**Характеристика современных лекарственных форм с контролируемой скоростью высвобождения.**

Отметить как пройденное

**Характеристика современных лекарственных форм с контролируемой скоростью высвобождения.**

Значительные успехи в науке за последние десятилетия поставили перед фармацевтической технологией ряд новых и практических вопросов, решение которых позволит качественно изменить подход к созданию лекарственных препаратов. Уже не лекарственное вещество (ЛВ), а препарат с рассмотрением сложных взаимоотношений между всеми его компонентами стал объектом изучения и окончательной оценки. Особая роль при этом отводится лекарственной форме (ЛФ). Лишь те ЛФ могут сегодня считать рациональными, которые способны обеспечить оптимальное действие ЛВ и его высокую биологическую доступность (БД).

***Характеристика современных****лекарственных форм с контролируемой скоростью высвобождения*

С учетом последних достижений в области фармтехнологий предложена следующая современная классификация  ЛФ:

**I поколение –**Традиционные лекарственные формы. Могут быть отнесены к современным ЛФ, если они обеспечивают рациональную фармакотерапию.

**II поколение** – Препараты с контролируемым высвобождением.

**III поколение  -**Системы доставки с точно регулируемым высвобождением и терапевтические системы (ТС).

**IY поколение** – Лекарственные системы для направленного транспорта ЛВ к заданному органу-мишени, ткани или клетке.

Необходимо отметить, что наиболее успешно сейчас технологи работают в области II поколения лекарственных форм и подходят к III поколению. А успехи в области развития препаратов IY поколения в значительной степени будут зависеть от достижений в области разработки предыдущих (II, III) лекарственных форм.

Создание таких ЛФ выходит за пределы традиционной фармации. **Основная задача** систем с контролируемым высвобождением ЛВ – создать и постоянно поддерживать заданный уровень концентрации ЛВ в организме.

**Преимущества лекарственных форм с контролируемым высвобождением**:

1.     Возможность быстрого достижения и длительного поддержания необходимого уровня концентрации ЛВ в биологических жидкостях и тканях организма (от нескольких часов до нескольких лет).

2.     Уменьшение или практически отсутствие колебаний концентрации ЛВ в крови.

3.     Снижение или полное исключение побочных действий ЛВ.

4.     Сокращение частоты приема ЛФ.

5.     Снижение дозы лекарственных веществ ) экономический эффект.

6.     Облегчение применения лекарственных форм (при отсутствии медицинского персонала).

Требования к «идеальной» системе доставки (современной ЛФ):

1.     Простота приготовления.

2.     Стабильность при хранении и приеме (в т.ч. стерильность).

3.     Отсутствие токсичности и аллергенности.

4.     Высокая емкость по отношению ко многим лекарственным средствам.

5.     Обеспечение защиты ЛВ от деградаций

6.     аккумулирование препарата в месте действия и высвобождение его в терапевтической дозе.

7.     Биодеградируемость при минимальной токсичности.

К сожалению, до сих пор не созданы системы, которые бы удовлетворяли всем этим требованиям.

Контролируемое высвобождение ЛВ из соответствующих систем может быть ненаправленным и направленным (к заданному органу-мишени, ткани или клетке). **К первому типу** систем относят различные ТС II поколения, реже III поколения, а также ЛФ с регулируемым высвобождением на основе твердых дисперсных систем (ТДС). **Ко второму типу** систем доставки можно отнести различные ТС и ЛФ III и IY поколения, в частности:

а) Энтеральные осмотические системы для высвобождения ЛВ в ЖКТ. Они в свою очередь делятся на пероральные и ректальные.

б) Парентеральные направленные системы (вагинальные, офтальмологические, инъекционные, трансдермальные и др.).

**Энтеральные осмотические системы** состоят из осмотического ядра, содержащего лекарственное вещество, и полупроницаемой мембраны с небольшим отверстием для выхода ЛВ. Размер отверстия и скорость растворения действующего вещества в воде обеспечивает регулируемое поступление лекарства в окружающую ткань (орган или клетку), за счет осмотического давления, нарастающего внутри ядра. При этом количество поступающей воды равно количеству раствора ЛВ, «выталкиваемого» через отверстие. Аналогично действует пероральная система «Oros».

**К парентеральным направленным системам**Iдоставки лекарственных веществ относят ЛФ – липосомы, микрокапсулы, микросферы, нанокапсулы, наносферы, ниосомы.

