



# Современные лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств

Выполнила:  
Салюкова О.  
А.  
Проверила:  
Питикина И.  
И.

Великие Луки  
2023

# Актуальность

- Современная терапия предполагает применение широкого арсенала традиционных лекарственных средств в виде капсул, таблеток, пластырей, инъекций и других лекарственных форм.
  - При введении таких уже традиционных лекарственных препаратов не удается избежать колебаний концентрации действующего вещества в биологических жидкостях. При этом возможны:
    - передозировка или, напротив, недостаточная эффективность лекарства;
    - избыточное расходование лекарственного вещества при производстве и применении;
    - удорожание выпускаемой продукции.
- Доведение до клинической практики 1 нового препарата требует 10-15 лет разработок и до 1 млрд. \$ капиталовложений.



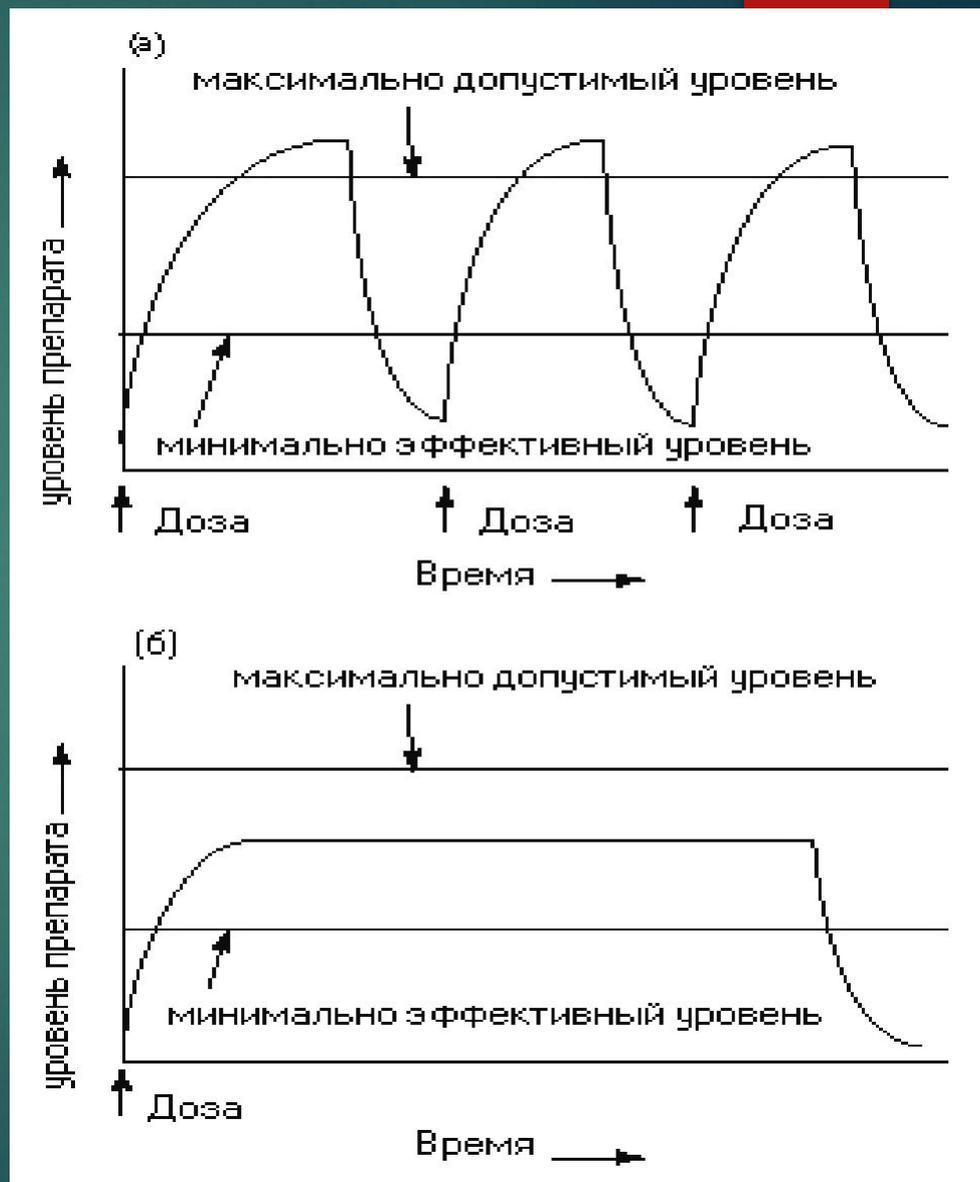
- Всё это заставляет искать и разрабатывать системы доставки и длительного выделения лекарственных препаратов и биологических молекул.
- Основа таких систем – современные классы искусственных материалов, совместимых с живым организмом.
- Цель создания:
  - улучшение фармакокинетики и фармакодинамики уже существующих лекарств;
  - предотвращение их токсичности, иммуногенности - повышение переносимости пациентом;
  - усиление терапевтической эффективности, удобство пользования;
  - нацеливание препарата на орган-мишень;
  - создание принципиально новых препаратов на основе нанобиотехнологий. Предполагается, что к 2015 г. почти половина лекарств будет создана с использованием ее принципов. Пример – доставка генов в ДНК клеток (генная терапия);
  - снижение себестоимости производства лекарств при росте их покупной цены (получение сверхприбыли).

