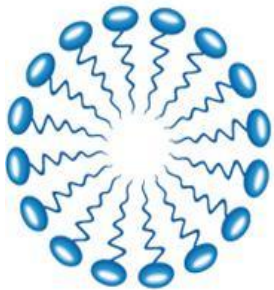
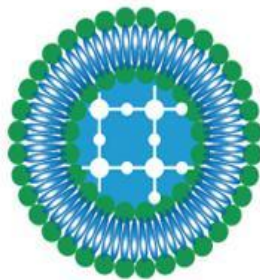


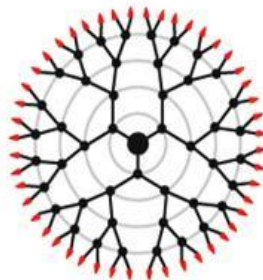
Системы доставки лекарственных веществ



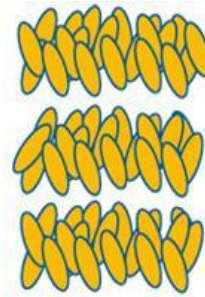
мицеллы



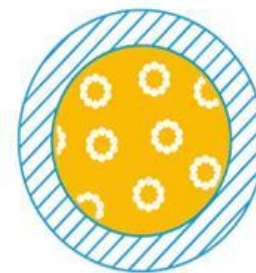
везикулы



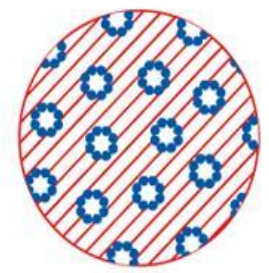
дендримеры



жидкие
кристаллы

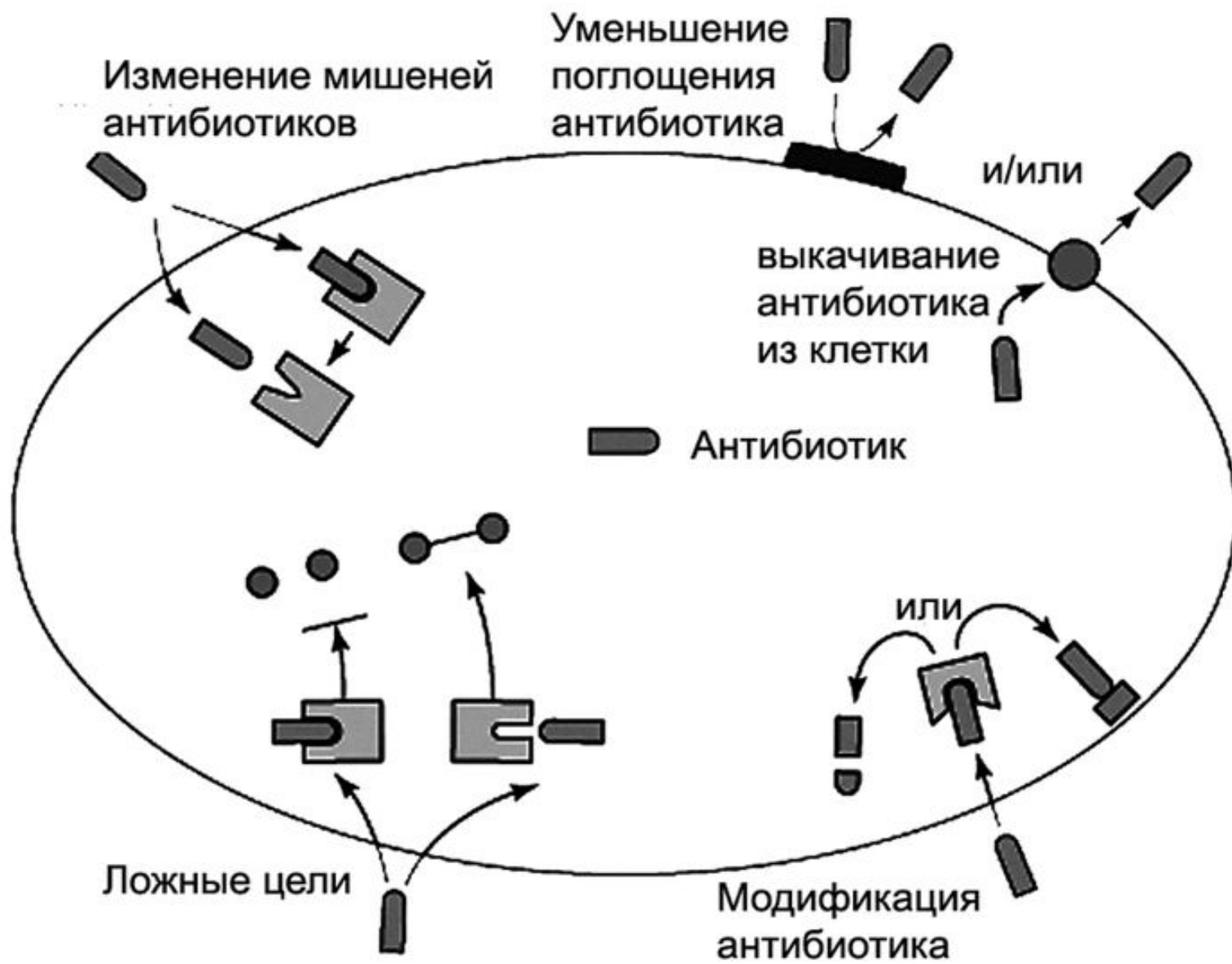


нанокапсулы



наносферы

Доставка лекарственных средств иначе **адресная доставка лекарственных веществ; направленный транспорт лекарственных веществ** ([англ. *drug delivery*](#)) — направленный транспорт лекарственного вещества в заданную область организма, органа или клетки.



Лека́рственное сре́дство — вещество или смесь веществ синтетического или природного происхождения в виде лекарственной формы, применяемое для профилактики, диагностики и лечения заболеваний.



Лека́рственная фо́рма — придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект

Классификация:

А) По консистенции:

1. Твердые
2. Мягкие
3. Жидкие
4. Газообразные

Б) По способу применения

1. Для местного (локального) действия
2. Для общего (системного, резорбтивного) действия

