

**федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)**

Методические рекомендации

Элективные дисциплины:

- **ПРОЕКТИРОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**
- **РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**
- **СИСТЕМЫ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

основная профессиональная образовательная программа
высшего образования - программа специалитета

33.05.01 Фармация



Институт Фармации им. А.П. Нелюбина

ПРОЕКТИРОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Доцент кафедры Фармацевтической технологии,
кафедры Биотехнологии
к.ф.н. Анурова Мария Николаевна



Разработка лекарственного препарата

Начальным этапом жизненного цикла любого лекарственного препарата является его фармацевтическая разработка, представляющая собой трудоемкий и сложный процесс. На данном этапе закладывается качество продукта, которое затем обеспечивается и непрерывно совершенствуется на протяжении всего жизненного цикла. В процессе фармацевтической разработки ЛП необходимо обосновать состав лекарственного средства; разработать технологию готовой лекарственной формы (включая систему первичной упаковки); создать документацию для различных этапов разработки продукта; провести валидацию аналитических методик и технологических процессов. Информация, получаемая в ходе экспериментальных исследований и разработки ЛП, включается в регистрационное досье.

Разработка лекарственных средств включает в себя:

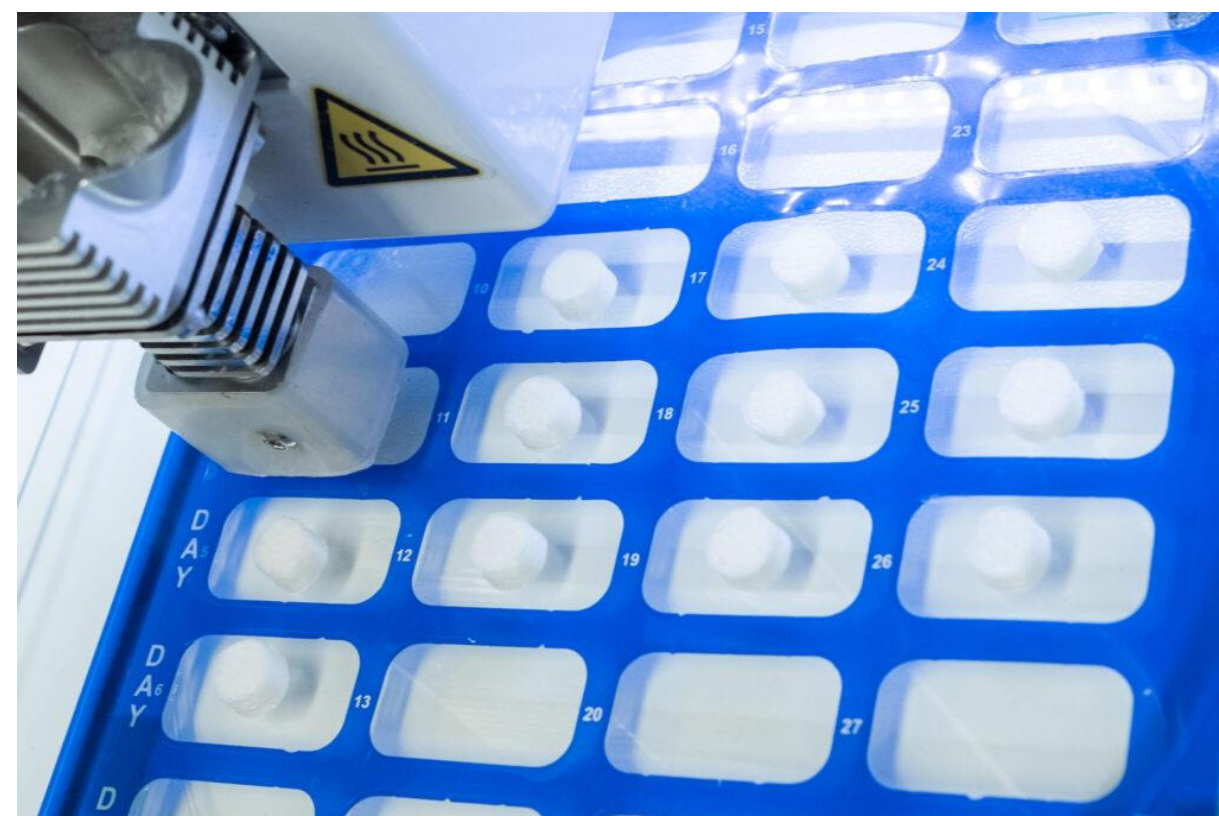
- поиск новых фармакологически активных веществ,
 - последующее изучение их лекарственных свойств,
 - доклинические исследования,
 - разработку технологий производства фармацевтических субстанций,
 - разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов
- (Статья 10 ФЗ 61).



Новые технологии в фармации



«Цифровая таблетка» - это новое слово в схеме взаимодействия врач-пациент. Таблетка оснащена сенсором, который фиксирует проглатывание пациентом лекарства и вообще соблюдение предписанного врачом режима приема препаратов. Как это работает: пациент проглатывает «цифровую таблетку» и она начинает передавать данные в специальный датчик, который похож на обычный пластырь, приклеенный на торсе. Затем данные пересылаются на мобильный телефон с установленным приложением. Первая цифровая таблетка была разрешена для применения FDA в 2017 г.



В американской компании [Aprecia Pharmaceuticals](https://www.aprecia.com/) разработана технология [ZipDose](https://www.zipdose.com/), позволяющая формировать таблетки, удобные тем, что быстро растворяются в небольшом количестве воды. По этой технологии было выпущено первое распечатанное на принтере лекарственное средство Spritam®, одобренное FDA в 2016 г.

По данным компании Maximize Market Research, в 2019 г. объем глобального рынка 3D-медикаментов достиг 245 млн долл. При этом ожидается, что к 2027 г. он вырастет до 456 млн долл. (CAGR 8,07%).

На основе технологии разработаны таблетки, капсулы, имплантаты, наночастицы, растворы, наносуспензии.

С точки зрения применяемой технологии изготовления 3D-лекарств рынок подразделяется на струйную печать (inkjet printing), прямую печать (direct-write), zip-дозирование (zip dose), струйную термопечать (TIJ), моделирование методом наплавления (FDM), порошковую печать и стереолитографию (SLA). Несмотря на то что за последние 15 лет в индустрию быстрого прототипирования ЛП было внедрено большое количество различных технологий 3D-печати, наиболее востребованной по-прежнему остается струйная печать.



Технологии генетической инженерии для создания высокоспецифичных лекарств

Генно-инженерное конструирование лекарств. Для эффективного лечения многих болезней, в первую очередь иммунной природы, требуются точечные воздействия, иногда на уровне отдельных клеток. Создание мишень-ориентированных препаратов, в том числе конъюгированных и ДНК-вакцин, повысит эффективность лечения онкологических, ревматических, инфекционных заболеваний, а также болезней нервной системы.

Направление развития тренда связано с применением рекомбинантной ДНК для получения биологических продуктов с заданными терапевтическими свойствами и высокими показателями биодоступности и специфичности действия.

Перепрограммирование клеток человека. Технологии направленного перепрограммирования стволовых и модификации дифференцированных клеток дают возможность исследовать их свойства, получать клетки с новыми функциональными характеристиками. На этой основе разрабатываются технологии регенеративной медицины, нацеленные на восстановление травмированных или пораженных болезнью тканей и утраченных физиологических функций. В русле этого тренда активнее всего развиваются следующие технологии: манипуляции геномом клеток разного уровня дифференцировки и использование негеномных средств их перепрограммирования, включая рентгеновское облучение, моделирование процессов регенерации, стресс-индуцированную трансформацию и др.

Технологии терапевтического применения РНК-интерференции. Многие неизлечимые заболевания возникают в силу патологических изменений генома клеток. Традиционные лекарства недостаточно эффективны при их лечении — из-за низкой специфичности и, в ряде случаев, значительного токсического воздействия на организм. Но главное — они не действуют на саму причину подобного рода заболеваний — соматические мутации генома. Ожидается, что точно воздействовать на экспрессию генов, прерывая последовательность патологических изменений в клетке, управлять ключевыми механизмами развития, например, онкологических заболеваний станет возможным с помощью технологий терапевтического применения РНК-интерференции.

\$497 млрд

2020 году объем мирового рынка биопрепаратов. Рынок развивается в направлении разработки моноклональных антител, рекомбинантного человеческого инсулина, факторов роста и др. Объем рынка продуктов молекулярной диагностики составляет около 8 млрд долларов

\$26 млрд

составляет объем мирового рынка клеточной терапии. К 2024 году он может вырасти до 125 млрд долларов

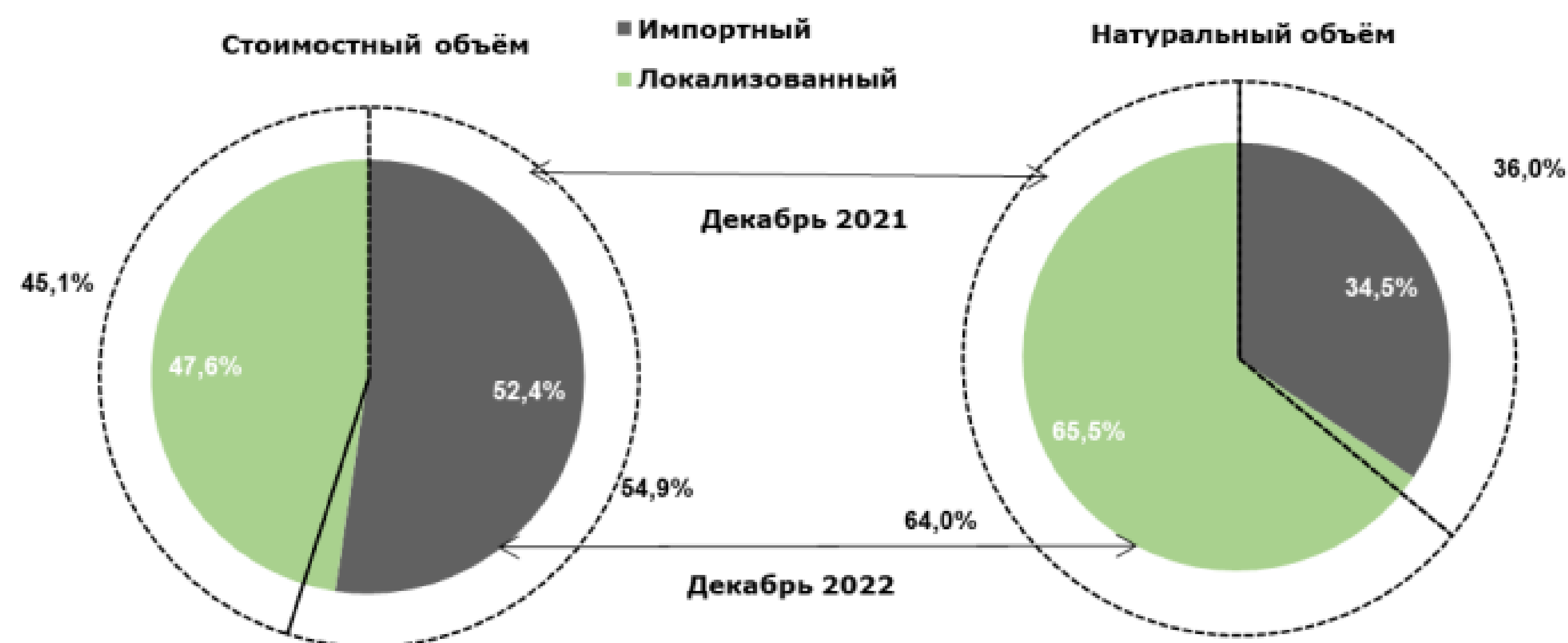
\$10 млрд

глобального рынка созданных на основе технологий РНК-интерференции средств биомедицинского назначения и лекарственных препаратов для лечения онкологических, иммунодефицитных и других заболеваний

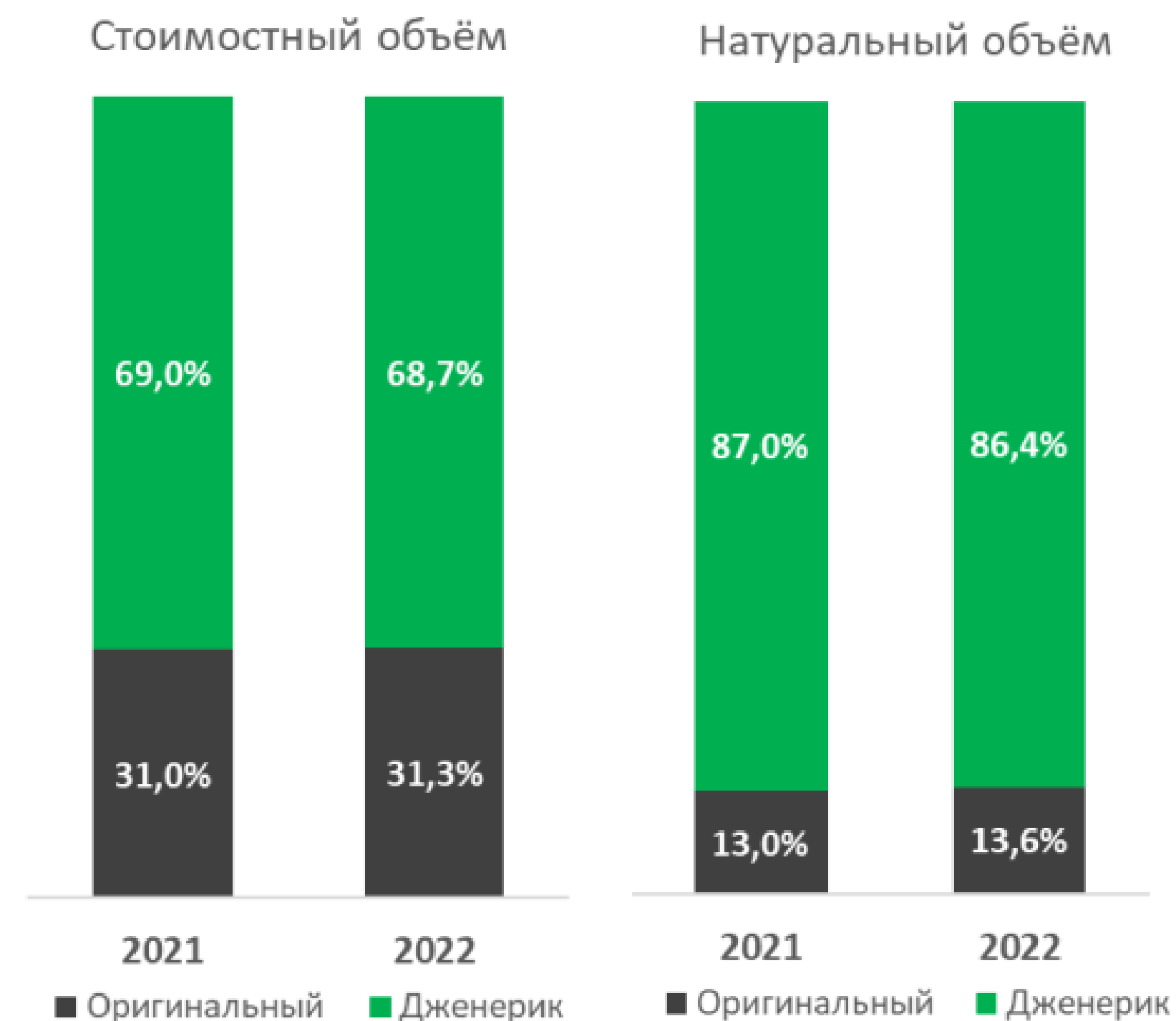
Развитие фармацевтической отрасли



Соотношение объёмов продаж импортных и локализованных ЛП на коммерческом аптечном рынке России в декабре 2022 года



Соотношение объёмов продаж оригинальных и дженериковых ЛП на аптечном рынке России в 2021-2022 гг.



Разработка новых ФС

Подходы к созданию ЛС

- растительное и животное сырье
 - экстракты с неустановленным действующим началом
- ↓
- Качественный скачок произошел во второй половине XIX в., когда в связи с бурным развитием химии были установлены активные компоненты многих лекарств и внедрены первые чисто синтетические препараты

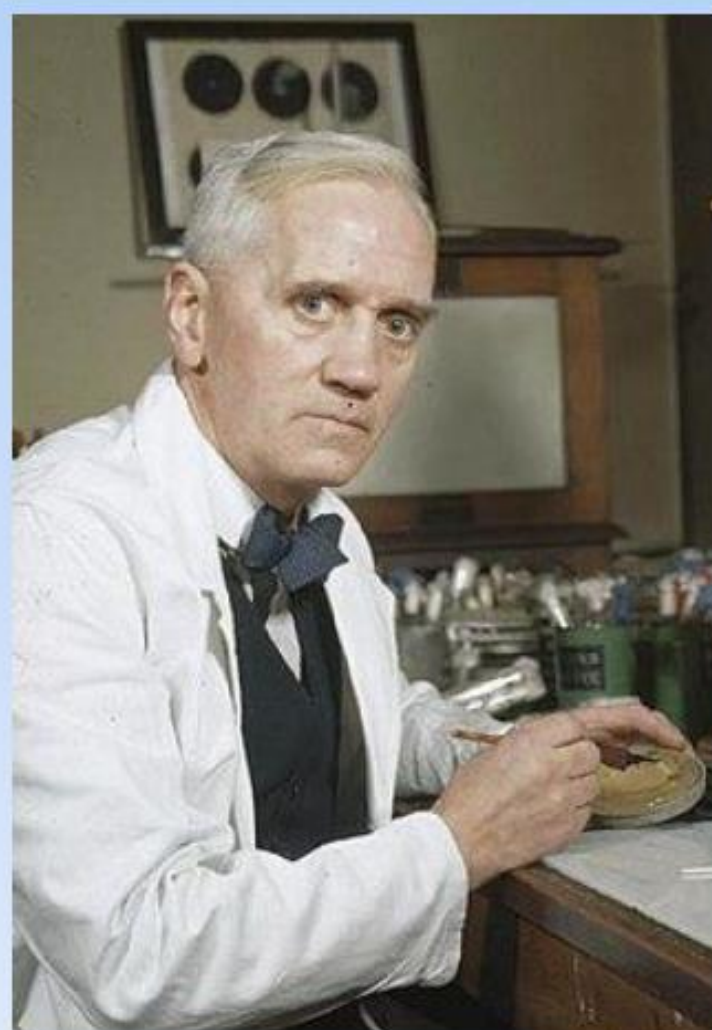


- Удача, случайные находки
- Химическая модификация
- Скрининг
- Рациональный драг-дизайн

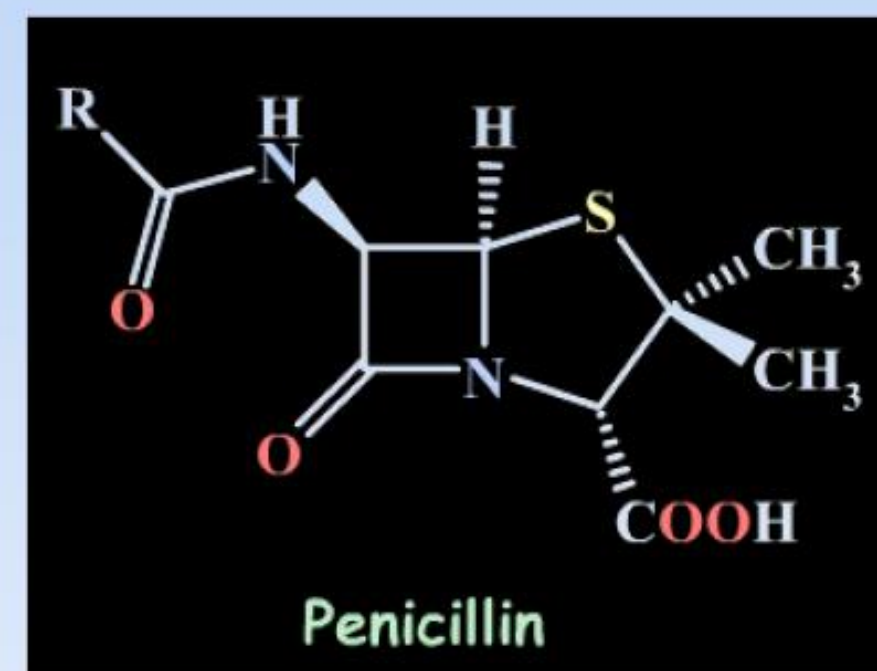
XX век

XXI век

Удача+интуиция «Шанс благоприятствует подготовленному разуму»



В 1928 году Флеминг обнаружил, что на агаре в одной из чашек Петри с бактериями *Staphylococcus aureus* выросла колония плесневых грибов. Колонии бактерий вокруг плесневых грибов стали прозрачными из-за разрушения клеток. Флемингу удалось выделить активное вещество, разрушающее бактериальные клетки, — пенициллин

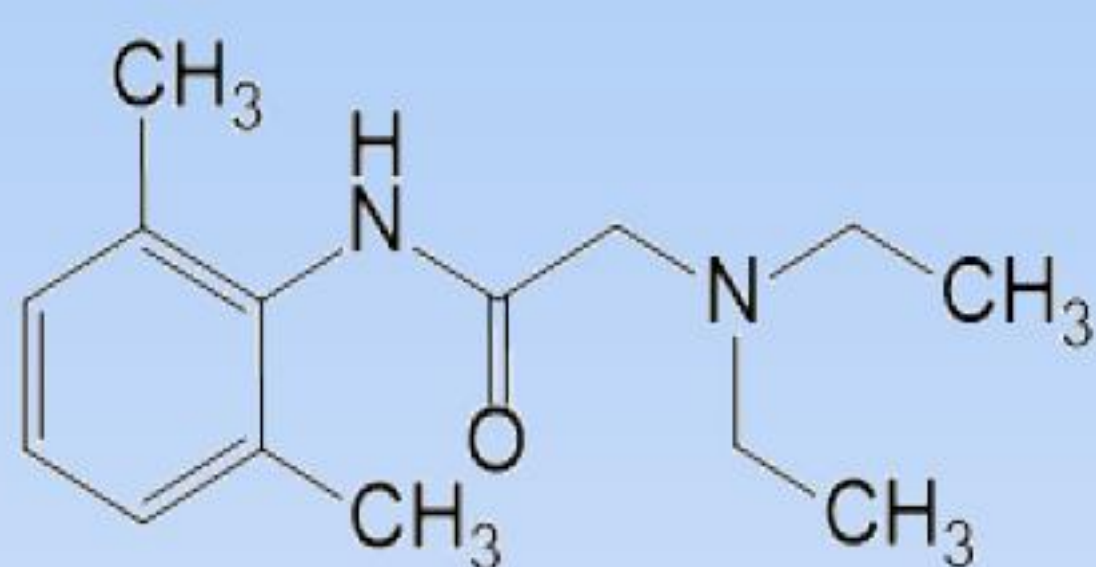


Первое поколение ЛС: малые молекулы

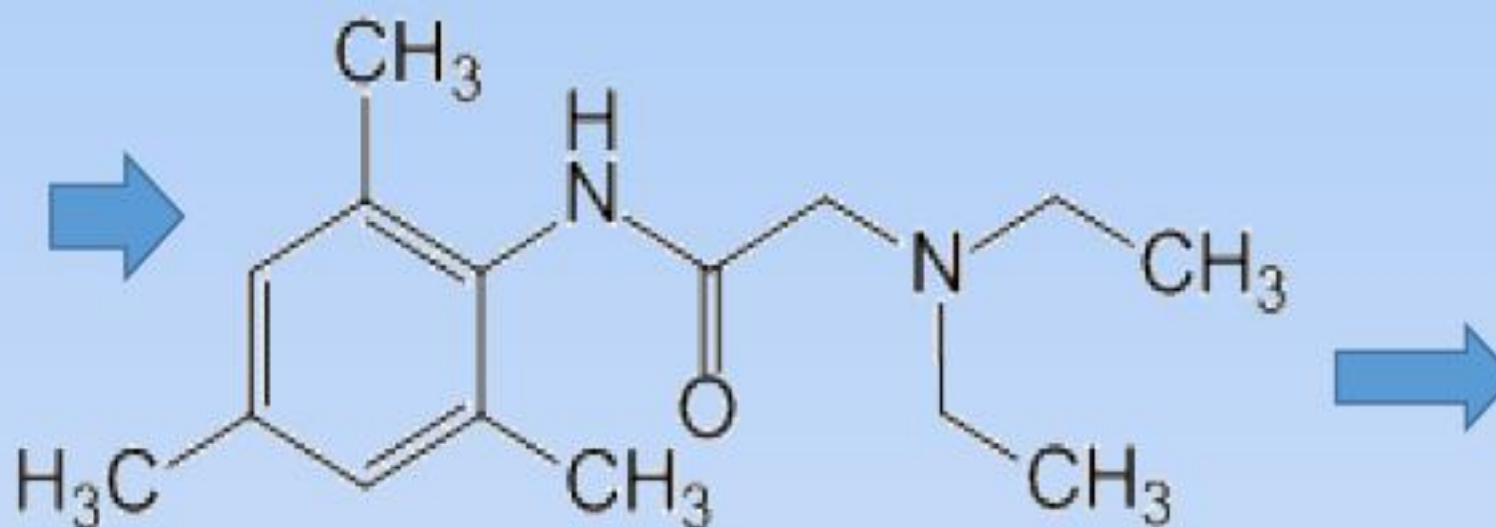
Малые молекулы — это лекарства небольшой молекулярной массы (<900 [атомных единиц массы](#) — а.е.м), с массового производства которых фактически началась современная фармацевтика. И хотя разработка первых таких препаратов относится еще к XIX веку, малые молекулы до сих пор преобладают, [составляя около 90%](#) наименований современных лекарств.

В первой половине XX века произошло несколько знаковых открытий, повлиявших на развитие лекарственной индустрии. В первую очередь — химический синтез антибактериальных препаратов [сальварсана](#) и [сульфаниламидов](#) и, конечно, открытие всем известного антибиотика [пеницилина](#). Дальнейший прогресс привел к выпуску множества новых классов лекарств уже во второй половине XX века.

Химическая модификация



Лидокаин



Тримекаин
(1961)

Пиромекаин
(1982)

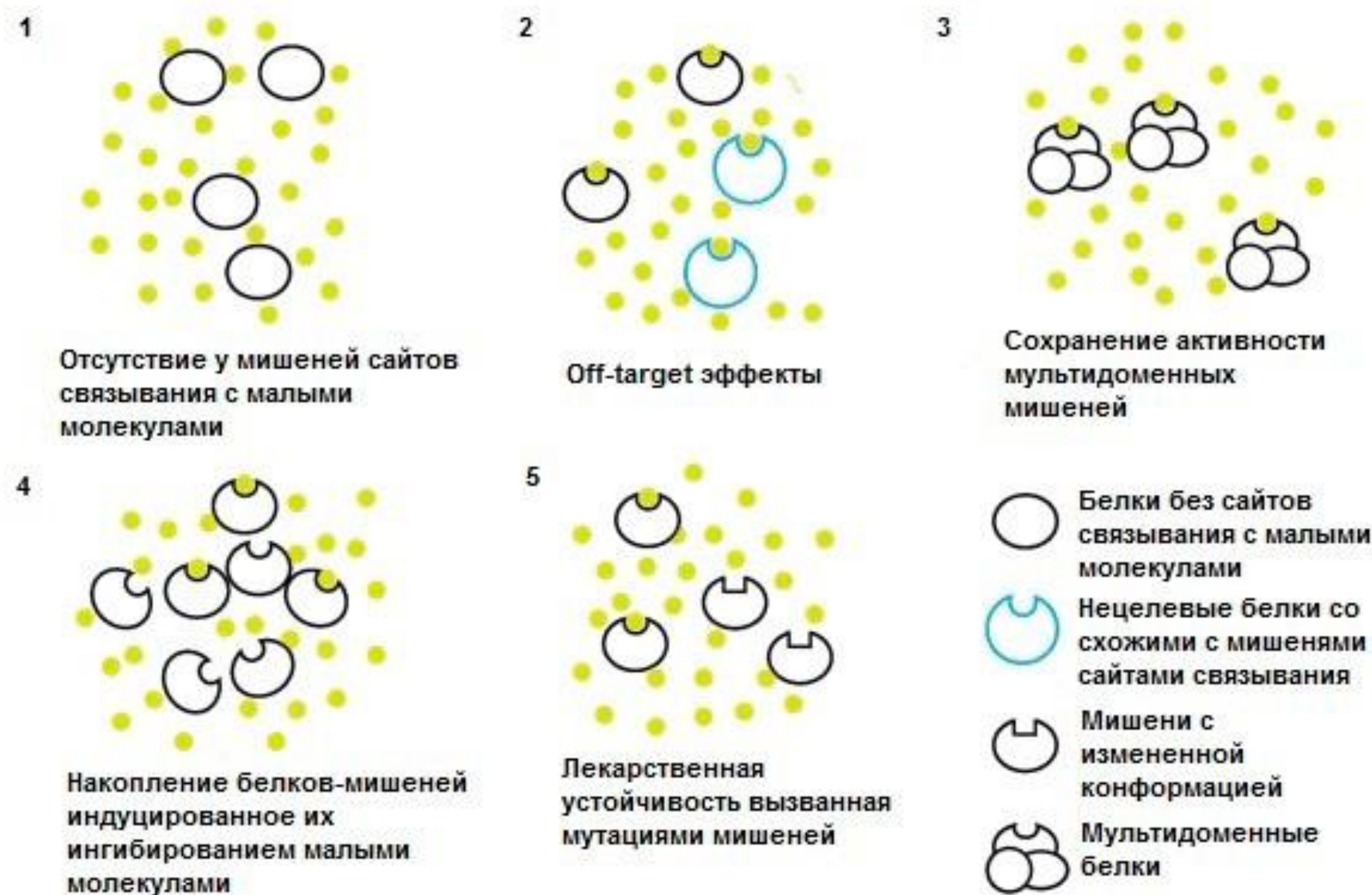
Получение **аналога** известного активного соединения с небольшой модификацией. **Цель:** улучшение биологической активности



Преимущества и недостатки малых молекул

К преимуществам малых молекул можно отнести их способность проникать в клетку, обуславливающую возможность воздействия не только на мишени, находящиеся на поверхности или вне клетки, но и на молекулы, задействованные в каскадах внутриклеточных биохимических реакций. Как показала практика, ингибирование передачи сигнала внутри клетки может быть крайне эффективным, а учитывая растущее понимание природы различных патологий и роли в их развитии внутриклеточных сигнальных путей, в ближайшем будущем можно ожидать появления новых малых молекул, нацеленных на молекулярных виновников таких болезней.