# 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, гидроксилapatит.
- 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

# Общий принцип действия СДЛС

- Уровни лекарства в крови при приёме препаратов:
- (а) повторного;
- (б) пролонгированного действия



# Классификация СДЛС

Системы терапевтические

1. По принципу работы

2. По материалу

3. По месту применения

1. Физические

2.1. Биodeградируемые

2.2. Извлекаемые

3.1. Гастроинте-

2. Химические

3.2. Глазные

1.3. Биомиметические

Диффузионные

Модульные

Осмотические

3.3. Внутри-

Маточные

3.3. Накожные

(трансдермальные)

Гидростатические

Газообразующие

Мембранные

(резервуарные)

(с контролируемым высвобождением через полимерную мембрану)

Иммобилизованные

(с контролируемой диффузией)

Химически модифицированные

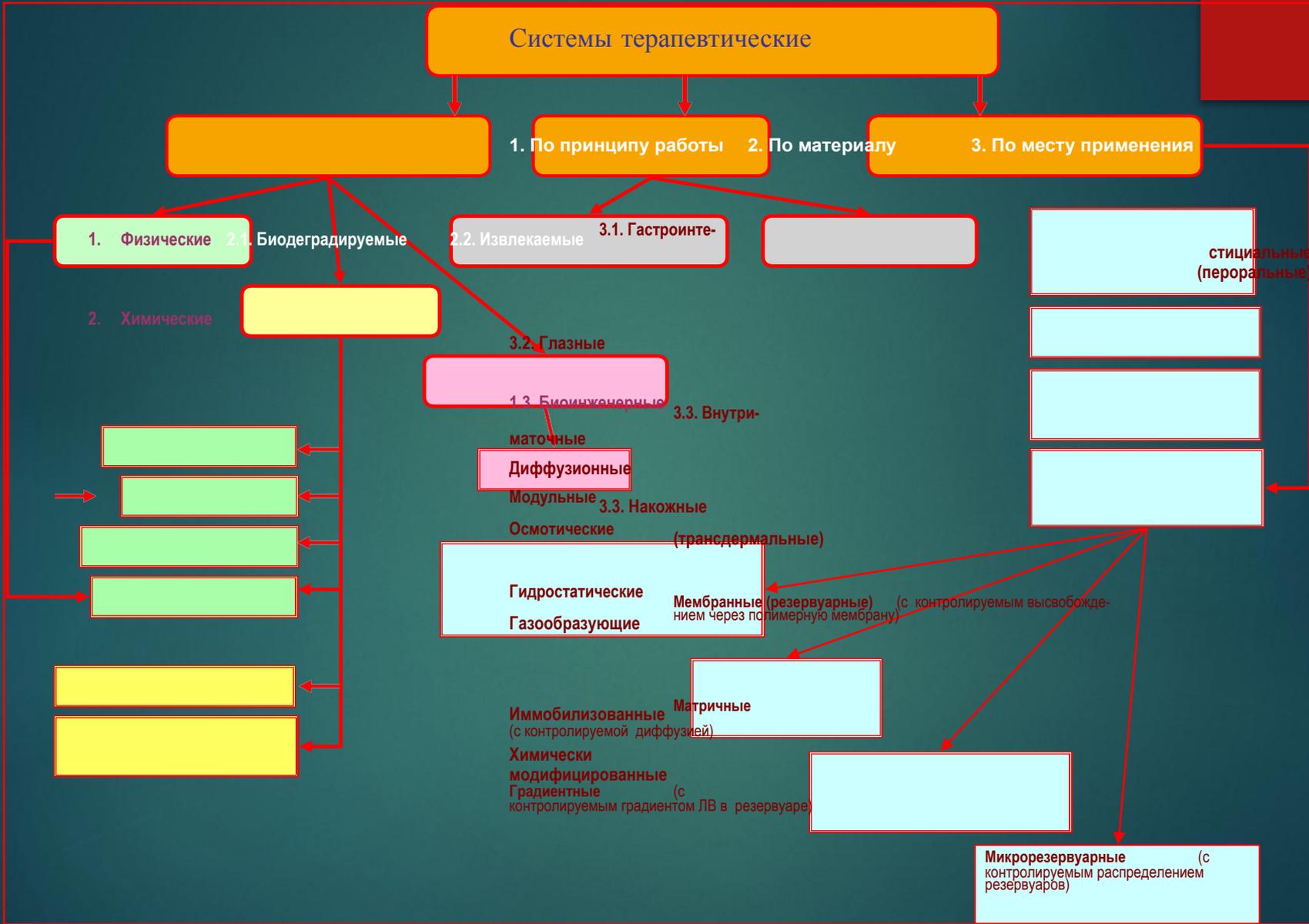
Градиентные

(с контролируемым градиентом ЛВ в резервуаре)

Матричные

Микрорезервуарные (с контролируемым распределением резервуаров)

стициальные (пероральные)



# 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 сустав, 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 принципу работы (пролонгирования)

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД пролонгирования

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 пролонгирования

