

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
Кафедра фармакологии и биоинформатики



Разработка лекарственной формы. Перспективные механизмы доставки лекарственных средств

Фармацевтический факультет

План лекции

1. Цели разработки новых ЛФ
2. Характеристика систем доставки ЛС
3. ЛФ с модифицированным высвобождением
 1. Матриксные ЛФ. Эксципиенты
 2. Резервуарные ЛФ. Микросферы
 3. Пероральные осмотические системы доставки ЛВ
4. Липосомы
5. Пульмонарная доставка
6. Трансдермальная доставка
7. Регулируемая доставка
 1. Специфичность к органам-мишеням
 2. Стимул-активируемые наночастицы

Основные понятия (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 22.12.2020) «Об обращении лекарственных средств»):

Лекарственные средства (ЛС) – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики ..., лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Фармацевтическая субстанция – ЛС в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Лекарственные препараты (ЛП) – ЛС в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

Лекарственная форма (ЛФ) - состояние ЛП, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

Цели разработки новых ЛФ

Недостатки традиционных ЛС:

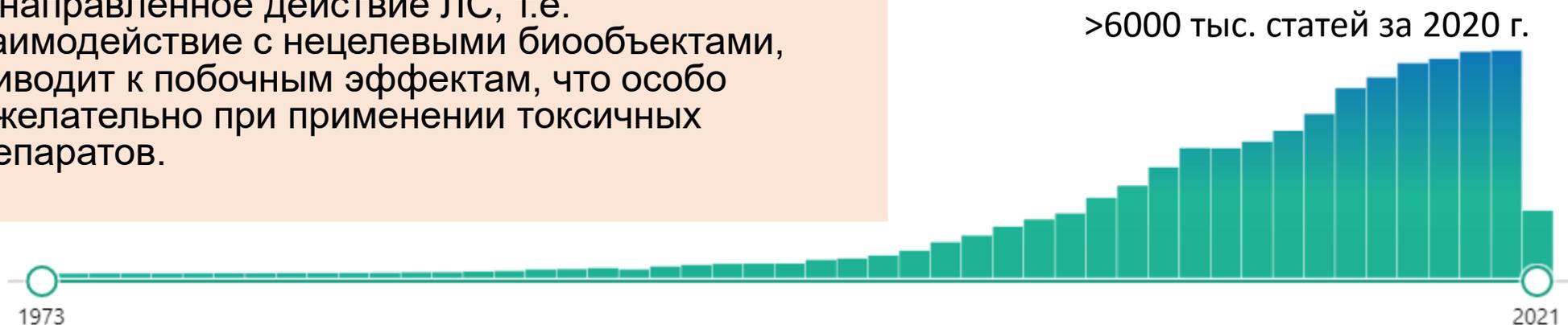
- Распределение ЛВ практически по всему организму и, как следствие, невозможность поддержания терапевтической концентрации в требуемом месте в течение достаточного времени.
- Из-за отсутствия направленности доставки лекарство не достигает всех биологических мишеней или достигает, но в концентрации значительно меньшей по сравнению с терапевтической. Поэтому для достижения необходимой концентрации лекарства в очаге поражения приходится вводить заведомо завышенные дозы ЛС
- Ненаправленное действие ЛС, т.е. взаимодействие с нецелевыми биообъектами, приводит к побочным эффектам, что особо нежелательно при применении токсичных препаратов.

Разработка систем доставки ЛС:

Повышение терапевтической эффективности, переносимости и безопасности лекарственной терапии.

Целями их создания являются:

1. Направленность действия
2. Пролонгированное действие
3. Повышение биодоступности ЛС
4. Снижение выраженности и частоты нежелательных реакций



Характеристика систем доставки ЛС

Системы с модифицированным высвобождением ЛС

- Матричного типа
- Резервуарного типа
- Насосы (механические и осмотические)

Пути введения:

пероральный,
трансдермальный,
подкожный,
имплантационный

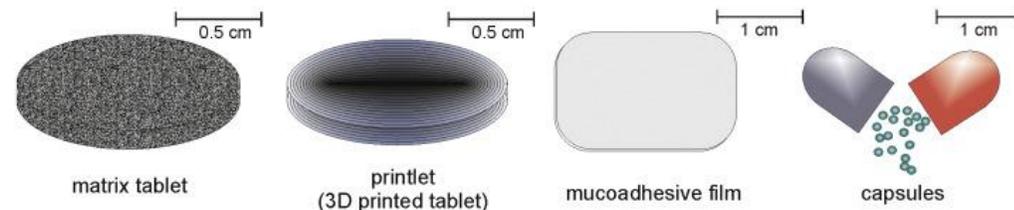
Системы носителей ЛС

- Клеточные
- Макромолекулы
- Антитела
- Микрочастицы (липосомы, микросферы и т.п.)
- Наночастицы