Твердые лекарственные формы

Таблетки



Гранулы



Капсулы



Пилюли



Микрокапсулы



Порошки



Брикеты



Карандаш лекарственный



Мягкие лекарственные формы

Мази



Суппозитории



Гели



Паста



Крем



Пластырь



Жидкие лекарственные формы

Растворы



Капли



Суспензии



Настой



Эмульсии



Сироп



Газообразные лекарственные формы

Аэрозоли



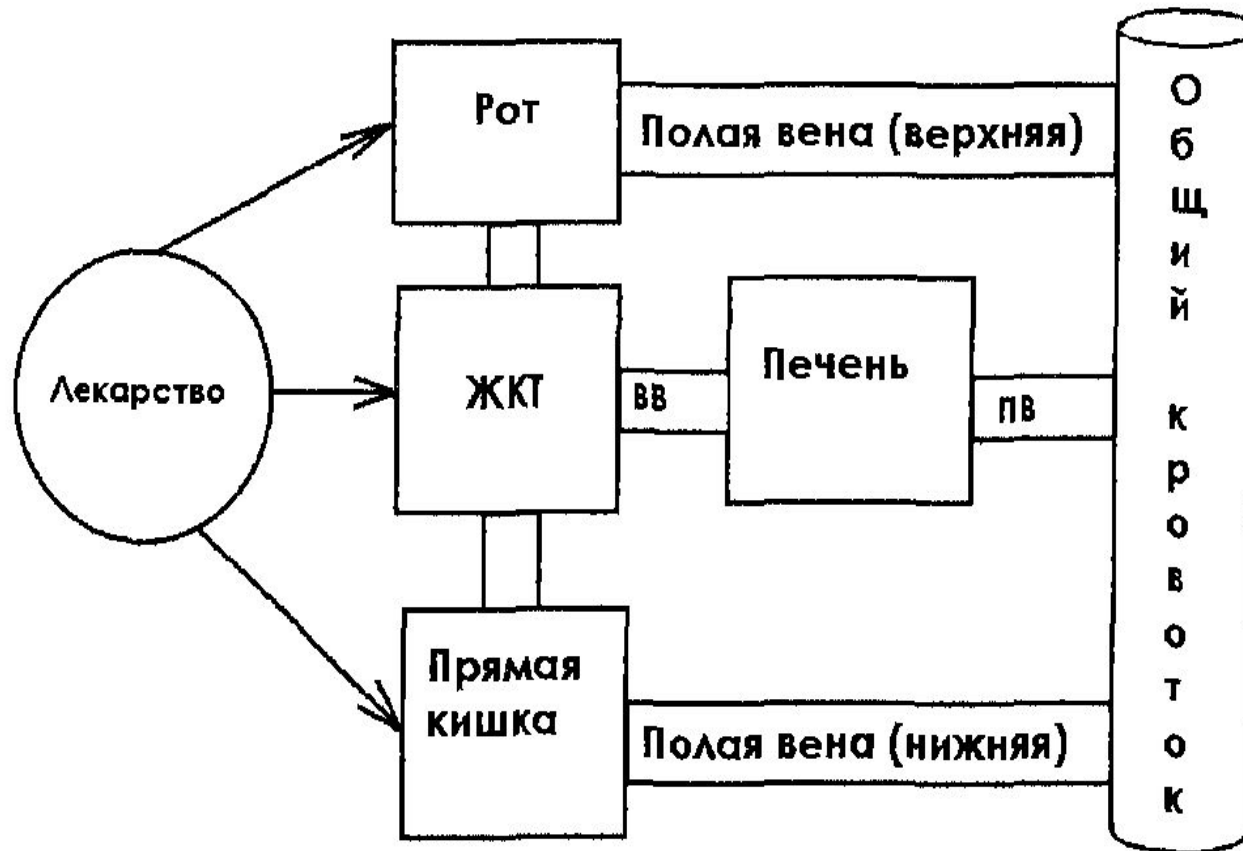
Спреи



Основные пути введения лекарственных средств



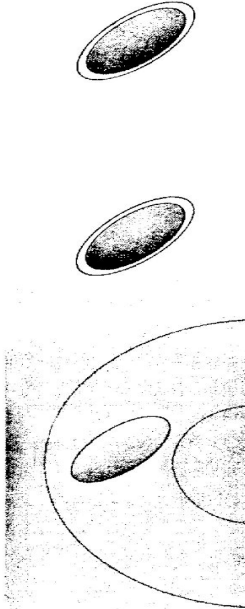
Схема 1.2. Основные пути введения лекарственных средств



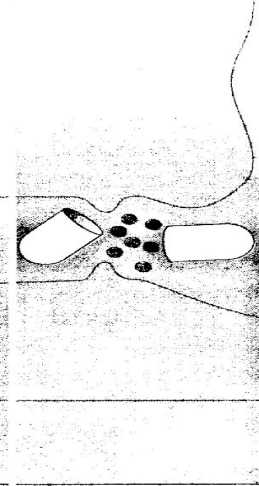
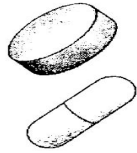
Энтеральные пути введения
*ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ВВ –
воротная вена, ПВ – печеночная вена*

А. Лекарственные формы для перорального приема: высвобождение и всасывание

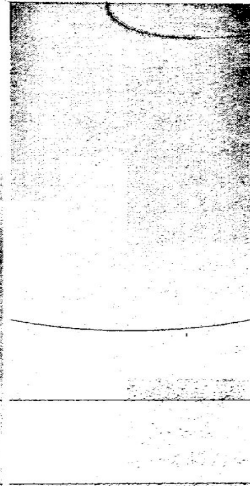
Резистентная к желудочному соку, покрытая оболочкой таблетка