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, сульфапиридазин)

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( $\beta$ -хлорэтил) амин

5. Твёрдые дисперсные системы

# Комментарии к таблице

- **Физиологический метод пролонгирования эффекта СДЛС** основан на использовании веществ, замедляющих всасывание, инактивацию и выделение ЛВ из организма.
- **Физический метод** основан на изоляции ЛВ от биологических жидкостей: оболочки, формирование нерастворимых матриц (каркасные таблетки), микрокапсулирование и т.д.
- **Технологический метод** - самый древний – в средние века пилюли покрывали золотом или серебром, добиваясь более продолжительного эффекта активного начала. Основан на изменении скоростей растворения и диффузии.
  - 1) изменить скорость растворения ЛВ возможно следующими путями: создавая трудно растворимые соединения, изменяя удельную поверхность, форму частиц ЛВ, структуру внешней поверхности, режим растворения и модифицируя кристаллическую решётку ЛВ.
  - 2) изменение скорости диффузии достигается модификацией пористости ЛВ, коэффициентов распределения и диффузии ЛВ, прочности слоя отрыва, изменением вязкости среды и концентрации ЛВ в лекарственной форме.
- **Химический метод** получения ЛВ длительного действия - основан на увеличении времени сохранения молекулы ЛВ в организме (см.табл.).

