спиральных наночастиц. *Сокращения:* СМ, холестерина миистат; S100, очищенный лецитин соевых бобов Lipoid S100; SGC, натрия гликохолат.

# Таблетки с периодическим высвобождением

---

- Пролонгированные таблетки, при введении которых в организм ЛВ высвобождается порциями, что по существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приемом таблеток каждые 4 часа. Обеспечивают повторное действие лекарственных веществ. В этих таблетках одна доза лекарственного вещества обычно отделяется от другой барьерным слоем, который может быть пленочным, прессованным или дражжированным.
- К таблеткам с периодическим высвобождением относятся таблетки двуслойные ("дуплекс"), таблетки многослойные.

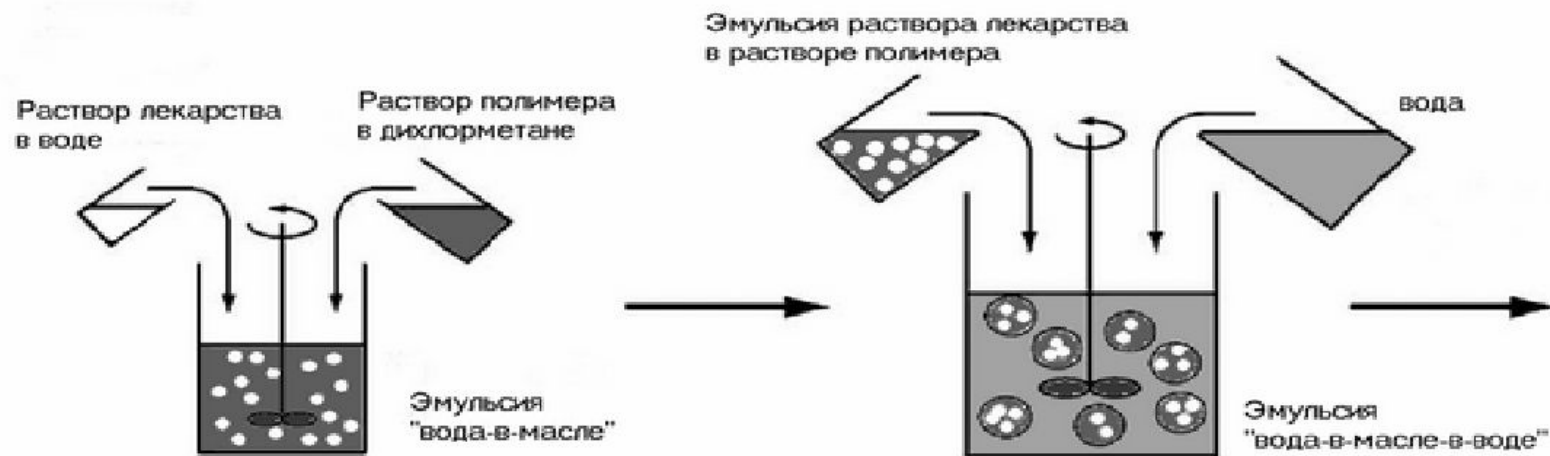
# Таблетки с непрерывным высвобождением



- Пролонгированные таблетки, 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 ЛФ с непрерывным высвобождением относятся *таблетки каркасные, таблетки и капсулы с микроформами и др.* В зависимости от природы матрицы могут набухать и медленно растворяться или сохранять свою геометрическую форму в течение всего периода пребывания в организме и выводиться в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. ЛВ высвобождается путем вымывания.