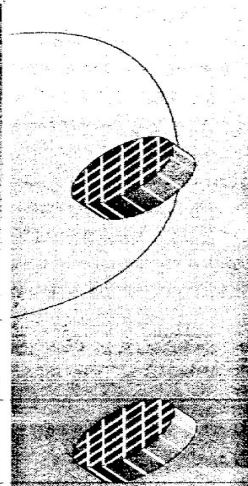
Таблетка
Капсула



Капли
Сок
Шипучий напиток

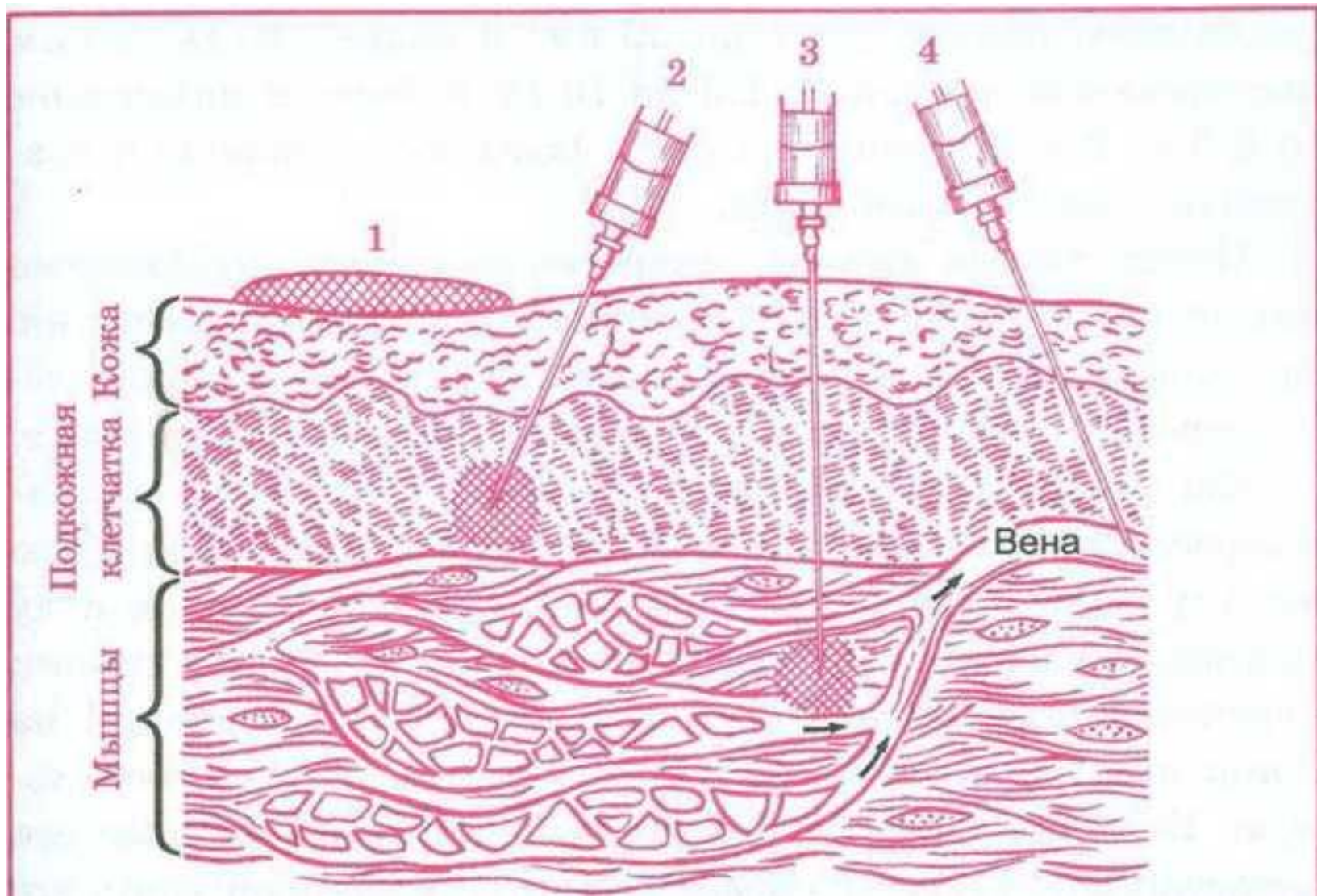


Матрикс-
таблетка



Таблетка, покрытая оболочкой, с замедленным высвобождением препарата

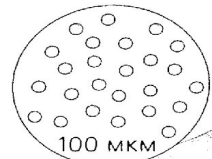
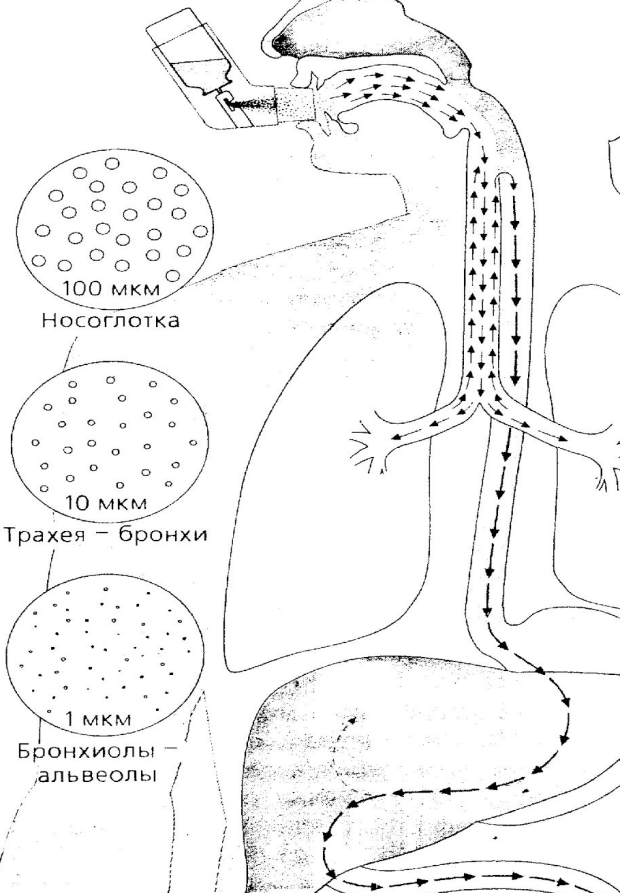




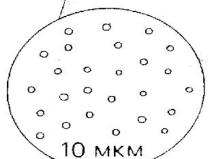
Парентеральные пути введения: *1 – накожный, 2 – подкожный, 3 – внутримышечный, 4 – внутривенный*

А. Ингаляция

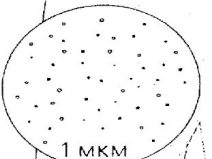
Глубина проникновения раствора лекарства, введенного путем ингаляции