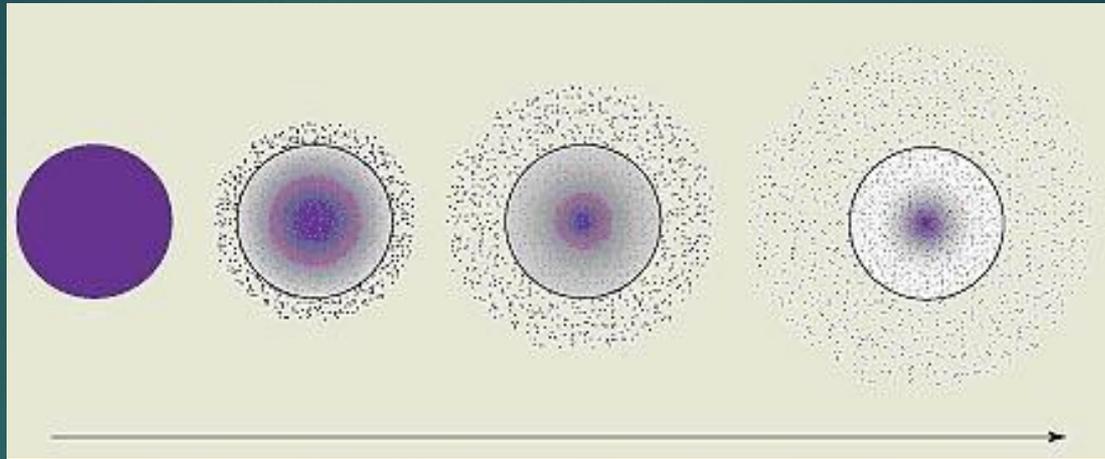
# Классификация СДЛС по материалу

- Биodeградируемые
- Извлекаемые.

# Классификация СДЛС по конструкции

- Матричные
- Резервуарные  
(мембранные).

# Матричные СДЛС



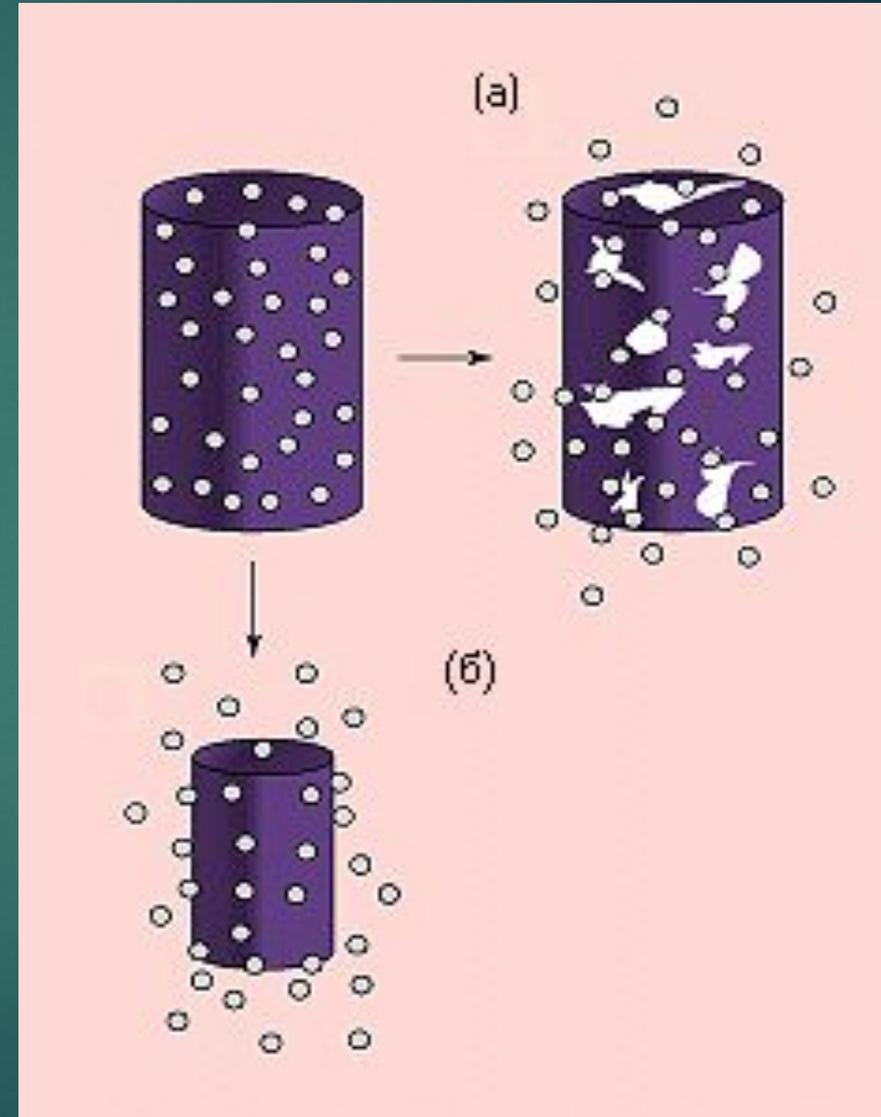
- Самые простые и дешёвые.
- ЛВ равномерно диспергировано и перемешано с носителем (монокристаллические системы).
- Срок действия – от нескольких недель до года и более.
- Скорость выделения ЛВ, место и время зависят от свойств матрицы (полимер, биополимер, ГАП).
- Материал-носитель ЛВ: 1) “неразрушаемые” (силиконовый каучук, триацетатцеллюлоза, этиленвинилацетат); 2) биodeградируемые полимеры.