Малые молекулы имеют и некоторые недостатки, иногда приводящие к снижению эффективности и ограничению возможности их применения. Одним из таких недостатков может быть их фармакокинетика, ведь малые молекулы метаболизируются ферментами печени и затем выводятся через почки. Это нагружает выделительную систему и может ограничивать применение малых молекул у пациентов с серьезными нарушениями функции этих органов



Ограничения малых молекул в качестве лекарств

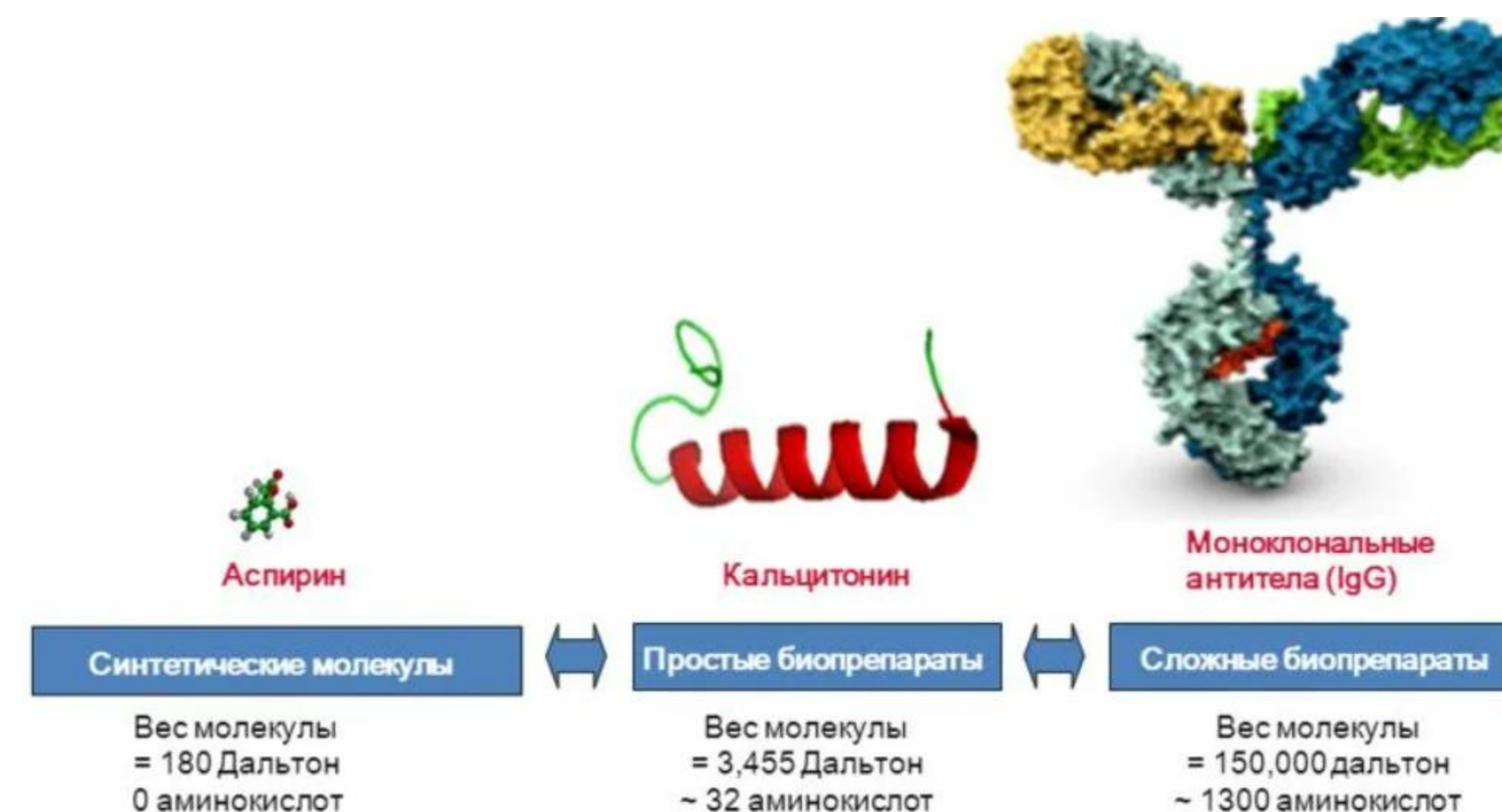
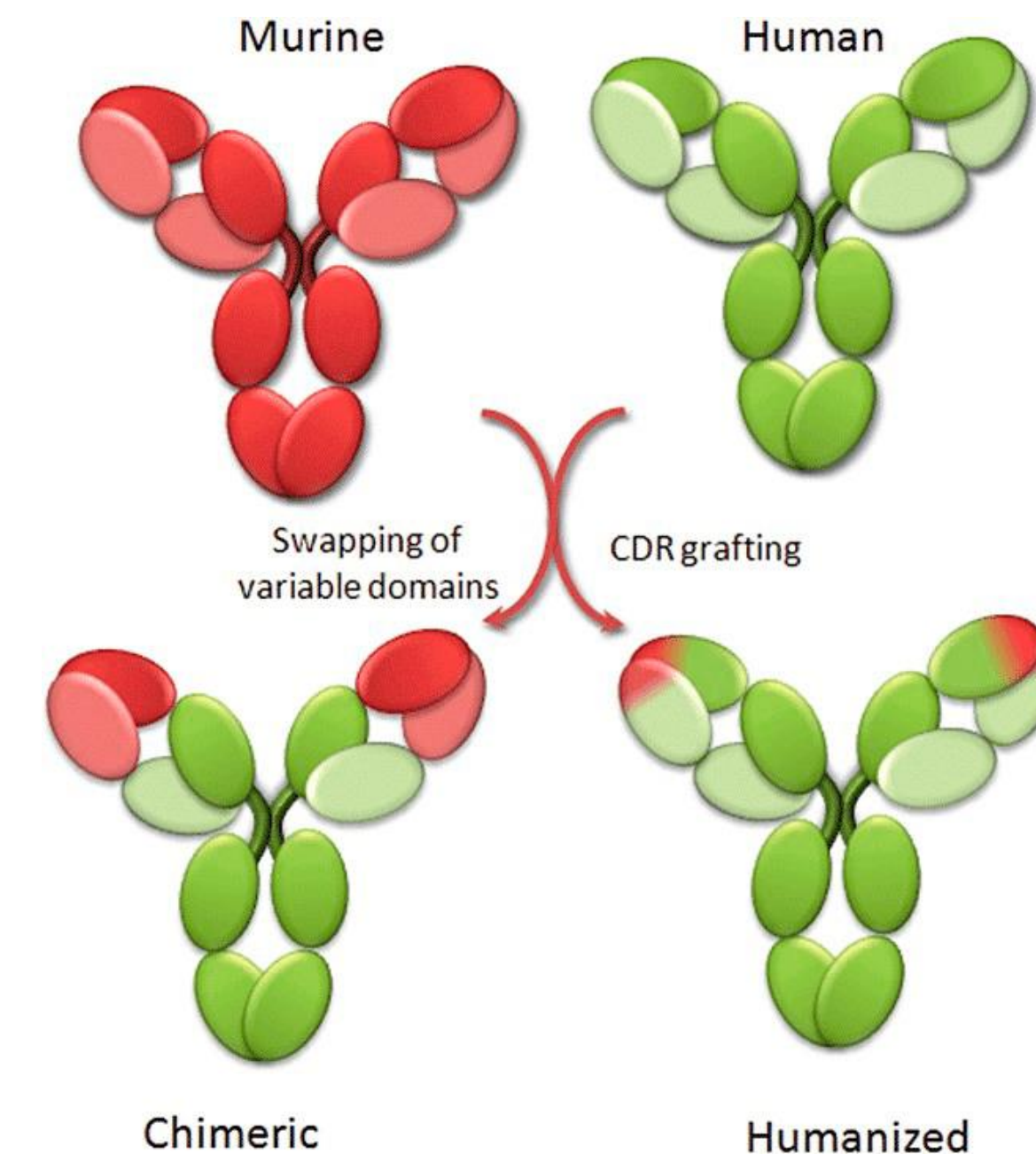
1. Мишени малых молекул — в основном ферменты и рецепторы, имеющие активные центры для связывания лекарств. При этом приблизительно у 75% белков человеческого протеома такие сайты вообще отсутствуют и потому они не могут «попасть под прицел» малых молекул.
2. Терапевтическая эффективность требует довольно высоких концентраций лекарств, что может вызывать побочные (*off-target*) эффекты из-за конкурентного связывания малых молекул с нецелевыми мишенями, имеющими сходные сайты связывания.
3. Малые молекулы обычно специфически связываются только с одним доменом мишени, в то время как у некоторых белков их несколько, и их «добавочная» активность может снижать эффективность действия лекарств.
4. Ингибирование малыми молекулами может вызывать компенсаторную избыточную экспрессию белков-мишеней и их накопление, что опять же приводит к снижению эффективности действия лекарств.
5. Мутации генов, кодирующих белки-мишени, могут вызывать конформационные изменения в сайтах связывания, и нарушение связывания лекарств (а это уже лекарственная устойчивость).

Второе поколение: биопрепараты

Биопрепараты — это лекарства, активная субстанция которых продуцируется живыми системами и затем выделяется из них, для чего используют различные биотехнологические методы. При этом биопрепараты гораздо сложнее малых молекул — не только по молекулярному строению, но и для характеристики. Поэтому их аналитический контроль требует привлечения различных физико-химических и биологических методов на всех стадиях производства. В целом это достаточно разнообразная группа лекарств — как правило, крупных молекул со сложной структурой. Среди них можно выделить пептидные гормоны, моноклональные антитела, факторы свертывания крови и ферменты и др.. Эти препараты не могли бы появиться без многочисленных достижений молекулярной биологии XX века, таких как расшифровка генома человека и других видов, появление генной инженерии, развитие структурной биологии, открывшей возможность визуализации взаимодействий биомолекул и изучения механизмов действия различных лекарств.

Использование биопрепаратов значительно расширило возможности терапии различных заболеваний, и произошло это во многом благодаря иному механизму нацеливания на мишень. Мишенями лекарств часто являются различные белки, но при этом возможность связывания с ними малых молекул лимитирована наличием сайтов связывания — «карманов» на поверхности белковых молекул.

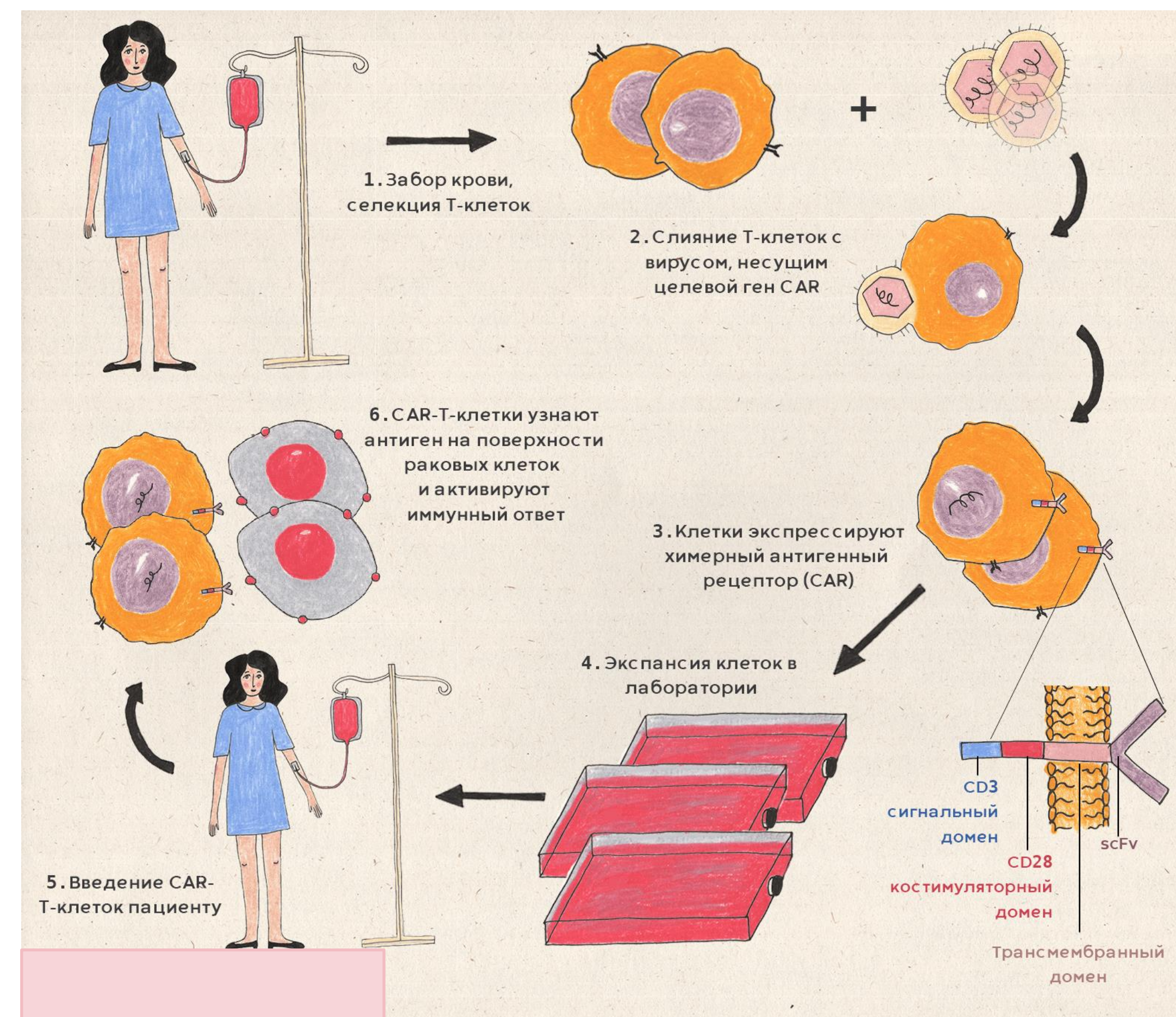
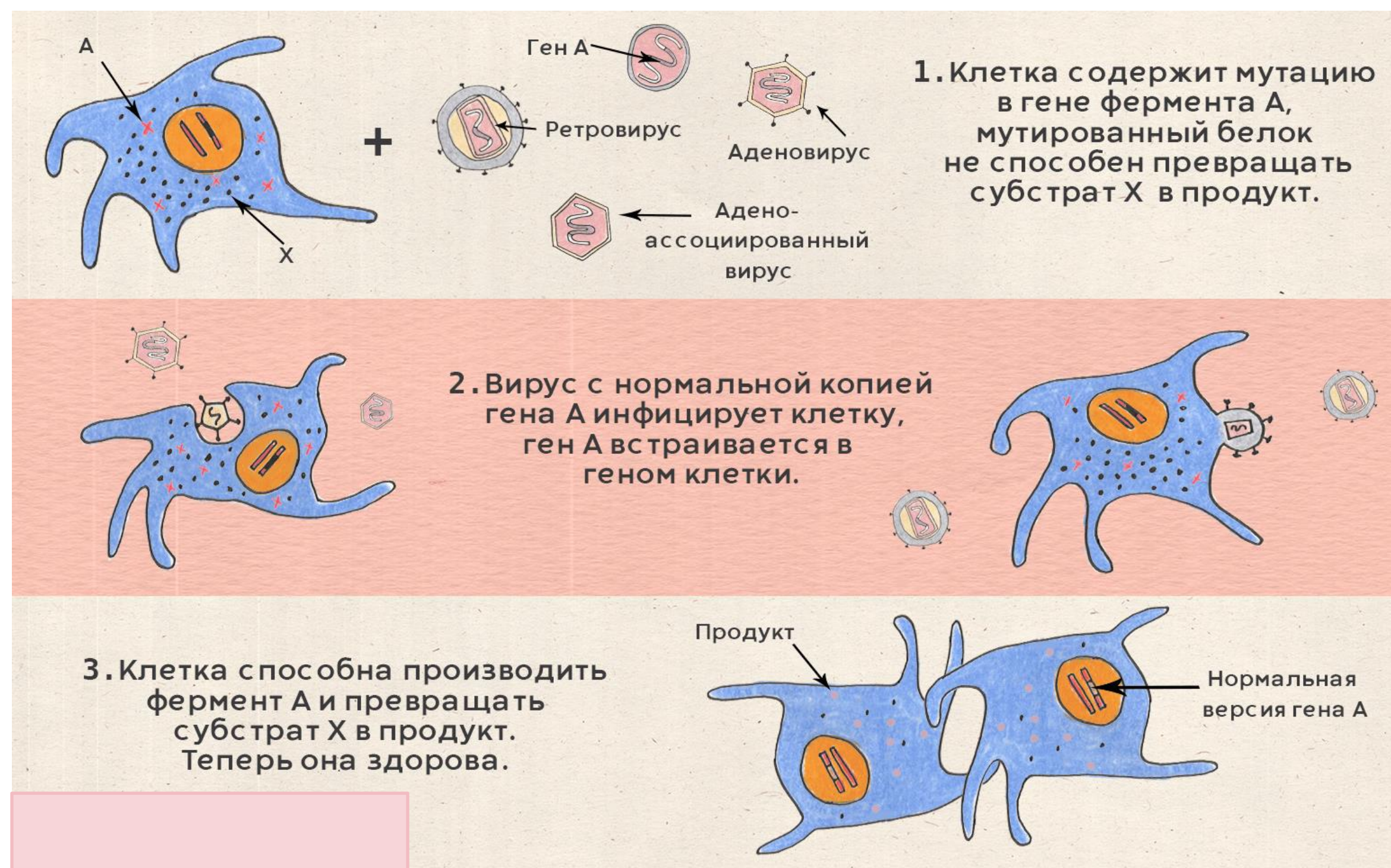
В то время как, контакт между белками обусловлен высокоспецифичными белок-белковыми взаимодействиями, и создание лекарств, связывающихся со своей мишенью таким образом, позволяет значительно расширить диапазон возможной регуляции клеточных процессов. Это привело к созданию прорывных методов терапии ряда заболеваний. Именно с биопрепаратов (моноклональных антител) началась таргетная терапия.



Третье поколение: *advanced therapies*

Передовая терапия — это самые последние и инновационные методы лечения, основанные на достижениях клеточных и генных технологий. Эти препараты отличаются от малых молекул и биопрепаратов тем, что представляют собой живые клетки или генетические конструкции, что дает возможность модулировать процессы в организме на следующем уровне сложности и с небывалой ранее точностью.

Сюда относятся генная и клеточная терапия.



Скрининг

Скрининг — стратегия научного исследования направленная на выявление фармакологической активности у ряда веществ.

Хемоинформатика означает совместное использование информационных ресурсов для преобразования данных в информацию и информации в знания для быстрого принятия наилучших решений при поиске соединений лидеров в разработке лекарств и их оптимизации.

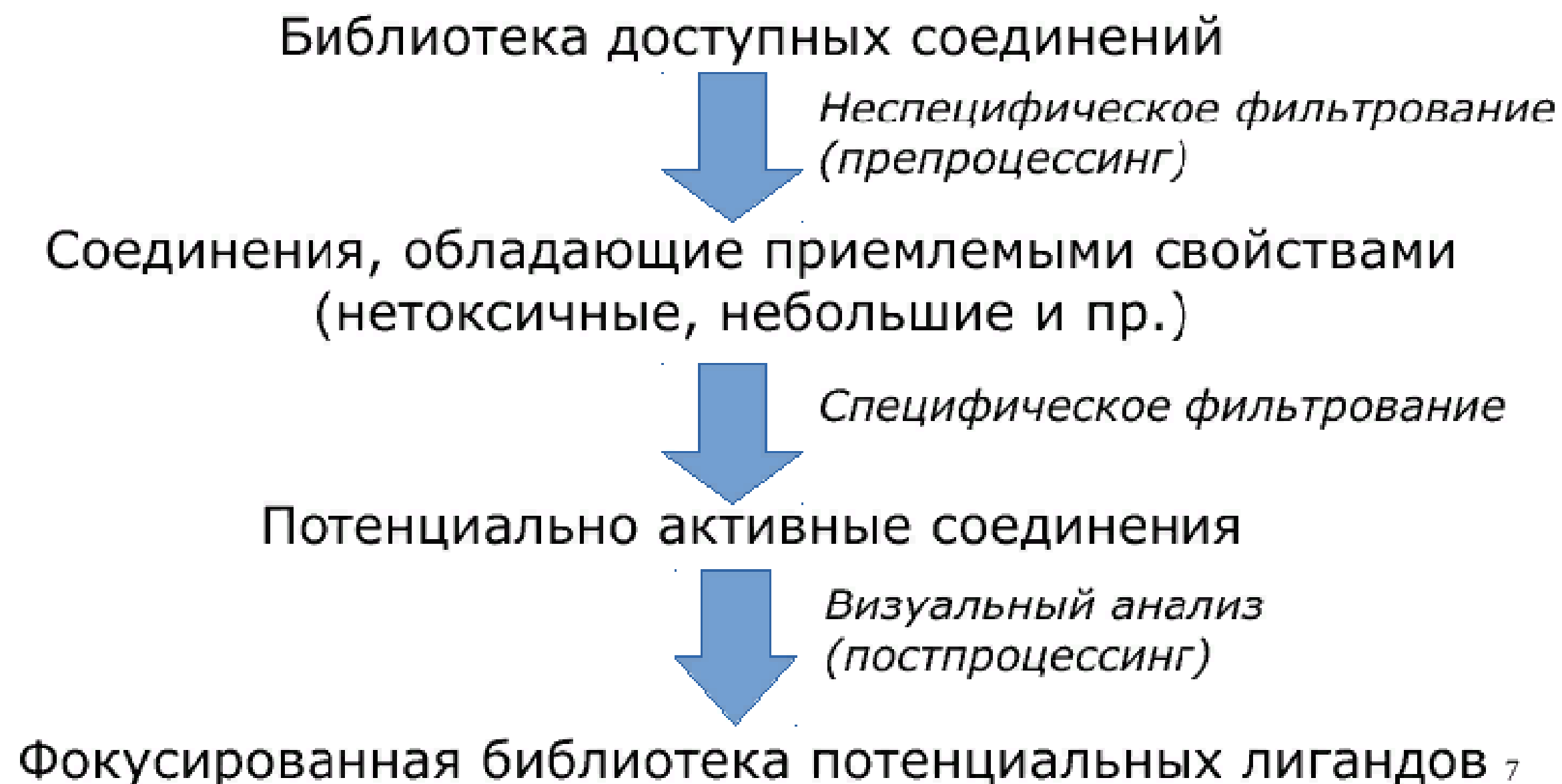
Год	Количество протестированных соединений	Количество лекарств на «выходе»
1910 г.	1200 производных акридина	1. Трифловин 2. Риванол 3. Акрихин
1930 г.	16 000 соединений, принадлежащих к различным группам	1. Хлорохин 2. Притахин
1966 г.	114 000 соединений	12 потенциальных лекарств 0 реальных лекарств

Роль высокопроизводительного скрининга в разработке нового лекарственного препарата. Скрининг, будь то его лабораторный (in vitro) или компьютерный (in silico) вариант, — главная и наиболее ресурсоемкая процедура по выбору стартовых структур лекарств (прототипов) из библиотек доступных соединений. Выходные данные скрининга часто являются отправной точкой для дальнейшего процесса разработки лекарства.





Методология виртуального скрининга



Методы, используемые для подбора лигандов, принято делить на две группы: синтез принципиально новых молекул с желаемыми свойствами и подбор лигандов на основе структурных свойств мишени.

Во втором случае исследование требует перебора больших баз данных химических соединений, поэтому не может быть целиком основано на физических экспериментах. На данном этапе целесообразно проводить отбор потенциальных кандидатов при помощи молекулярного докинга – компьютерного моделирования процесса связывания лиганда с мишенью в трехмерном пространстве на основе специальных математических и физических моделей. Процесс компьютерного отбора лигандов для заданной мишени называется виртуальным скринингом.

Рациональный драг дизайн

rational drug design

Основная задача медицинской химии — создание соединений с заранее заданной физиологической активностью, так называемый **рациональный драг-дизайн** (от англ. drug — лекарство).

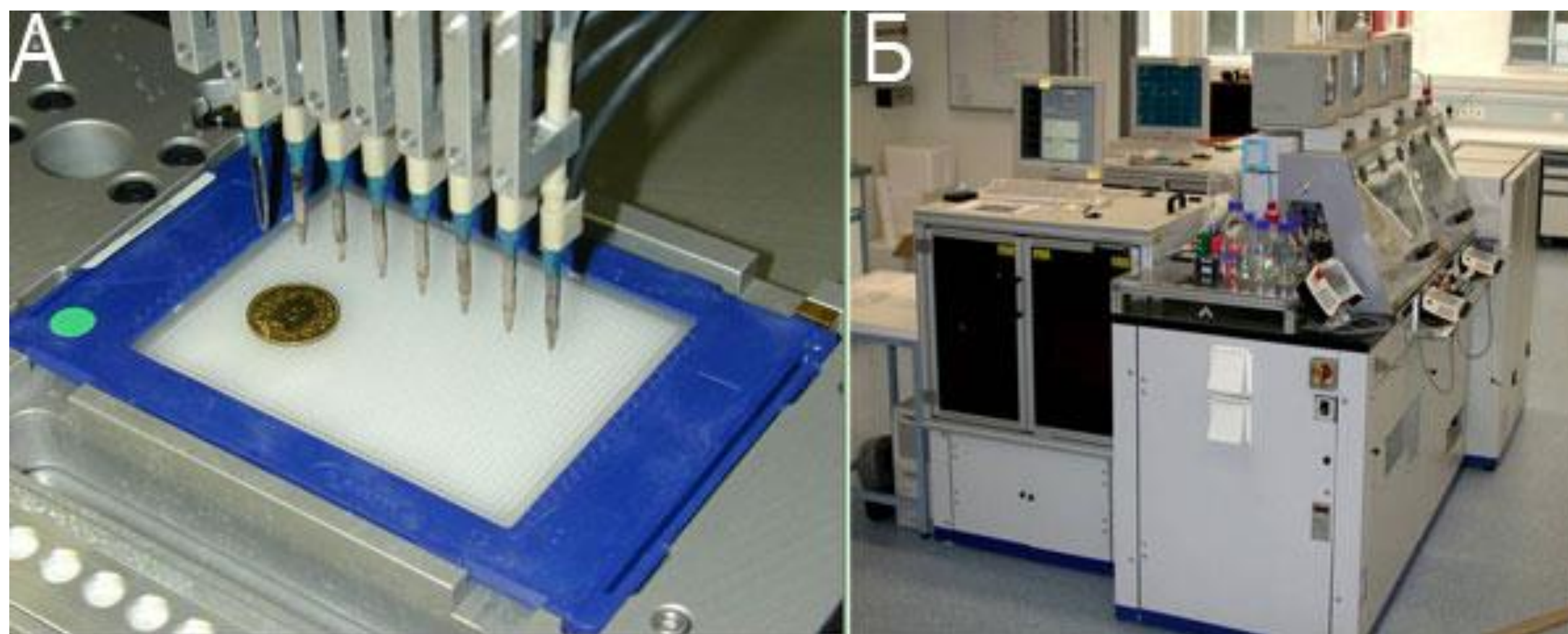
Стратегию рационального дизайна лекарств можно условно разбить на три стадии:

- 1) поиск или конструирование“ соединений-лидеров,
- 2) оптимизация соединения-лидера
- 3) разработка лекарства.

Соединение-лидер — это химическое соединение, которое имеет желаемую, интересную, но не оптимальную активность. Это структурный прототип будущего лекарства. Чтобы его найти, нужно знать его **биомишень**, то есть макромолекулу в организме человека, на которую наше будущее лекарство должно воздействовать, связываясь с ней. В подавляющем большинстве случаев такой мишенью бывает белок (обычно рецептор или фермент), но это может быть и молекула ДНК, и другие важные биомолекулы. Стратегия поиска лидеров зависит от того, что известно о его биомишени, а также от того, что известно о структурах уже существующих лигандов, которые с ней связываются (этот лиганд может, например, вырабатываться самим организмом).

Скринингом называется оптимизированная конвейеризованная процедура, в результате которой большое количество химических соединений ($>10\,000$) проверяется на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой (имитирующей биологическую) системе. Для скрининга как для «промышленной» процедуры очень критична эффективность, стоимость и время, потраченное на операцию. Как правило, скрининг производится на роботизированных установках, способных работать в круглосуточном и круглогодичном режиме.

Принцип скрининга достаточно прост: в плашки, содержащие тестовую систему (например, иммобилизованная мишень или специальным образом модифицированные целые клетки), робот откапывает из пипетки исследуемые вещества (или смесь веществ), следуя заданной программе. Причем на одной плашке могут находиться тысячи «лунок» с тестовой системой, и объем такой лунки может быть очень мал, так же как и объем вносимой пробы (микро- или даже нанолитры).



Потом происходит считывание данных с плашки, говорящее о том, в какой лунке обнаружена биологическая активность, а в какой — нет. В зависимости от используемой технологии детектор может считывать радиоактивный сигнал, флуоресценцию (если система построена с использованием флуоресцентных белков), биoluminesценцию (если используется люциферин-люциферазная система или ее аналоги), поляризацию излучения и многие другие параметры.

Аппаратура, используемая для высокопроизводительного скрининга. А — Роботизированная пипетка, в автоматическом высокопроизводительном режиме наносящая образцы тестируемых соединений в плашку с системой для скрининга. Типичное количество углублений на плашке — тысячи. Объем системы в одной лунке — микролитры. Объем вносимого образца — нанолитры. Б — Установка для высокопроизводительного скрининга и считывания флуоресцентного сигнала Mark II Scarina. Работает с плашками, содержащими 2048 углублений (NanoCarrier). Полностью автоматическая (работает в круглосуточном режиме). Производительность — более 100 000 лунок (образцов) в день.