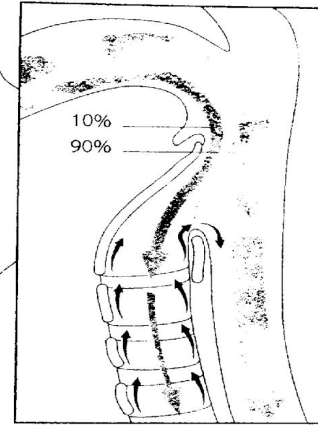
Носоглотка



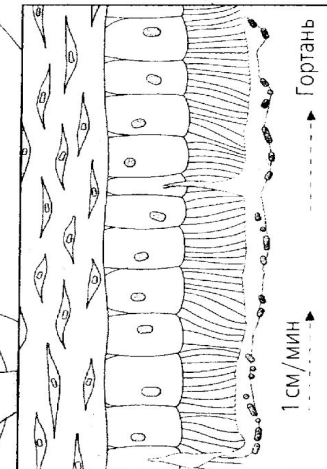
Трахея - бронхи



Бронхиолы - альвеолы



Возвращенное мерцательным эпителием из бронхов лекарство проглатывается

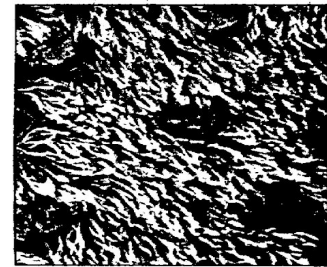


Мукоцилиарный транспорт

По возможности полное пресистемное выведение

По возможности отсутствие всасывания в ЖКТ

Незначительное системное действие

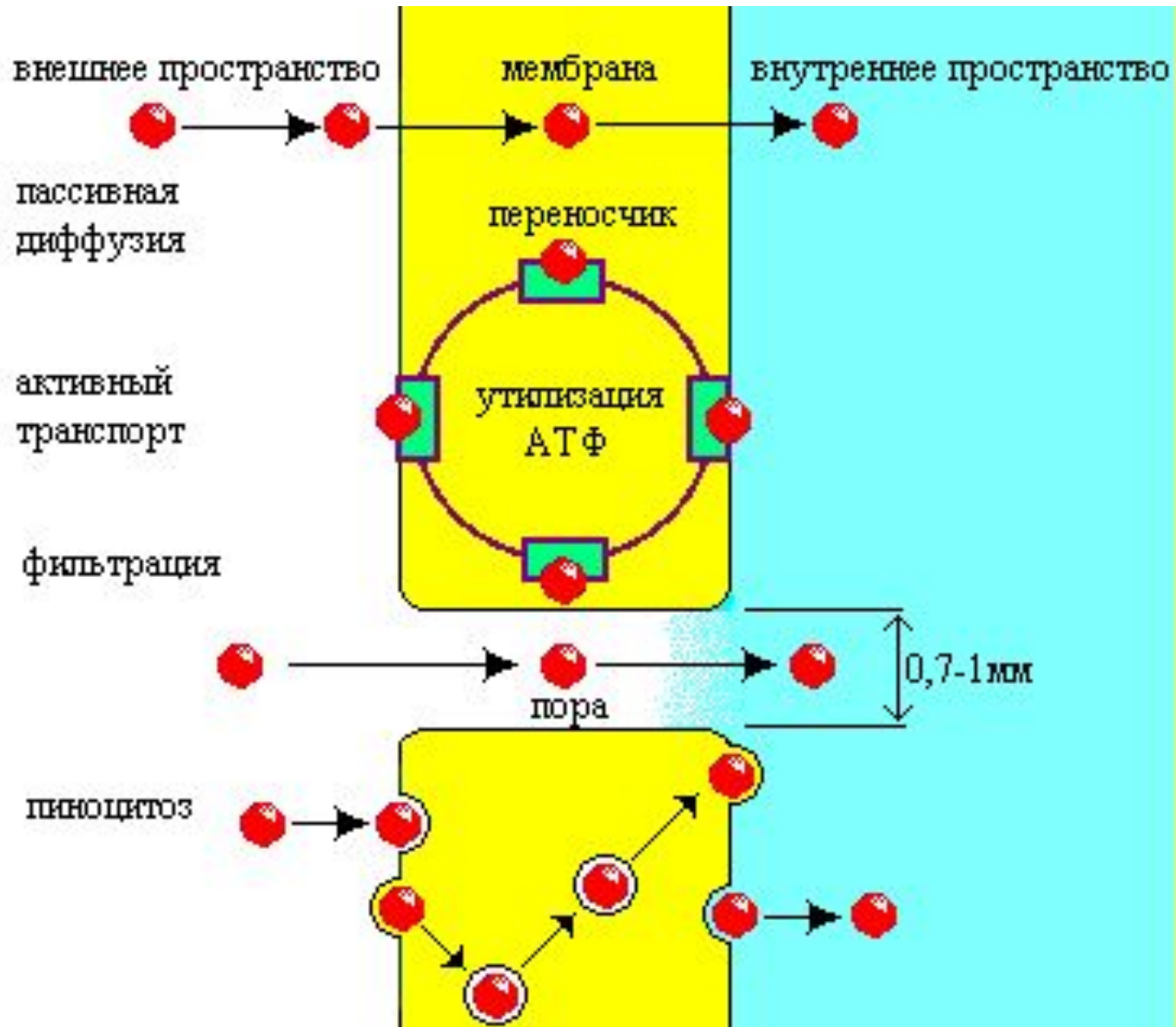


Мерцательный эпителий (электронная микроскопия)

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- МЕСТНОЕ
- РЕФЛЕКТОРНОЕ
- РЕЗОРБТИВНОЕ
 - ЦЕНТРАЛЬНОЕ
 - ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ
- ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ
- ОБЩЕКЛЕТОЧНОЕ
- ПРЯМОЕ
- КОСВЕННОЕ
- ОБРАТИМОЕ
- НЕОБРАТИМОЕ
- ГЛАВНОЕ
- ПОБОЧНОЕ
- ТОКСИЧЕСКОЕ

Основные механизмы всасывания



Пути выведения	Механизмы выведения	Лекарственные средства
С мочой	Клубочковая фильтрация, активная канальцевая секреция	Большинство лекарственных средств в свободной форме
С жёлчью	Активный транспорт, пассивная диффузия, пиноцитоз	Дигитоксин, пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, хинин, стрихнин, четвертичные аммониевые соединения
Через кишечник	Пассивная диффузия, жёлчная секреция без рециклирования	Доксициклин, ионизированные органические кислоты
Со слюной	Пассивная диффузия и активный транспорт	Пенициллины, сульфаниламиды, салицилаты, бензодиазепины, этанол
Через лёгкие	Пассивная диффузия	Средства для ингаляционного наркоза, иодиды, камфора, этанол, эфирные масла
С потом	Пассивная диффузия	Некоторые сульфаниламиды
С молоком	Пассивная диффузия и активный транспорт	Непрямые антикоагулянты, антибиотики, тиамазол (мерказолил*), соли лития, карбамазепин

СИСТЕМЫ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



Терминология

- Системы доставки лекарственных средств (СДЛС) – это пролонгированные лекарственные формы, в которых лекарственное вещество (ЛВ) растворено или диспергировано в массе носителя, защищено оболочкой или интегрировано в виде прибора.
- В качестве носителя и оболочки чаще всего применяют полимеры. Бывают исключения, например, гидроксилалатит.
- Под лекарственной формой пролонгированного действия (синоним: дюрантного) подразумевают лекарственную форму, обладающую более продолжительным терапевтическим действием, чем другие лекарственные формы, содержащие те же ЛВ.
- СДЛС создают для ЛВ, требующих регулярного длительного применения, быстро разрушающихся в организме и имеющих узкий химиотерапевтический индекс.

Классификация СДЛС по размеру

- Макроскопические
- Микроскопические
- Наноскопические

Классификация СДЛС по биологическому действию

- Гипотензивные
- Антиангинальные
- Контрацептивные
- Противоопухолевые
 - и т.д.

Классификация СДЛС по месту применения

- Накожные
- Подкожные
- Внутриполостные
- Внутрисосудистые
- Внутрисуставные
 - Глазные
 - и т.д.

Классификация 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)
- Пластырные (трансдермальные терапевтические системы)
- Инъекционные (липосомы. наночастицы).

Классификация СДЛС по доставке ЛВ

- С контролируемым высвобождением ЛВ;
- С направленной доставкой ЛВ к органу, ткани, клеткам.

Классификация СДЛС по материалу

- Биodeградируемые
 - Извлекаемые.

Классификация СДЛС по конструкции

- Матричные
- Резервуарные (мембранные).