# Способы получения микроносителей

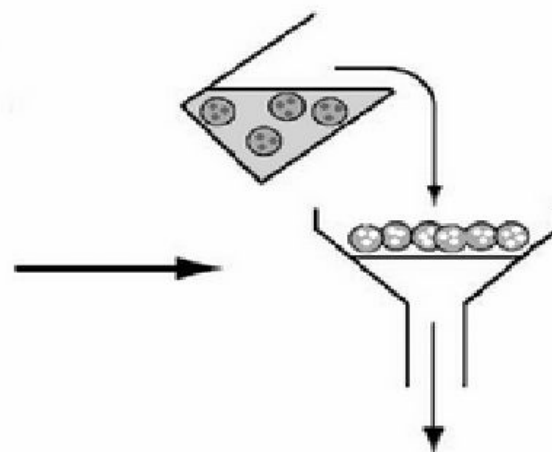


① Введение лекарства в полимер

② Формирование дисперсии полимера

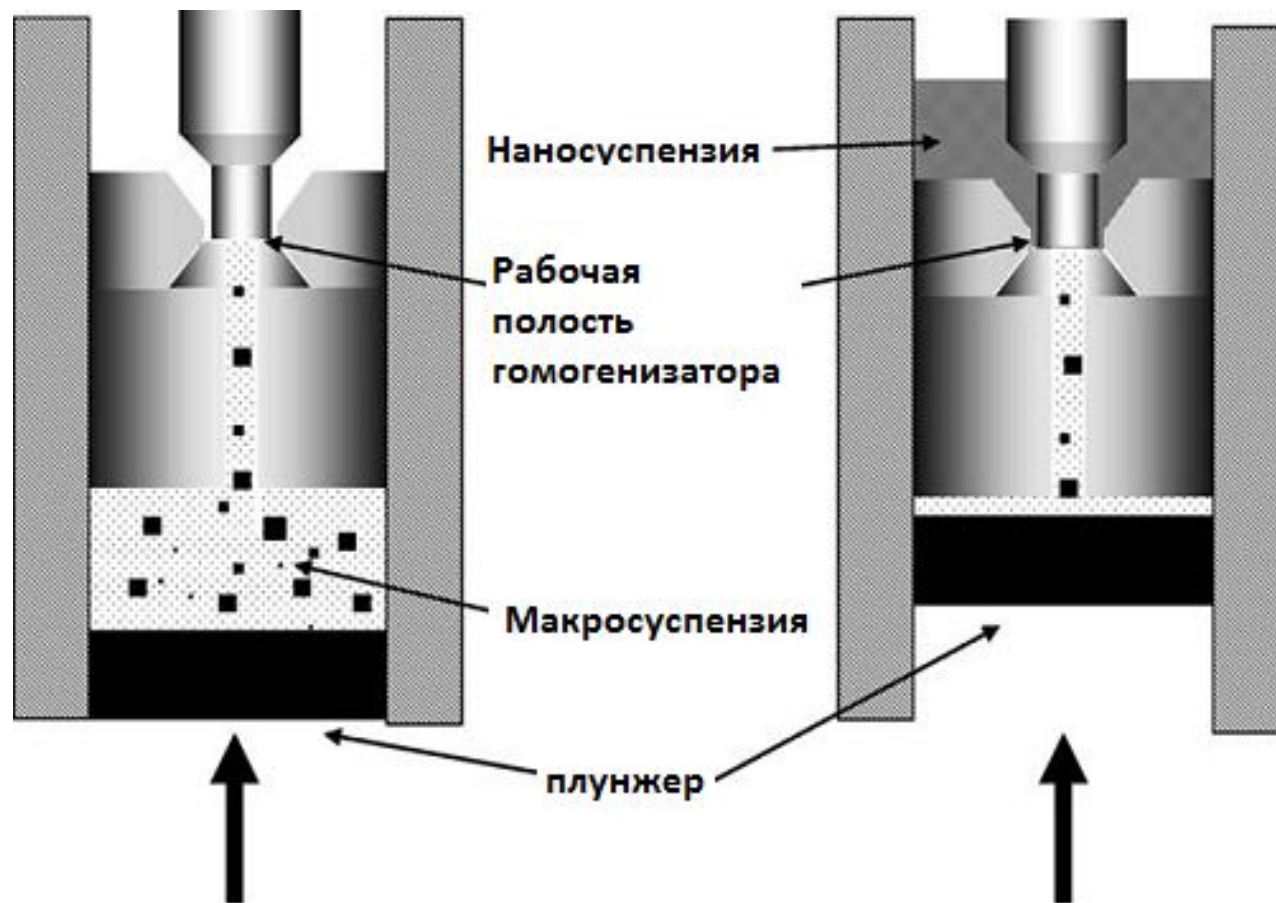


③ Удаление органического растворителя

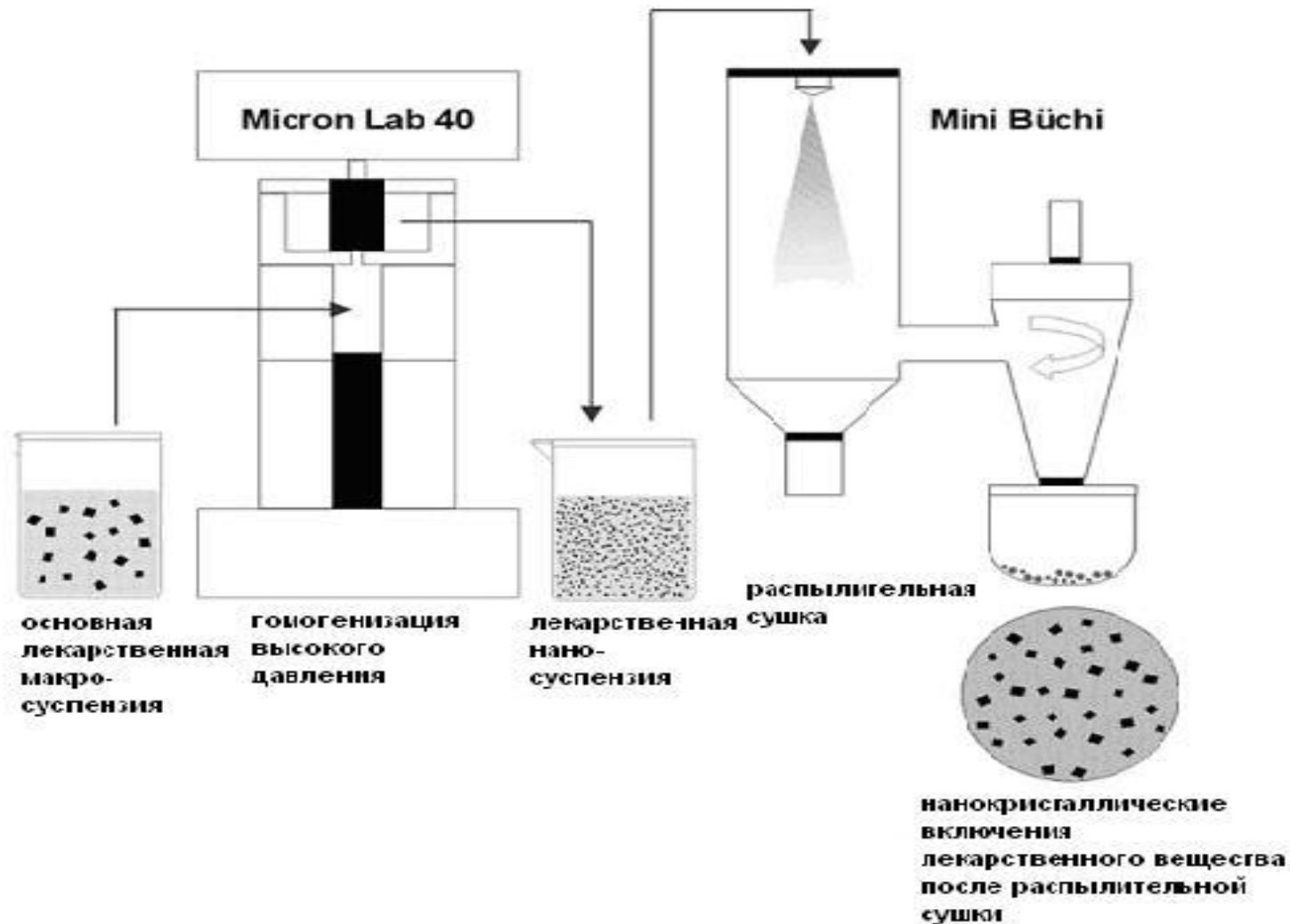


④ Высушивание полученных микрогранул

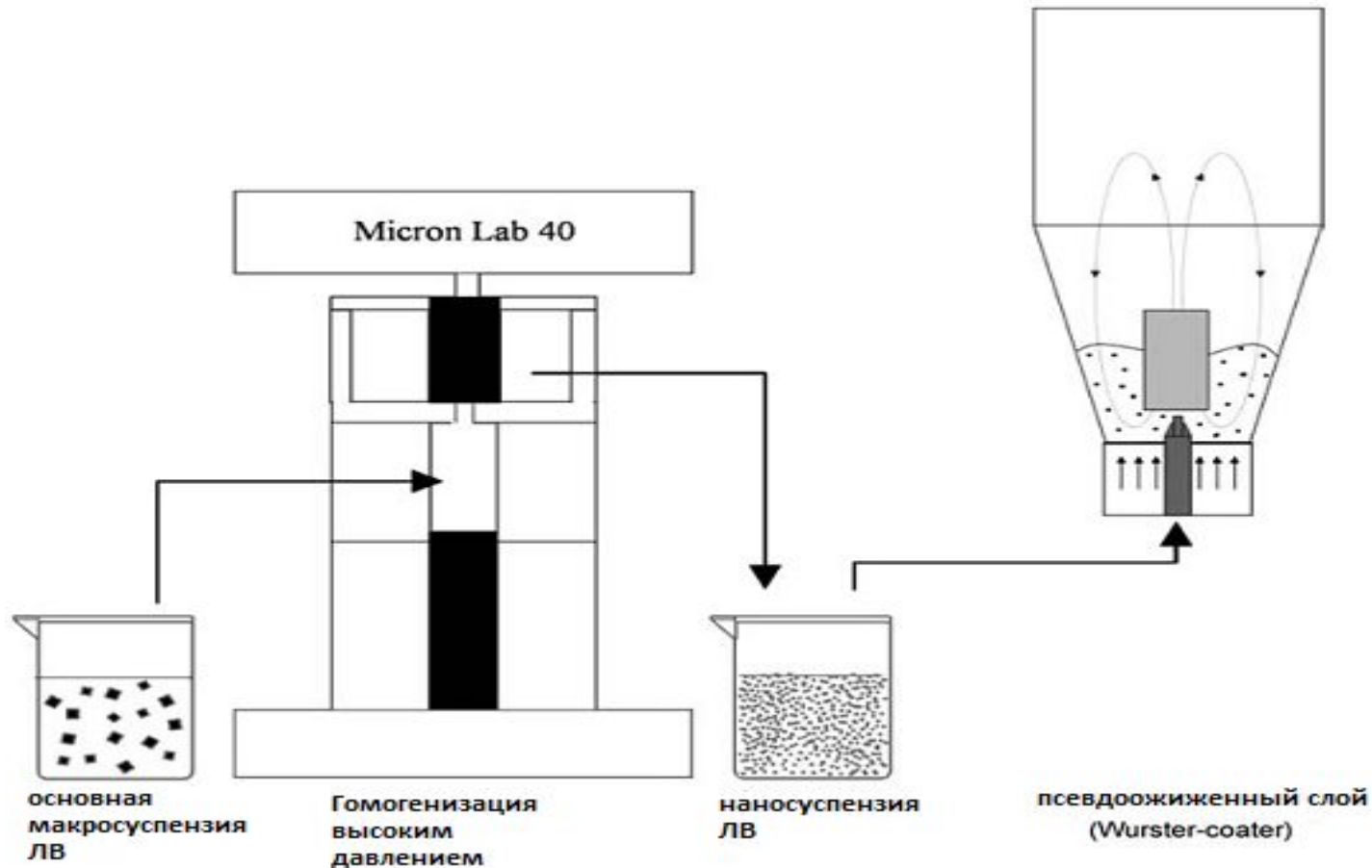
Поперечный разрез плунжерно-щелевой гомогенизатора. Макроэмульсия пропускается через очень маленькую щель гомогенизатора, чтобы получить микро- и нанокристаллы



Двухшаговый процесс получения лекарственных микро- и нанокристаллсодержащих соединений: суспензия