4. Краткая характеристика направленных систем доставки лекарственных средств

**Микрокапсулы**– это емкости, ограниченные полимерной оболочкой и содержащие ЛВ. Предназначены для внутрисосудистого введения вблизи определенного органа или ткани.

**Микросферы** – это матричные системы на основе, чаще всего, биодеструктирующих полимеров, в которых диспергировано лекарственное вещество (их размеры могут быть 200-300мкм). Предназначены также для внутрисосудистого введения. Например: микрокапсулы и микросферы, содержащие цитостатики, широко применяются для лечения опухолей (препараты Японии, США, Франции и др.)

**Липосомы –**это искусственно получаемые, замкнутые, сферические частицы, образованные бимолекулярными липидными слоями, чаще всего фосфолипидами, с водным пространством между ними. Они могут быть однослойные и многослойные. Размеры: липосомы микровезикулярные – d = 20 – 50 нм

                                   Липосомы макровезикулярные - d = 200 – 1000 нм

Могут быть предназначены для внутрисосудистого, внутриполостного и наружного применения. Они не проникают через гематоэнцефалический барьер и клубочковый аппарат почек, слабо проникают в сердечную и скелетные мышцы. Включают различные ЛВ.

**Нанокапсулы. Наносферы.**В литературе называют наночастицами. Изготавливают их на основе различных полимерных материалов. Скорость высвобождения ЛВ из наночастиц тесно связана со скоростью их разрушения и зависит от природы полимера.

**Нанокапсулы –**это лекарственная форма получаемая полимеризацией мицелл. Размер от 10 до 1000 нм. Общая схема их получения состоит из солюбилизации ЛВ, при которой оно включается в мицеллы. При определенных условиях (рН, t°) солюбилизированный раствор взаимодействует с раствором прлимера. Процесс полимеризации может быть инициирован дополнительным УФ – облучением. Например, в 2001 году фирма «Novavax» разработала новые системы доставки на основе мицеллярных наночастиц для гормонозамещающей терапии на основе этинилэстрадиола «Estrasorb» и на основе [тест](https://eios.kgsxa.ru/mod/quiz/view.php?id=29330)остерона «Androsorb».

**Наносферы**– это липидные частицы размером, не превышающим 0,2 мкм, которые включают в себя адсорбированное вещество, то есть матричные системы. При получении их в качестве вспомогательных веществ используют лецитин, соевое масло, пальмитиновую кислоту и др. Например, разработаны наносферы с противоопухолевыми препаратами, стероидными гормонами и др.

**Ниосомы –**это осмотически активные пузырьки, получаемые гидратированием смеси неионогенных ПАВ и холестерина с включенными водорастворимыми ЛВ. Их диаметр колеблется от 300 до 900 нм. По своему поведению в организме они очень напоминают липосомы.

К направленным системам доставки ЛВ к месту их действия с активным механизмом индуцирования за счет внешних воздействий магнитного поля относятся ***магнитоуправляемые системы.*** Это разновидность терапевтических систем, в основе создания которых лежит разработка специальных полимерных матриц и включение в них частиц различных металлов и неметаллов (Fe, Cr, C, Mn, Si и др). Под действием внешнего магнитного поля осуществляется транспорт ЛВ к органу – мишени и активное их высвобождение (более подробная характеристика дана ниже).

**5.    Характеристика терапевтических систем (ТС) как лекарственной формы**.

Впервые концепцию ТС сформулировал Зафарони (США) в 1970 году.

ТС (TS) – это дозированная лекарственная форма, специальная конструкция которой обеспечивает постоянную концентрацию ЛВ в заданный период времени или целенаправленную доставку ЛВ в организм или орган – мишень. ЛВ в терапевтической системе либо растворены, либо диспергированы в массе полимера или защищены полимерной оболочкой, причем полимер активно влияет на место, время и скорость выделения ЛВ из лекарственной формы.

**Достоинства**перед другими лекарственными формами:

1.     Более высокие фармакокинетические и фармакодиагностические показатели (высокая биологическая доступность).

2.     Экономичность (в 100 – 1000 раз сокращается расход препаратов при сохранении терапевтического эффекта).

3.     Низкая токсичность, отсутствие побочных действий.