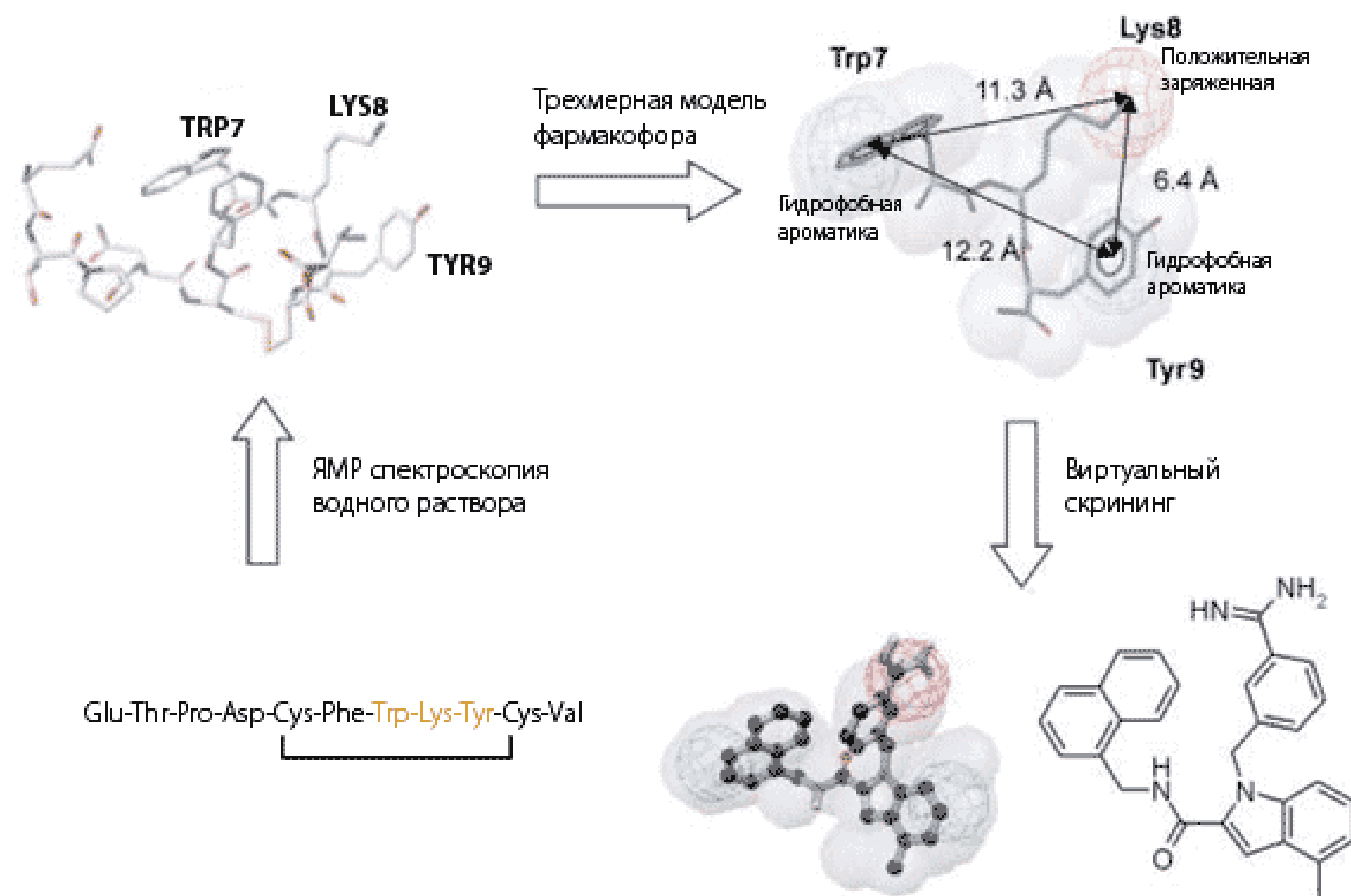
В настоящее время в драг-дизайне, как и в большинстве других наукоемких областей, продолжает увеличиваться роль IT- технологий. Основные преимущества, которые дают вычислительные методы в данном случае — это сокращение времени выпуска нового лекарства на рынок и снижение стоимости разработки.

Основные компьютерные методы, используемые в драг-дизайне, это:

- **молекулярное моделирование (ММ);**
- **виртуальный скрининг;**
- **дизайн новых лекарственных препаратов de novo;**
- **оценка свойств «подобия лекарству»;**
- **моделирование связывания лиганд-мишень.**

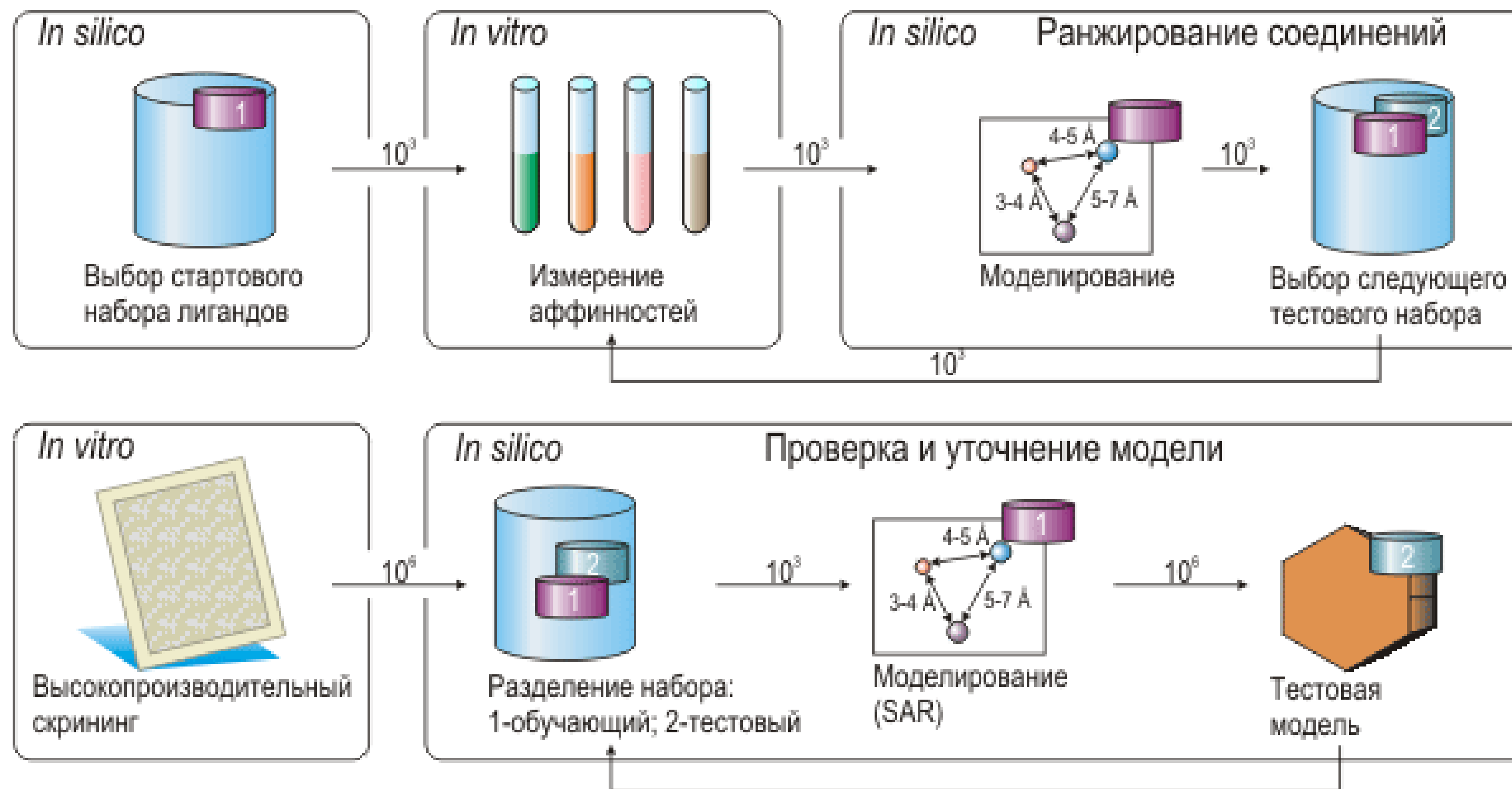
Ограничения методов: Прежде всего, хотя идеология *in silico* подразумевает проведение полноценных компьютерных экспериментов, то есть экспериментов, результаты которых ценны и достоверны сами по себе, необходима обязательная экспериментальная проверка полученных результатов. Кроме того, компьютерные методы пока не в силах учесть всего разнообразия влияния лекарственного препарата на организм человека, поэтому эти методы не в силах ни упразднить, ни даже существенно сократить клиническое тестирование, занимающее основную долю времени в разработке нового препарата.

Таким образом, на сегодняшний день роль компьютерных методов в драг-дизайне сводится к ускорению и удешевлению исследований, предшествующих клиническим испытаниям.



Пример молекулярного моделирования, основывающегося на структуре лиганда.

Для циклического пептида уротензина II (внизу слева) определена трехмерная структура методом ЯМР спектроскопии водного раствора (вверху слева). Пространственное взаиморасположение аминокислотных остатков мотива ТРП-ЛИЗ-ТИР, являющегося важным для биологической функции, было использовано для построения модели фармакофора (вверху справа). В результате виртуального скрининга найдено новое соединение, демонстрирующее биологическую активность (внизу справа).



Два варианта совместного использования высокопроизводительного скрининга и молекулярного моделирования. Сверху: последовательный итеративный скрининг. На каждом шаге процедуры используется сравнительно небольшой набор лигандов; по результатам скрининга строится модель, объясняющая связь между структурой и активностью. Модель используется для выбора следующего набора лигандов для тестирования. Снизу: «разовый» скрининг. На каждом шаге модель строится по обучающей выборке и используется для предсказаний на тестовой выборке.



Доклинические исследования в драг дизайне

По предназначению результатов:

поисковые (фундаментальные, трансляционные)

регуляторные (пилотные, опорные)

По изучаемым параметрам:

фармакологические
(фармакодинамические и фармакокинетические)

токсикологические (общие и специфические виды токсичности, токсикокинетика, исследования экологической безопасности)

По используемой модели:

in silico (компьютерная модель)

in vitro (клеточная культура)

in vivo (исследования на животных)

К **поисковым, или нерегуляторным**, исследованиям можно отнести всё, что помогает сформировать правильные гипотезы и цели для последующей разработки нового лекарства. **Фундаментальные исследования** во всём их многообразии изучают мишень для будущего лекарства. Они проводятся для изучения механизмов развития заболеваний, деталей биохимических взаимодействий в живых организмах и так далее. Такие исследования в основном проводят на клетках, а животных «подключают» для проверки гипотез, предварительно полученных *in vitro*.

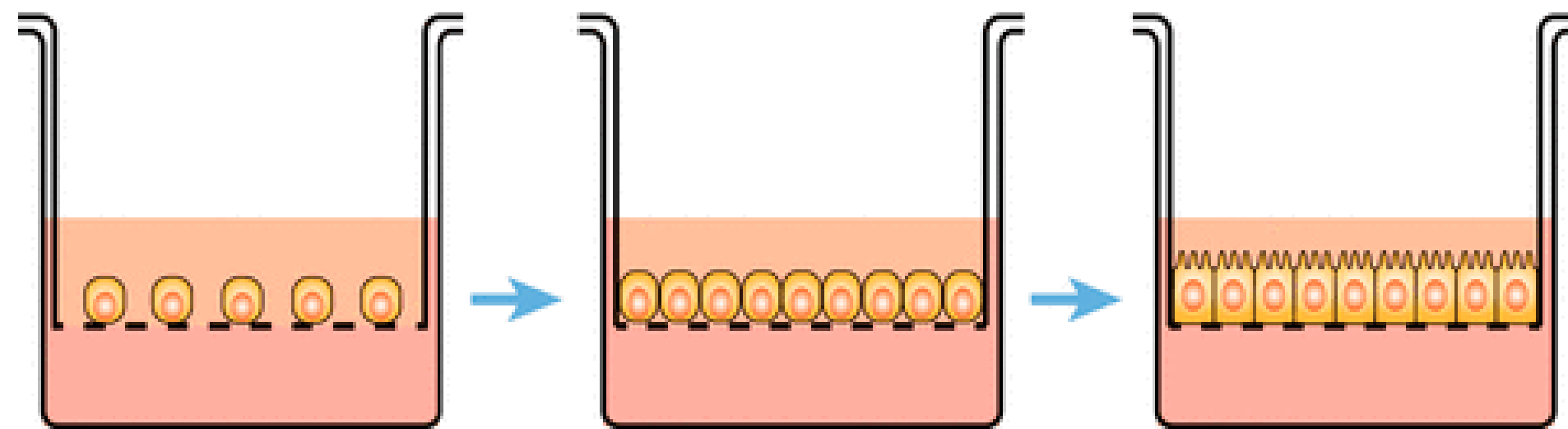
Трансляционные исследования изучают возможность какого-либо влияния на выбранную мишень с точки зрения лечения заболеваний, то есть являются первым «мостиком» для переноса научного знания в плоскость реального применения в медицине.

Проведение поисковых исследований не урегулировано законодательно, т.е. нет строгих юридических требований в отношении используемых моделей, дизайна, размера выборки, оформления отчетов и т.д. Параметры исследований и модели определяются исключительно научными соображениями. Результаты этих исследований обычно не включаются в регистрационное досье, поскольку большинство из них касаются молекул-кандидатов, так и не доходящих до последующих этапов разработки. Задача поисковых исследований — найти несколько многообещающих кандидатов, которые можно было бы начать изучать в КИ.

In vitro-скрининг, где в качестве субъекта исследования выступает клеточная культура, выращенная в лаборатории, дает первичную информацию о возможных эффектах препарата на биологическую систему. Самый главный плюс такого испытания — возможность избежать трудностей, неразрывно связанных с использованием такой сложной системы, как живой организм.

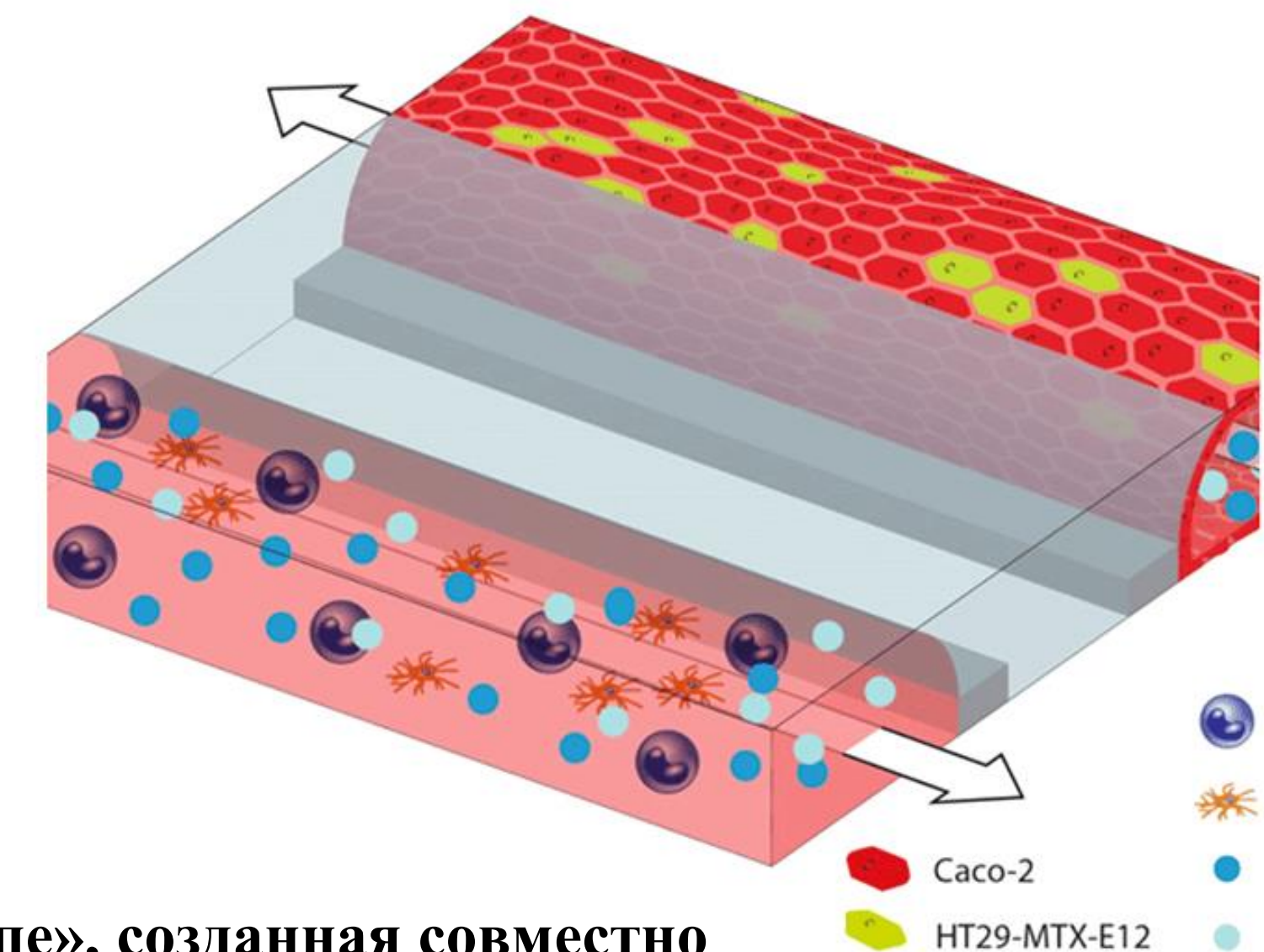
Наиболее часто используемая модель *in vitro* — это монослой иммортализованной, или бессмертной, клеточной культуры (**2D-культура**). На нем удастся получать воспроизводимые результаты, так как клетки в культуре унифицированы и способны делиться без ограничения и изменения своих свойств. Благодаря этому данные, полученные таким способом в разное время и даже в разных лабораториях, можно довольно легко сравнивать между собой. Однако они могут мало говорить о том, как препарат поведет себя в реальных клетках и тем более в организме животного или человека. Для получения более точной информации можно пользоваться первичными культурами клеток человека, т.е. взятых у здорового донора или пациента, однако с такими клетками сложнее работать.

Еще более приближенную к реальности картину дают трехмерные, или 3D-клеточные модели (рис. 8). Они лучше воспроизводят условия жизни клеток в организме — у них есть микроокружение из клеток-соседей и межклеточного матрикса. Это позволяет моделировать взаимодействие клеток разных типов



Иммортализованная клеточная культура Caco-2, образующая микроворсинки и плотные контакты. Клетки выделены из аденокарциномы толстой кишки человека.

Трехмерная система «Кишечник на чипе», созданная совместно учеными *Mimetas* и *PMI Science* и предназначенная для исследования воспалительных заболеваний кишечника. Система состоит из эпителиальных и иммунокомпетентных клеток.

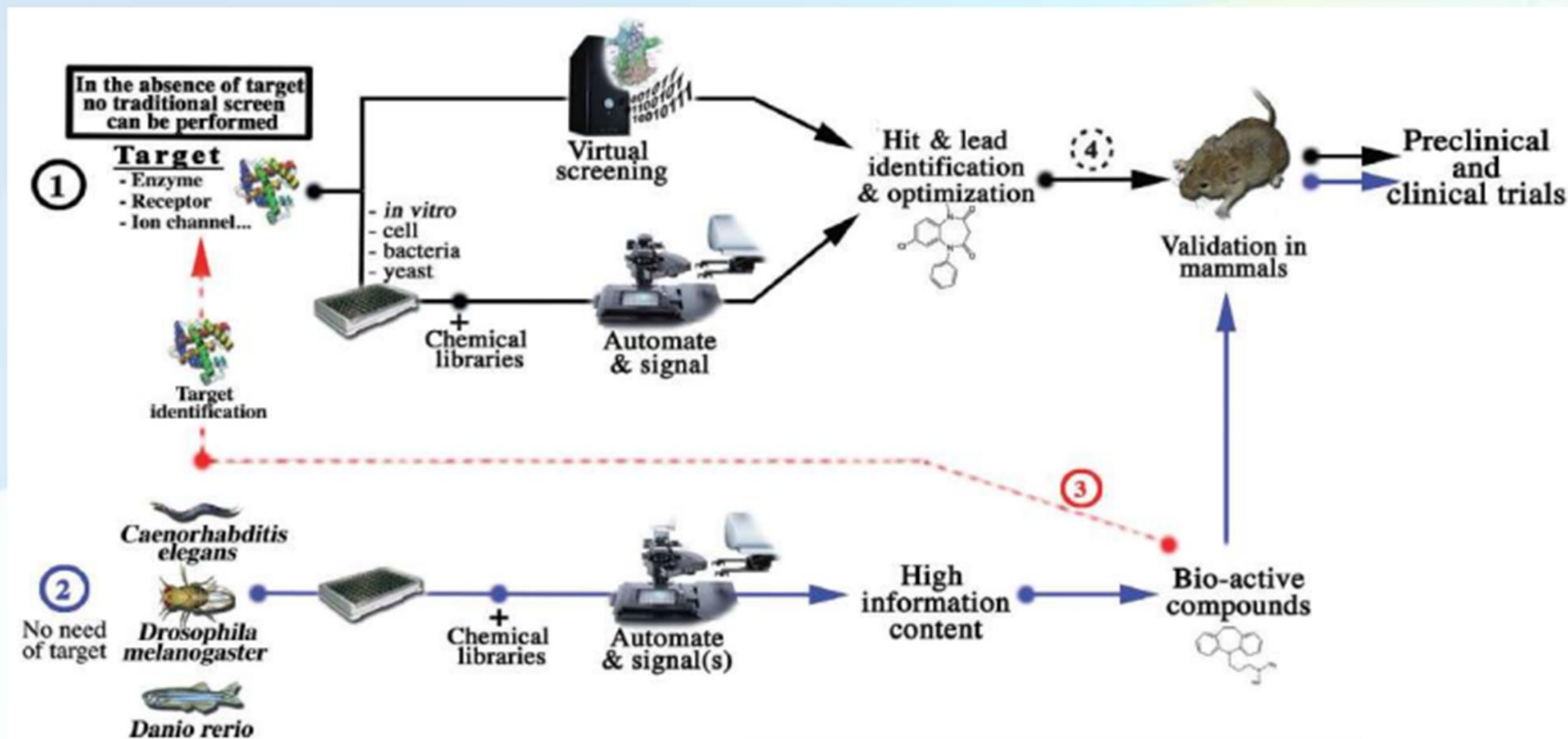


Введение дополнительного этапа –скрининга лекарственных веществ на малых модельных организмах.

Для исследований модельные организмы отбирают по следующим критериям:

- быстрота размножения и лёгкость выращивания взрослых особей;
- доступность;
- наличие [штаммов](#) (для [одноклеточных организмов](#)) и линий (для [многоклеточных организмов](#)) [мутантов](#) с нужными свойствами;
- присутствие информации о [геномах](#) в [базах биологических данных](#).

Примеры таких организмов: планарии, нематоды, дрозофила, рыба данио-рерио, или брахиданио-рерио (*Danio rerio*) и др.



Целевой профиль препарата



FDA guidance:

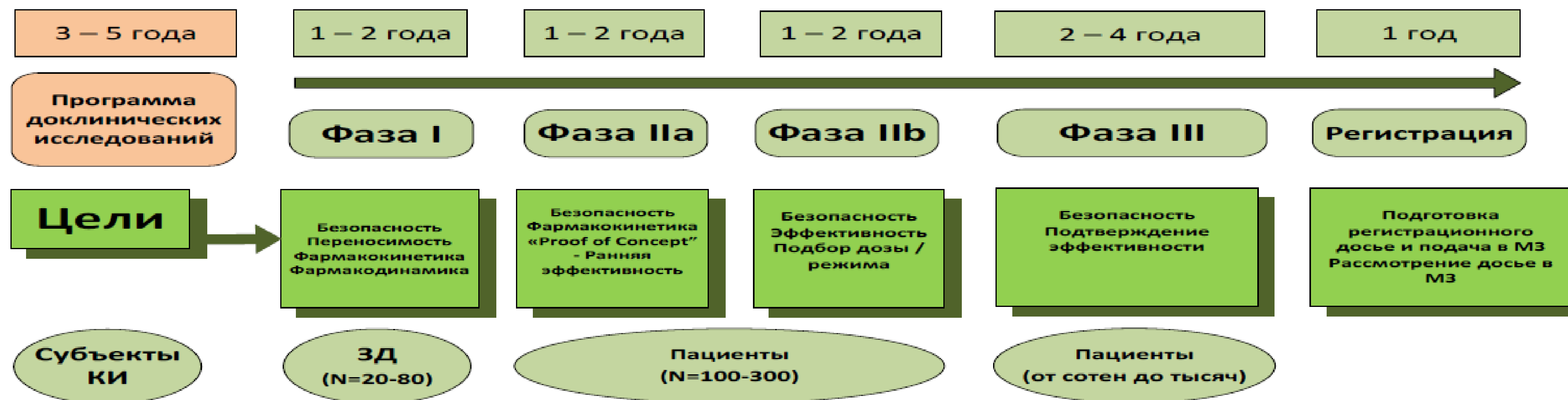
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm080593.pdf>

Стоимость оригинальных препаратов значительно выше, чем дженериков:

- компенсации расходов на разработку,
- доклинические и клинические исследования
- поддержания патентной защиты
- обеспечения непрерывности поиска новых ЛС

На создание оригинального препарата требуется
от 800 млн. до 1,5 млрд. долларов

Только 3 препарата из 10 окупают расходы на их разработку

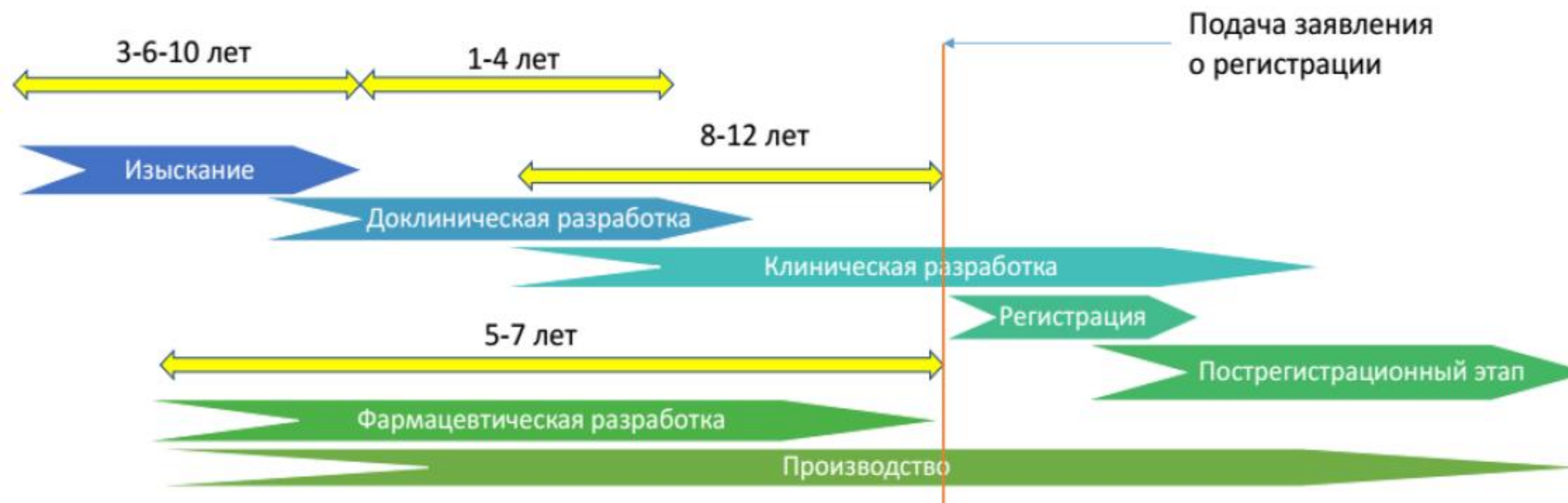


Фармацевтическая разработка

Руководящие указания Q8 (Pharmaceutical Development) изданы ICH в ноябре 2005 года. Документ предназначен для предоставления указаний по объему информации о разработке лекарственного препарата в материалах регистрационного досье, составляемом в международном формате CTD (ОТД «Общий технический документ»). Требования этого документа необходимо учитывать при прохождении процедуры государственной регистрации лекарственного препарата в любой стране мира.

Руководство ICH Q8, предназначено преимущественно для инновационных препаратов, содержащих оригинальные молекулы. Между тем аналогичные исследования крайне важны и при создании воспроизведённых препаратов.

Рекомендации по фармацевтической разработке дженериков были сформулированы в документах ВОЗ.



Во избежание повторения длительных и дорогостоящих испытаний необходимо должным образом организовать сбор информации и данных о ходе исследований при разработке, оптимизации и масштабировании процесса.

Данную информацию представляют для обоснования того, что **масштабирование процесса может быть достигнуто без потери качества** при проведении промышленного производственного процесса.

В подразделе 3.2.P.2 («Фармацевтическая разработка») модуля 3 регистрационного досье необходимо обозначить элементы процесса, которые окажутся критичными при масштабировании, в подразделе 3.2.P.3 («Процесс производства лекарственного препарата») модуля 3 регистрационного досье их необходимо охарактеризовать.

Если размеры серий предлагаются в определенных диапазонах, следует привести обоснование того, что изменение размера серии не окажет отрицательного влияния на критические показатели качества (CQA) готового продукта. При изменении размера серии должны быть проверены повторно, если не предоставлены доказательства того, что процесс независим от масштаба, или если не используется непрерывная верификация процесса.

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19 “О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения”



Институт Фармации им. А.П. Нелюбина

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Доцент кафедры Фармацевтической технологии,
кафедры Биотехнологии
к.ф.н. Анурова Мария Николаевна



Фармацевтическая разработка - это

Это действия, выполнение которых необходимо для подтверждения того, что выбранная лекформа отвечает своему назначению. Позволяет выявить аспекты прописи и процесса, **критические** для воспроизводимости серий (внутрипроизводственный контроль). Помогает лучше понять **дизайн** продукта. Является его научной базой.

Фармацевтическая разработка через осуществление концепции Quality-by-Design (QbD)

Концепция «Качество путём разработки» (Quality by Design – QbD) была

предложена Дж. Джураном, создателем науки о качестве. При использовании подходов QbD появляется возможность:

- сократить сроки разработки состава и технологии производства;
- сократить сроки регистрации препаратов и раньше вывести новый препарат на рынок;
- вносить целый ряд изменений в условия производства и контроля качества без согласования с регуляторными органами;
- реже подвергаться инспектированию по GMP.

Концепция **Quality-by-Design (QbD)** заключается в том, что качество программируется (закладывается, создается) на этапе разработки препарата. Все последующие этапы жизненного цикла должны поддерживать выбранную стратегию контроля и уточнять ее с учетом объема накапливаемых данных и выявляемых тенденций. Принцип QbD предусматривает системный подход к разработке, основанный на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества. При таком подходе разработку начинают с предварительного определения целей и уделяют особое внимание пониманию продукции и процесса, а также его контролю.

Фармацевтическая разработка, согласно концепции QbD, должна включать:

- определение *целевого профиля качества препарата* (ЦПКП), поскольку он связан с качеством, безопасностью и эффективностью, принимая во внимание, например, путь введения, лекарственную форму, биодоступность, дозировку и стабильность;
- *выявление потенциальных критических характеристик качества* (КХК) ЛП, так чтобы эти характеристики препарата, влияющие на его качество, можно было изучить и проконтролировать;
- *определение критических характеристик качества* фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ и т.д. и выбор вида и количества вспомогательных веществ для получения лекарственного препарата требуемого качества;
- *выбор надлежащего процесса производства;*
- *определение стратегии контроля.*

Целевой профиль качества препарата

- применение по назначению в клинических условиях, путь введения, лекарственная форма, системы доставки;
- дозировка;
- система упаковки (укупорки);
- высвобождение или доставка лекарственного вещества и характеристики, влияющие на фармакокинетику (например, растворение, аэродинамические характеристики), приемлемые для разрабатываемой лекарственной формы лекарственного средства;
- критерии качества лекарственного препарата (например, стерильность, чистота, стабильность и высвобождение), приемлемые для планируемого, размещаемого на рынке препарата.