лекарственного вещества получена гомогенизацией высокого давления (Micron Lab 40) далее подвергается распылительной сушке (Mini Büchi). Получена матрица, содержащая микро и нанокристаллы лекарственного вещества



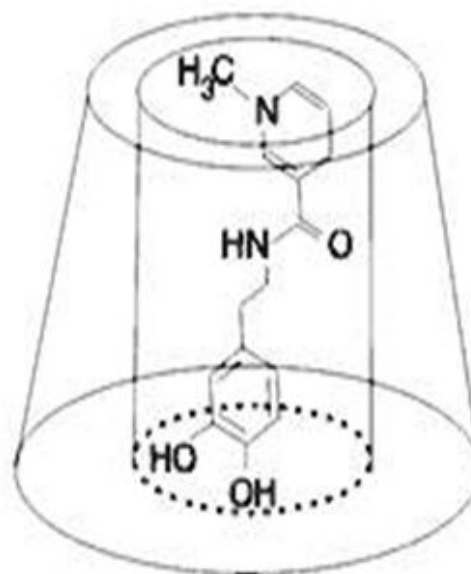
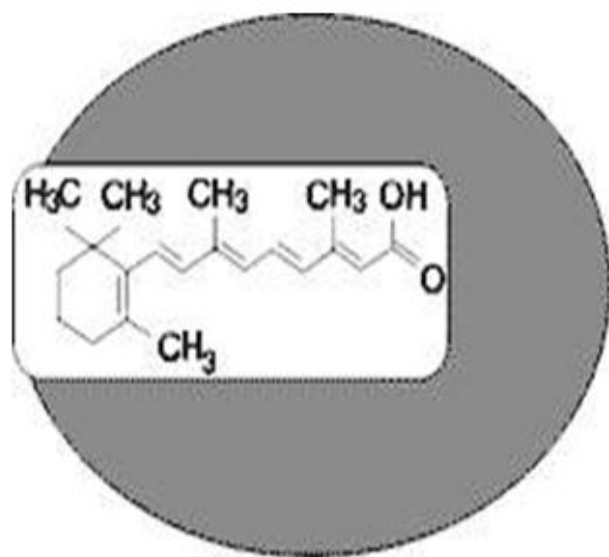
Двухшаговый процесс получения многослойного ядра, содержащего микро и нанокристаллы лекарственного вещества: суспензию лекарственного вещества, полученную гомогенизацией высокого давления (Micron Lab 40) наслаивают на сахарные сферы с последующим покрытием полимерной оболочкой для модификации лекарственного высвобождения