# Механизмы действия матричных СДЛС

- Механизмы высвобождения ЛВ:
  - 1) пассивная диффузия (по градиенту концентрации);
  - 2) биодegradация (растворение) условно разделяется:
    - а) биодеструкция - быстрое проникновение внешней среды в полимер с последующим разрушением по всему объёму (альбумины, декстран, полилактоза, фибриноген)
    - б) биоэрозия - деструкция полимера с поверхности и последующее растворение олигомерных продуктов (поликарбоновая кислота)
    - в) биорезорбция – деструкция полимера (например, полигидроксиалканоаты) посредством ферментативных и клеточных процессов (многоядерные клетки инородных тел)
- Степень растворения матрицы в зависимости от соотношения мономеров может длиться от нескольких дней до нескольких лет.

# Схема функционирования СДЛС на основе: (а) объёмно растворимых; (б) поверхностно растворимых материалов

- Используемые полимеры должны выводиться из организма, быть гидрофобными, не набухающими, непористыми, а также инертными (нетоксичными) и дешёвыми.
- Продукты деструкции полимеров могут быть в виде низкомолекулярного вещества (НМВ), метаболизирующегося в организме, или высокомолекулярного вещества (ВМВ), нетоксичного и выводимого из организма.
- В качестве таких полимеров используют, например, полиэфир молочной и гликолевой кислот



# 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 биодegradуемых полимеров.
  - Полупроницаемые полимеры используют также для создания:
    - миниатюрных осмотических насосов;
    - инфузионных насосов.