**Классификация ТС.**

**I.  По способу введения:**

1.     Имплантируемые

2.     Инъекционные

3.     Пероральные

4.     Ректальные

5.     Буккальные

6.     Пластырные (трансдермальные терапевтические системы – ТТS)

**II. По месту введения:**

1.     Накожные (трансдермальные)

2.     Подкожные

3.     Внутриполостные (внутриглазные, внутриматочные)

4.     Внутрисосудистые

5.     Внутрисуставные

6.     Через нос

**III. По биологическому действию дозируемого лекарственного вещества.**

**IY. По размеру молекул полимера (микро- и макроскопические ТС).**

**Y. По принципу конструкции**делят на матричные, резервуарные и комбинированные.

**1.                      Матричные системы.**В них ЛВ растворено или диспергировано во всем объеме полимера. Их конструкция более проста, они более экономичны, нет необходимости вводить регулирующие элементы. Но достичь постоянной скорости выделения из них можно лишь специальными технологическими приемами.

Матричные ТС подразделяют на:

а) не разрушаемые в организме;

б) биодеструктирующие (разрушаемые) в организме.

В первом случае, система представляет собой раствор или суспензию лекарственного вещества в полимере. В качестве полимера используют силиконовый каучук, полиметилметакрилат, сополимер этилена и винилового спирта и т.д. Системы такого типа изготавливают в виде шаров, стержней и т.д., которые вводят в полости тела или имплантируют под кожу. Высвобождение ЛВ осуществляется за счет диффузии. Но по окончании лечения систему необходимо извлекать из организма, зачастую хирургическим путем. Например, ТС «Compudose», «Norplant» на основе гормонального ЛВ.

Учитывая необходимость хирургического вмешательства в конце лечения, более удобными считают матричные системы на основе биодеградирующих (биодеструктирующих) полимеров, особенно для имплантируемых и инъекционных систем. Такие биосовместимые ТС при контакте с жидкостями организма постепенно переходят в растворенное состояние. Причем, растворение может быть чисто физическим, если система является биорастворимой, или может наблюдаться биодеструкция, которая происходит либо в массе полимера, либо на поверхности систем. В последнем случае говорят о биоэрозии.

Создание ТС на основе биодеструктирующих полимеров очень перспективно для различных групп БАВ – контрацептивов, антагонистов наркотиков, алкоголя, никотина, противоопухолевых антибиотиков, анестетиков, инсулина и др.

**2.     Резервуарные или мембранные системы.**Здесь ЛВ покрыто полимерной мембраной и находится в специальном резервуаре (ядре). Примером служит ТS «Oros»,   «Progestasert»,  «Biograviplan», «Сальтос», «Дюрогезик» и другие.

**3.     Комбинированные системы.**Сочетают оба вышеописанных типа, т.е. представляет собой матрицу, покрытую полимерной мембраной.

**IY. Классификация по физико – химическим основам функционирования:**

1. ТС с непрограммируемой скоростью выхода:

     1.1. Диффузионно – контролируемые ТС.

     1.2. Активируемые растворителем системы

             1.2.1. Набухающие ТС

             1.2.2. Миниосмотические насосы

     1.3. Химически – контролируемые ТС:

              1.3.1. Гидролизирующиеся ТС

              1.3.2. Ферментативно – деструктирующие ТС

2. ТС с самопрограммируемой скоростью выхода ЛВ:

     2.1. ТС, где программу задает состав контактирующей среды

     2.2. ТС, в которых программу задает внешнее физическое поле (ультразвук, температура, магнитное поле и др.).

**6. Применение твердых дисперсных систем (ТДС) в фармации.**

Известны многие высокоэффективные ЛВ, обладающие плохой растворимостью и смачиваемостью, что затрудняет введение их в рациональные ЛФ. С целью повышения БД плохо растворимых ЛВ и преодоления трудностей сверхтонкого измельчения получают ТДС на основе различных полимеров.

**ТДС –**это дисперсия одного или несколько активных ингредиентов в инертном носителе, находящихся в твердом состоянии. Необходимо отметить, что традиционное механическое смешивание не приводит к образованию ТДС.

Большое значение в процессе высвобождения лекарственных веществ из ТДС имеет выбор носителя. Так водорастворимый носитель быстро высвобождает лекарственное вещество из дисперсной системы, и плохорастворимый – замедляет этот процесс.

**Методы изготовления ТДС**

1) плавление

2) растворение

3) сочетание этих двух методов (комбинированный)

**Характеристика метода плавления**

Смесь ЛВ и водорастворимого полимера – носителя нагревают до расплавления. Расплавленную массу выливают тонким слоем на интенсивно охлаждаемую поверхность. При этом растворенные (или однородноперемешанные) молекулы ЛВ фиксируются в носителе мгновенным процессом затвердевания. Твердую массу затем измельчают и просеивают.