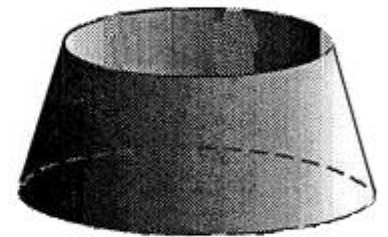
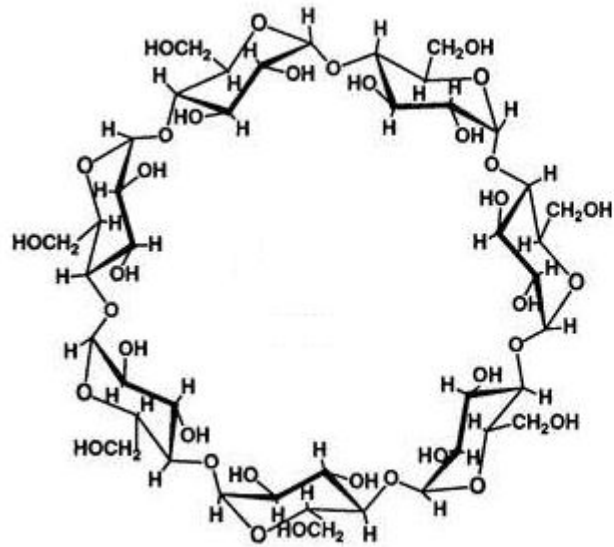
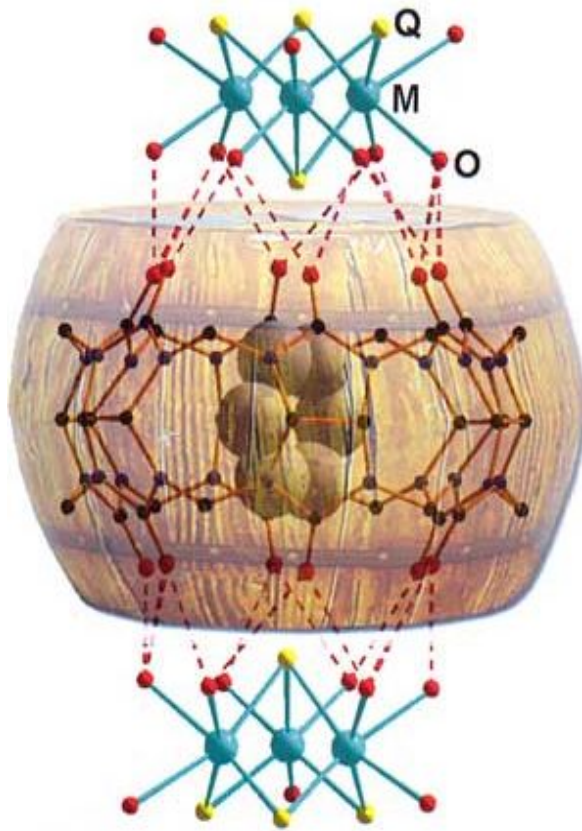




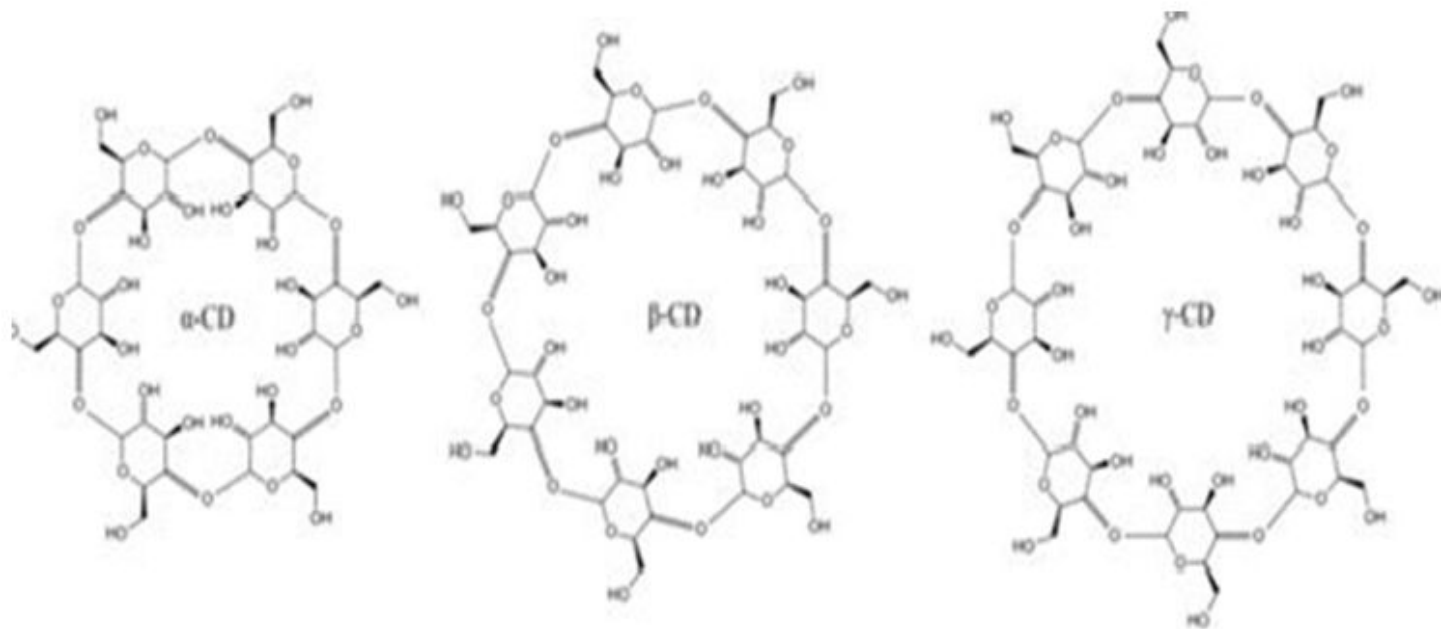
# ЦИКЛОДЕКСТРИНЫ

- Циклодекстрины представляют собой олигосахариды, образованные в результате ферментативного разложения крахмала. Фермент циклодекстрингликозилтрансфераза продуцируется различными микроорганизмами, особенно *Bacillus macerans*.





- Циклические олигосахариды (глюкопиранозные остатки), полученные из крахмала энзимной циклизацией с использованием циклогликозилтрансферазы. Нативные циклодекстрины (CD, ЦД) состоят из: 6( $\alpha$ -циклодекстрин), 7( $\beta$ -циклодекстрин), 8( $\gamma$ -циклодекстрин)



Химическое строение трех основных типов циклодекстринов



Циклодекстриновое кольцо гидрофильно снаружи и липофильно внутри. В жидком и твердом состоянии молекулы циклодекстрина способны к формированию соединений с другими молекулами. Эти соединения проявляют новые физико-химические свойства, не характерные для веществ по отдельности. Проявляются следующие изменения:

- повышение растворимости и биодоступности, что, в конечном счете, приводит к увеличению терапевтической эффективности;
- повышение стабильности лекарственных веществ в результате защиты от гидролиза, окисления, света, дегидратации;
- повышение молекулярной дисперсности веществ с улучшением их солюбилизации, в том числе и в воде;
- устранение неприятного запаха и вкуса веществ;
- возможность преобразования жидких составов в кристаллические, способные к прессованию;
- возможность смешивания в лекарственной форме химически несовместимых компонентов, если один из них защищен включением в комплекс с циклодекстрином;
- ослабление побочных эффектов лекарственных веществ местного и резорбтивного характера.