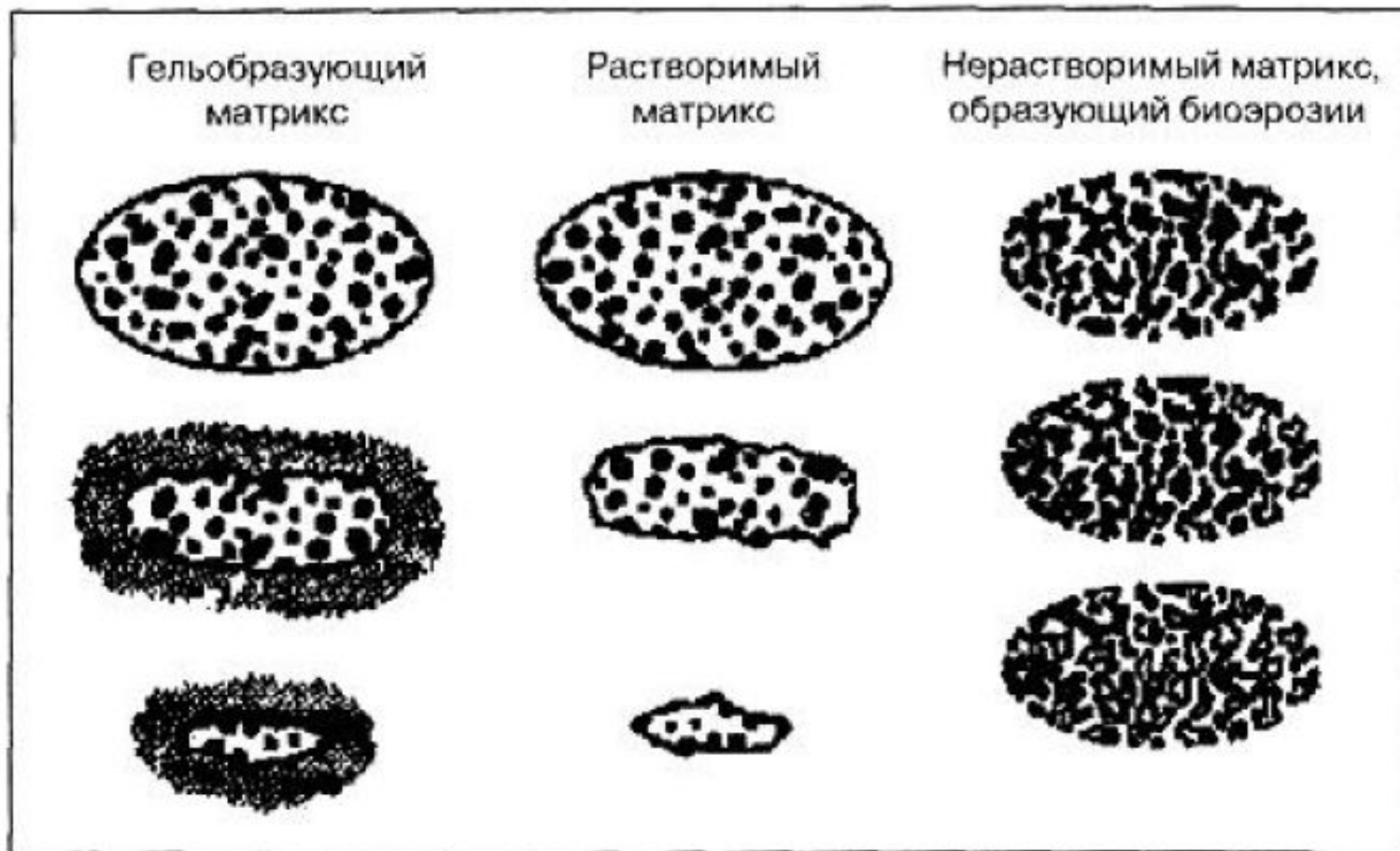


Схема высвобождения лекарственного вещества из различных матриксных систем

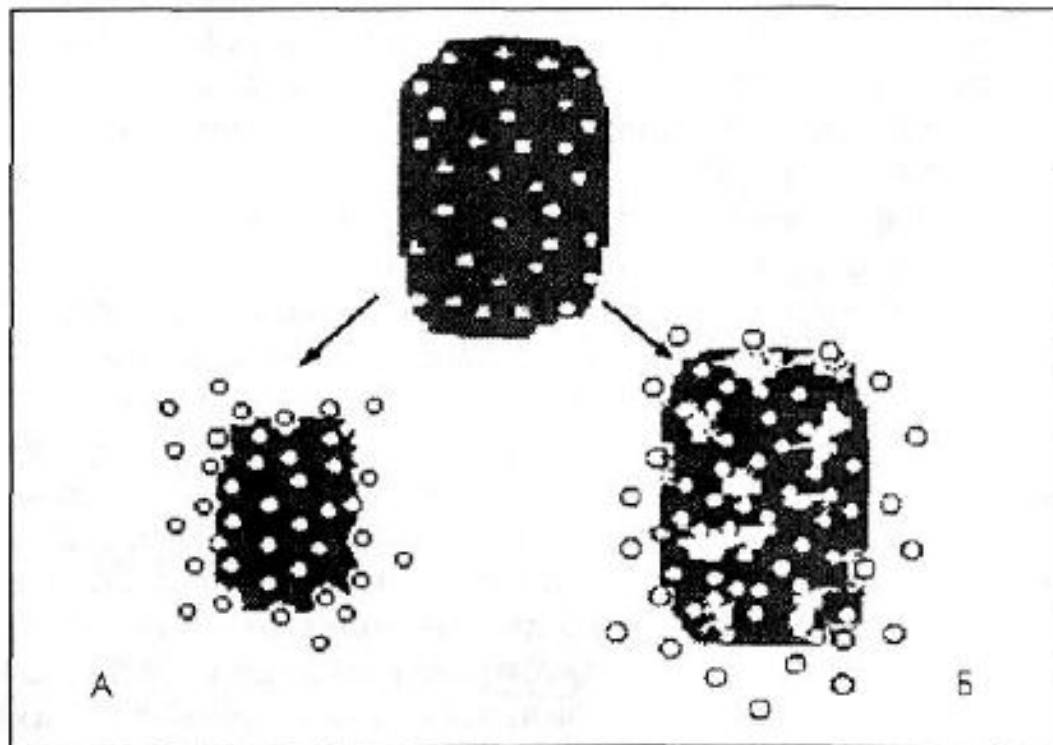


Рисунок 2. Схема высвобождения лекарственного вещества из нерастворимых матричных систем в результате биodeградации (А) всего матрикса, (Б) поверхности матрикса (Враншон-Реррас L.)

Резервуарные (мембранные) СДЛС

- Механизм: ЛВ высвобождается благодаря диффузии.
- Конструкция:
 - резервуар с ЛВ в твердом, концентрированном или жидком виде;
 - Резервуар окружен полимерной мембраной;
 - внешняя пленка - имеет постоянные свойства (инертность, толщина, состав, пористость), что позволяет стабилизировать во времени выделение ЛВ в окружающую среду.
- Контроль времени действия: мембрана изготавливается из биodeградируемых или полупроницаемых полимеров.
- Полупроницаемые полимеры используют также для создания:
 - миниатюрных осмотических насосов;
 - инфузионных насосов.