Критические характеристики качества

КХК – физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство, или характеристика, показатели которых должны находиться в рамках соответствующих предельных значений, диапазона или зоны, чтобы обеспечить желаемое качество продукта. КХК, как правило, связаны с фармацевтической субстанцией, вспомогательными веществами, промежуточными продуктами (внутрипроизводственными материалами) и лекарственным средством.

Например, аэродинамическое распределение для аэрозолей, стерильность для парентеральных ЛФ, насыпной объем, размер частиц, сыпучесть для таблеток и т.д.

Выбор надлежащего процесса производства

Выбор надлежащего процесса производства направлен на разработку *оптимальной технологии* получения лекарственного препарата, соответствующего целевому профилю качества препарата (ЦПКП), удовлетворяющего критическим характеристикам качества. На данном этапе определяются критические параметры процесса.

Критический параметр процесса (КПП) – параметр процесса, вариабельность которого может повлиять на критический показатель качества, и который вследствие этого должен быть объектом мониторинга и контроля, чтобы обеспечить необходимое качество полученной в результате процесса продукции.

Связь между входными показателями процесса и критическими характеристиками качества может быть описана в пространстве проектных параметров (проектном поле).

Пространство проектных параметров / **Проектное поле (*Design Space*)** – многофакторная комбинация и взаимодействие входных переменных величин и параметров процесса, которые были продемонстрированы для обеспечения качества.

Пример: Пространство проектных параметров сушки, которое зависит от изменения во времени температуры и/или давления. Конечное содержание влаги 1–2%. Работа за пределами верхнего предельного значения пространства проектных параметров может привести к образованию чрезмерного количества примеси, а работа за пределами нижнего предельного значения пространства проектных параметров – к чрезмерному истощению частиц.



Стратегия контроля

Стратегия контроля предназначена для обеспечения стабильного производства препарата требуемого качества. Элементы стратегии контроля, рассмотренные в разделе 3.2.Р.2 регистрационного досье, должны описывать, каким образом внутрипроизводственные средства контроля и средства контроля входящих материалов (фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ), промежуточные продукты внутрипроизводственных материалов), система упаковки (укупорки) и лекарственные средства способствуют обеспечению качества готового лекарственного препарата, и служить обоснованием этого. Данные средства контроля должны основываться на понимании препарата, состава и процесса и должны включать, как минимум, контроль критических параметров процесса и существенных характеристик.

Стратегия контроля может включать, но не ограничиваться, следующее:

- контроль показателей **входных материалов** (например, лекарственного вещества, вспомогательных веществ, материалов первичной упаковки), основанный на понимании их влияния на обрабатываемость или качество препарата;
- **спецификацию(и)** на препарат;
- **контроли единичных операций**, влияющих на нижестоящую обработку или качество препарата (например, влияние сушки на деградацию, распределения частиц по размеру гранулята на растворение);
- **внутрипроизводственные испытания** или выпускающие испытания в реальном времени вместо испытаний конечного продукта;
- **программу мониторинга** (например, регулярное полное испытание препарата) в целях *верификации* предсказательных моделей с несколькими вариантами.

Технология анализа процессов

Process Analytical Technology (PAT)

Концепция PAT формулируется следующим образом: система для проектирования, анализа и управления фармацевтическим производством путем измерения в реальном времени (т.е. во время производства) ключевых показателей качества и технических характеристик, входящих и промежуточных материалов и самих технологических операций с целью обеспечения качества конечного продукта.

Зачастую это понимается так, что технология анализа в PAT должна трактоваться широко и включать химические, физические, микробиологические, математические методы анализа, а также анализ рисков, применяемые в комплексе.

Непрерывная верификация - альтернативный подход к валидации процесса, при котором производственный процесс **постоянно** контролируется и оценивается; "проектное поле" (design space) - многомерная комбинация и взаимодействие входных переменных (например, показателей качества материалов) и параметров процесса, подтвердившие способность обеспечивать качество продукта.

Отчет о разработке

Примерное содержание :

- Введение
- Обзор процесса разработки продукта вплоть до полномасштабного производства
- Описание продукта
- Показания и эффективность
- Характеристики активной субстанции: молекулярная формула, спецификация
- Общие сведения о синтезе
- Биофармацевтические аспекты продукта
- Разработка состава, основания выбора вспомогательных веществ
- Описание методик анализа и хода их разработки

- Обоснование изменений методик в ходе разработки продукта
- Валидация аналитических методик
- Описание процесса производства, включая объем серии, методы внутрипроиз-го контроля
- Результаты внутрипроизводственного контроля и анализа готового продукта
- Стабильность субстанции, готового продукта и, при необходимости, полупродуктов
- Спецификации упаковки
- Валидация технологических процессов
- Валидация очистки
- Резюме работ по оптимизации
- Критические аспекты и пояснения их роли
- Экспериментальные серии

Общие этапы разработки

1. Разработка состава лекарственной формы
2. Разработка производственного процесса
3. Выбор системы контейнер/укупорочное средство, материалов вторичной упаковки
4. Изучение микробиологических свойств ЛП
5. Изучение совместимости компонентов ЛП

Лекарственные формы

Поколения ЛФ:

1. Традиционные ЛФ (первого поколения) – таблетки, мази, капсулы, суппозитории и т.д.

Недостатки:

- Повышенный расход ЛВ, вызванный тем, что ЛВ не достигает всех необходимых биологических мишеней или достигает, но в концентрации значительно меньшей по сравнению с необходимой терапевтической. Поэтому приходится использовать дозы, которые на 1-2 порядка превышают теоретически необходимые.
- Ненаправленное действие ЛВ, т. е. взаимодействие с нецелевыми биообъектами, часто приводит к побочным эффектам, обусловленным его метаболитами, и к нецелевому, иррациональному расходу ЛС.
- Невозможность поддержания оптимальной терапевтической концентрации ЛВ в течение необходимого времени и, как следствие, необходимость частого приёма лекарственного препарата.
- Недостаточная биосовместимость и нежелательные физиологические эффекты в области введения ЛС.
- Необходимость использования специальных методик введения лекарственного препарата.

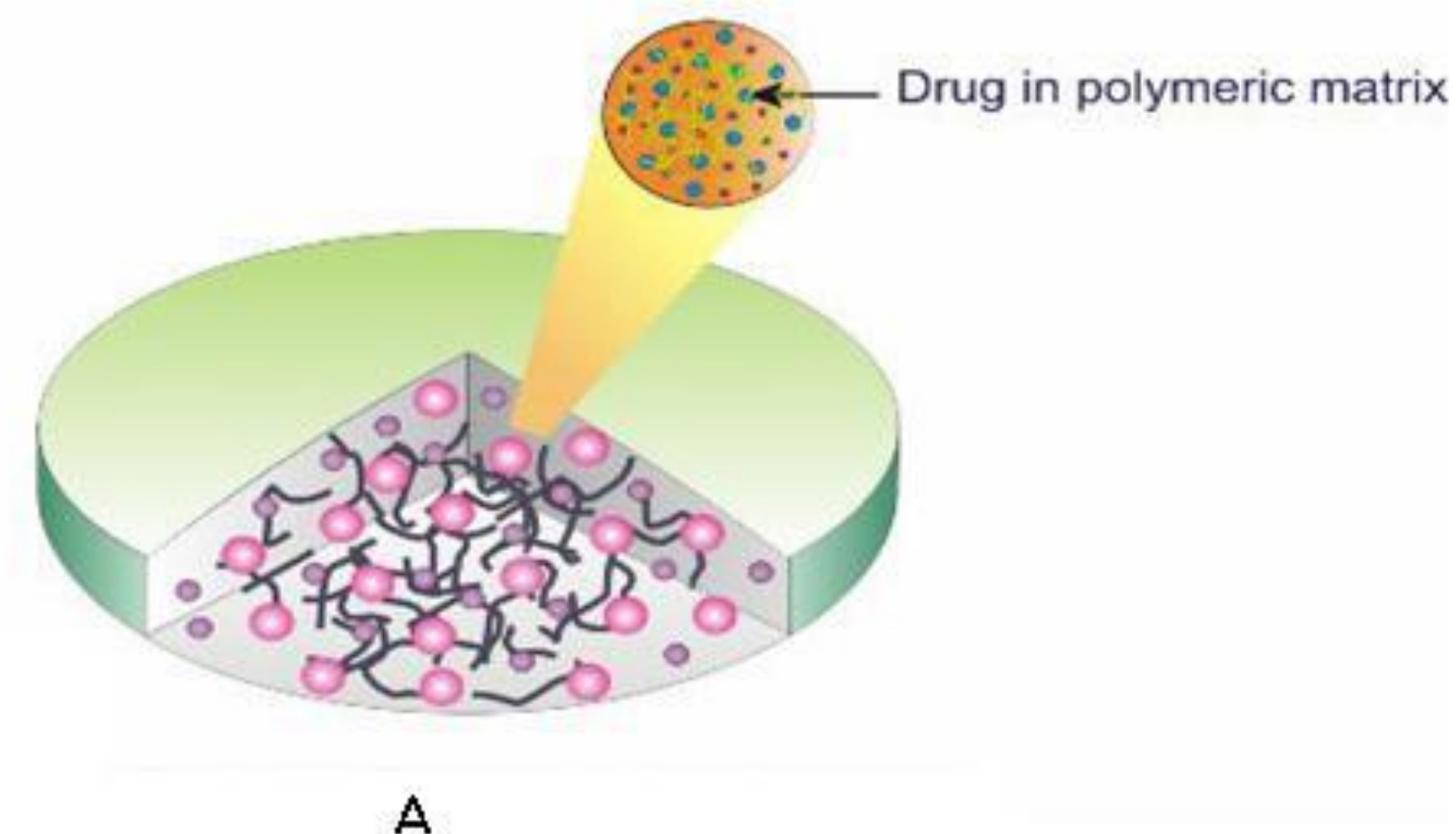
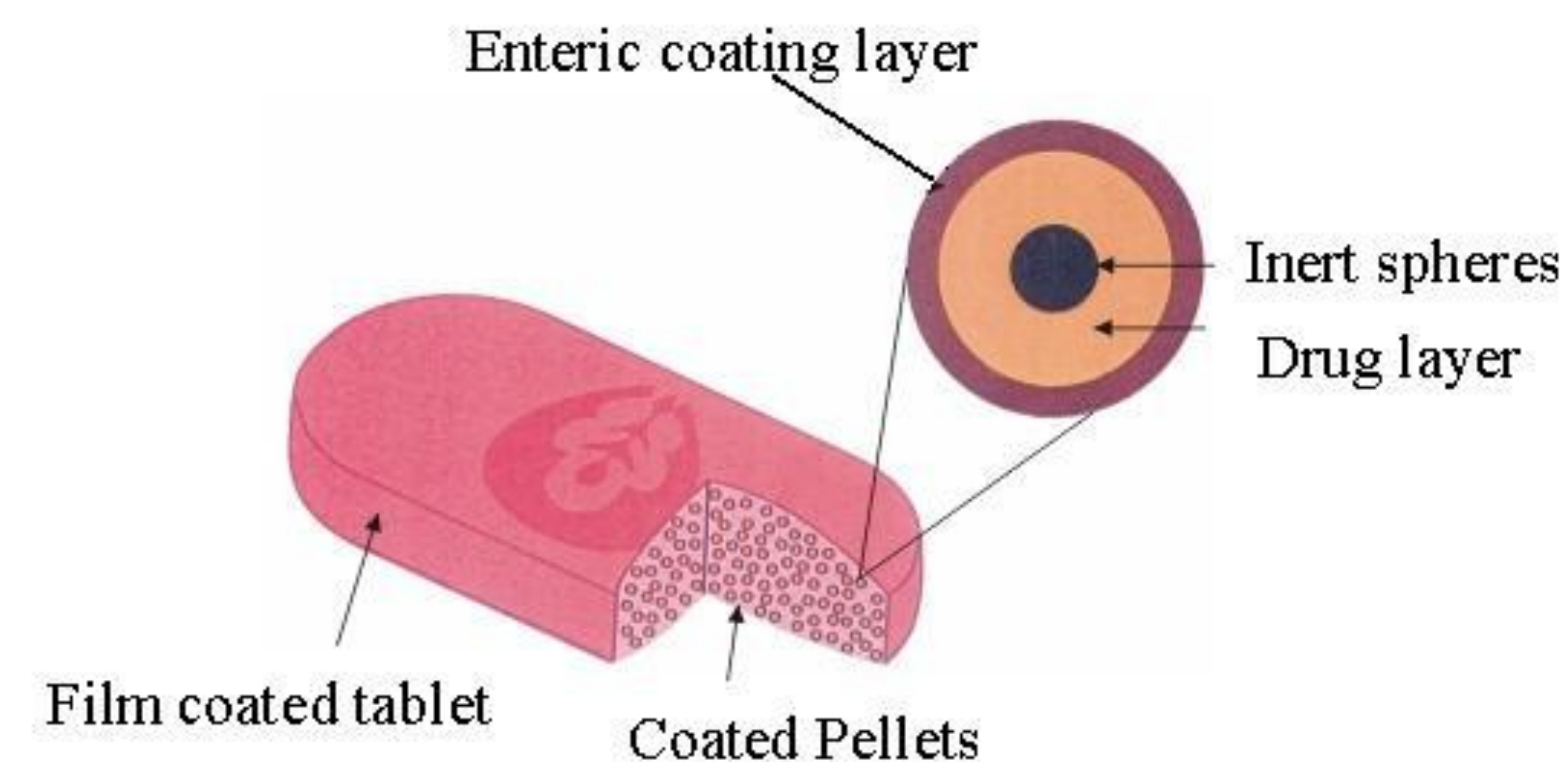
2. Пролонгированные ЛФ (второго поколения) –

- медленно растворяющиеся таблетки,
- инъекционные растворы с комплексообразователем,
- масляные растворы,
- таблетки типа «ретард», «репетабс» (многослойныетаблетки), «спейстабс» (таблетки с ЛВ включенным в жировую матрицу, которая не распадается, а медленно диспергируется с поверхности), «лонтабс» (таблетированная ЛФ – смесь ЛВ с высокомолекулярными восками) и др.

Достоинства:

- Длительное поддержание концентрации действующего вещества в крови на терапевтическом уровне без существенных колебаний;
- Сокращение общего количества ЛВ, необходимого для достижения терапевтического эффекта путем более полного его использования;
- Уменьшение частоты возникновения и интенсивности побочных эффектов, связанных с перепадами концентрации ЛВ в крови;
- Увеличение биодоступности;
- Уменьшение вводимой суточной дозы ЛВ;
- Сокращение числа приемов до 1-2 раз в течение суток;
- Удобство приема пациентами, и как следствие улучшение качества жизни;

Multiple Unit Particle System (MUPS) – системы множественных пеллет



Таблетка,
покрытая
пленочной
оболочкой



Микрогранулы с
полимерным
покрытием

Таблетки многофазные – пролонгированные, получаемые путем прессования смеси гранул, имеющих разную скорость высвобождения ЛВ

Таблетки рапид ретард – с двухфазным высвобождением, содержащие смесь микрогранул с быстрым и пролонгированным высвобождением ЛВ. Высвобождение ЛВ контролируется различной толщиной оболочек

3. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением действующих веществ (третьего поколения).

Характеристика:

- Непрерывная длительная подача ЛВ (от нескольких недель, до нескольких месяцев);
- Возможность выбора скорости высвобождения ЛВ;
- Возможность подачи в организм минимальных количеств ЛВ, что уменьшает их расход;
- ЛВ изолированы от внутренней среды организма, что значительно снижает их побочное действие.

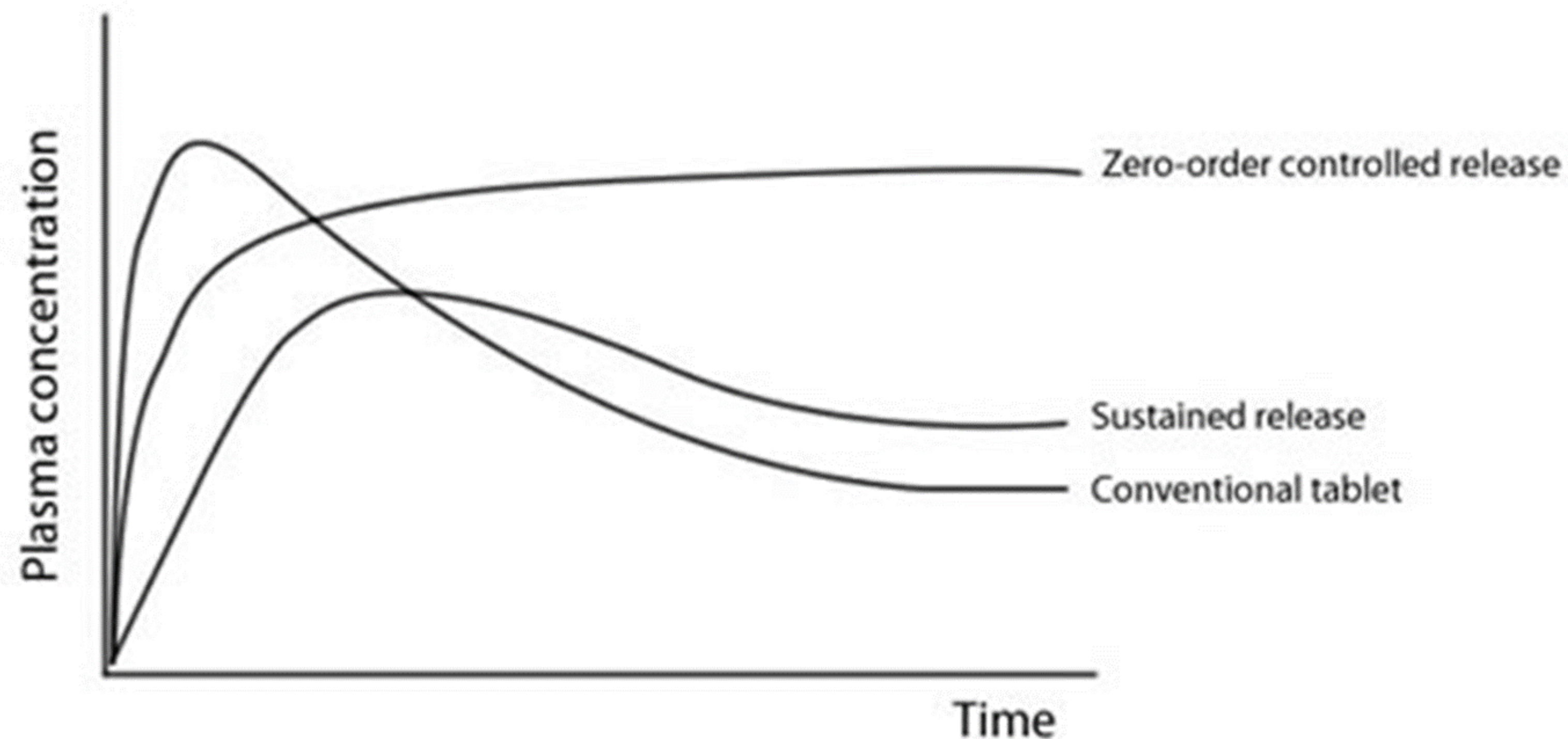
ЛФ 3 поколения делят на две группы:

- ✓ С-1 – системы-резервуары с программным высвобождением ЛВ (терапевтические лекарственные системы). По механизму действия С-1 делят на системы общего действия (для перорального, трансдермального и парентерального путей введения) и на системы местного действия (для введения в глаза, матку, ректальный и внутриполостной путь введения);
- ✓ С-2 – системы для направленной доставки ЛВ к заданному органу (ткани)-мишени. С-2 это липосомы, наночастицы, нанокапсулы.

Высвобождение называют контролируемым, если соблюдаются следующие три условия:

- 1) известен **вид математической зависимости** количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения (отличие от пролонгированных лекарственных форм);
- 2) ЛВ высвобождается согласно **фармакокинетически рациональной скорости** или скоростной программе;
- 3) 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 системы и может быть теоретически предсказана с достаточной точностью.

Если какое-либо из этих условий не выполняется, то лекарственную форму относят к пролонгированным формам.



- Терапевтическая лекарственная система (ТЛС)** — это устройство, содержащее лекарственное вещество или вещества, элемент, контролирующий высвобождение лекарственного вещества, платформу, на которой размещена система, и терапевтическую программу.

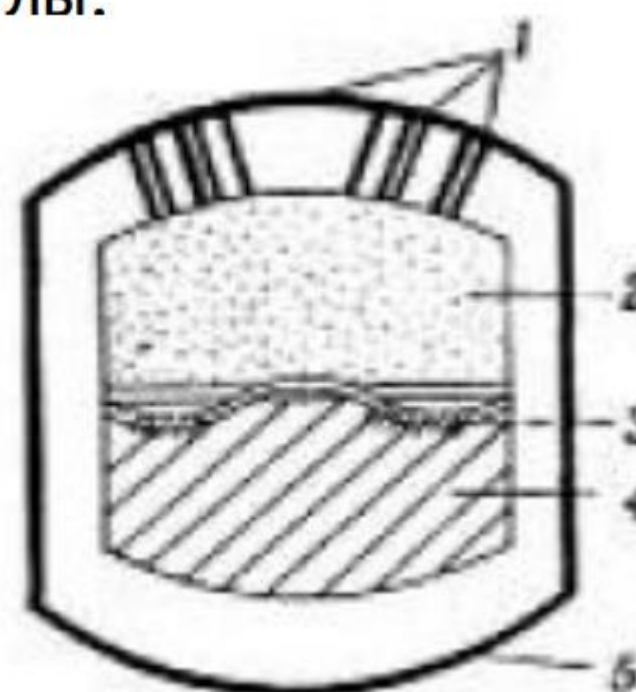
- пассивные терапевтические системы
- активные терапевтических систем, действие которых запрограммировано извне или самопрограммируется. Это сложные электронные устройства, воспринимающие сигнал о состоянии организма и его потребности в данном ЛВ (инсулин).

1 типа

- Пероральные ТЛС - таблетки, покрытые оболочкой с отверстиями - элементарные осмотические насосы.**
- Например, матричный тип таблетки «ОРОС» (oral osmotic - OROS). Раствор ЛВ помещен в капсулу, из которой равномерно выделяется за счет осмотического поступления жидкости внутрь капсулы.

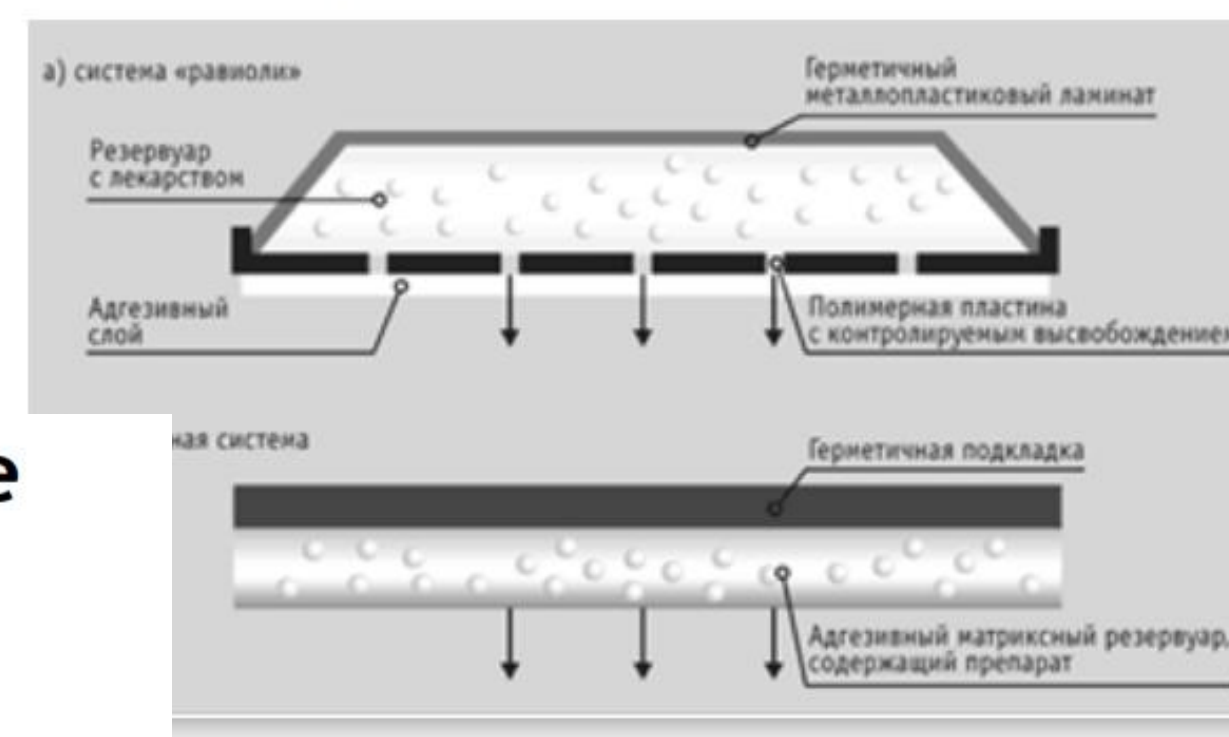
Пушпульный ОРОС:

- 1 - дозирующее устройство;
- 2 - камера с ЛВ (труднорастворимое в воде)
- 3 - эластичная перегородка;
- 4 - камера с осмотическим агентом (NaCl);
- 5 - оболочка, проницаемая для воды.



Трансдермальные ТЛС состоят из

- основной мембраны, предотвращающей высвобождение лекарства во внешнюю среду и попадание влаги извне;
- лекарственного резервуара для растворения, хранения и высвобождения препарата;
- мембраны, обеспечивающей оптимальную скорость высвобождения лекарства;
- клея, склеивающего при надавливании и используемого для создания адекватного контакта системы с кожей;
- защитной пленки для хранения системы.



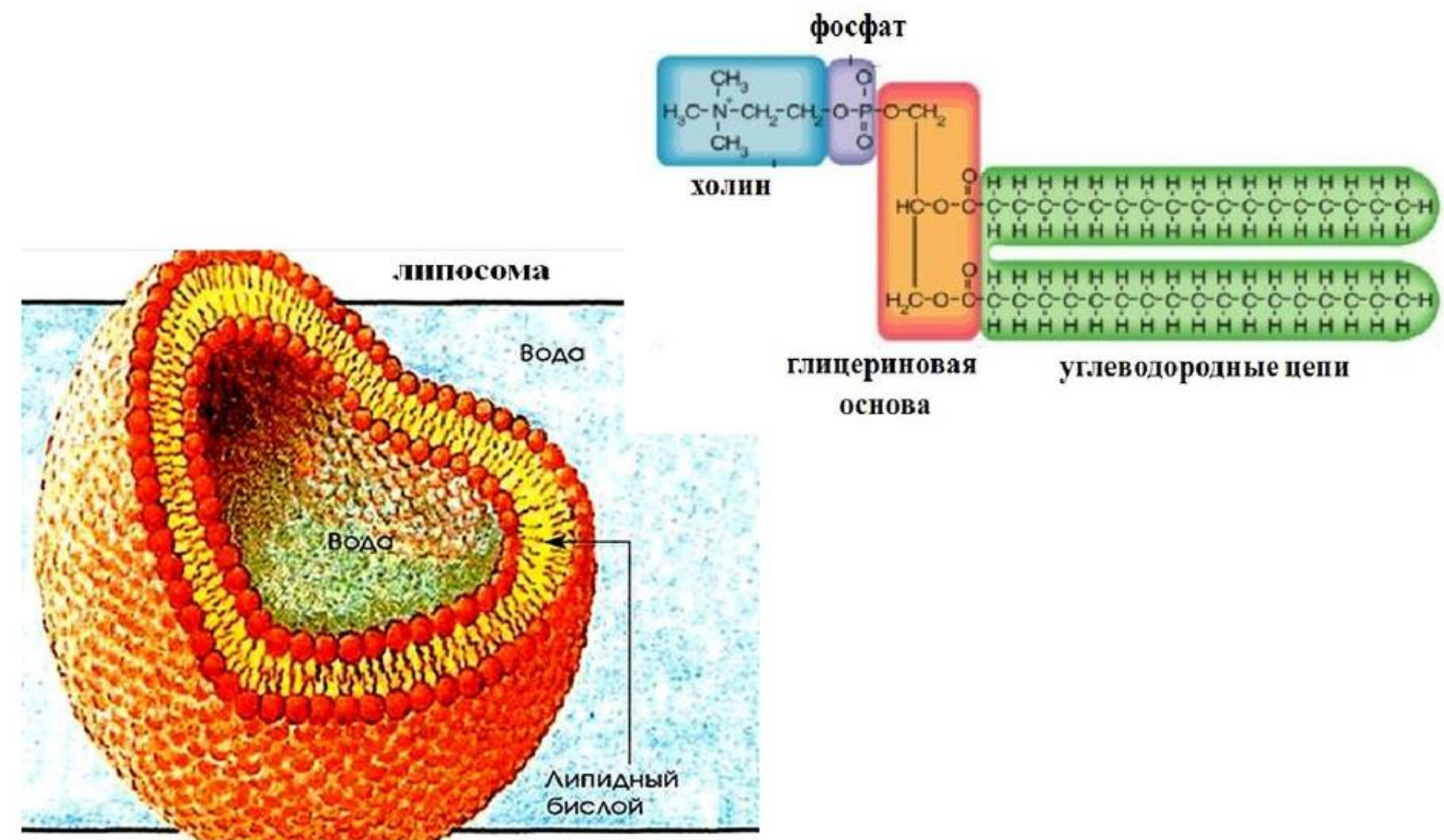
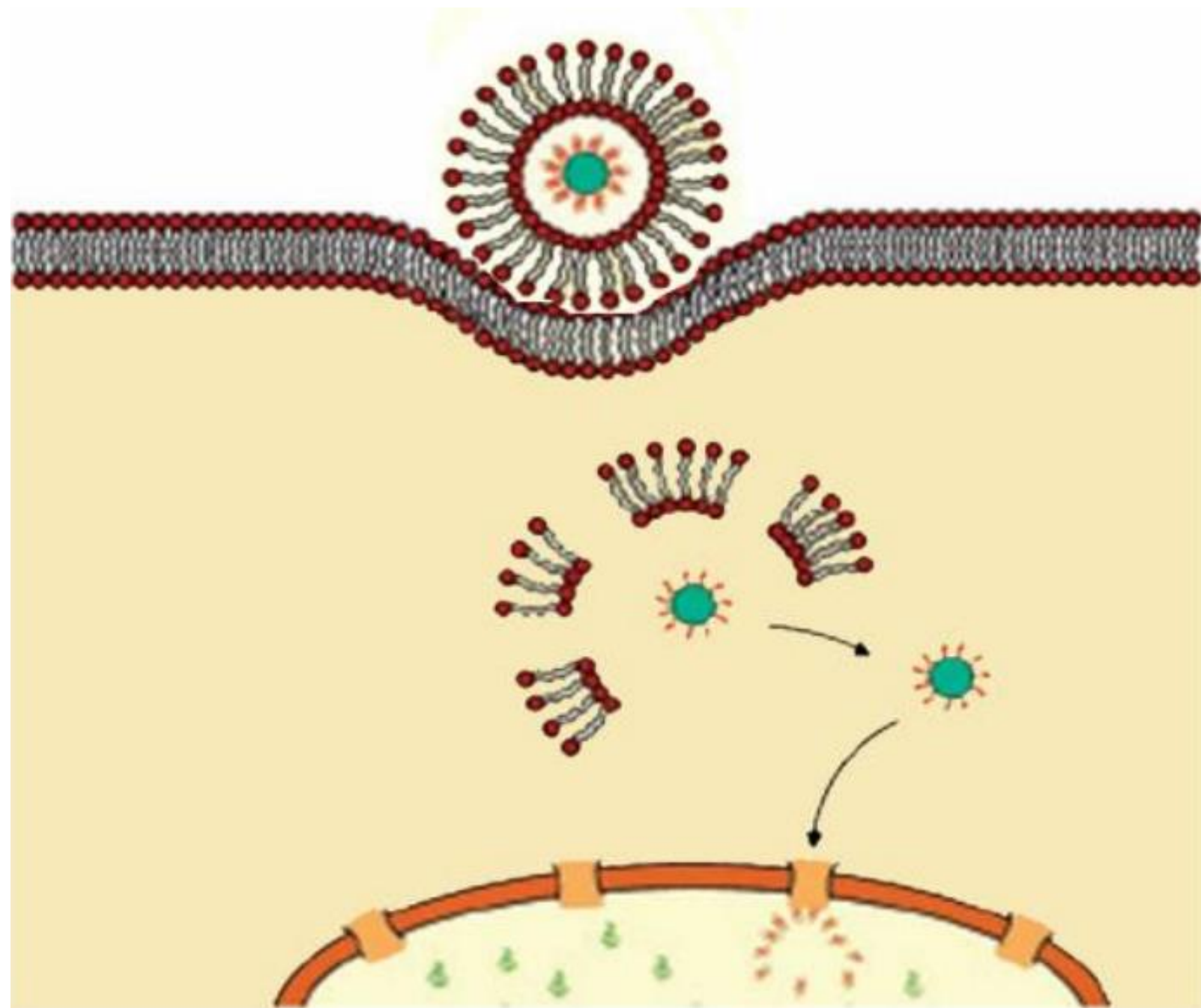
Виды наноносителей:

2 типа

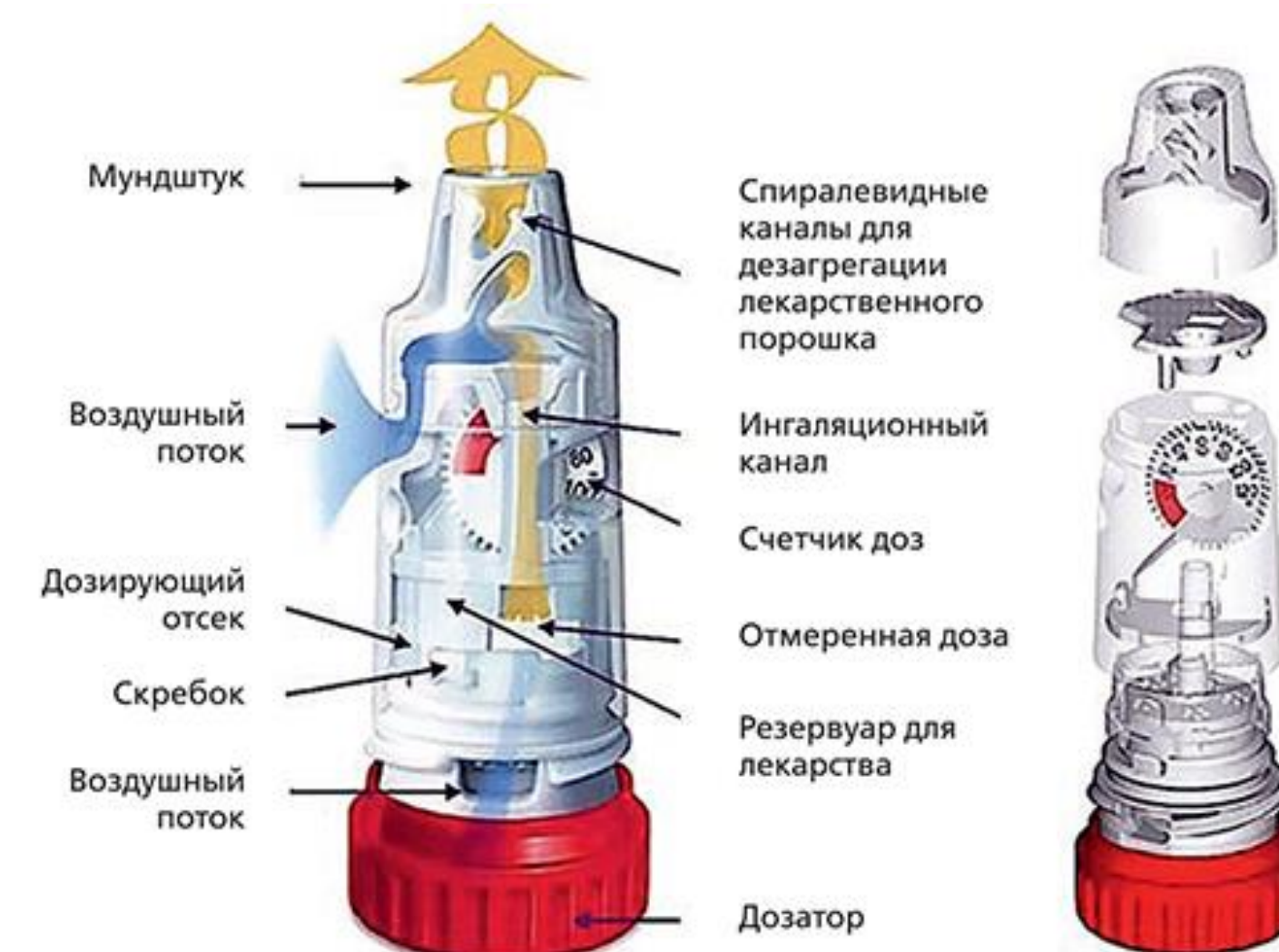
наночастицы, представляющие монокристаллы, обычно сферические образования, содержащие ЛВ по всей массе наночастицы или только на ее поверхности. Выделение ЛВ из наночастицы происходит постепенно с контролируемой скоростью: а) только с поверхности; б) со всей массы наночастицы в результате ее распада или набухания. Пример, нанокристаллы, состоящие только из ЛВ, подвергнутого измельчению до соответствующих размеров, что позволяет им растворяться со скоростью, превышающей скорость растворения частиц более крупных размеров.

нанокапсулы представляют собой полые сферические контейнеры (с толщиной стенки ~10-30 нм), содержащие жидкую среду, в которой растворено ЛВ. Высвобождение ЛВ из нанокапсулы происходит за счет диффузии ЛВ через стенку или разрыва капсулы. Скорость высвобождения регулируется дизайном нанокапсул и способом их получения.

липосомы (от греч. *lipos* – жир и *soma* – тело) – это искусственно получаемые, замкнутые сферические частицы, образованные бимолекулярными липидными слоями, чаще всего фосфолипидами, в пространстве между которыми содержится сфера формирования. Уникальная способность доставки лекарственных препаратов внутрь клеток.



Современная упаковка ЛП



Основные этапы разработки состава и технологии МЛФ

1. Изучение физико-химических свойств ЛВ

2. Научно-обоснованный выбор типа основы, совместимого по физико-химическим свойствам с ЛВ и способного обеспечить ожидаемый фармакологический эффект ЛП.

3. Выбор оптимальной состава основы на основе изучения структурно-механических свойств экспериментальных образцов

4. Подбор других компонентов ЛФ (соразтворителей, консервантов, эмульгаторов, солюбилизаторов, стабилизаторов, регуляторов pH)

5. Выбор и обоснование упаковки ЛФ

6. Разработка технологии получения ЛФ (должна соответствовать техническим возможностям производства).

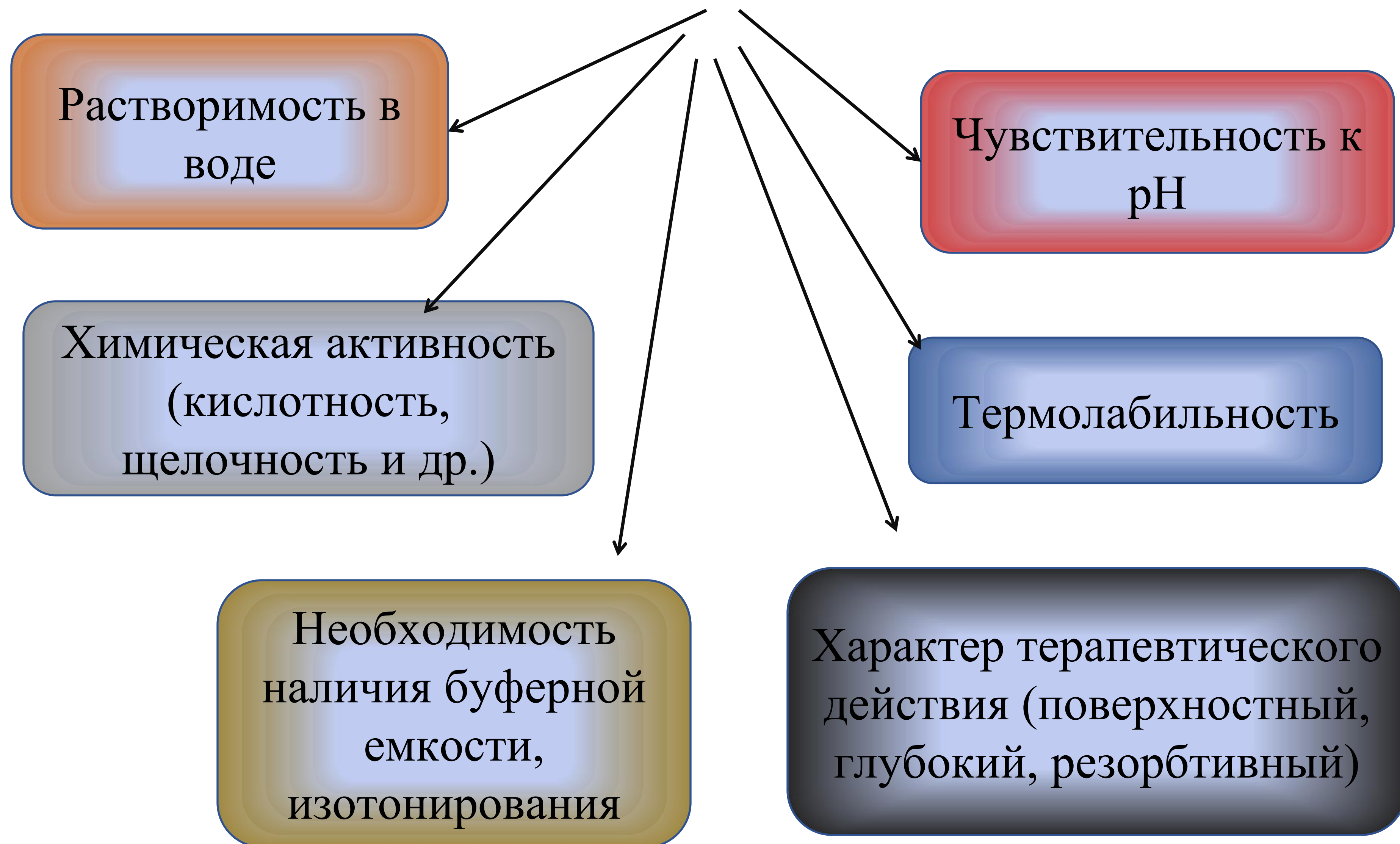
7. Разработка методик определения показателей качества готового препарата (качественный, количественный анализ, посторонние примеси).

8. Изучение термодинамической, химической и микробной стабильности ЛФ в процессе хранения

9. Разработка нормативной документации на лекарственный препарат (НД, лабораторный регламент, валидационные протоколы и др.)



Основные свойства ЛВ, влияющие на выбор основы



Требования к МЛФ в зависимости от применения

<i>Вид гелей</i>	<i>Характеристика ЛФ</i>
Дерматологические	pH=5,5 – 6,0. Хорошие окклюзионные свойства, намазываемость и распределяемость . Высокая тиксотропия.
Ранозаживляющие	pH около 5,5-7,0. Значимая осмотическая и адсорбционная активность, т.е. способность адсорбировать экссудат. Образование защитной пленки на раневой поверхности, охлаждающий эффект. Высокая тиксотропия.
Вагинальные	pH=3,8-4,5. Вязкость, достаточная для предотвращения вытекания и удобства дозирования. Высокие биоадгезивные свойства. Кислотоустойчивость.
Назальные	pH около 5,0-7,5. Высокие биоадгезивные свойства. Отсутствие запаха.

Офтальмологические

$\text{pH} = 7,3-7,5$. Гомогенность, осмолярность, вязкость $50-60 \text{ мПа} \cdot \text{с}$. Показатель преломления должен быть близок к показателю преломления роговицы и слезной пленки и находиться в пределах от 1,33 до 1,40.

Оральные

pH от 6,8–7,8, Текучая консистенция, позволяющая препарату хорошо распределяться на поверхности десен и проникать в пародонтальные карманы. Охлаждающий эффект.

Пероральные

pH 5,5- 7,0. Высокая тиксотропия, удовлетворительные органолептические характеристики, возможность добавления корригентов вкуса и запаха.

Технологическая схема получения МЛФ



Критические параметры в технологии МЛФ

- Однородность смешивания
- Степень измельчения ЛВ, вводимых по типу суспензии

- Стабильность ЛФ

После получения ЛФ

В процессе хранения

Агрегативная (отсутствие расслоения, образования сгустков комков после структурирования и охлаждения системы, постоянство реологических показателей ГЛФ)

Химическая (химические превращения из-за воздействия повышенной температуры, механического воздействия, кислорода воздуха)

Показатели качества МЛФ, контролируемые на этапе разработки

- **Внешний вид** (цвет, прозрачность, наличие опалесценции)
- **Потребительские качества** (липкость, впитываемость, охлаждающий эффект, равномерность распределения, легкость экструзии из упаковки)
- **Структурно механические свойства** (пластичность, структурная и динамическая вязкость, напряжение и скорость сдвига, тип течения, тиксотропность)
- **Стабильность в процессе хранения** (термодинамическая, химическая, микробная)
- **Осмотическая и адсорбционная активность**
- **Высвобождение** лекарственного вещества

Этапы разработки матричных таблеток

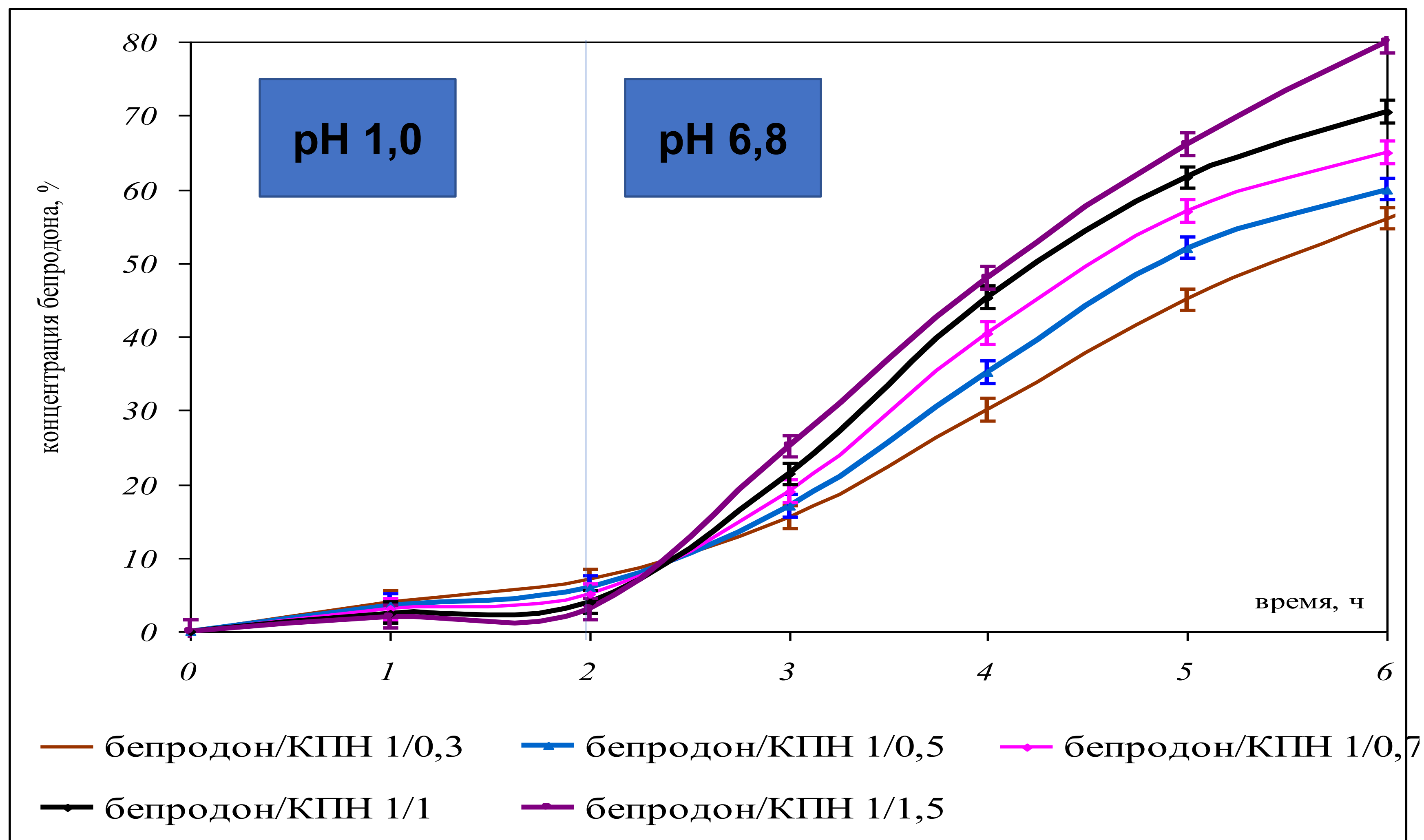
1 Этап. Предварительный этап.

- Изучение физико-химических и технологических свойств ЛВ и ВВ
- Разработка методов анализа ЛВ в присутствии ВВ;
- Изучение возможного взаимодействия между ЛВ и ВВ

2 Этап. Разработка состава.

- Выбор соотношения ЛВ/полимер
- Подбор других ВВ (антифрикционных, наполнителей, солюбилизаторов и т.д.)

Влияние количества полимера на высвобождение ЛВ



3 Этап. Разработка технологии.

- Обоснование технологической схемы получения таблеток (прямое прессование, с предварительным сухим или влажным гранулированием);
- Разработка методик и определение норм показателей качества ЛФ
- Изучение стабильности ЛФ. Обоснование упаковки
- Разработка документации (заявки на изобретение, НД, лабораторного технологического регламента)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!





СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Институт фармации
им. А.П. Нелюбина

Дисциплина по выбору
Современные системы направленной доставки
лекарственных средств

Москва,
2024

Лекция №1: Исторические аспекты и предпосылки создания систем направленной доставки

Бахрушина Елена Олеговна

к.ф.н., доцент

кафедра фармацевтической технологии Института
фармации имени А.П. Нелюбина

bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru



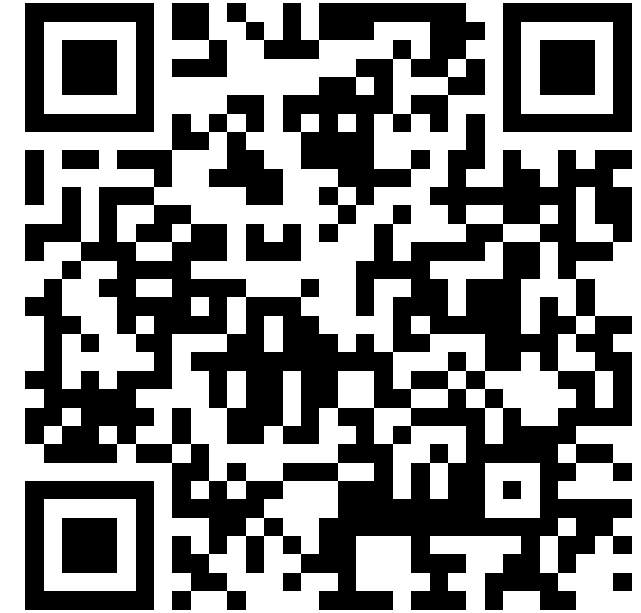
Коммуникация на курсе

Google Classroom:

- Для отслеживания посещения
- Для информирования о темах и расписании
- Для информации об условиях зачета
- Для получения темы проекта



Google Classroom



Discord:

- Дистанционные занятия (лекции/семинары) в канале по ВТОРНИКАМ с 18 до 19 часов
- Списки присутствующих на лекции – в чате



Глоссарий

- **Лекарственные средства** – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.
- **Лекарственная форма** – состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.
- **Система направленной доставки лекарственных средств** – способ доставки лекарств в очаг заболевания, позволяющий увеличить концентрацию доставляемого вещества в нужной локализации и блокировать его накопление в здоровых органах и тканях. При этом можно повысить продолжительность и эффективность действия, снизить побочные эффекты.

Терминология

Системы адресной доставки



Системы направленной доставки



Таргетные системы



Таргетные препараты



Системы доставки



<https://www.stratagemmarketinsights.com/sample/9605>

Системы доставки vs Традиционные лекарственные формы



Минимум побочных эффектов



Высокая эффективность



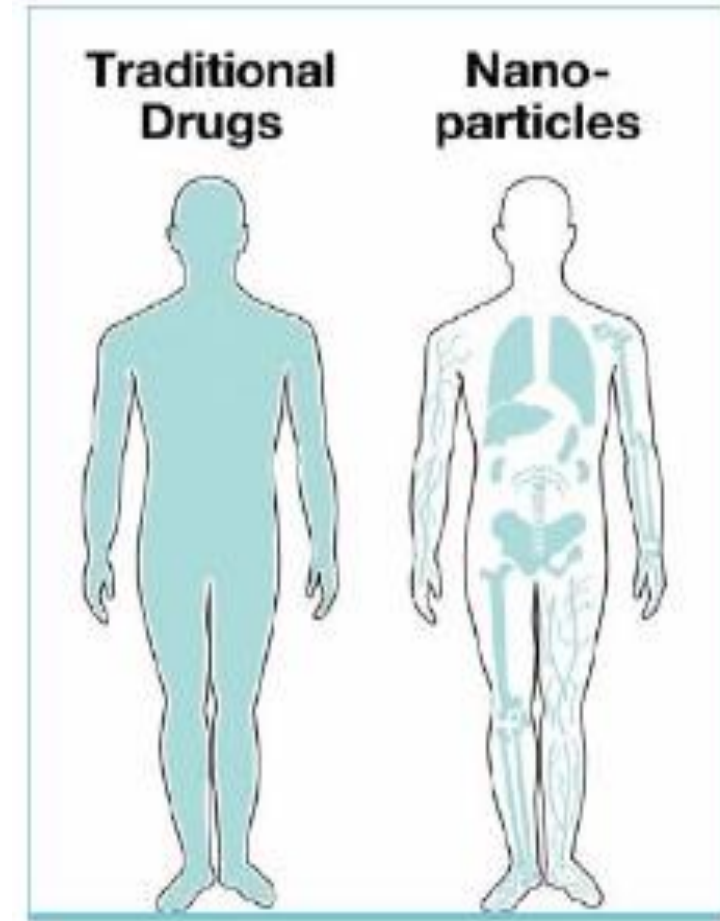
Низкая концентрация АФИ



Высокая скорость наступления эффекта



Экономически целесообразно (модификация молекулы/системы доставки ≤ высокая концентрация АФИ)

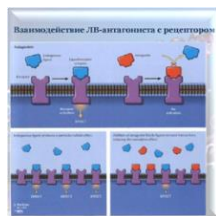


Способы направленной доставки



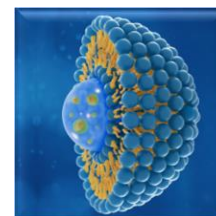
Механический

- Направленное инвазивное введение
- Имплантация
- Установка помпы



Био/химический

- Направленный синтез молекулы
- Генно-инженерные лекарственные препараты



Технологический

- Разработка систем направленной доставки лекарств

Жизненный цикл системы доставки

Загрузка «контейнера»

Доставка «контейнера»

Разгрузка «контейнера»

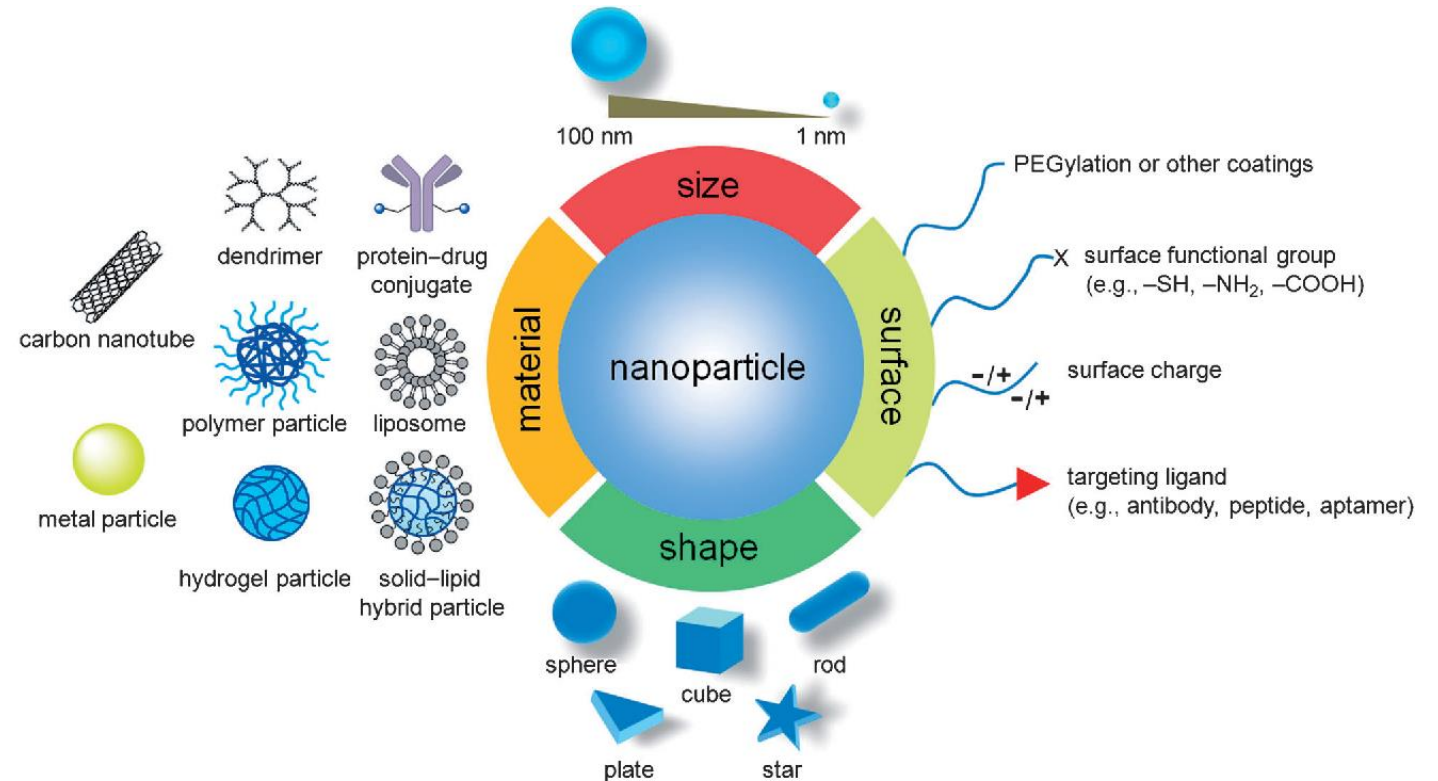
Утилизация «контейнера»



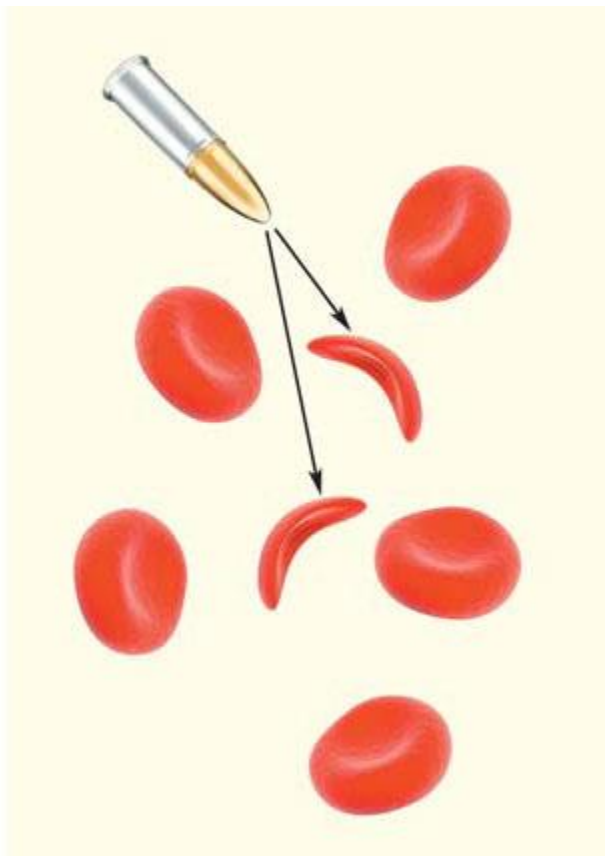
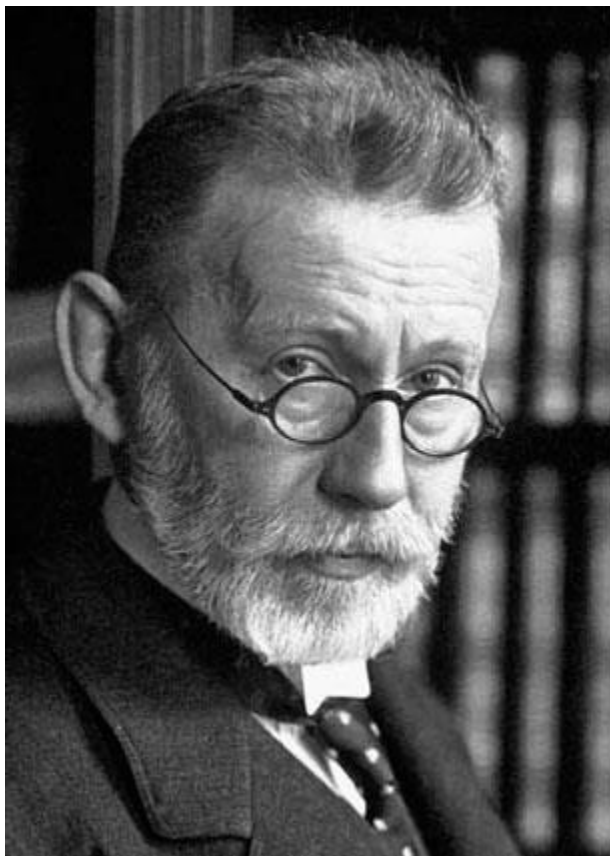
Drug delivery