# КОМПЛЕКСЫ ВКЛЮЧЕНИЯ: ПОНЯТИЕ И МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ВКЛЮЧЕНИЯ

- Комплексы включения лекарственных веществ с циклодекстринами используют для моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий, а также для повышения стабильности, растворимости и биологической доступности лекарственных веществ.
- Гидрофобная полость циклодекстринового кольца может вмещать в себя подходящую молекулу «гостя» и образовывать комплекс. В комплексах включения одна или несколько молекул гостя (или субстрата) включаются (инкапсулируются) в другие молекулярные структуры и удерживаются в них.
- Комплексы включения содержат в себе гидрофобные межмолекулярные взаимодействия сходные с теми, что содержатся во многих биологических системах (фермент/субстрат; антиген/антитело).
- Необходимым условием для образования комплекса включения является то, что «гость» должен быть подходящего размера и формы для включения в полость «хозяина».

# Типы комплексов включения

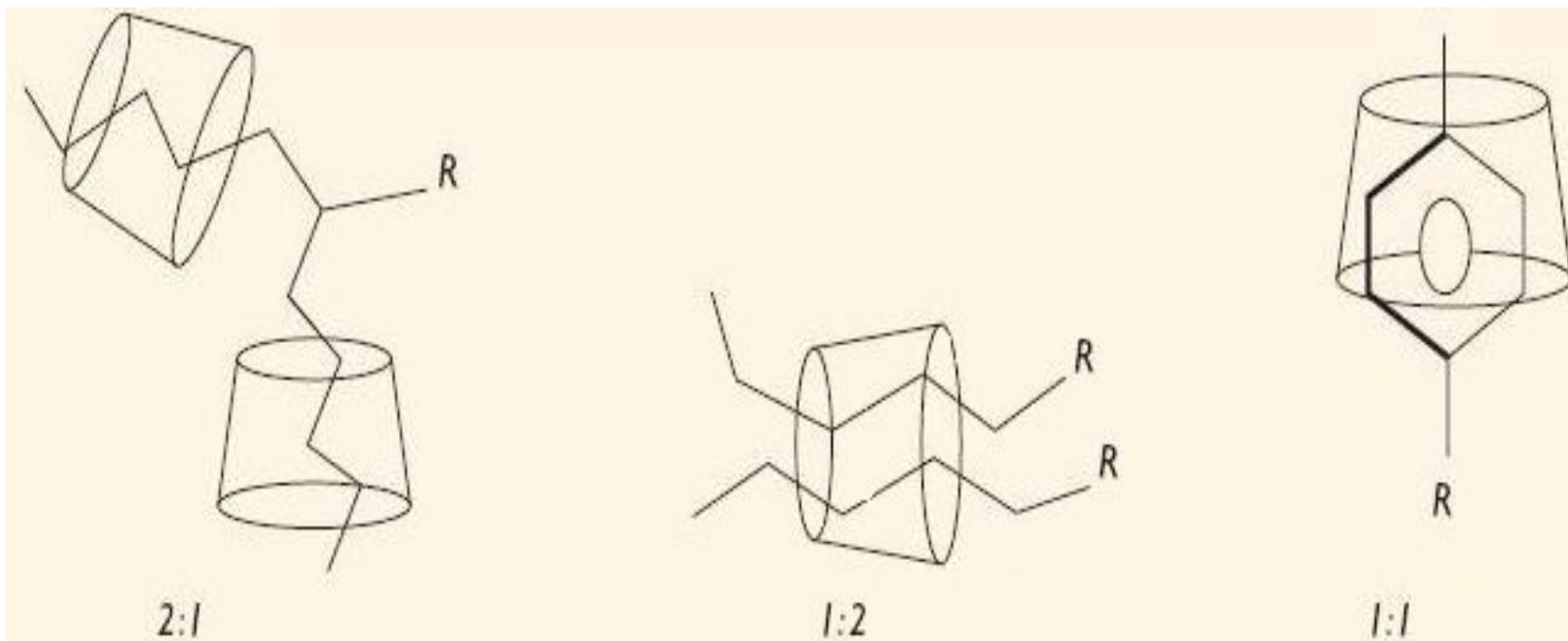
- *Полимолекулярный комплекс включения.*

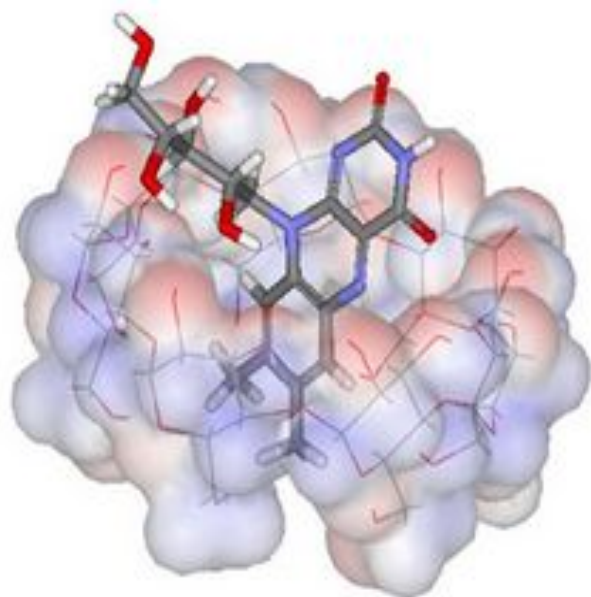
«Хозяин» содержит в своей структуре решетку из «ограничивающих» молекул, формирующих канал или полость, включающую молекулу «гостя».

- *Макромолекулярный комплекс.*

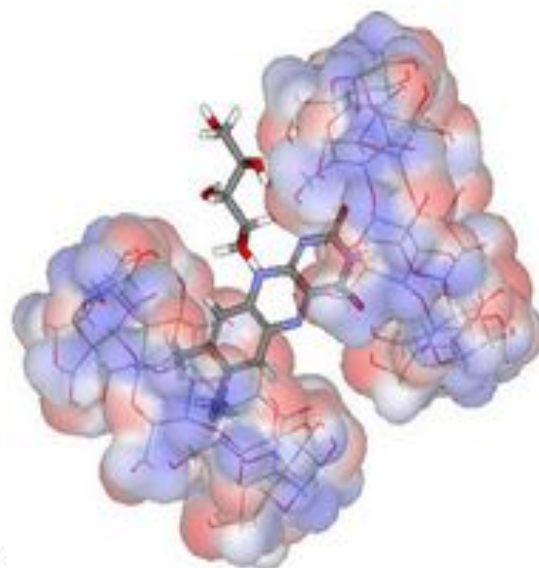
«Хозяин» содержит в своей структуре трехмерную кристаллическую решетку, способную удерживать молекулу «гостя».