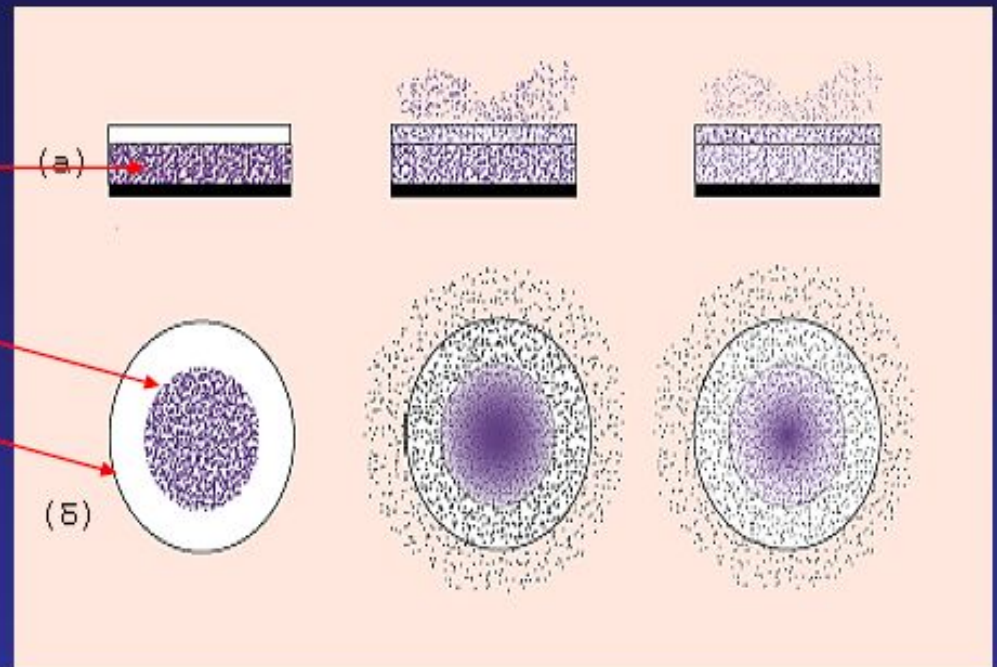


Схема высвобождения лекарств из резервуарных СДЛС:

- (а) – трансдермальная система;
- (б) – имплантируемая система.

А



ЛВ растворенное или диспергированное в матриксе

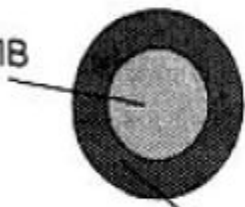
Скорость высвобождения



Время

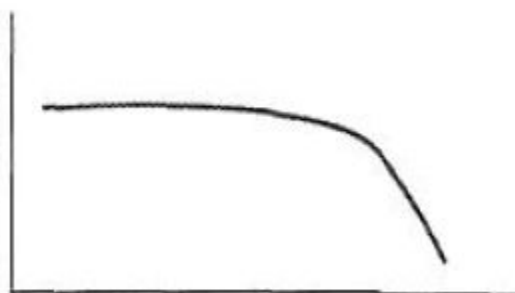
Б

Ядро с ЛВ



Полимерная оболочка, образующая резервуар

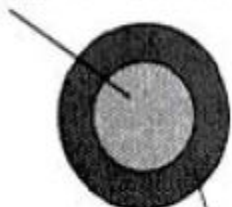
Скорость высвобождения



Время

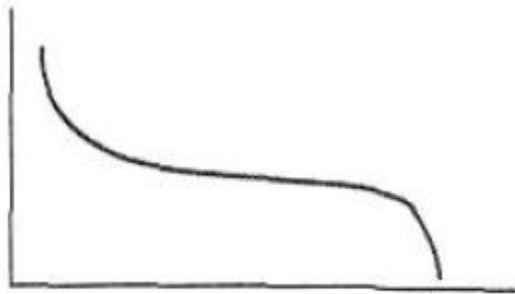
В

Ядро с ЛВ, растворенного или диспергированного в матриксе

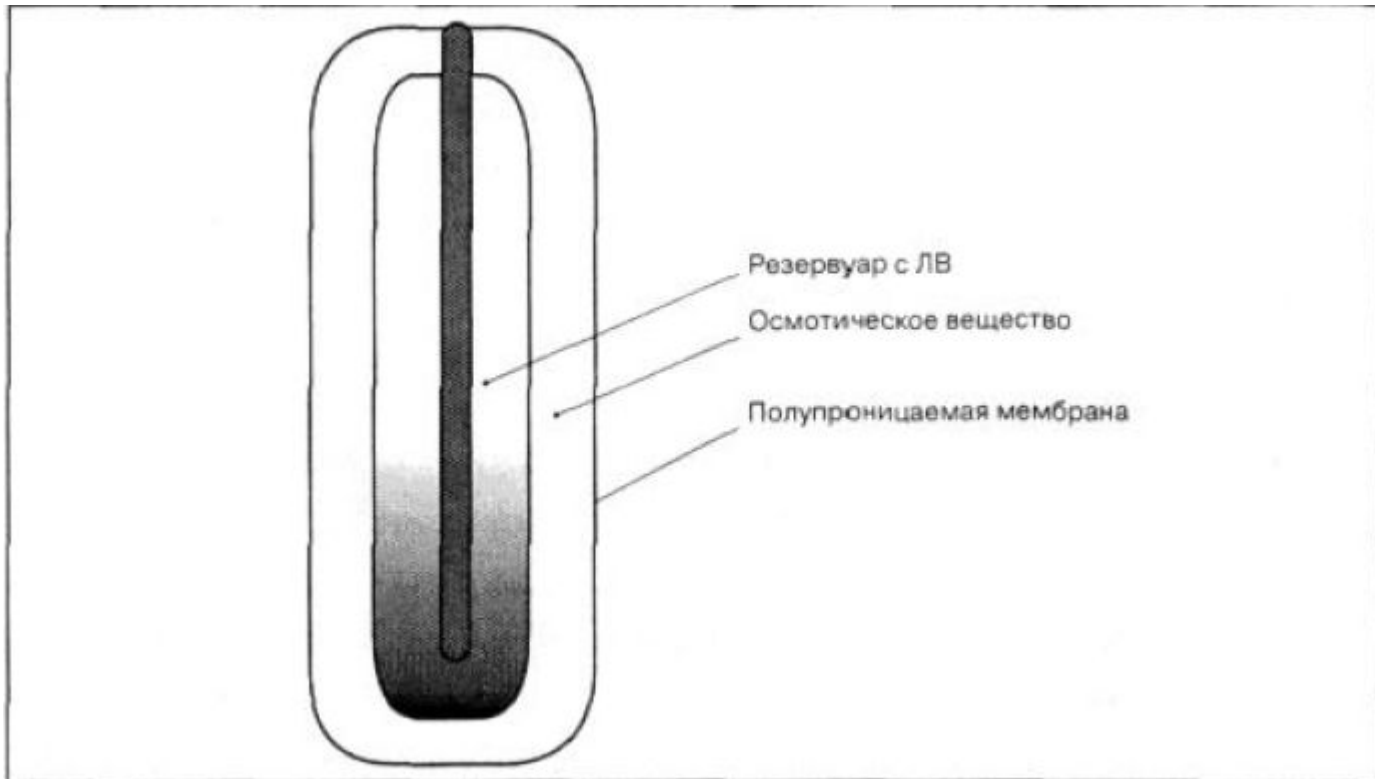


Полимерная оболочка, образующая резервуар

Скорость высвобождения



Время



Классификация СДЛС по кинетике выделения ЛВ

- Диффузионно-контролируемые;
- Активируемые растворителем;
- Химически-контролируемые;
 - Самопрограммируемые (“интеллигентные”).

Диффузионно-контролируемые СДЛС

ЛВ высвобождается благодаря диффузии через матрицу (в том числе набухающую) или мембрану.