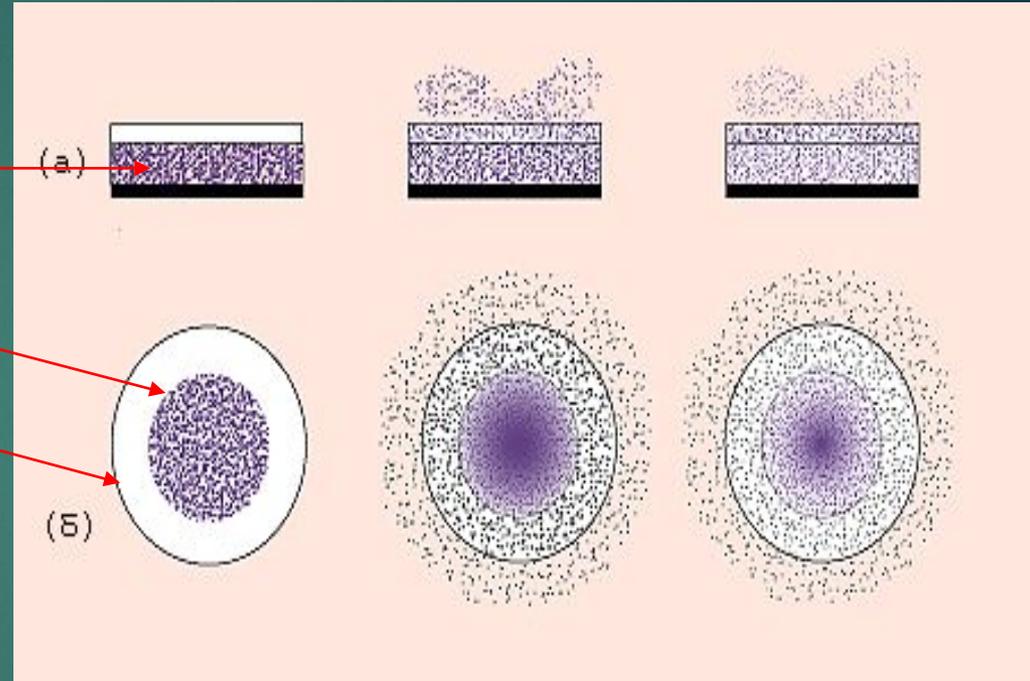


Схема высвобождения лекарств из резервуарных СДЛС:

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

# Классификация СДЛС по кинетике выделения ЛВ