- *Мономолекулярный комплекс или молекулярная инкапсуляция.*





а)

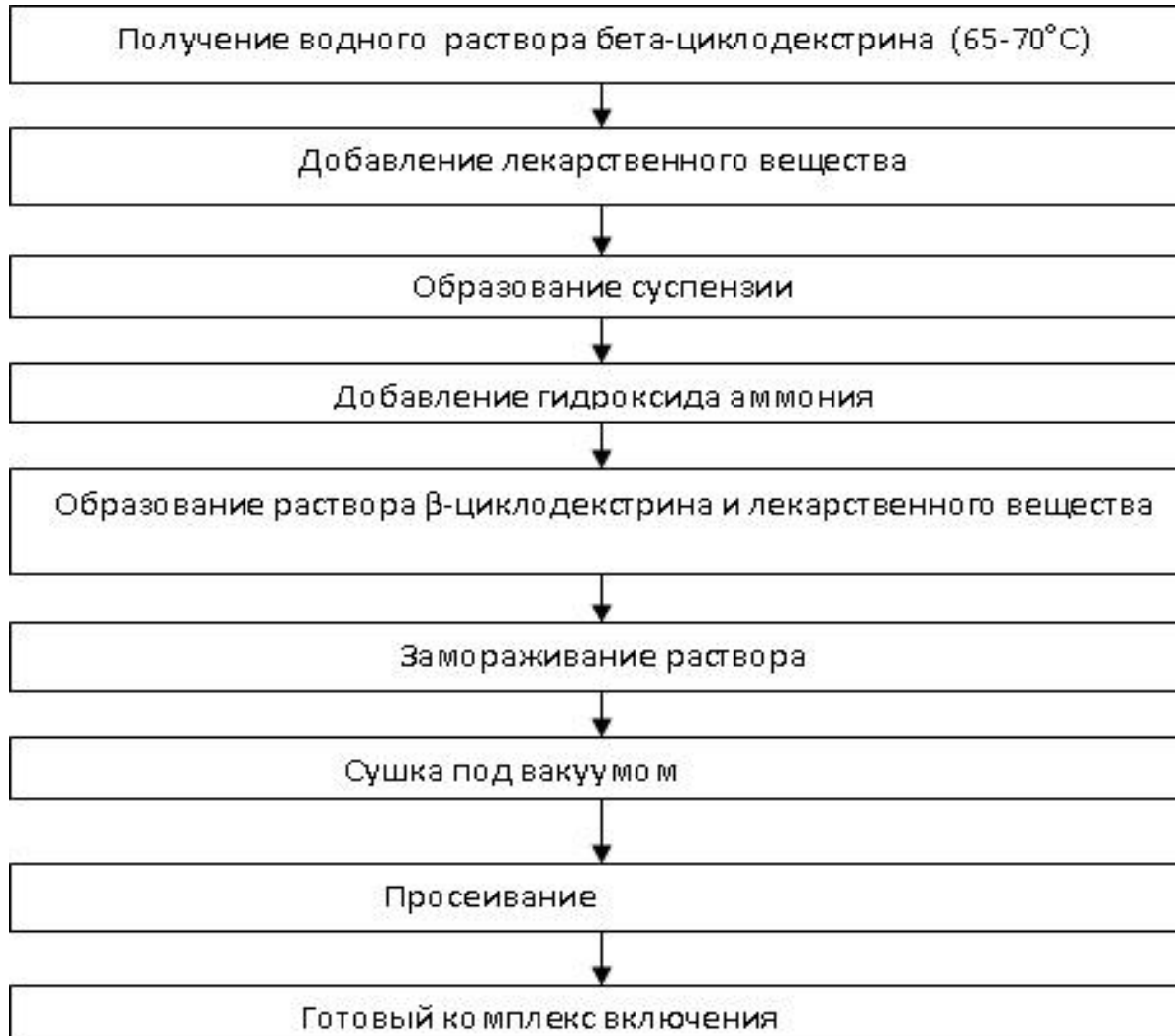


б)

Возможные молекулярные модели комплекса рибофлавина с  $\beta$ -ЦД:

а) рибофлавин:  $\beta$ -ЦД, 1:1; б) рибофлавин:  $\beta$ -ЦД, 1:2.

# Схема получения комплексов включения





# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ

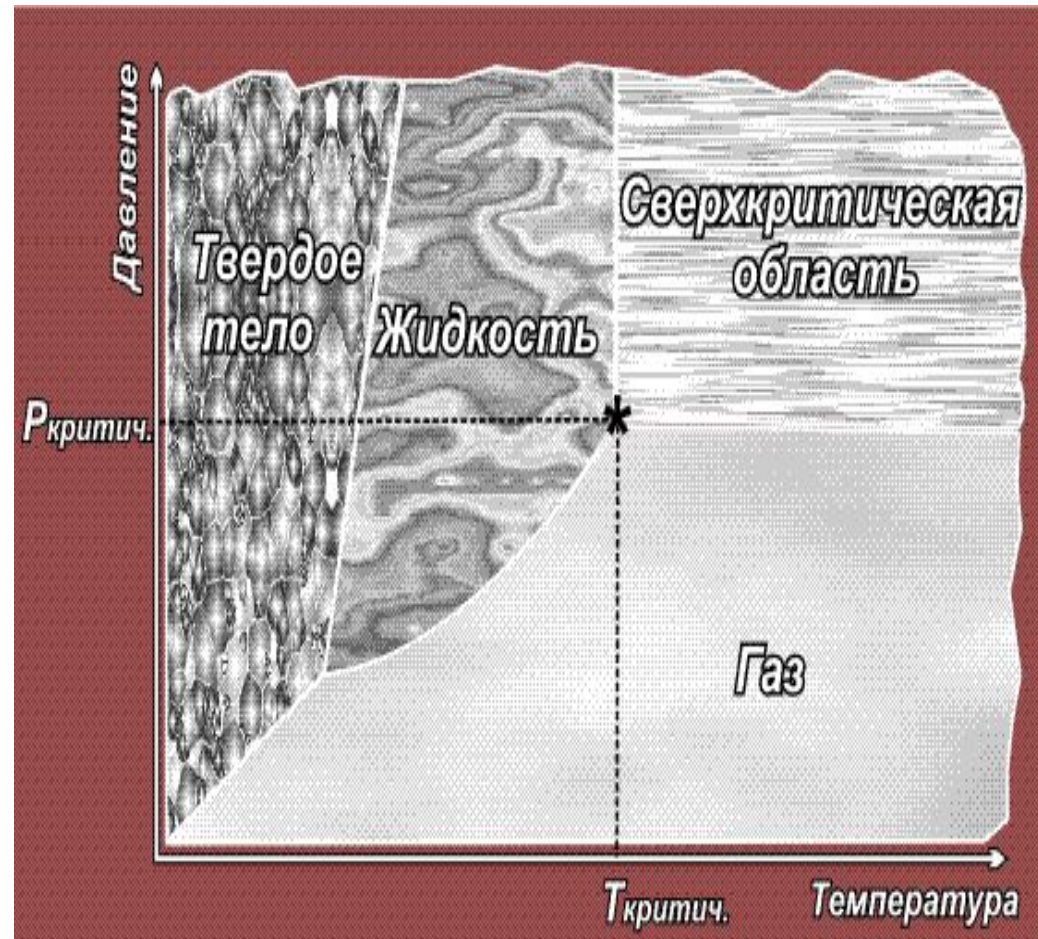
Жидкость называется сверхкритической, когда она сжимается выше своего критического давления ( $P_c$ ) и нагревается выше своей критической температуры ( $T_c$ ). В промышленном применении, эта технология способна заменить обычную рекристаллизацию и процесс измельчения, в основном из-за качества и чистоты конечных частиц и экологической выгоды