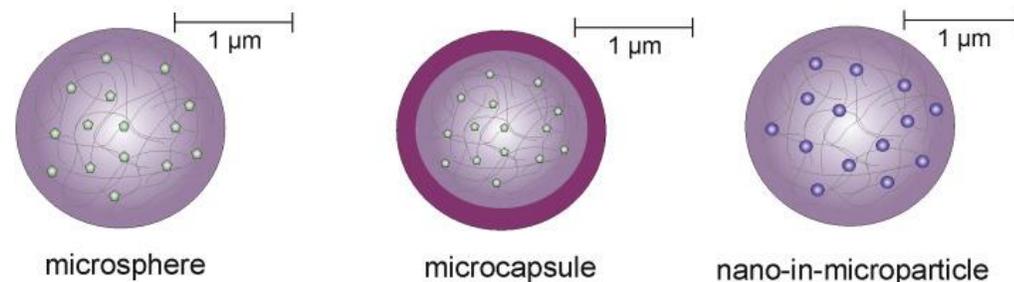
Пути введения:

пероральный,
трансдермальный,
подкожный,
внутримышечный,
внутривенный,
ингаляционный,
имплантационный

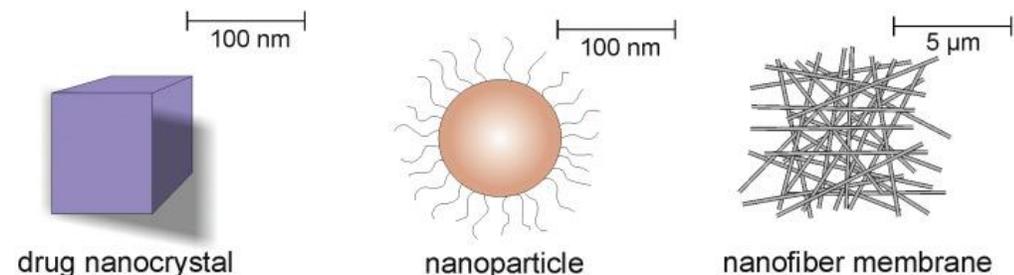
Macroscopic dosage forms



Microparticle-based drug delivery systems



Nanoparticle/fiber-based drug delivery systems



ЛФ с модифицированным высвобождением

Лекарственные формы с модифицированным высвобождением (ЛФМВ) – группа лекарственных средств, характеризующихся измененным механизмом и характером высвобождения.

Для модификации высвобождения применяют методы:

1. Физические (использование веществ, замедляющих всасывание, метаболизм и выведение ЛВ).
2. Химические (получение труднорастворимых солей, замена одних функциональных групп на другие; введение новых химических группировок в состав молекулы исходного вещества).
3. Технологические (покрытие специальными оболочками, использование в единой лекарственной форме компонентов с разной скоростью высвобождения, инкорпорирование в матрицу и т.д.).

По технологии создания ЛФМВ выделяют три принципиально отличающихся вида:

1. Резервуарные ЛФ, содержащие ядро из ЛВ и полимерную оболочку, обеспечивающую замедленное высвобождение. Резервуаром могут быть вся ЛФ, покрытая общей оболочкой, или микроформы (микрогранулы, микрокапсулы, пеллеты, покрытые отдельными оболочками), множество которых объединено в одну ЛФ.
2. Матриксные ЛФ, имеющие вид таблетки, содержащей гидрофильную биополимерную матрицу, в которой распределено ЛВ и которая обеспечивает замедленное действие.
3. Насосные (осмотические) системы.

В зависимости от степени управления процессом высвобождения различают ЛФ с контролируемым высвобождением и пролонгированные (ретардные, от *retard* - замедляющий).