Задачи:

1. Найти носитель, соответствующий требованиям
2. Снабдить носитель «вектором» (химическое вещества, антиген и тд.)
3. Обеспечить управляемую «разгрузку» носителя (под действием внешних факторов, конвекции, осмоса)
4. Обеспечить быстрое выведение носителя из организма



Исторические аспекты

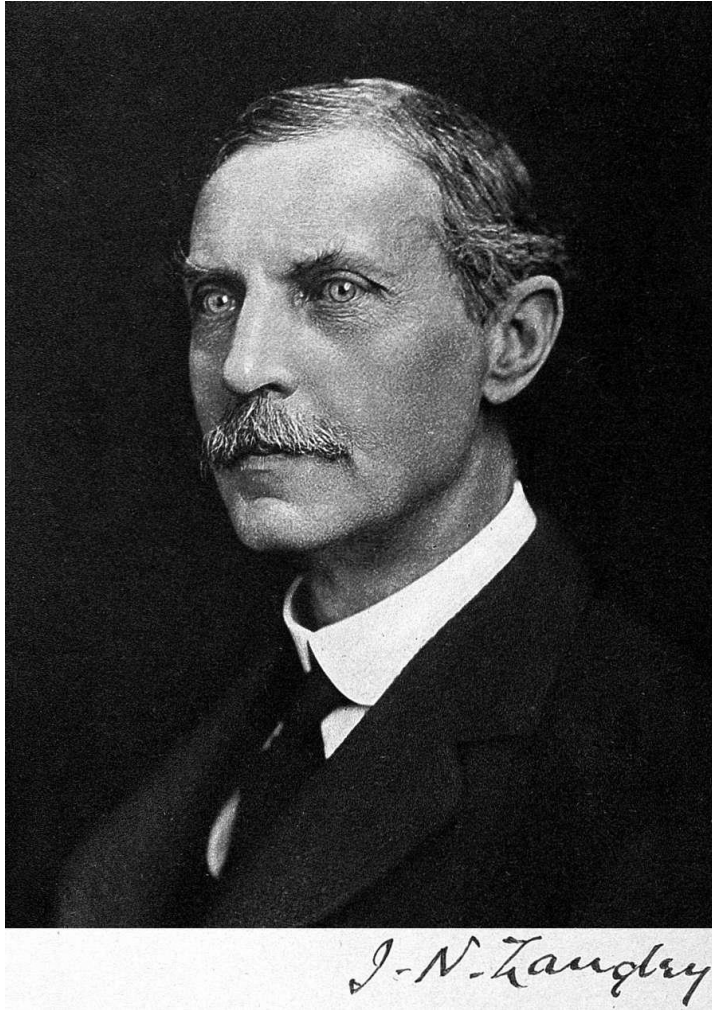


*«Мы научимся стрелять по микробам
волшебными пулями!»*

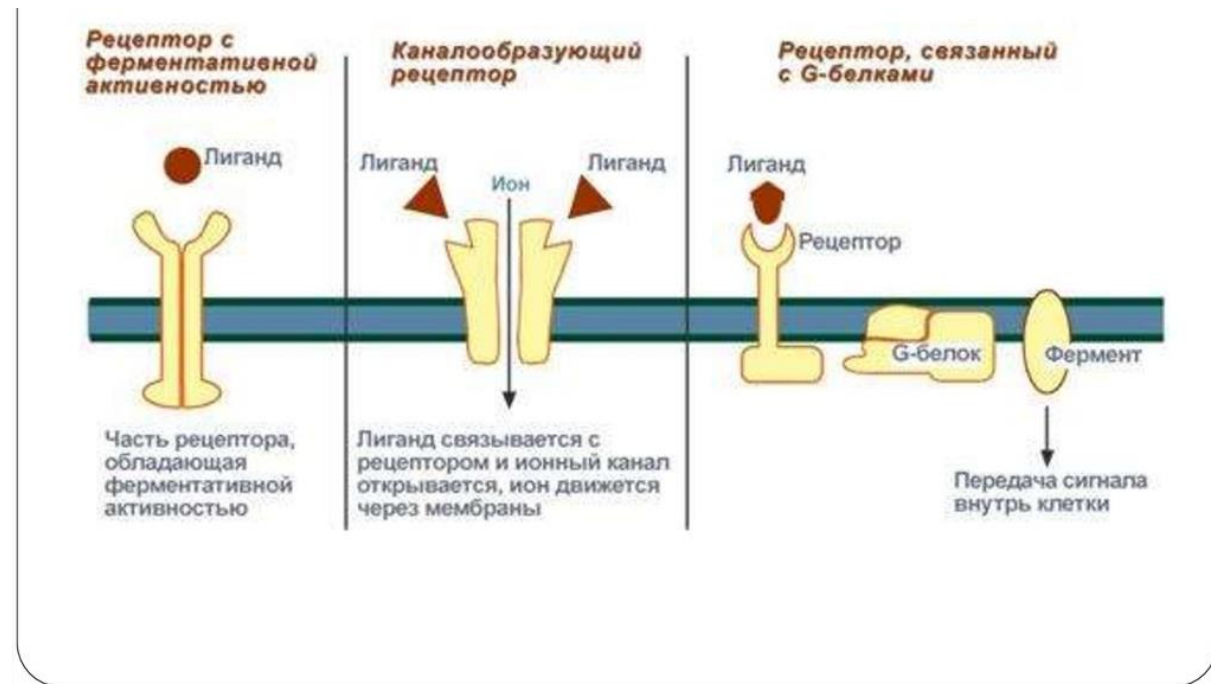
Пауль Эрлих

- **1901 год.** Начало поисков препаратов-кандидатов для таргетной терапии малярии
- **1907 год.** Многолетняя химическая модификация препарата «Ahtoylum» (натриевая соль 4-аминофенилмышьяковой кислоты), избирательно воздействующего на трипоносомы, но вызывающего слепоту пациентов в 82% случаев, увенчалась успехом. Шестьсот шестой образец (3,3'-диамино-4,4'-диоксиарсенобензол) избирательно воздействовал на бледную спирохеты и трипоносомы, обладал удовлетворительной безопасностью
- **1910 год.** Зарегистрирован лекарственный препарат **«Сальварсан-606»**
- **1912 год.** Синтезирован «препарат 914» – **«Неосальварсан»** – менее эффективный, но более безопасный. Использовался вплоть до 1940-ых годов

Исторические аспекты

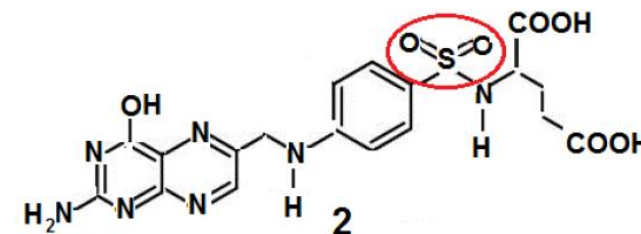
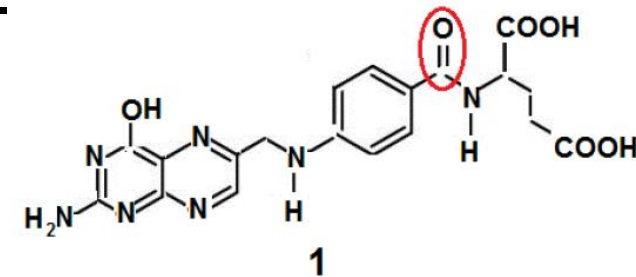


- 1905 год. После исследования влияния никотина и яда кураре, а также алкалоидов на нервную систему и скелетную мускулатуру, английский физиолог Джон Лэнгли открыл взаимодействие «агента» и «мишени» (молекулы и рецептора).

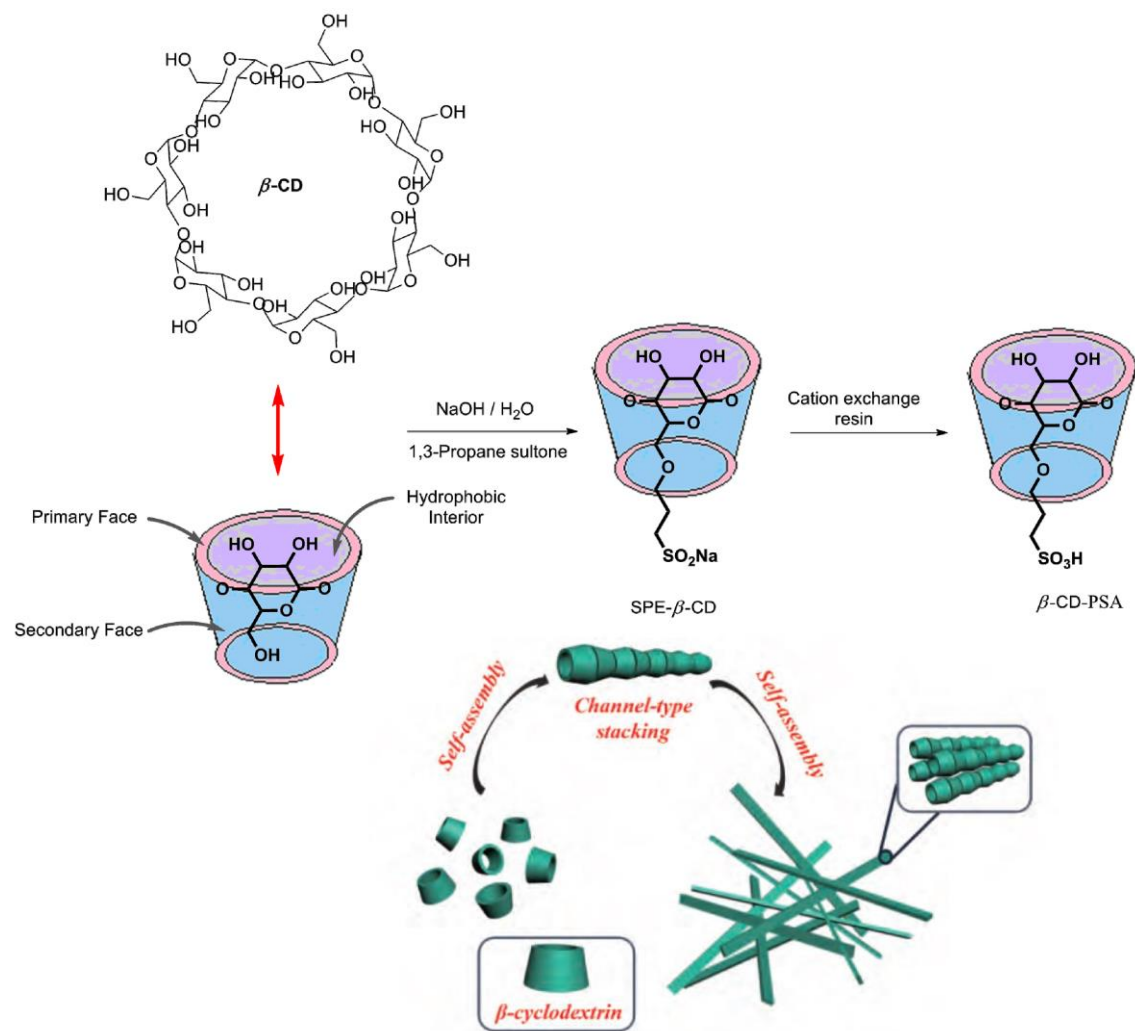


Исторические аспекты

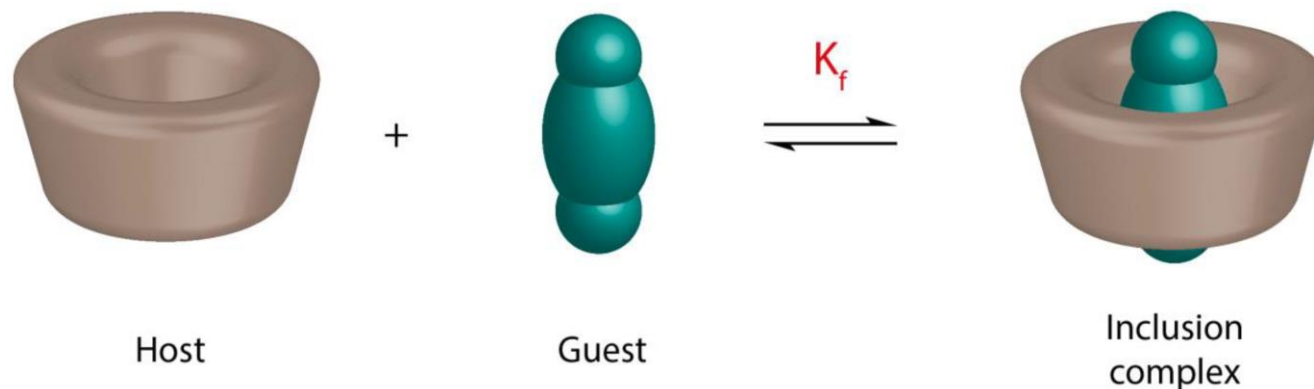
- 1935 год. Фармаколог Герхард Домаг, руководитель отдела разработок «I.G. Farbenindustrie» открыл избирательное воздействие азокрасителя красного стрептоцида на стрептококк. Бактериостатический эффект реализовывался за счет угнетения синтеза нуклеиновых кислот благодаря конкурентному антагонизму к рецепторам ПАБК и синтезу псевдофолиевой кислоты.



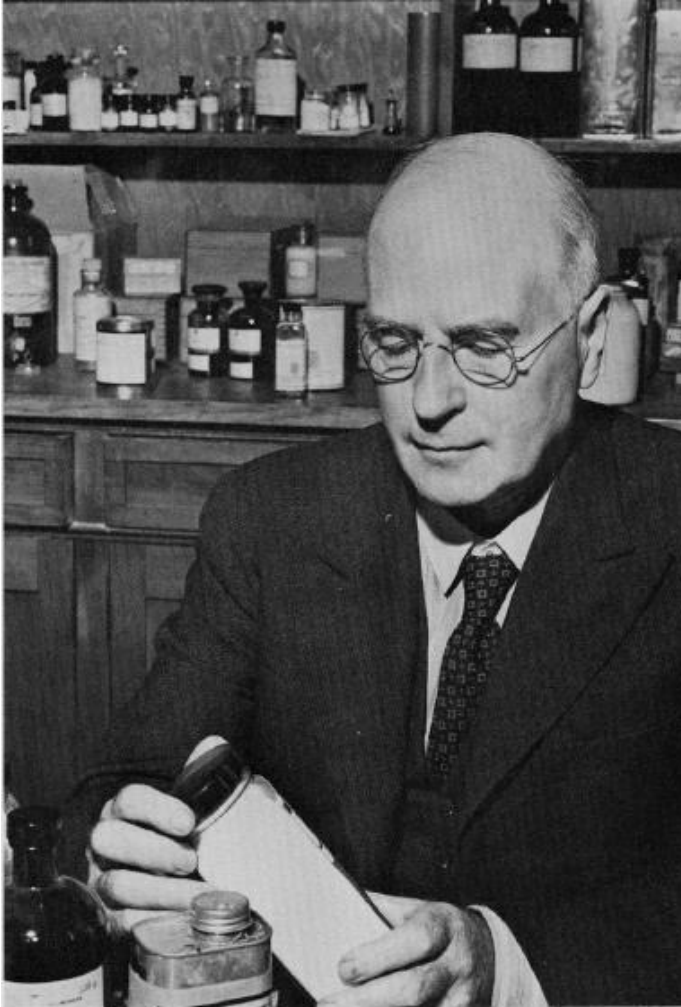
Исторические аспекты



- 1891 год. Открытие циклодекстринов французским химиком Вилье.
- 1903 год. Подробное описание циклодекстринов.
- 1954 год. Ф. Крамер впервые показал, что циклодекстрины могут образовывать молекулярные комплексы включения с широким набором субстратов по типу «гость - хозяин», в которых молекулы циклодекстринов с их внутренней гидрофобной полостью играют роль хозяев.

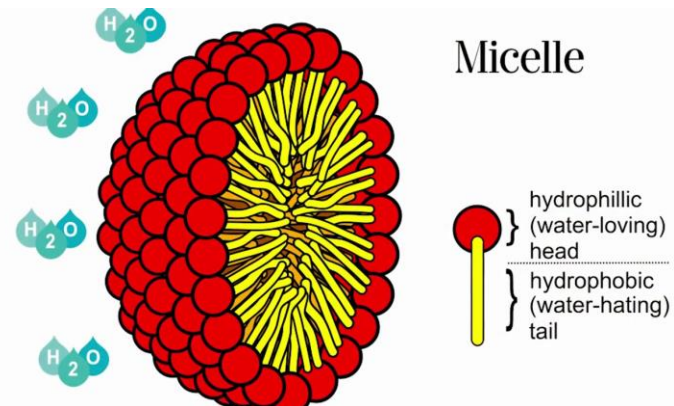


Исторические аспекты



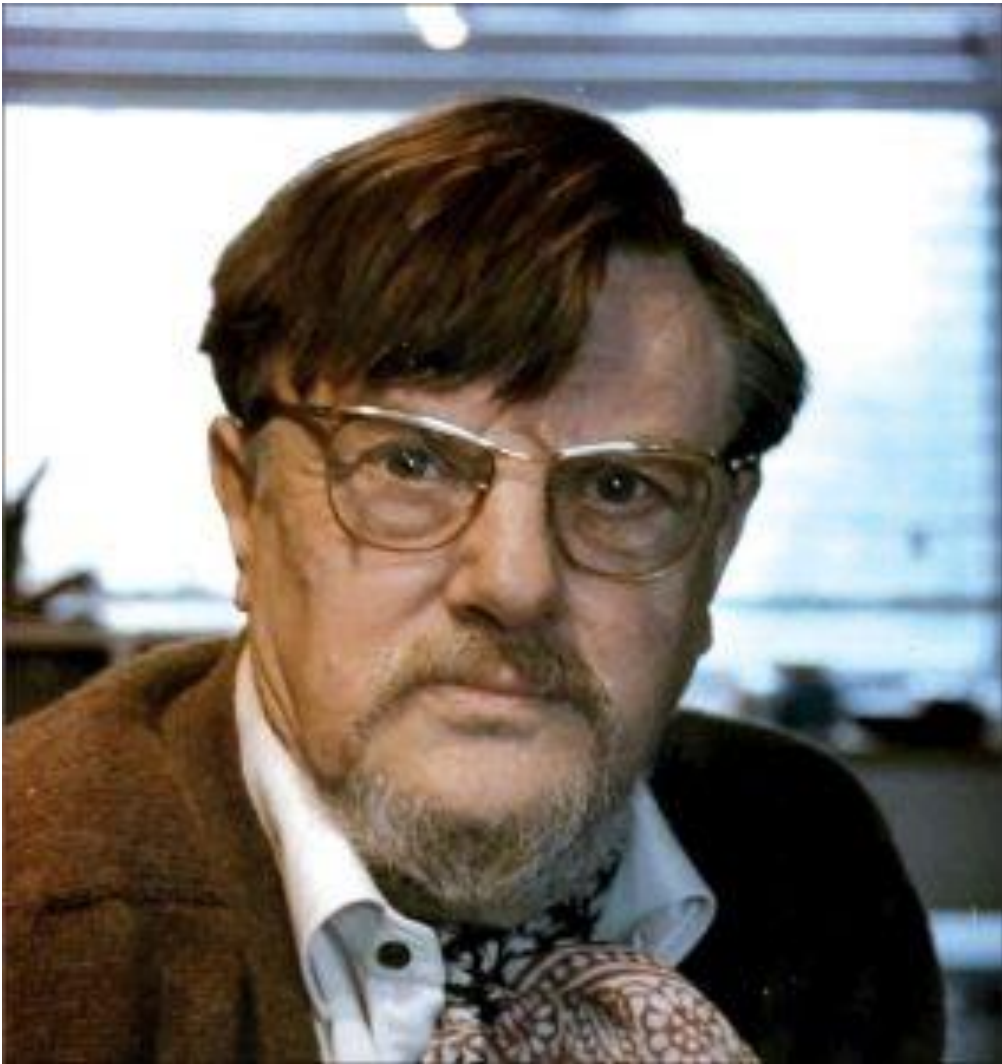
<https://kzref.org/himicheskij-fakuletet.html>

- **1913 год.** Канадский химик Джеймс Уильям МакБейн открыл существование мицелл в растворе пальмитиновой кислоты.
- **1936 год.** Концепция МакБейна воспринималась с большим трудом, вплоть до публикации работы Хартли, где была предложена модель мицеллы ионогенного ПАВ.
- Основы теоретического описания кинетики мицеллообразования были заложены только в 70-ых годах XX века.

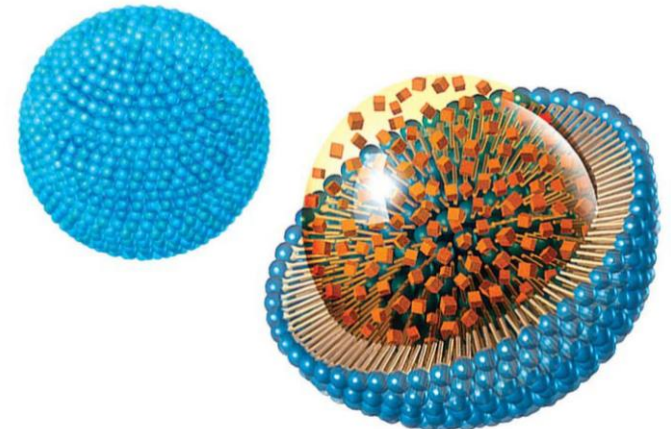


<https://padlet.com/lacz>

Исторические аспекты



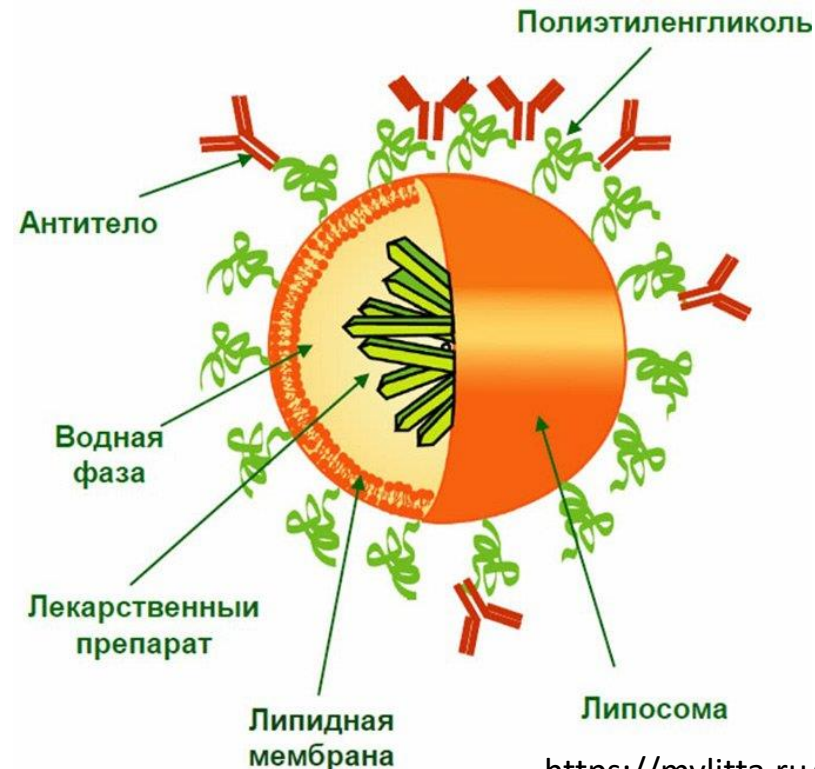
- **1965 год.** Английский ученый Алек Дуглас Бенгхэм выясняя роль фосфолипидов в свертывании крови, изучал структуру дисперсий, образующихся при набухании фосфолипидов в избытке воды. На электронных микрофотографиях он увидел слоистые частицы, напоминающие мембранные структуры клетки.
- **1968 год.** Открытие А.Д. Бенгхэма с соавт. получило название «липосомы».



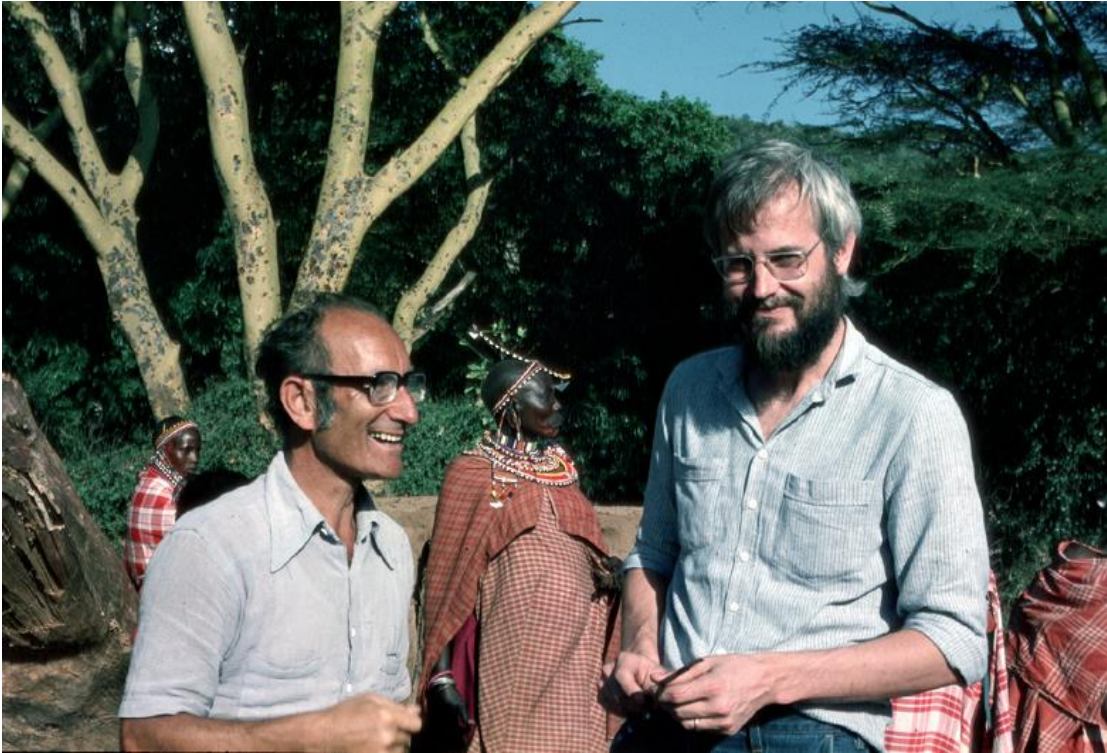
Исторические аспекты



- 1974 год. Профессор Джеральд Вайсман и его команда начали использовать липосомы. Используя «принцип троянского коня», они добились доставки ферментов через липосомы к дефицитным клеткам.



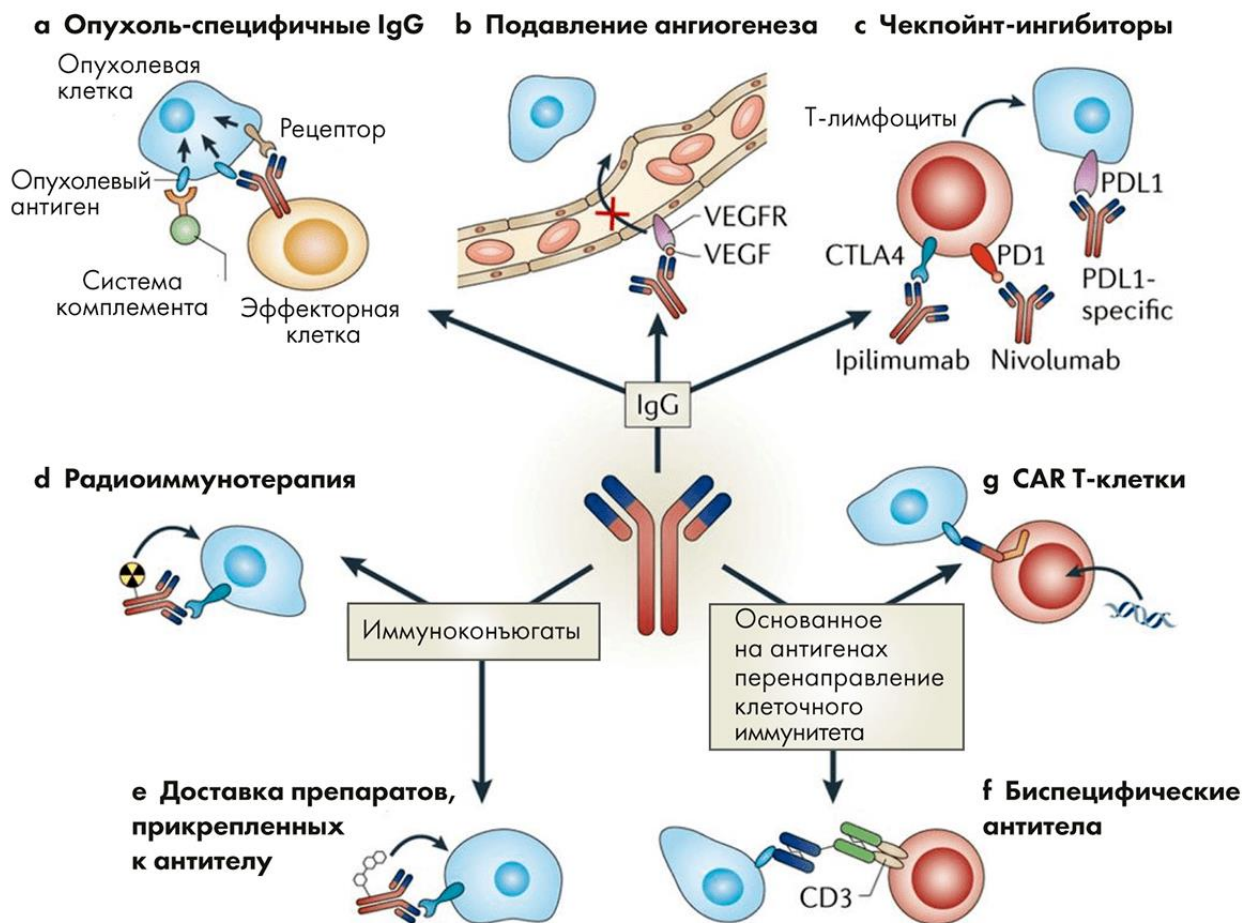
Исторические аспекты



<https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/exhibitions/milstein/monoclonals>

- 1958 год. Первый эксперимент с использованием вектора.
- 1975 г. Иммунологи Сезар Мильштейн и Георг Кёллер разработали метод создания гибридных соматических клеток для получения антител. Это открыло возможность широкого применения антител в качестве векторов.
- Первыми векторами, использованными для направленной доставки, были антитела, связанные с липосомами. Метод их присоединения был относительно прост и позволял прививать достаточное количество антител к поверхности липосом без нарушения целостности липосом или изменения сродства и специфичности антител. Конъюгация ЛС с белковым вектором может быть осуществлена с помощью химической сшивки (образование дисульфидной или тиоэфирной связи), полиэтиленгликолевого или полипептидного линкера

Исторические аспекты



- 2010 год. Учёными из Memorial Sloan Kettering Cancer Center и Eureka Therapeutics (Нью-Йорк, США) получены моноклональные антитела, названные ESK1, которые могут стать терапевтическим средством для широкого спектра онкологических заболеваний, сопровождающихся гиперэкспрессией белка Wilms tumor 1 (WT1).