В качестве носителей для получения ТДС в методе плавления используют: твердые ПЭГ, сукциновую кислоту, мочевину, маннитол, сорбитол, пентаэритрол и другие.

**Характеристика метода растворения**

Смесь ЛВ и полимера – носителя растворяют в органическом растворителе с последующей его отгонкой. В качестве носителей используют: ПВП, дезоксихолевую кислоту, холестерол и его эфиры и др.

**Характеристика комбинированного метода**

Метод состоит в том, что твердое ЛВ растворяют в растворителе (при этом суммарная  масса лекарственного вещества и растворителя не должна превышать 10%  от массы ТДС). Далее включают этот раствор в расплавленные носители без удаления растворителя. Затем быстро охлаждают расплав, измельчают его и просеивают. В некоторых случаях возможно использование лиофильной сушки.

**Классификация фармацевтических ТДС**

**I. Простые эвтектические смеси.**

II. Твердые молекулярные растворы.

III. Стеклообразные растворы.

IY. Аморфные суспензии ЛВ в кристаллическом носителе.

Y. Связанные или комплексные молекулярные растворы.

YI. Любые комбинации перечисленных выше групп.

Для определения типов ТДС широко используют различные физико – химические методы анализа (термический, термоскопический, метод зонной плавки, рентгеноструктурная спектроскопия и др.).

**Проблемы стабильности**

Установлено, что физико – химические свойства ТДС могут изменяться при хранении. Например, при старении эвтектик частицы дисперсной фазы имеют:

а) Тенденцию к укрупнению, причем рост размера кристаллов зависит от времени и температуры хранения.

б) Эвтектические сплавы более чувствительны к окислению по сравнению с порошкообразными смесями ЛВ, т.к. в эвтектике они более активизированы.

в) В процессе старения ТДС происходит осаждение ЛВ из перенасыщенных твердых растворов (зависит от состава ТДС и температуры).

Таким образом, использование в фармтехнологии лекарственных веществ в виде ТДС позволяет:

1.     Увеличивать скорость их растворения и абсорбции.

2.     Стабилизировать нестойкие ЛВ.

3.     Достичь равномерного распределения ЛВ в твердом носителе.

4.     Создать лекарственные формы пролонгированного действия, в которых носителями являются гидрофобные полимеры.

**7.  Липосомы как лекарственная форма.**

Впервые получены в 1961 году в Кембридже.

**Достоинства липосом как носителя ЛВ:**

1.     Способность липосом адсорбироваться на клетках практически любого типа, а затем медленно высвобождать свое содержимое, что делает их незаменимыми для создания систем с контролируемой скоростью высвобождения.

2.     Липосомы по природе сходны с липидным составом клеточных мембран  =>они не токсичны.

3.     Универсальность – могут связывать ЛВ различных фармакологических групп (гормоны, ферменты, вакцины и т.д.) и характер ЛВ может быть как гидрофильный, так и гидрофобный.

4.     ЛВ в липосомах защищены от преждевременного распада, в частности в крови.

5.     Снижена иммунная и аллергизирующая способность ЛВ в липосомах.

6.     Снижена дозировка лекарственного препарата при сохранении терапевтической эффективности.

7.     Липосомы зачастую пролонгируют действие ЛВ.

**Недостатки липосом:**

1.     Преимущественное их поглощение в организме клетками РЭС (ретикулоэндотолиальной системы).

2.     Проблемы стабильности липосомальных препаратов.

3.     Проблемы стандартизации липосом.

4.     Сложности технологического процесса и высокая стоимость липосомальных препаратов.

**Получение липосом:**

В литературе описано более 100 методов, но чаще используют методы:

·        Пленочный

·        Экструзия (ультразвуковой метод)

·        Инжекция

·        Газодисперсный

Часто в основе этих методов лежит диспергирование фосфолипидов в специальном растворе или суспензии лекарственных и вспомогательных веществ:

**1 этап –**Диспергирование фосфолипида в растворе, содержащем маннит или глюкозу. Если препарат водорастворимый, то он присутствует в растворе, или используется его суспензия.

**2 этап –** Стерилизация суспензии липосом ультрафильтрацией.

**3 этап –** Лиофильная сушка и герметичная упаковка в инертном газе.

**4 этап –**Перед использованием добавляют необходимое количество воды или физиологического раствора до определенной концентрации**.**

**Применение липосом**

1.     В экспериментальной онкологии.