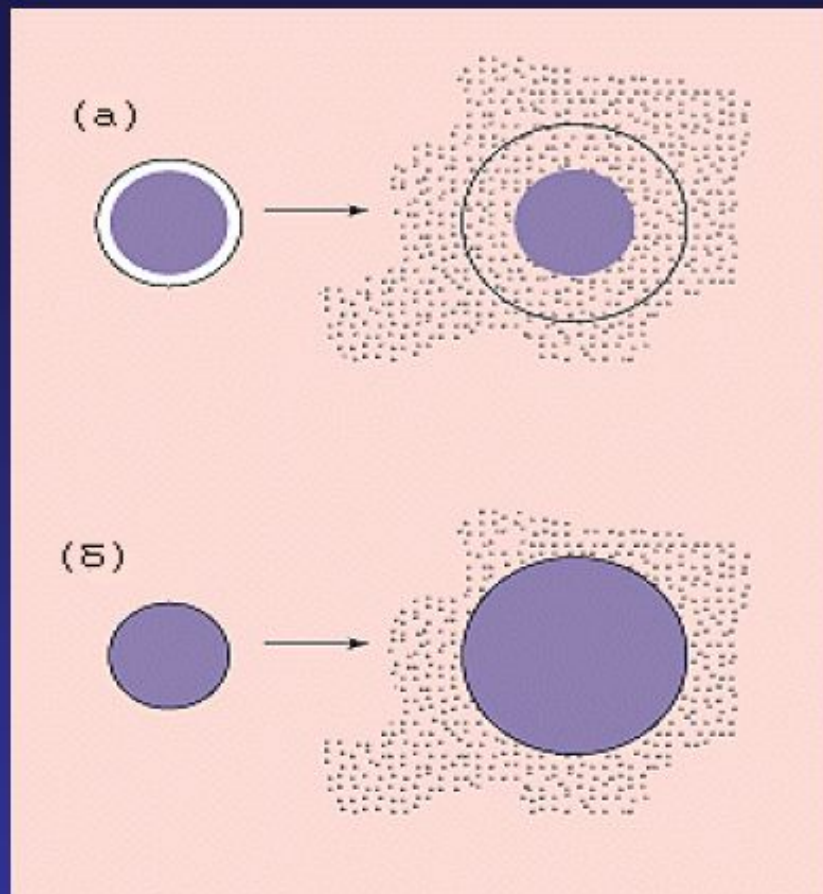
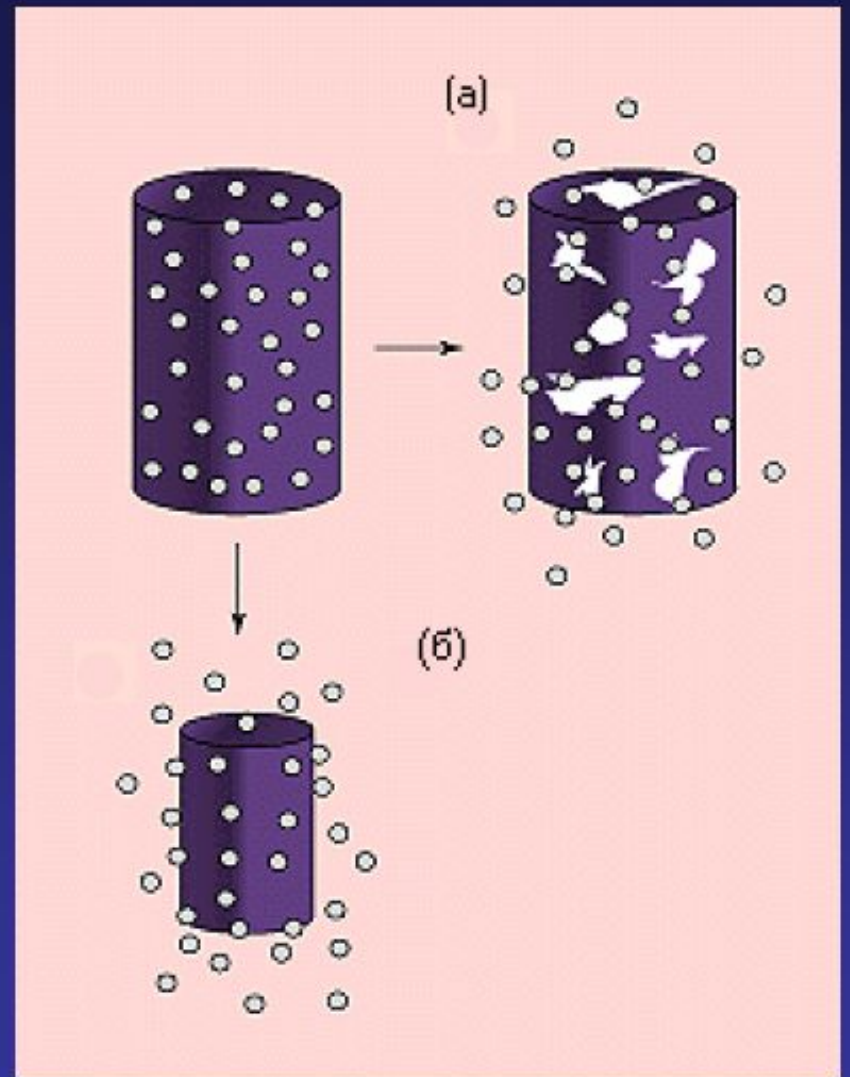


Схема высвобождения лекарств из матриц, контролирующей диффузию:

(а) – резервуарного типа;

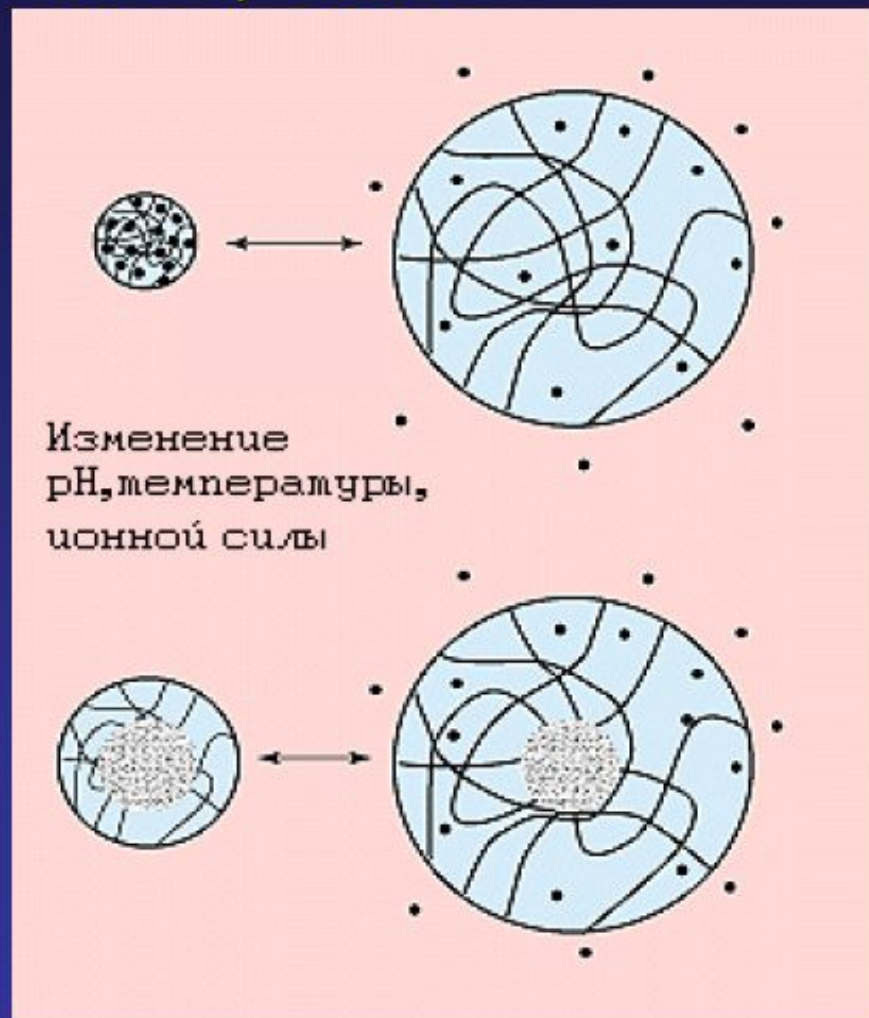
(б) – матричного разбухающего типа.