- ESK1 были разработаны так, чтобы имитировать функции клеточного рецептора, способного распознавать белки, находящиеся внутри клетки, после того как фрагменты этих белков попали на поверхность клетки. Когда Т-клетка распознаёт аномальные пептиды, она убивает больную клетку. Точно так же ведет себя ESK1.

- 2018 год. В США и Европе одобрены препараты на основе моноклональных антител для лечения мигрени.

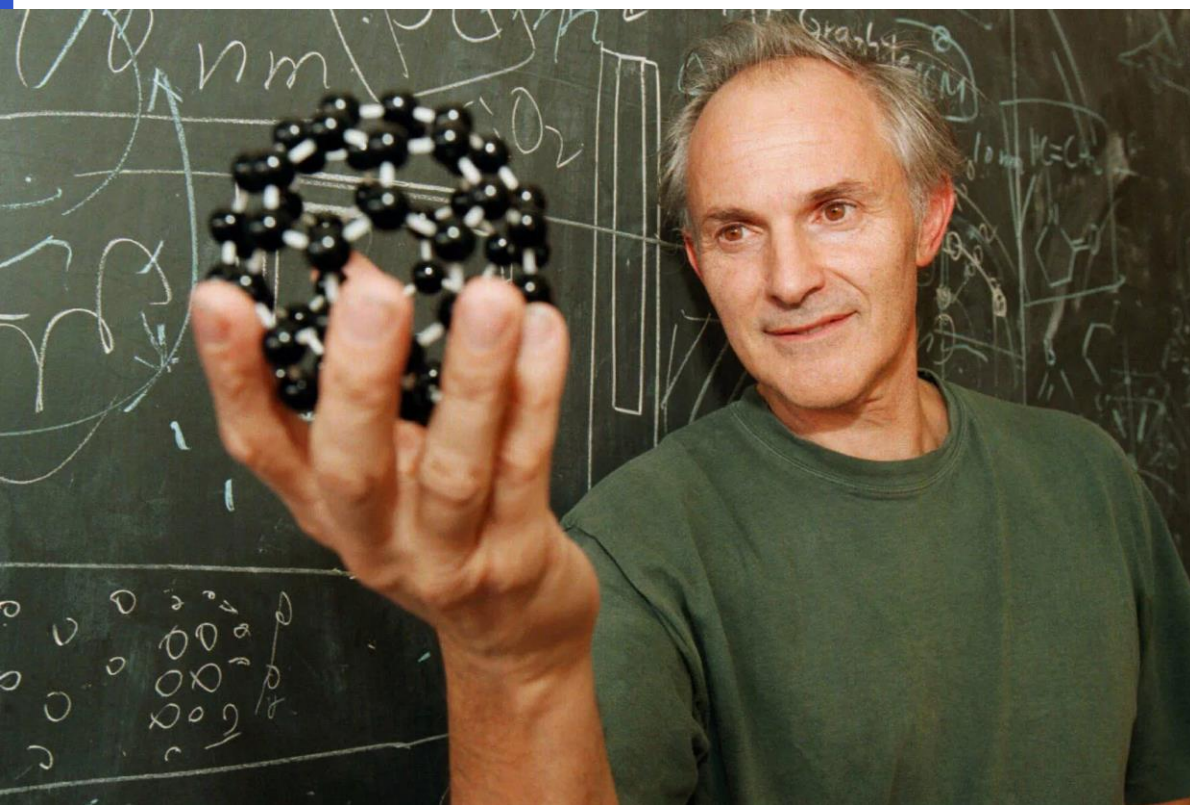
Исторические аспекты



- 1978 год. Фритц Вогтль с соавт. впервые опубликовал статью, посвященную синтезу дендримеров. Однако, несовершенство схемы синтеза не позволило авторам продвинуться дальше синтеза второй генерации дендримера.
- 1985 г. Появилось сразу несколько публикаций по синтезу дендримеров. Группой Дональда Томалии были получены полиамидоаминные дендримеры
- 1990-ые. Синтез новых дендримеров с различной химической природой стал развиваться взрывными темпами.



Исторические аспекты

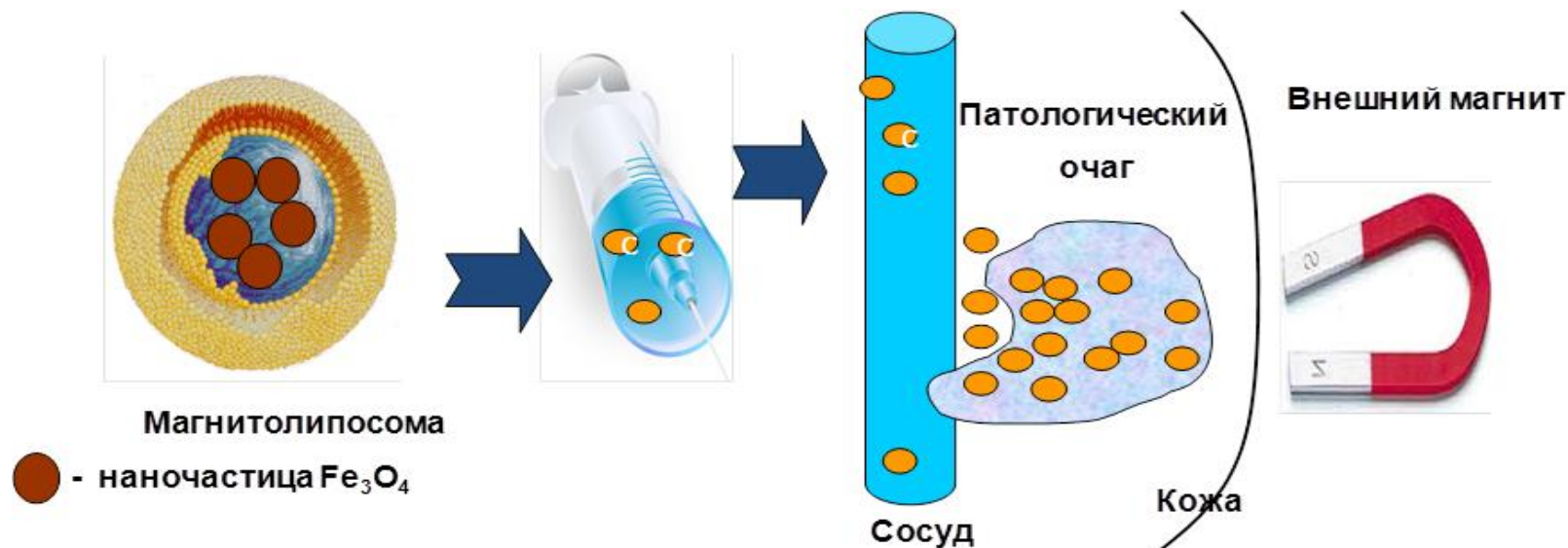


<https://globallyrecruit.com/tag/carbon/>

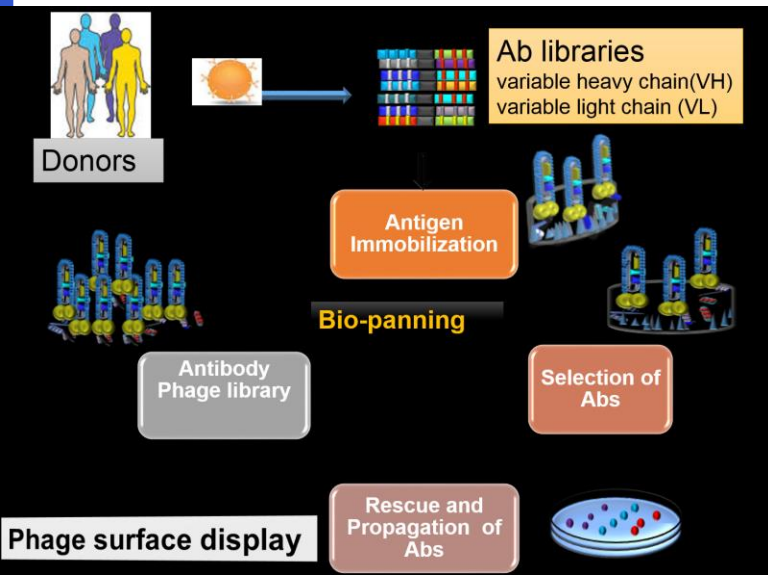
- В середине 1970-ых годов. Британский астрохимик Гарольд Крото обнаружил по спектральным данным из космоса длинные углеродные молекулярные цепочки.
- 1985 год. Публикация «C₆₀: Buckminsterfullerene» в журнале Nature.
- «Помню, я думал о том, что такая форма молекулы настолько прекрасна, что должна быть верной». На мысль о такой форме Крото подтолкнул купол, построенный выдающимся изобретателем и философом Бакминстером Фуллером, умершим в 1983 году, чьим именем и была названа новая молекула.

Исторические аспекты

- **1963 год.** Мейерс с соавт. использовали магнит, применяемый извне, чтобы собрать мелкие частицы железа для введения в вены ног собак.
- В конце 1970-х годов. Виддер и др. объявили о синтезе магнитных микросфер с использованием частиц магнетита и альбумина. Эти микросферы были покрыты адриамицином в качестве противоопухолевого препарата. Они были направлены на опухолевые клетки с помощью магнитного поля.

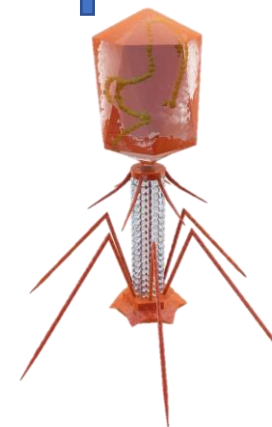
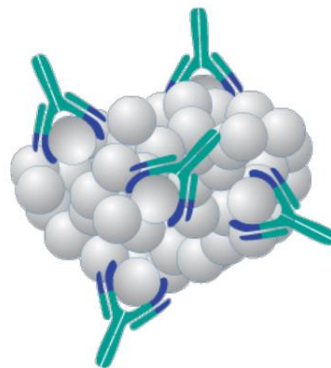
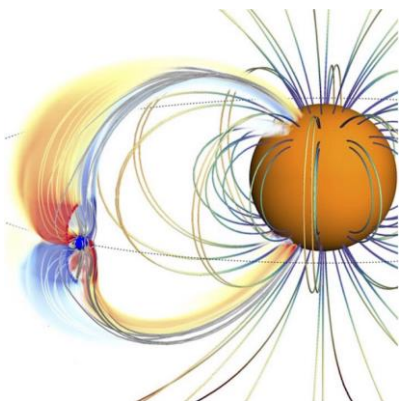
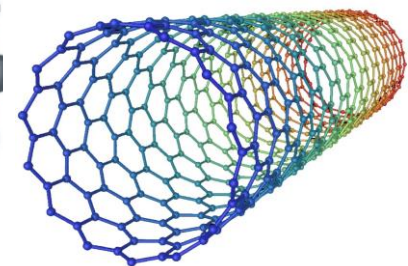
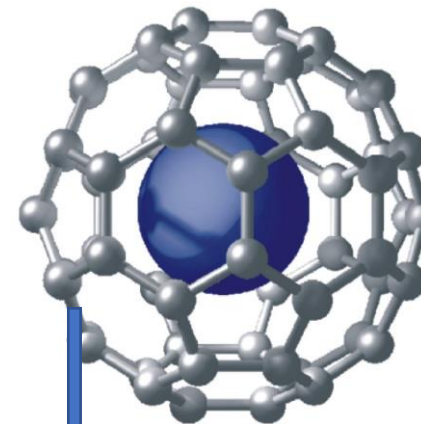
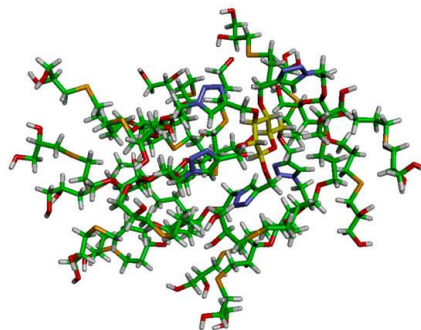
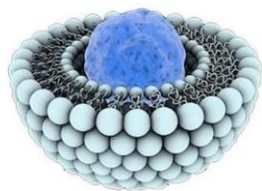
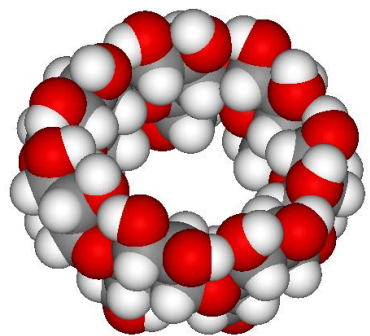


Исторические аспекты



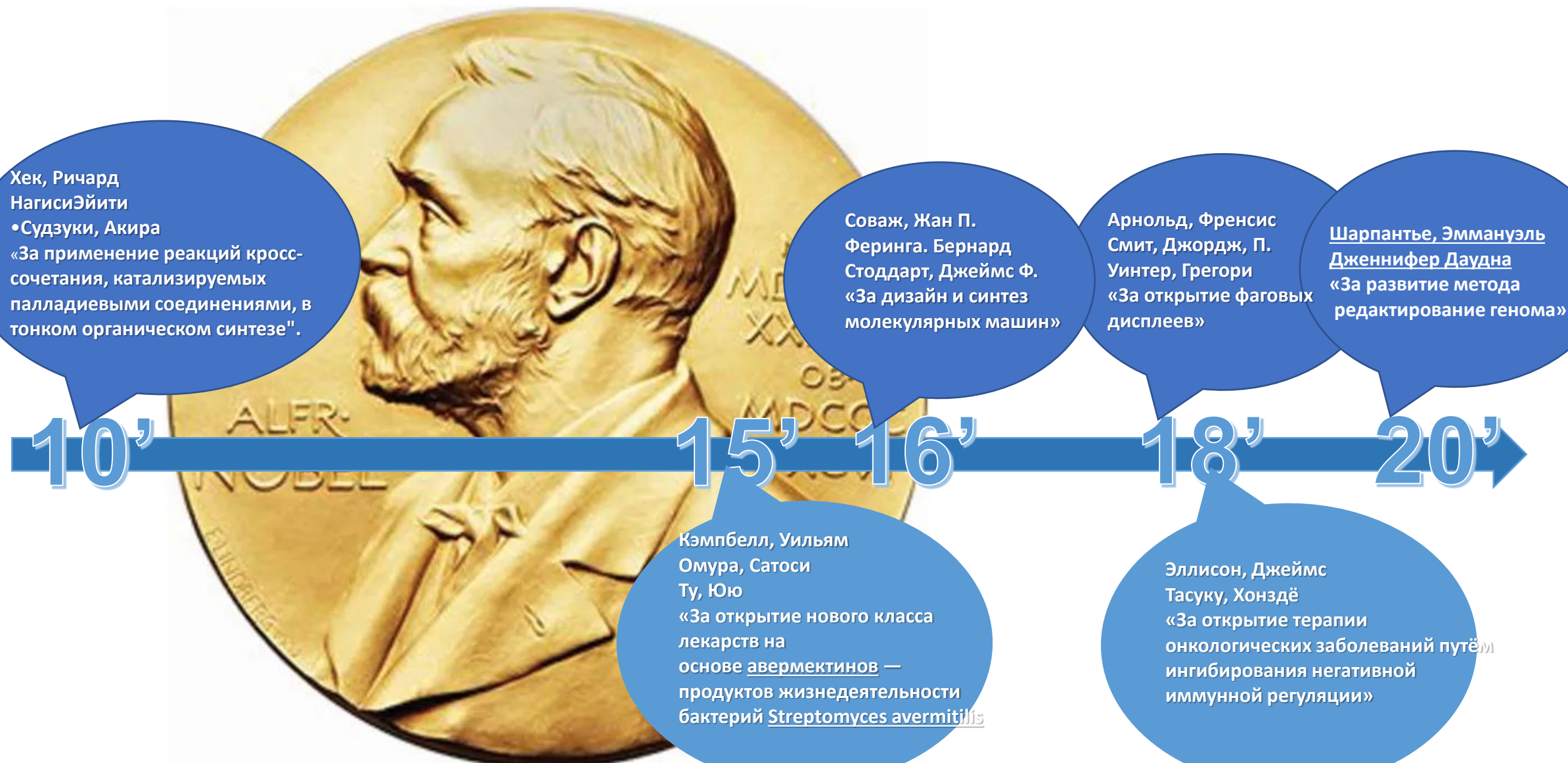
- 1985 год. Американский биохимик Джордж Смит в своей статье ввел термин «фаговый дисплей» – как метод использования вирусов бактерий (фагов) в качестве системы-носителя различных молекул.
- Суть метода в том, что ген, который кодирует белок, интересующий исследователя, встраивают в ген фага, отвечающий за синтез белка капсида, в результате чего фаг начинает «отображать» исследуемый белок на своей оболочке. Так получают соответствие между генотипом и фенотипом фага, а затем исследуют взаимодействие данного белка с другими белками, пептидами или последовательностями ДНК. С помощью селекции *in vitro*, аналогичной естественному отбору, и амплификации таким образом могут быть получены большие белковые библиотеки.
- Библиотеки антител, отображающие на фагах миллионы различных антител, часто используются в фармацевтической индустрии для выделения узкоспецифичных терапевтических антител с последующей разработкой лекарств, основанных на них, прежде всего противораковых и противовоспалительных.
- 2018 год. Нобелевская премия по химии за «фаговое отображение антител и пептидов» (Д.Смит, Г.Винтер, Ф.Арнольд)

Ретроспектива систем направленной доставки



Признание нобелевским комитетом (2010-2020)

СРЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУКА О ЖИЗНИ





СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Институт фармации
им. А.П. Нелюбина

Дисциплина по выбору
Современные системы направленной
доставки лекарственных средств

Москва,
2023

Лекция №2: Модифицированное высвобождение из систем направленной доставки

Бахрушина Елена Олеговна

к.ф.н., доцент

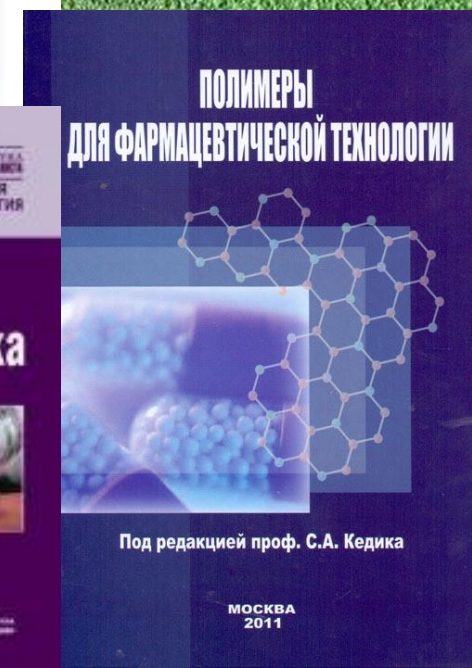
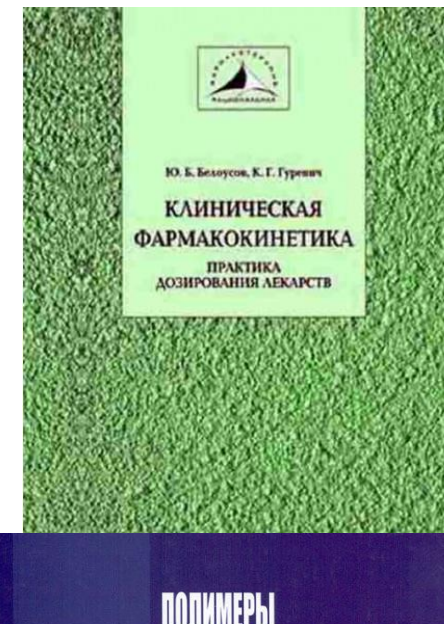
кафедра фармацевтической технологии Института
фармации имени А.П. Нелюбина

bakhrushina_e_o@staff.sechenov.ru



Литература

- Клиническая фармакокинетика / под редакцией академика РАМН Кукеса В.Г. М.:ГЭОТАР-Медиа. 2009.
- Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. М.:Литтера. 2005.
- Полимеры для фармацевтической технологии / под редакцией проф. С.А. Кедика. Москва. 2011.
- Фармацевтическая разработка. Концепции и практические рекомендации / под редакцией С.Н. Быковского. Москва. 2015.
- Н.И. Филиппова, А.А. Теслев Применение математического моделирования при оценке высвобождения лекарственных веществ in vitro // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. №4 (21). С.218-226.



Определение

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением — это лекарственные формы, скорость и (или) место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) которых отличаются от таковых лекарственной формы с немедленным высвобождением, вводимой тем же путем.

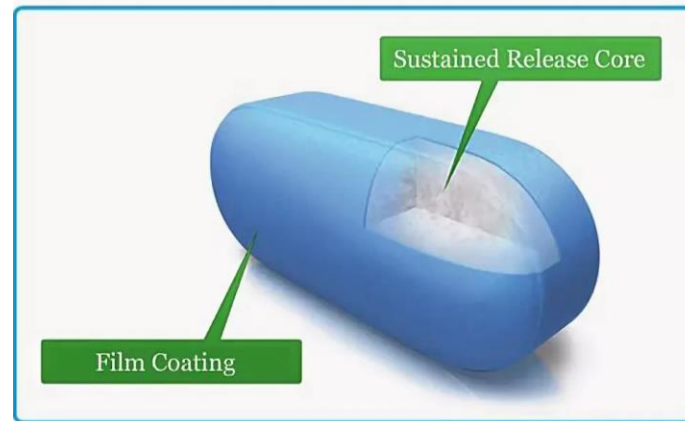
Такая намеренная модификация достигается за счет специального состава и (или) методов производства.

Актуальность

- Создание пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением имеет важное значение, поскольку данный способ введения является одним из наиболее распространенных в клинической практике.
- Пероральные системы доставки позволяют решать все основные задачи: изменять скорость, место и продолжительность высвобождения лекарственного вещества, а также интенсивность терапевтического эффекта препарата.
- Кроме того, пероральные системы доставки могут обладать дополнительными свойствами: защищать активные компоненты от деградации в ЖКТ под влиянием соляной кислоты и пищеварительных ферментов, увеличивать время транзита в верхних отделах ЖКТ, способствовать проникновению через эпителиальные барьеры.
- Основными направлениями модификации пероральных систем доставки являются: – облегчение процесса перорального приема для преодоления проблем, связанных с глотанием, и других состояний, маскирования вкуса лекарственных средств и т. п.; – задерживание в желудке лекарственной формы для преодоления быстрого времени транзита в верхних отделах ЖКТ; – улучшение всасывания в тонкой кишке (например, для труднорастворимых или высокомолекулярных веществ); – обеспечение целенаправленной доставки и высвобождения в разных отделах ЖКТ.



Преимущества

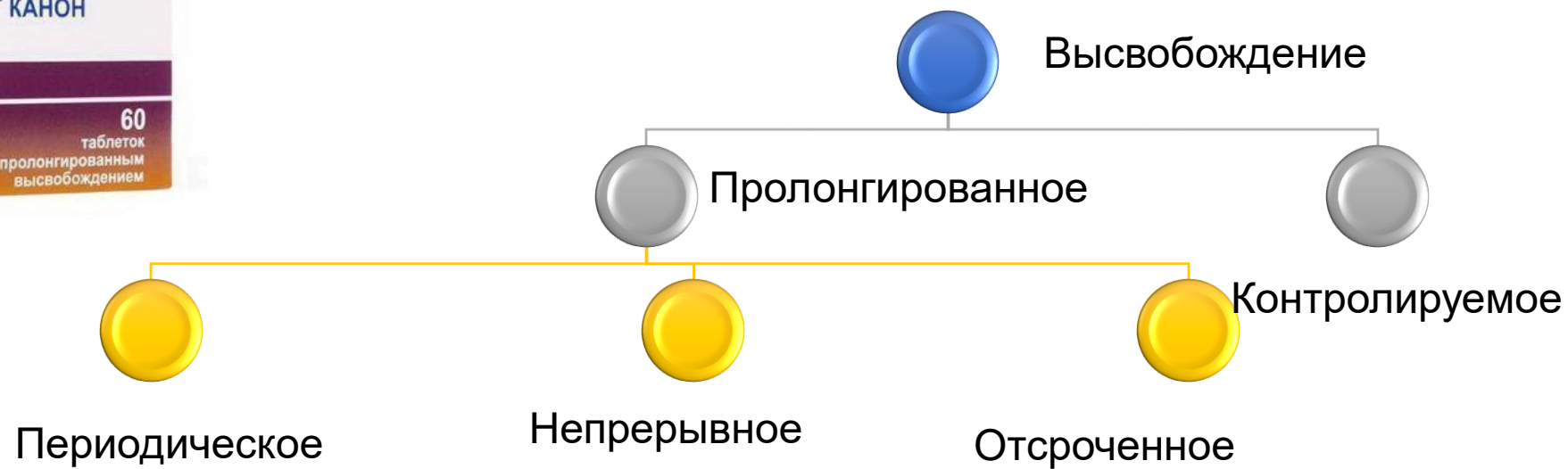


- Поддержание постоянной концентрации ЛВ
- Снижение кратности приема
- Снижение риска побочных эффектов
- Большая приверженность пациентов терапии

Методы

- **физические** (использование вспомогательных веществ, изменяющих растворимость, всасывание, распределение или элиминацию; использование физических сил — диффузия, осмос, гидродинамика, аэродинамика, электромеханические, магнитные, ультразвук и т. п.);
- **химические** (образование солей, комплексов, добавление или замена функциональных химических групп в молекулу лекарственного вещества, конъюгация с веществом-носителем);
- **технологические** — производство наноразмерных готовых лекарственных форм (создание матриц, однослойных или многослойных оболочек, резервуаров, микросфер, липосом, наночастиц; микрогранулирование и микрокапсулирование; объединение частиц лекарственного вещества с разной скоростью высвобождения; иммобилизация, адсорбция, дисперсия в матриксах или на носителях; создание лекарственных терапевтических систем и т. п.);
- **применение таргетных** (направленных) инновационных препаратов, обеспечивающих наноразмерное воздействие на биомишень, что приводит к улучшенному терапевтическому эффекту.

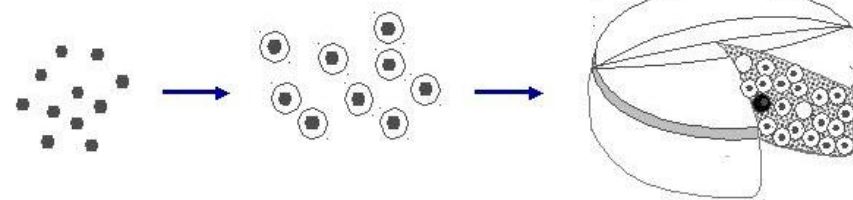
Классификация



Гранулы
лекарства

Микрокапсулы

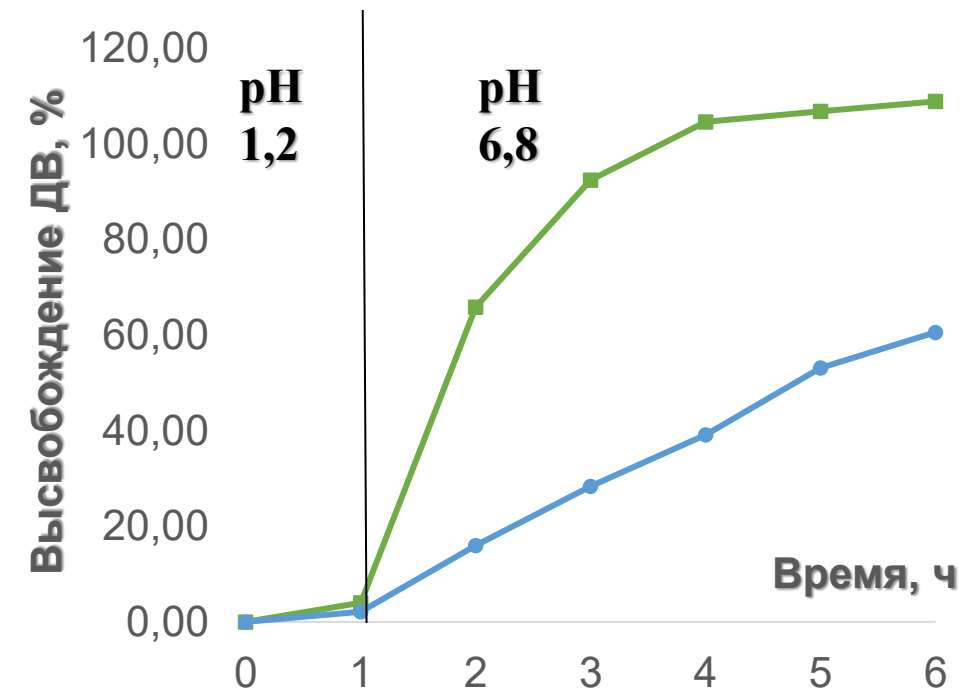
Таблетка



Контролируемое высвобождение

Лекарственные формы с контролируемым высвобождением

(син.: лекарственные формы с управляемым высвобождением, лекарственные формы с программируемым высвобождением) - группа лекарственных форм с модифицированным высвобождением, характеризующихся удлинением времени поступления ЛВ в биофазу и его высвобождением, соответствующем реальной потребности организма



Контролируемое высвобождение

Высвобождение называют контролируемым, если соблюдаются следующие **три** условия:

- 1) известен вид математической зависимости количества высвободившегося ЛВ от параметров, влияющих на процесс высвобождения (отличие от пролонгированных лекарственных форм);
 - 2) ЛВ высвобождается согласно фармакокинетически рациональной скорости или скоростной программе;
 - 3) 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 системы и может быть теоретически предсказана с достаточной точностью.
- Если какое-либо из этих условий не выполняется, то лекарственную форму относят к пролонгированным формам.