Например, для лечения цитостатиками, которые чрезвычайно токсичны для живых тканей, но эффективно поражают опухолевые клетки.

2.     Для терапии инфекционных заболеваний, прежде всего тех, вирус которых накапливается в клетках РЭС (герпис, проказа, малярия, гепатит, СПИД).

3.     Для профилактики ряда заболеваний.

Например, для получения вакцин против вирусов, бактерий и паразитов.

4.     Для иммунодиагностики.

     Так, используя реакцию антиген + антитело + краситель в липосомах можно диагностировать ревматизм, волчанку, нефриты и далее.

5.     Для рентгенодиагностики.

Например, используется препарат Липотраст – это препарат Вераграфин, включенный в липосомы для внутривенного введения, дает контрастное изображение печени и селезенки.

**8.  Краткая характеристика магнитоуправляемых (магнитных) лекарственных систем.**

Известно, что магнитные поля (МП) с определенными биотропными параметрами обладают противовоспалительным, антимикробным, седативным, анальгетическим, противоотечным действием и др. Сочетание магнитных полей с ЛФ значительно повышает БД ЛВ и зачастую позволяет создать ЛФ с контролируемой скоростью высвобождения.

Для придания лекарственной форме магнитных свойств в состав вводят мелкодисперсный магнитный материал, чаще всего это ферро – и ферримагнетики. Таким образом, магнитная ЛФ (магнитоуправляемая ЛФ) представляет собой сложный комплекс ЛВ, вспомогательных веществ и магнитных наполнителей. Магнитные наполнители – это вещества, способные сильно намагничиваться под действием даже слабого МП и сохранять намагниченность при устранении источника МП.

**Классификация МЛФ**

1.     Магнитные жидкости (МЖ).

2.     Магнитореологические суспензии (МРС).

3.     Магнитные мази (ММ).

4.     Магнитные микрокапсулы ММК и микросферы.

5.     Магнитные [суппозитории](https://eios.kgsxa.ru/mod/resource/view.php?id=64388) (МС).

6.     Магнитные пластыри (МП).

**1.     Магнитные жидкости (МЖ)** - коллоидные растворы магнитомягких материалов. Дисперсионная среда может быть представлена водой, водными растворами ЛВ, вазелиновым маслом, винилином и т.д.Магнитный наполнитель – железо или магнетит в комплексе с ПВА. Можно осуществить магнитоуправляемый транспорт, благодаря способности течь и перемещаться под действием неоднородного МП, но только в непосредственной близости от пораженного участка. Применяются в магнито-резонансной томографии, для обтурации свищей (роль «пробки»).

**2.  Магнитореологические суспензии (МРС) –**дисперсные системы, в которых твердая магнитная дисперсная фаза равномерно распределена в дисперсионной среде. Используется для обтурации свищей ЖКТ. Характеризуется различной степенью дисперсности магнитной дисперсной фазы. Возможна нестабильность МРС (расслаивание, трудности стандартизации).

3.  Магнитные мази (ММ) – мягкая лекарственная форма, которая позволяет расширить перечень вводимых в нее ЛВ. ММ не расслаиваются как МРС, имеют высокую намагниченность. В состав основы часто вводят вазелиновое масло.

**4.   Магнитные микрокапсулы ММК и микросферы –**Идея их создания связана с магнитоуправляемым транспортом ЛВ. Это микроконтейнеры, содержащие лекарственные и вспомогательные вещества с полимерной оболочкой. Можно использовать природные контейнеры – эритроциты и лимфоциты.

**5, 6 Магнитные**[**суппозитории**](https://eios.kgsxa.ru/mod/resource/view.php?id=64388)**(МС) и магнитные пластыри (МП**) – В отличие от вышеописанных МФ, которые требуют источников магнитных полей, МП и МС сами выполняют роль источников постоянного магнитного поля (ПМП). При их использовании имеет место сочетание действия ПМП и лекарственных веществ.

**Применение магнитоуправляемых систем в медицине**

1.     Магнитоуправляемое контрастирование в ангио- и рентгенографии.

2.     Искусственное тромбирование пораженных органов с целью их хирургического удаления, а также артериальных аневризм.

3.     Активный транспорт ЛВ к органу мишени и создание в нем «лекарственного депо».

4.     Исследования скорости кровотока и микроциркуляции.

Высокоградиентная магнитная сепарация форменных эле