- **Активируемые растворителем СДЛС** (а) работают за счёт диффузии биологической жидкости в объем матрицы с последующим объемным растворением ЛВ. Матрица может быть изготовлена из набухающих сополимеров (виниловый спирт с этиленом). К активируемым растворителем СДЛС можно отнести и миниосмотические насосы (МОН).
- **В химически-контролируемых СДЛС** (б) выход ЛВ определяется скоростью деструкции полимера с поверхности, природой и размером системы.



Самопрограммируемые ("интеллигентные") СДЛС

- Это системы, способные воспринимать дополнительный сигнал и регулировать выход ЛВ в ответ на дополнительную информацию.
- Дополнительный сигнал модулирует скорость высвобождения ЛВ из системы и приводит в действие механизм высвобождения (замедления выделения) ЛВ из пассивного устройства.

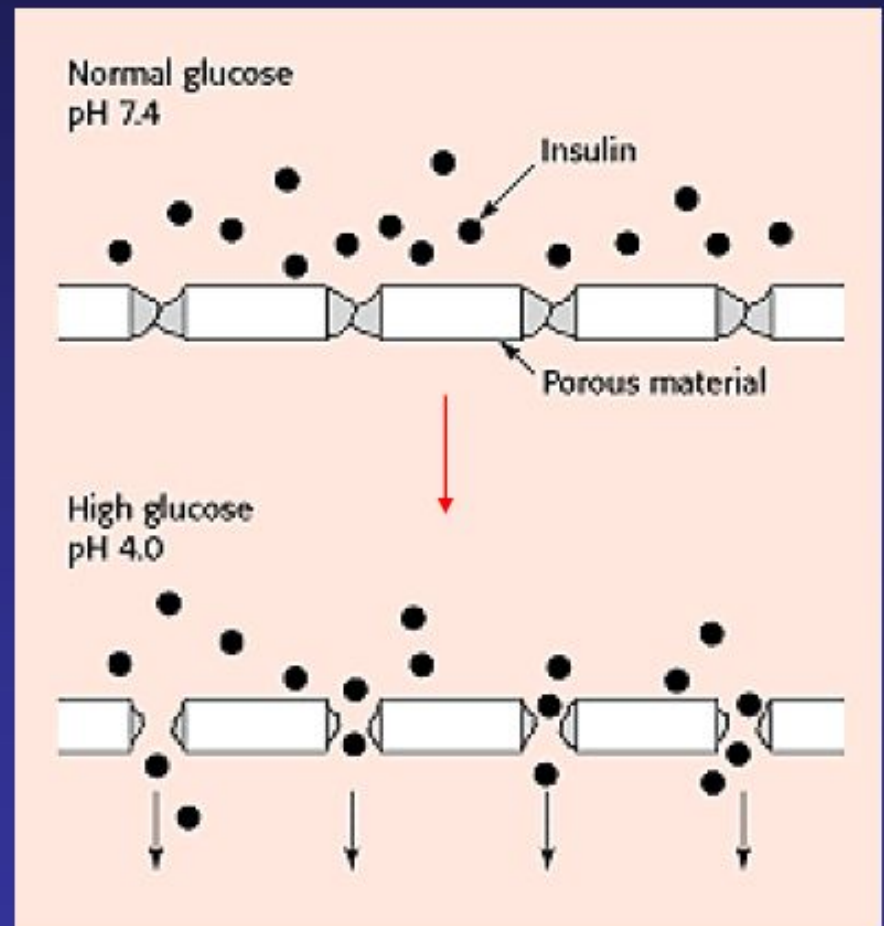


Механизм действия интеллигентных СДЛС

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-зопропилакриламид)	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

Пример работы интеллектуальной СДЛС

- Высвобождение инсулина в кровоток через поры матрицы вследствие снижения рН крови при повышении уровня глюкозы



Классификация СДЛС по принципу работы (продлонгирования)

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД продлонгирования

1. Охлаждение тканей в месте инъекции (время эффекта 8-12 ч.)
2. Повышение давления в кровеносных сосудах (8-12 ч)
3. Блокирование почечных канальцев (натриевая соль этамида, 48 ч)
4. Получение микрокристаллических суспензий в тканях (1-3 недели)

ФИЗИЧЕСКИЙ МЕТОД продлонгирования

1. Покрытие оболочками гранул, таблеток, частиц лекарственного вещества
2. Образование нерастворимых основ (каркасов)
3. Микрокапсулирование (уреаза)

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД пролонгирования

1. Таблетки

с полимерным покрытием (например, меркензим, вобэ-мугос, время действия 8-12 ч)

на гидрофильной основе (буккальные, плавающие - хитозан)

многослойные (напроксен)

на труднорастворимой основе, каркасные (дурулы, лонтаб, время эффекта 6-10 ч)

резинаты, ионекситены (анаприлин)

орос (изосорбид динитрат, индометацин)

2. Гранулы с полимерным покрытием (время действия 8-12 ч)

в таблетках-ретард (нитронг, сустак)

в твёрдых желатиновых капсулах (ретард, спансулы, пеллеты)

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД (продолжение)

3. Капсулы

дозатор

пластмассовые

металлические

электронные (автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта)

магнитоуправляемые

миниосмотические системы

капсула в капсуле

4. Транспортные терапевтические системы, имплантируемые в ткани и полости тела

таблетки (эспераль, золадекс)

глазная терапевтическая система (окусерт)

глазные лекарственные плёнки (пилокарпин, сульфацил натрия)

маточная терапевтическая система (прогестезерт)

силиконовая капсула (норплант)

ректальная терапевтическая система (осмет)

ХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД пролонгирования

1. Ковалентное связывание с полимерным носителем (стрептодеказа)
2. Создание труднорастворимых солей
3. Адсорбция на ионообменных смолах (ЛВ основного характера с КУ-2)
4. Пролекарство: циклофосфан + фосфатаза \rightarrow бис(β -хлорэтил) амин
5. Твёрдые дисперсные системы