Пролонгированное высвобождение

Лекарственные формы пролонгированные (от лат. prolongare - удлинять, longus - длинный, длительный) - лекарственные формы с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия ЛВ чаще всего путем замедления его высвобождения.

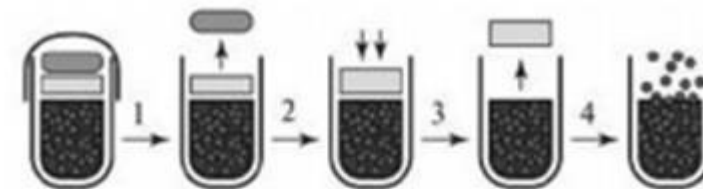
Пролонгированное высвобождение

К пролонгированным лекарственным формам предъявляются следующие **требования**:

- 1) концентрация ЛВ по мере высвобождения из препарата не должна подвергаться значительным колебаниям и должна быть в организме оптимальной в течение определенного периода времени;
 - 2) вспомогательные вещества, введенные в лекарственную форму, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться.
- В группе ЛФ пролонгированного высвобождения различают ЛФ с периодическим и непрерывным высвобождением.

Периодическое высвобождение

Лекарственные формы с периодическим высвобождением (син.: лекарственные формы с многократным высвобождением, лекарственные формы с прерывистым/пульсирующим высвобождением) – обеспечивают порционное высвобождение ЛВ, что по существу напоминает плазматические концентрации, создаваемые обычным приемом таблеток каждые 4 часа.



Механизм действия пероральной лекарственной формы с пульсирующим высвобождением (PORT-system):

- 1 — растворение наружной желатиновой капсулы и высвобождение активного компонента;
- 2 — проникновение жидкости и набухание пробки;
- 3 — время зависимое выталкивание пробки;
- 4 — пульсирующее или замедленное высвобождение второй порции активного компонента

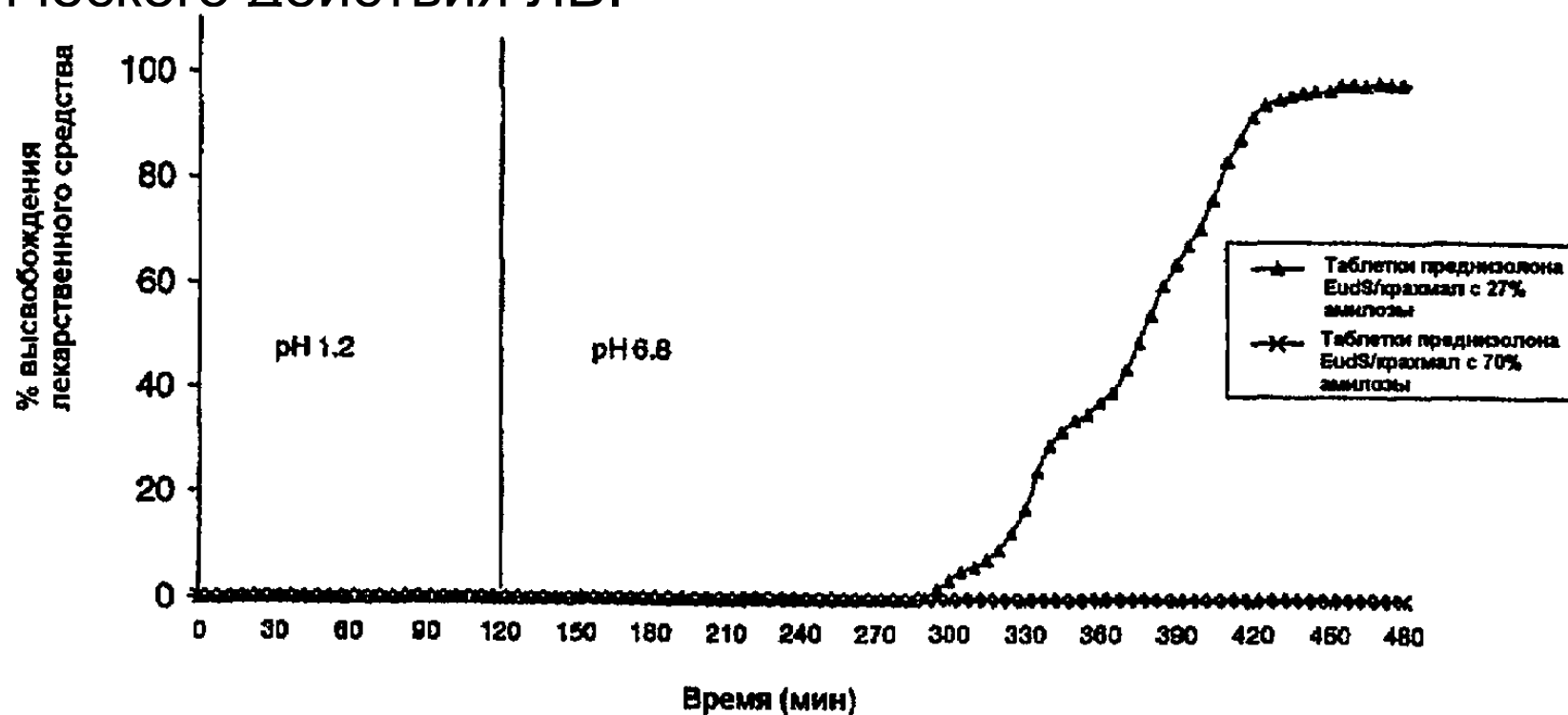
Периодическое высвобождение

В этих лекарственных формах одна доза ЛВ обычно отделяется от другой барьерным слоем, который может быть пленочным, прессованным или дражированным. В зависимости от его состава доза ЛВ может высвобождаться или через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте, или же в определенное время в нужном отделе пищеварительного тракта.



Отсроченное высвобождение

Пролонгированные лекарственные формы, при введении которых в организм высвобождение ЛВ начинается позже и длится дольше, чем из обычной лекарственной формы, их называют **ЛФ с отсроченным высвобождением**. Они обеспечивают замедленное начало терапевтического действия ЛВ.



Математическое моделирование при оценке высвобождения *in vitro*

Применение математических моделей:

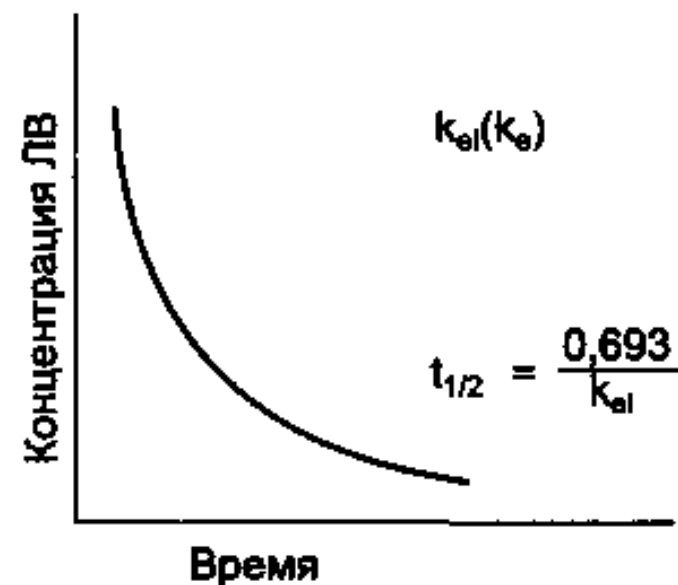
- Оптимизация кинетики и определение механизмов высвобождения ЛВ;
- Определение влияния технологических факторов (давление прессования, геометрия ЛФ, состав) на высвобождение ЛВ;
- Оптимизация состава ЛП на основе уравнения высвобождения;
- Прогнозирование степени высвобождения ЛВ и его диффузии из полимерной матрицы (сокращение числа экспериментов).

Уравнения кинетики элиминации. Уравнение первого порядка

Если уровень концентрации лекарства в организме (C) значительно меньше, чем величина его полумаксимальной скорости элиминации (V_{50}), т.е. $C \ll V_{50}$, уравнение сводится к виду:

$$\frac{dC}{dt} = V_{\max} / V_{50} \quad \text{или} \quad \frac{dC}{dt} = k$$

- кинетикой элиминации **первого порядка** называют такой вид элиминации лекарства, при котором скорость удаления лекарственного вещества из крови пропорциональна его концентрации в организме и в единицу времени элиминируется постоянная доля (фракция) лекарства.
- График кинетики элиминации первого порядка имеет вид экспоненциальной кривой и может быть линеаризован в полулогарифмических координатах.
- Большинство современных лекарств элиминируется кинетикой первого порядка.



Уравнения кинетики элиминации. Уравнение нулевого порядка

Кинетика элиминации нулевого порядка встречается относительно редко:

- При инфузионном капельном введении лекарственного средства с постоянной скоростью. В этом случае она описывает фазу поступления лекарства.
- При абсорбции лекарства из депо-форм, которая протекает также с постоянной скоростью.
- При насыщаемом метаболизме, т.е. в тех случаях, когда вводимая доза лекарства превышает возможности ферментов метаболизма по утилизации лекарственного средства. Такая ситуация возникает при введении высоких доз этанола, ацетилсалициловой кислоты, фенитоина.

Уравнения кинетики элиминации. Уравнение нулевого порядка

- Если уровень концентрации лекарства в организме значительно превышает полумаксимальную скорость его элиминации ($C \gg V_{50}$), то уравнение сводится к виду:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{max}}{V_{50}} \quad \text{или} \quad \frac{dC}{dt} = k$$

- кинетикой элиминации нулевого порядка называют такой вид элиминации, при котором скорость удаления лекарственного вещества из организма постоянна и в единицу времени элиминируется постоянное количество лекарственного вещества. График кинетики нулевого порядка имеет вид прямой линии в обычных координатах.



Другие математические модели

Название модели	Краткая характеристика
Модель Hixson-Crowell	Применяется для различных ЛФ, в том числе таблеток с контролируемым высвобождением, при растворении которых исходная геометрическая форма сохраняется в течение всего времени, а размеры таблетки уменьшаются
Модель Higuchi	Первая модель, описывающая высвобождение ЛВ из матричных систем, как процесс диффузии, основанный на законе Фика. Условия применения: исходная концентрация ЛВ в матрице значительно превышает его растворимость; исследуемое ЛВ находится в идеальном состоянии – частицы имеют значительно меньший диаметр по сравнению с размерами системы; набухаемость и растворение матрицы ограничены или незначительны; в среде всегда достигается условие погружения. Используется для описания растворения нескольких типов ЛФ с модифицированным высвобождением, например трансдермальных систем, матричных таблеток с растворимыми ЛВ.

Другие математические модели

Название модели	Краткая характеристика
Модель Hopfenberg	Описывает высвобождение ЛВ из ЛФ с плоской, сферической и цилиндрической поверхностью по механизму эрозии через поверхность полимера, сохраняющуюся постоянной в течение всего эксперимента.
Модель Baker-Lonsdale	Описывает высвобождение ЛВ из матриц сферической формы. Используется для приведения к линейному виду кривых высвобождения из макрокапсул и микро- и наносфер
Модель Korsmeyer-Peppas	Учитывает диффузию воды в таблетке, набухание ЛФ после проникновения воды, формирование гелевого слоя, диффузию ЛВ и наполнителей из таблетки, растворение полимерной матрицы, а также плоскоцилиндрическую форму таблетки, растворение полимера и изменение объема ЛФ.
Модель Gompertz	Используется для описания высвобождения хорошо растворимых ЛВ из ЛФ с немедленным высвобождением.

ЛФ с модифицированным высвобождением



Матричные системы

Основу монолитной системы составляет **матрикс**, который может характеризоваться различными физико-химическими свойствами, быть растворимым (гидрофильным) или нерастворимым (гидрофобным), но способным к **набуханию, биodeградации**.

Гидрофильный матрикс способен впитывать большое количество воды без растворения (например **гидрогели**) и используется для высвобождения гидрофильных ЛС. Гидрофобные матриксы нерастворимы в воде, но способны к набуханию в присутствии жидкости или биodeградации путем гидролиза или химических превращений, при этом в них появляются микропоры, эрозии и микроканалы, через которые высвобождается АФИ. АФИ может быть физическим или химическим способом соединено с матриксом, что также определяет механизм и кинетику высвобождения.



Схема высвобождения ЛВ из различных матричных систем (Jonsson U.E., 1990) (здесь и далее ЛВ — лекарственное вещество)

АФИ может высвобождаться из матрикса **путем диффузии или вымыванием** (трением) из деградируемого матрикса. Диффузия АФИ через растворимый матрикс **не может обеспечить кинетику «нулевого» порядка**, то есть контролировать постоянную скорость высвобождения и стабильную концентрацию в крови. Если же высвобождение контролируется не только диффузией АФИ, но и биodeградацией матрикса, то может быть достигнута кинетика «нулевого» порядка. Для достижения кинетики высвобождения «нулевого» порядка прибегают также к использованию смешанных систем — **сочетание матричного и резервуарного типа**

Матричные системы



доступность производства;



использование меньшего количества АФИ;



способность обеспечивать достижение терапевтической концентрации действующего вещества и поддерживать ее в течение длительного времени;



возможность вводить АФИ различной природы, подбирая матрицеобразователь.



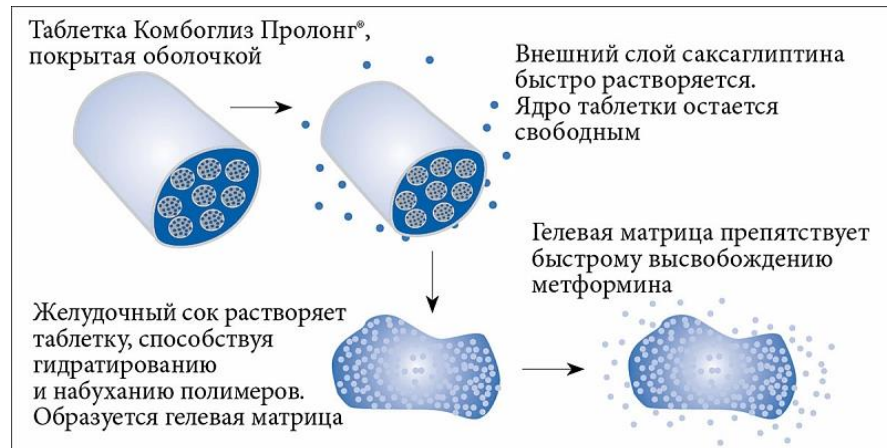
трудность в определении скорости высвобождения, которая зависит от характера содержимого, моторики ЖКТ, зоны и степени диффузии действующего вещества из матрицы.

К пероральным матрицам выдвигаются следующие **требования**: матрицеобразующие вещества должны **полностью выводиться** из организма и/или быть биodeградируемыми; матрица должна **обеспечивать надлежащую кинетику высвобождения** в течение необходимого временного диапазона и предотвращать колебания концентрации лекарственного вещества.

Свойства матричных систем

Тип матрицы	Дисперс- ная фаза	Дисперсион- ная среда	Механизм высвобождения ФС	Особенности матрицы
Гидрофильная	Жид- кость (гель)	Жидкость	Преиму- щественно диффузия	Образована гидрофильным полимером, набухающим в водной среде с последующим образованием геля
Гидрофобная	Твердое тело	Жидкость	Преимуще- ственно эрозия	Каркас матрицы сформирован гидрофобными вспомогательным и веществами и представляет собой сетчатую структуру
Амфифильная	Мицеллы или гель	Жидкость	Смешанный (как диффузия, так и эрозия)	ПАВ формируют структуру матрицы, которая в водной среде диспергируется

Матрицеобразующие ВВ

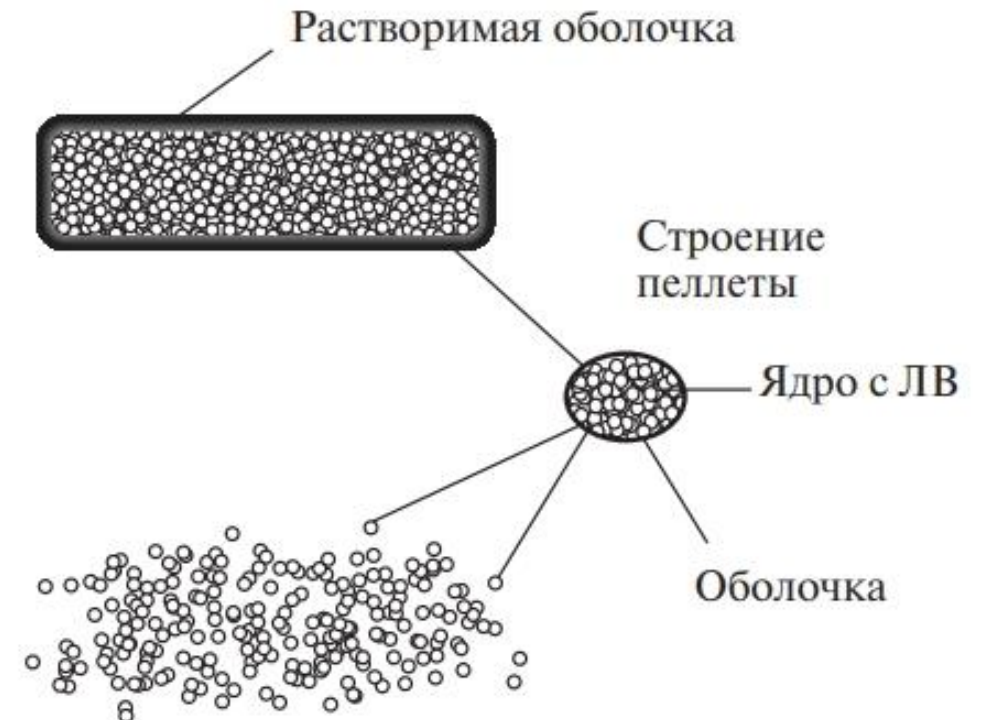


Гидрофильные	Гидроксипропилметилцеллюлоза	Benecel, Klucel / Ashland, США
	Карбополы	Carbopol® 974P NF, Carbopol® 971P NF, Carbopol® 71G NF / Lubrizol, США
	Глицерина бегенат	Compritol® 888 ATO / Gattefossé, Франция
Гидрофобные	Поливинилацетат	Kollidon SR / BASF, Германия
	мет-/акриловые терполимеры катионного типа	Eudragit RL100 и RS100 / Evonik Industries, Германия

Резервуарные системы

- Таблетки резервуарного типа состоят из покрытого полимерной оболочкой (мембраной) ядра, в качестве которого могут выступать единичные ЛФ (таблетки, капсулы) или множество микроформ, образующих конечную форму (пеллеты, микрокапсулы и т.д.). Скорость высвобождения ФС из резервуара зависит от концентрации, размера частиц полимера, а также толщины мембраны.

Как правило, мембрана (оболочка) резервуара сформирована растворимыми или нерастворимыми в водных средах полимерами. При попадании в водную среду таблеток с мембраной из полимеров, растворимость которых не зависит от pH, происходит набухание оболочки резервуара, а затем ее эрозия, сопровождающиеся постепенным высвобождением ФС из ядра системы. Использование полимеров с pH зависимым растворением позволяет осуществлять направленную доставку таблеток в отделы ЖКТ. Нерастворимые полимеры ограничивают проникновение среды растворения, а также диффузию ФС через оболочку.



Резервуарные системы



способность обеспечить высвобождение, соответствующее кинетике нулевого порядка и достигаемое в результате загрузки ФС в количестве, превышающем его растворимость, что создает внутри и снаружи резервуара градиент концентрации ФС (СФС внутри резервуара $\gg$ С_t ФС в растворе)



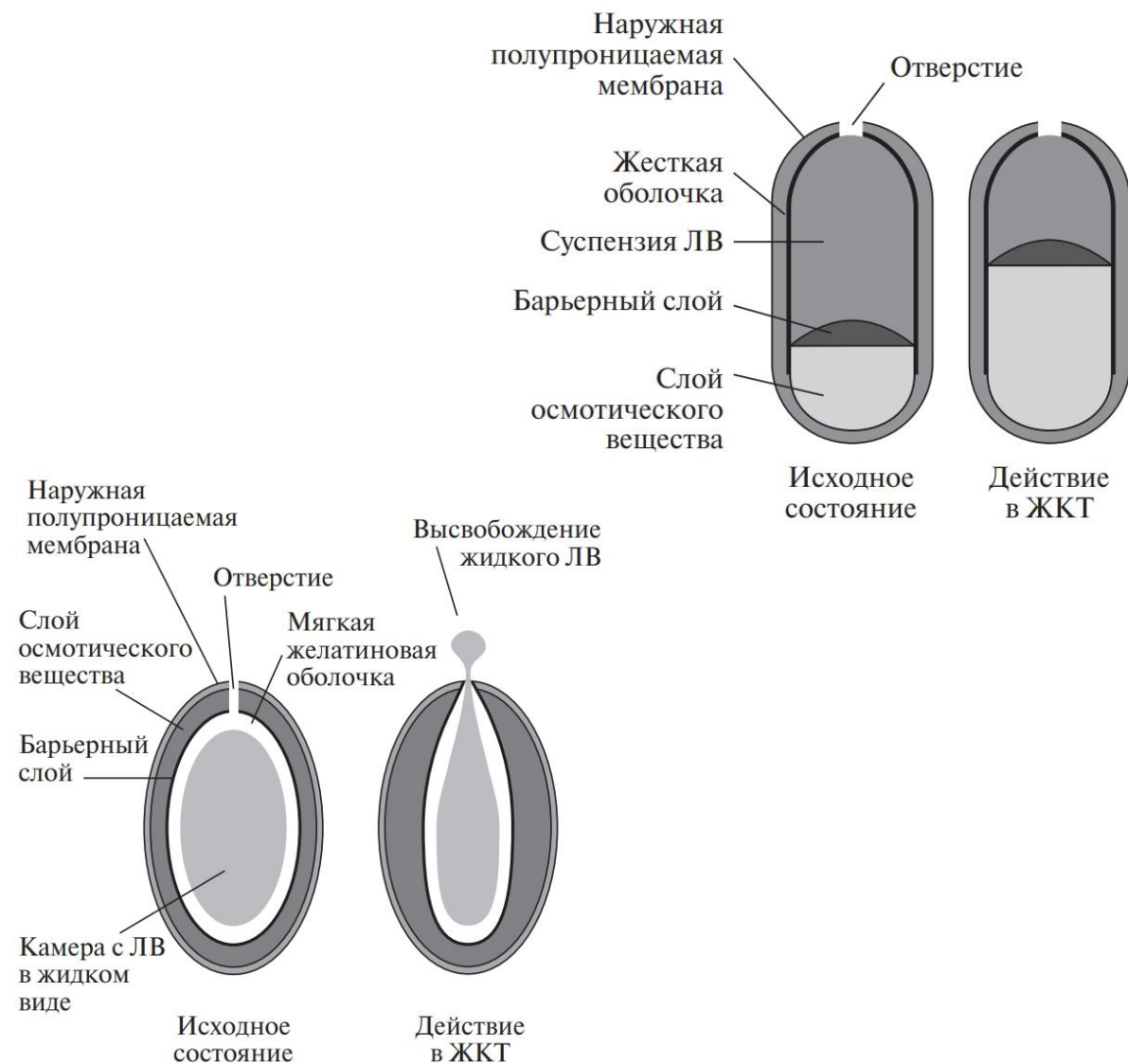
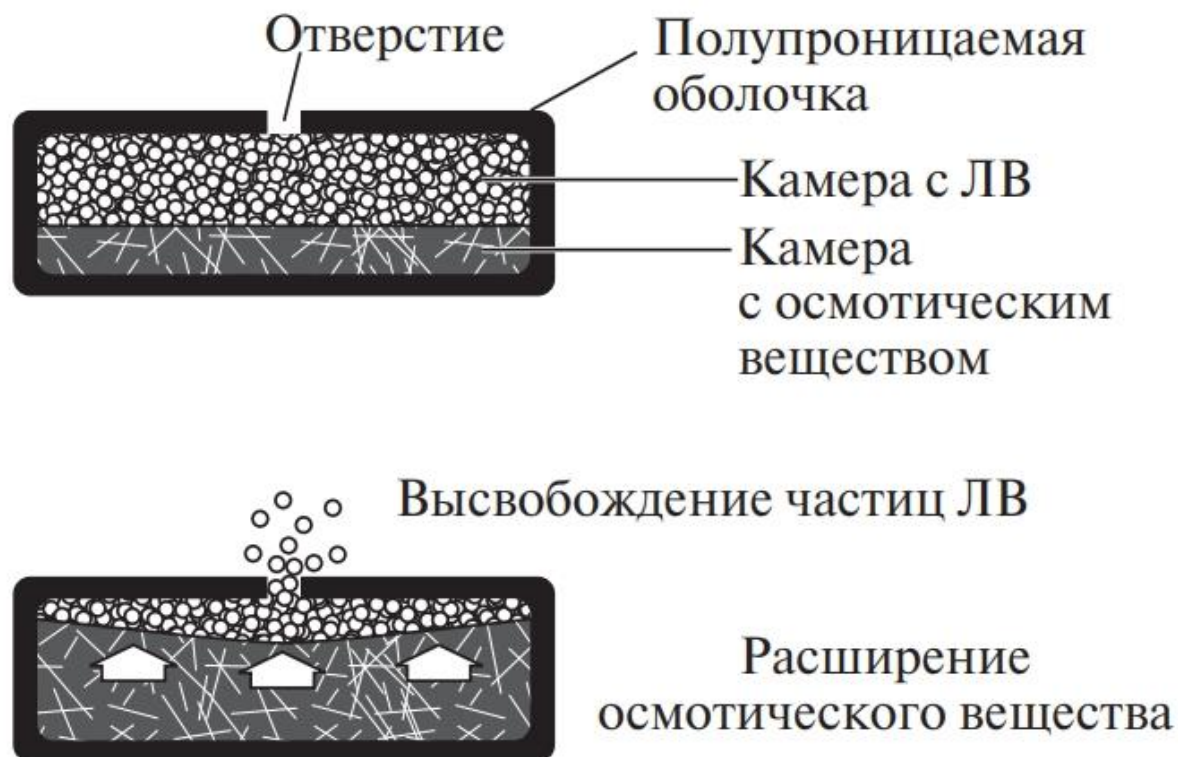
возможность разрыва мембраны, что приводит к взрывному высвобождению ФС. Данный феномен используется при создании таблеток типа осмотический насос, которые обеспечивают пульсирующее и отсроченное высвобождение



Осмотические системы

- Пероральные осмотические системы (технология OROS — oral osmotic, «Alza Corp.») имеют форму обычных таблеток и включают общий резервуар, содержащий АФИ и осмотическое вещество, и наружную полупроницаемую оболочку; в резервуаре находится отверстие, которое производится с помощью лазерного луча (диаметром 300–500 микрон), — через него происходит высвобождение АФИ.
- Механизм действия осмотической системы заключается в том, что через ригидную полупроницаемую оболочку (мембрану) начинает поступать жидкость из ЖКТ, растворяя ядро АФИ и приводя к расширению осмотическое вещество, создающее осмотическое давление, в результате которого АФИ выдавливается через отверстие со скоростью, равной скорости проникновения в систему жидкости (контролируемая скорость высвобождения).
- Кинетика высвобождения из такой осмотической системы обеспечивает выход до 85% АФИ по кинетике «нулевого» порядка. Для нерастворимых или, наоборот, избыточно растворимых АФИ используется двухкамерная форма осмотической системы, в которых резервуар разделен эластичной непроницаемой перегородкой: верхняя камера содержит АФИ, нижняя камера — осмотическое вещество, а наружная оболочка отдельно контролирует поступление воды в каждую камеру

Осмотические системы



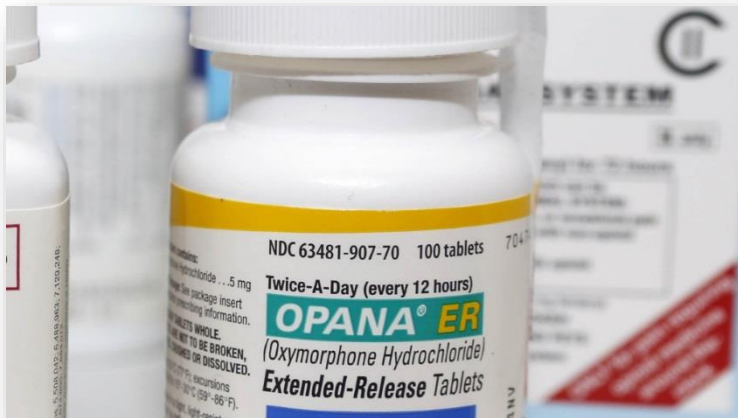
Быстрорастворимые таблетки

- Технологии быстрорастворимых/быстрораспадающихся лекарственных форм были созданы для решения проблем, связанных с глотанием твердых веществ и жидкости. Такие формы быстро растворяются в полости рта под влиянием слюны в течение 2—60 с и не требуют запивания жидкостью. В мире существует около десятка технологий создания быстрорастворимых/быстрораспадающихся пероральных форм, такие как лиофилизация или сухое замораживание, сухая компрессия лекарственных веществ в виде порошка или компрессия гранул, окруженных оболочкой. Известна технология Zydis®, которая характеризуется самой быстрой скоростью распада таблеток (в течение 2—10 с), однако данная технология имеет существенные недостатки (механическая неустойчивость, нестабильность, обусловленная чувствительностью к повышению влажности и температуре).



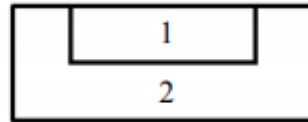
Флотирующие системы

- Матрица таблетки представляет собой гетеродисперсную смесь полисахаридов ксантановой камеди и камеди бобов рожкового дерева, которые в присутствии водной среды образуют прочный гель, который обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарственного вещества с характеристиками, близкими к контролируемому.
- Находящиеся внутри сформировавшегося геля матрицы пузырьки воздуха обеспечивают нахождение матрицы на поверхности желудочного сока и придают ей гастроретентивные свойства (плавучесть), так как плотность матрицы становится меньше плотности желудочного сока



Таблетка в таблетке

- Таблетки типа «таблетка в таблетке» или core-in-cap разработаны в 1980-х гг. Таблетки с подобным дизайном состоят из матрицы-ядра дисковидной формы, на которое по всей поверхности напрессовано покрытие, напоминающее «шапку» или таблетку.



Структура таблетки типа core-in-cap [80]: 1 – ядро (core);
2 – «шапка» (cap).

- «Таблетка в таблетке» способна обеспечивать кинетику высвобождения, соответствующую нулевому порядку.
- Таблетки, полученные Danckwerts, состояли из ядра, содержащего ГПМЦ и ибупрофен, и покрытия из смеси карнаубского воска и трехслойная система сухое ядро слой геля гелеобразующий слой эродируемый этилцеллюлозы. Высвобождение образцов характеризовалось кинетикой нулевого порядка и длительностью около 18 ч.