Наночастицы лекарственных веществ, полученные SAS соосаждением  
Сокращение: SAS – суперкритическое осаждение

Лекарственные вещества	Растворитель	P (бар)	T (K)	Размер частиц (нм)	Референсные значения
Альбумин	Вода/этанол			50 - 500	39
Амоксициллин	N-Метилпирролидон	150	313	300 - 1200	40
Гентамицин/PLA	Хлористый метилен	85	308	200 - 1000	41
Гидрокортизон	Диметилсульфоксид	100	308	600	29
Ибупрофен	Диметилсульфоксид	100	308	500 - 1000	29
Налтрексон/1-PLA	Хлористый метилен	85	308	200 - 1000	41
Никотиновая кислота	Этанол			400 – 750	42
RhDNase	Этанол			50 – 500	39
Сальбутамол	Метанол/ацетон	100	333	500	42

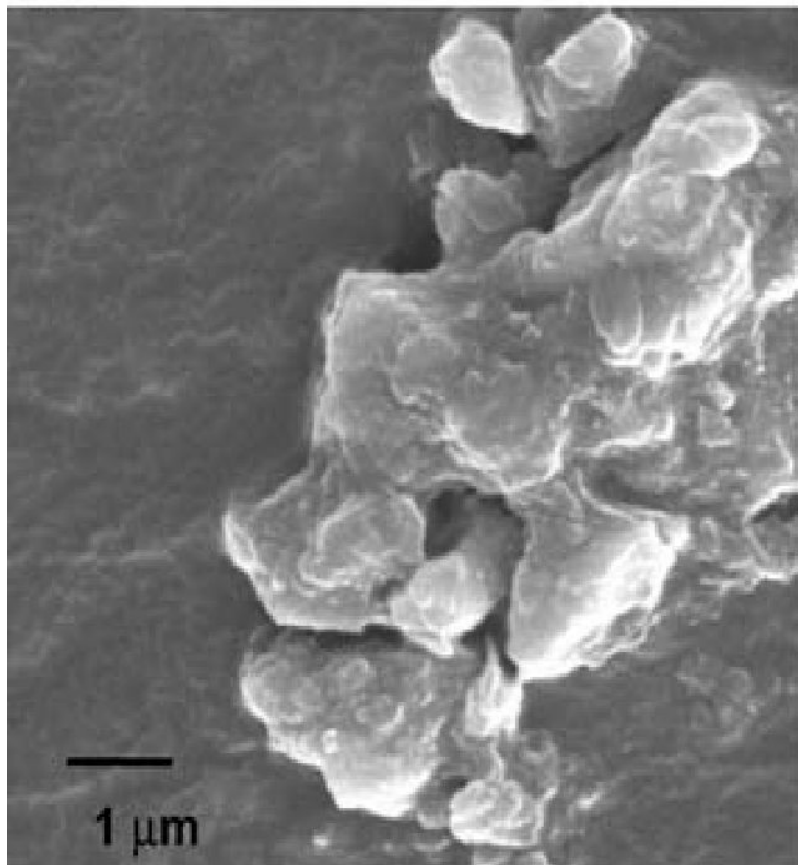
# Основные этапы

- 1) ЛВ растворяется в  $\text{CO}_2$  в камере высокого давления.
- 2) Раствор пропускается через сопло (форсунку) для быстрого снижения давления.
- 3) При высоком давлении, лекарственное вещество растворяется в  $\text{CO}_2$ , а если снизить давление до комнатного значения, лекарственное вещество выпадает в осадок в виде мелких частиц.
- 4) Быстрый сброс давления (разгерметизация) приводит к очень быстрой скорости оседания, тем самым обеспечивая получение маленьких частиц лекарственного вещества.
- 5) Осажденные частицы лекарственного вещества собираются в рукавном фильтре при комнатном давлении.