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

# Диффузионно-контролируемые СДЛС

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

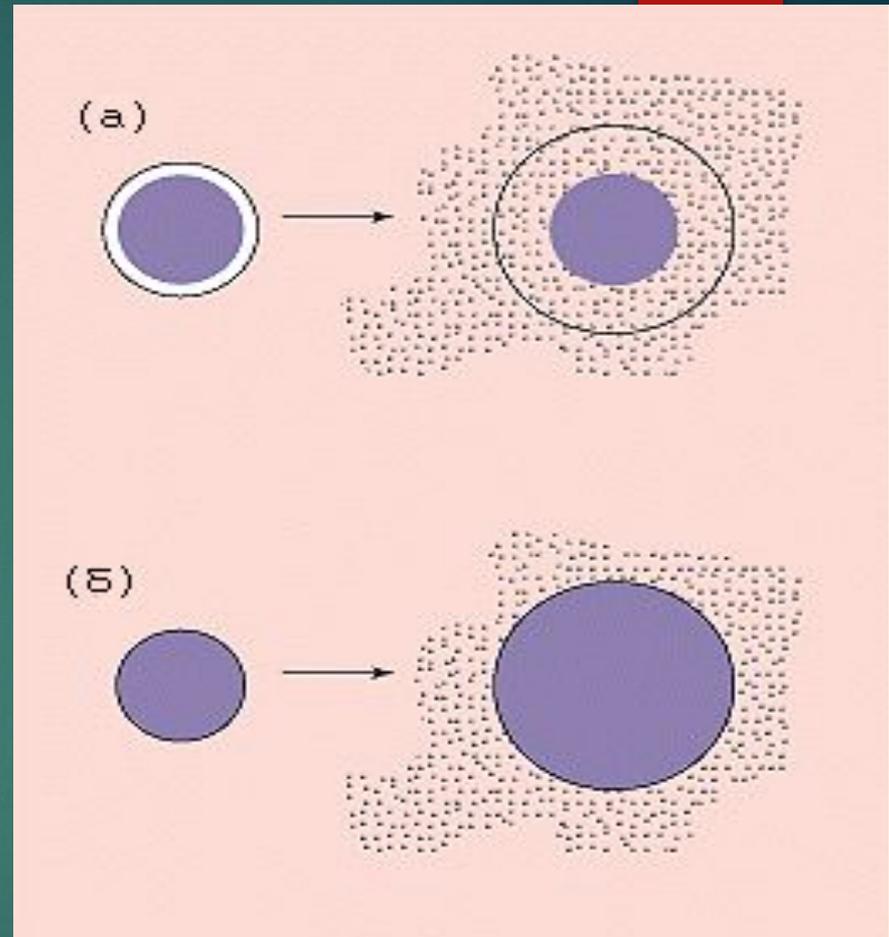
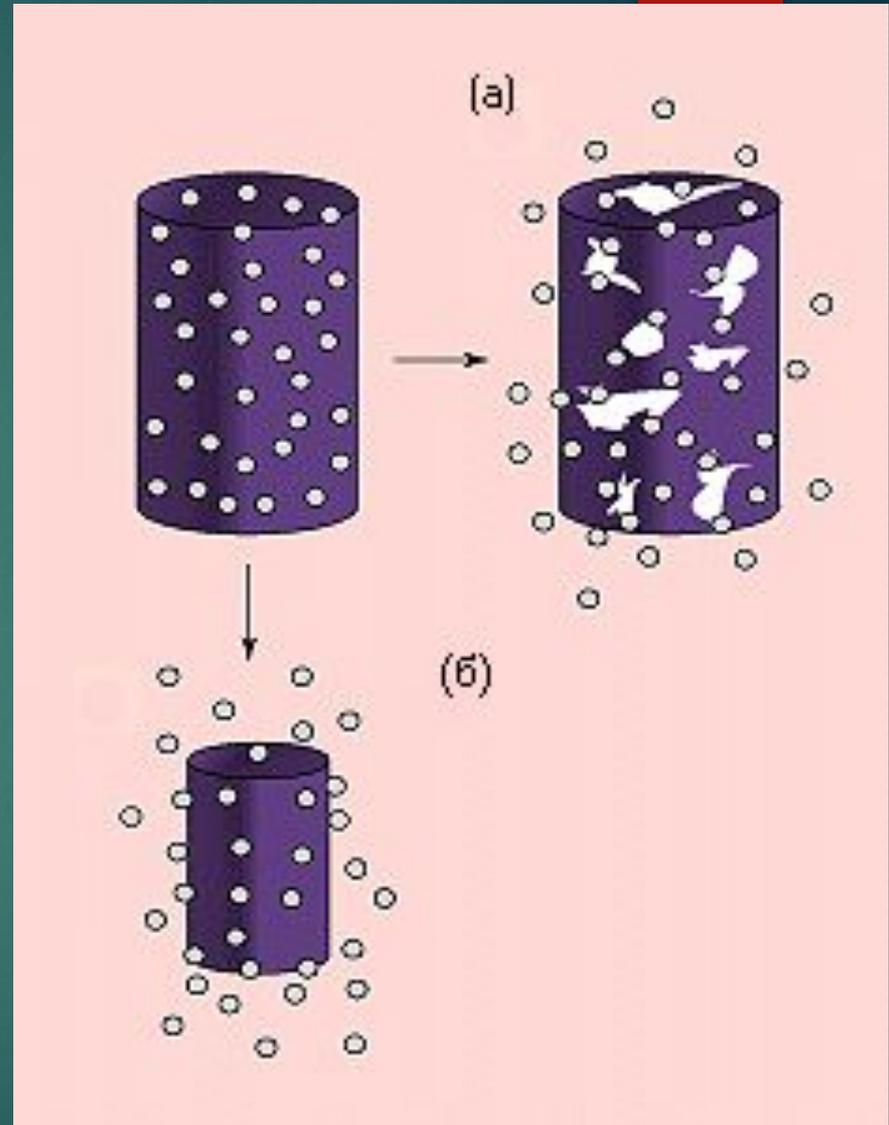