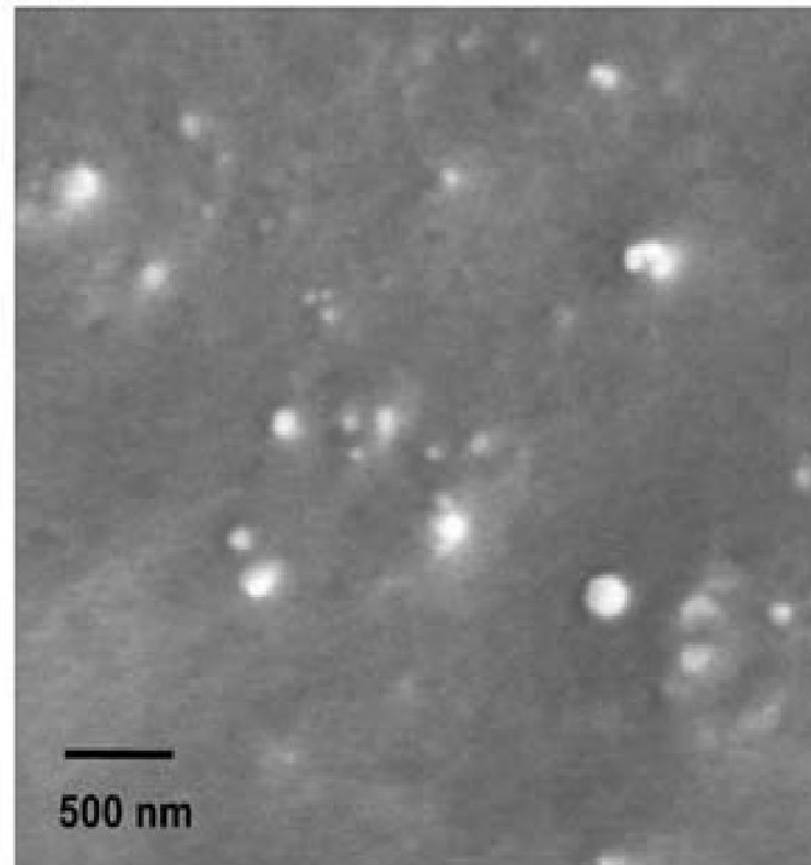


**Частицы аминокислоты, полученные (А) RESS и (В) RESS–SC. Сокращения: RESS, быстрое расширение суперкритического раствора; RESS–SC, быстрое расширение суперкритического раствора твердого соразтворителя**

**(А)**



**(В)**



# Ограничения использования

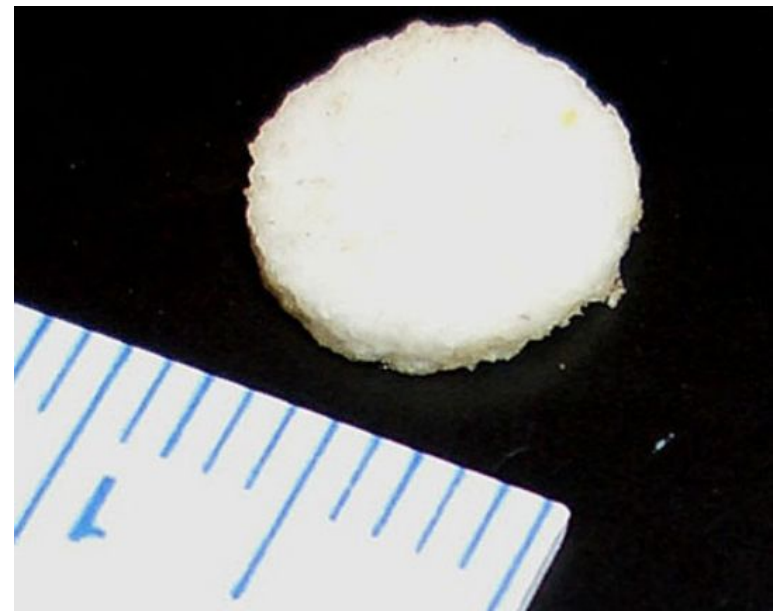
- Подходит не всем лекарственным веществам.
- Низкие значения растворимости большинства лекарственных веществ в сверхкритическом углекислом газе (например, растворимость гризеофульвина всего 18 частей на миллион (мкл/л). Следовательно, для получения 18 моль гризеофульвина, необходимо использовать один миллион моль  $\text{CO}_2$  (например, 1 г частиц гризеофульвина с приблизительно 7 кг  $\text{CO}_2$ ))
- Затруднения на стадии сбора готового продукта (порошок ЛВ диспергирован в большом объеме углекислого газа, что требует эффективной фильтрации)

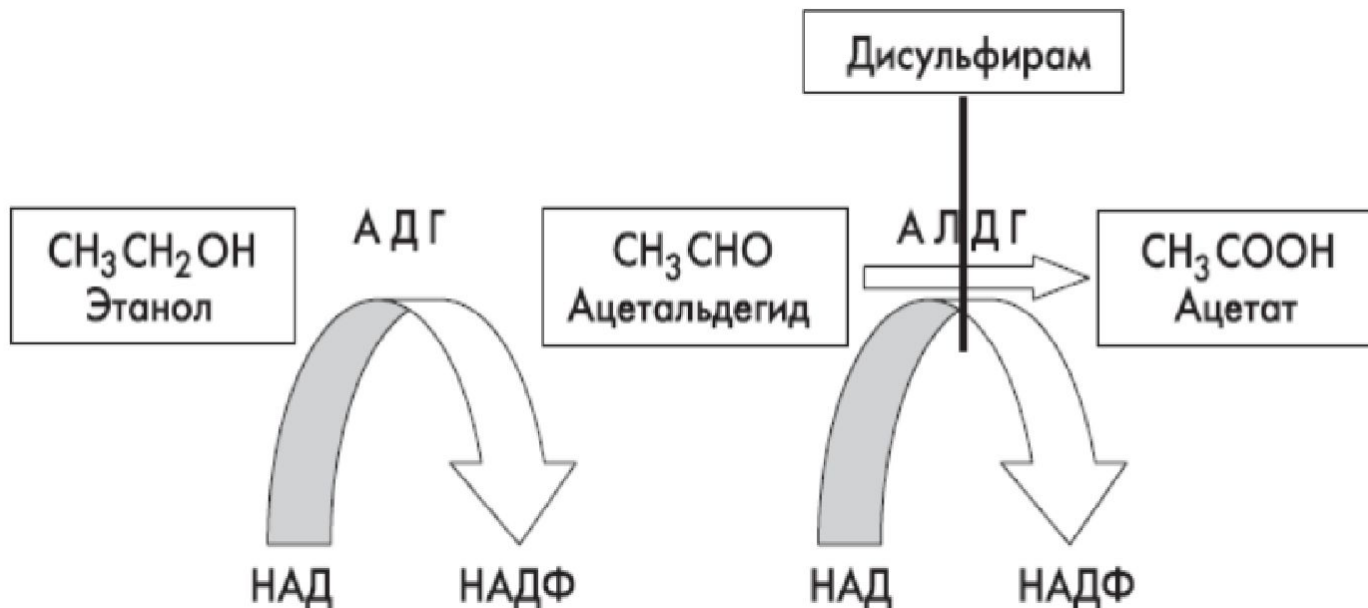
- Система сверхкритической CO<sub>2</sub> экстракции SFT-NPX-10



# Таблетки имплантируемые (таблетки депо, имплантат)

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





To be sold on the Prescription of a  
Registered Medical Practitioner

1300 mg  
Disulfiram forte



**ESPERAL** implant  
without prescription

At connection with alcohol  
becomes a poison.  
Only for narcology.  
sterilization by radiology  
Made in USA

**БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ!**