Схема высвобождения лекарств из матриц,  
контролирующих диффузию:

(а) – резервуарного типа;

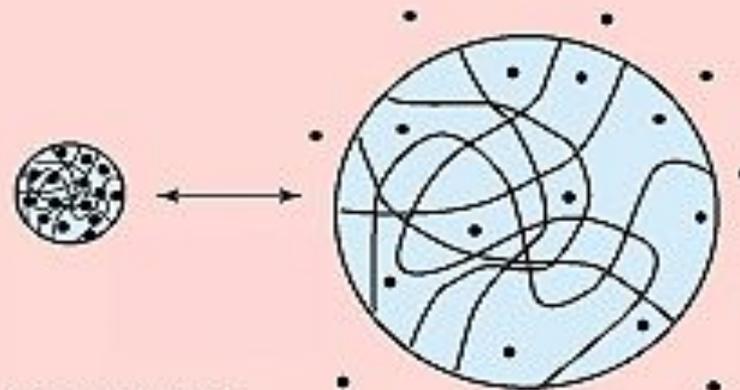
(б) – матричного разбухающего типа.

- **Активируемые растворителем СДЛС (а)** работают за счёт диффузии биологической жидкости в объём 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.

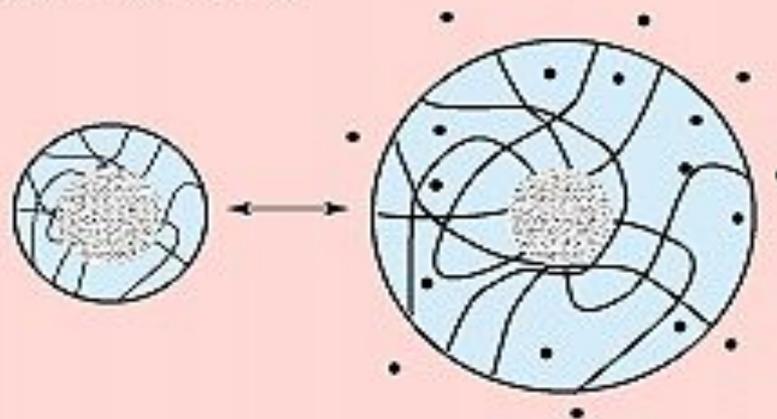


# Самопрограммируемые ("интеллигентные") СДЛС

- 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.



Изменение  
рН, температуры,  
ионной силы

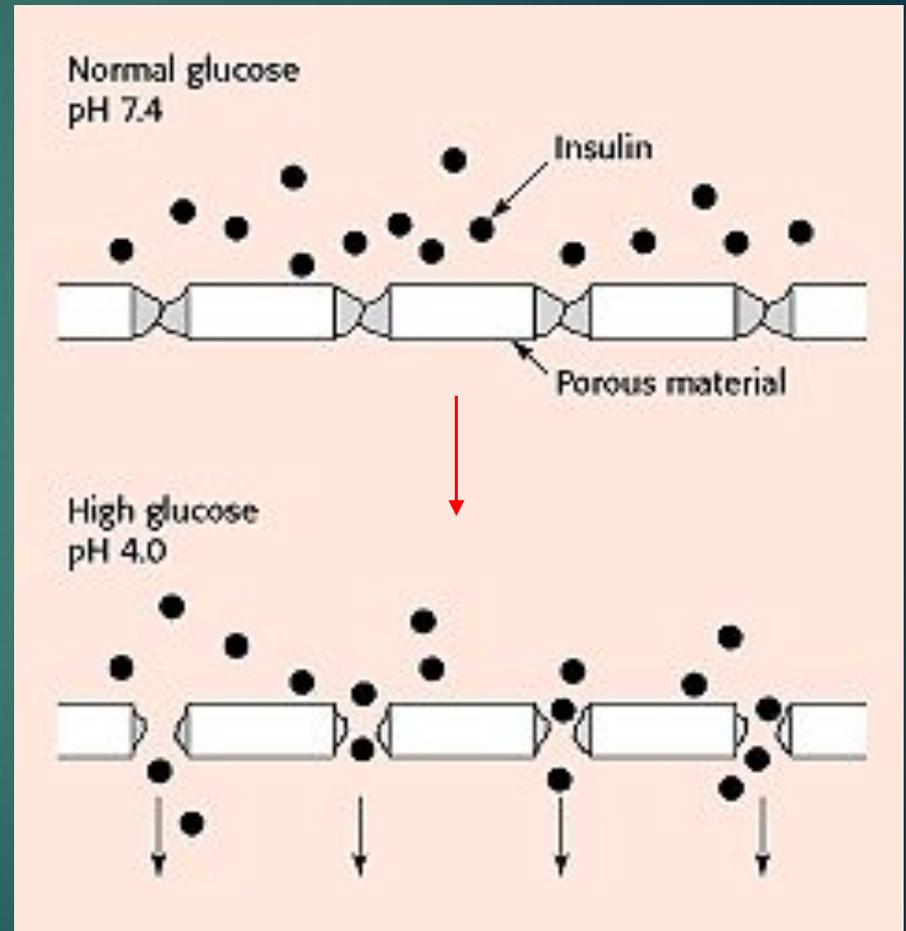


# Механизм действия самопрограммируемых СДЛС

Стимул	Система	Механизм работы
pH	Кислые или основные гидрогели	Изменение pH - 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





*Спасибо  
за внимание*