ЛФ с модифицированным высвобождением

Обозначение пероральных ЛФМФ

Акроним	Англ.	Рус.	Примеры ЛС
ER, XR	Extended release	Длительное высвобождение	Фелодипин (плендил ER)
SR	Sustained (slow) release	Пролонгированное (замедленное) высвобождение	Кларитромицин (клацид SR)
CR, RR	Controlled (regulated) release	Контролируемое высвобождение	Дилтиазем (алтиазем RR)
CD	Controlled delivery	Контролируемая доставка	Метилфенидат (метадат CD)
CC	Coat-core system	Система «оболочка-ядро»	Нифедипин (адалат CC)
LA	Long-acting	Длительное действие	Толтеродин (детрол LA)
PA	Prolonged action	Пролонгированное действие	
SL	Short-long form	Двухфазное высвобождение	Нифедипин (адалат SL)
XL	Extra-long	Экстрадлительное высвобождение	Доксазозин (кардура XL)
ZOK	Zero-order kinetics	Кинетика нулевого порядка	Метопролол (беталок ZOK)
OROS	Oral osmotic system	Пероральная осмотическая система	Нифедипин (адалат OROS)
GITS	Gastrointestinal therapeutic system	Желудочно-кишечная терапевтическая система	Нифедипин (адалат GITS)

ЛФ с модифицированным высвобождением

Немедленное высвобождение (IR): ЛВ высвобождается сразу после введения и предназначено для быстрого начала действия, является наиболее распространенным.

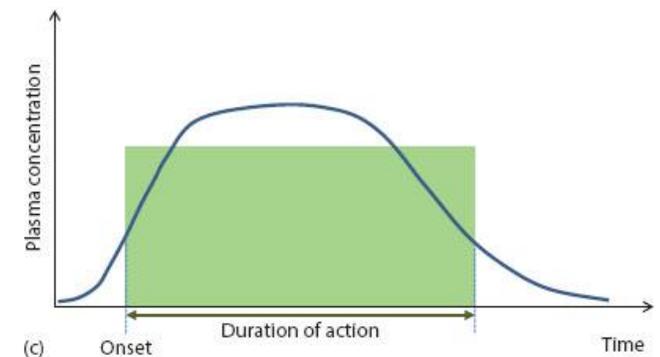
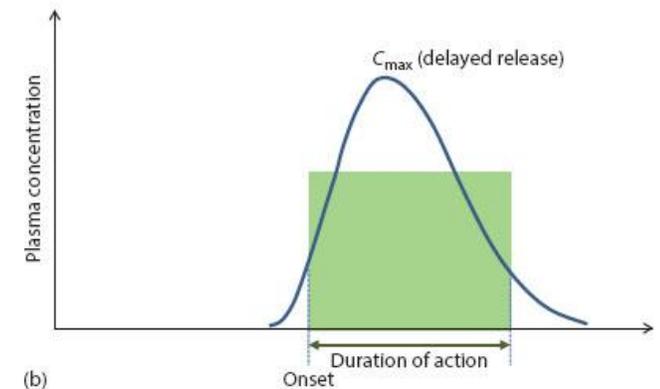
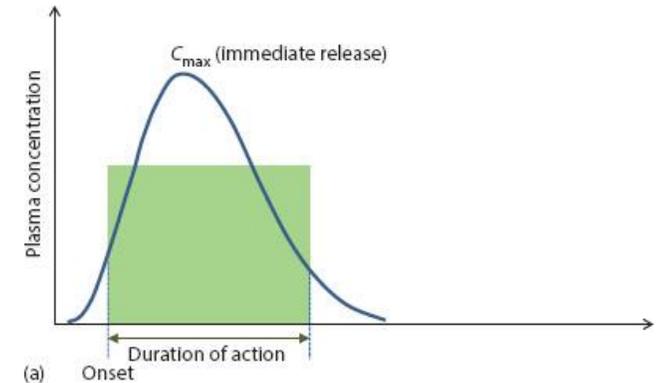
Простые и жевательные таблетки

Отсроченное высвобождение (DR): через некоторое время после введения. Таблетки с кишечнорастворимым покрытием

Продолжительное высвобождение (SR): ЛВ высвобождается в течение длительного периода времени. Иногда первоначальное быстрое высвобождение части дозы, затем медленное высвобождение.

Гранулы с полимерным покрытием (резервуарные системы) и матричные таблетки

Контролируемое высвобождение (CR): ЛВ высвобождается с заранее определенной скоростью в течение длительного периода времени. Нацелены на контроль как высвобождения ЛВ из лекарственной формы, так и последующих уровней в плазме; профиль плазмы внутривенной инфузии. OROS, трансдермальные пластыри

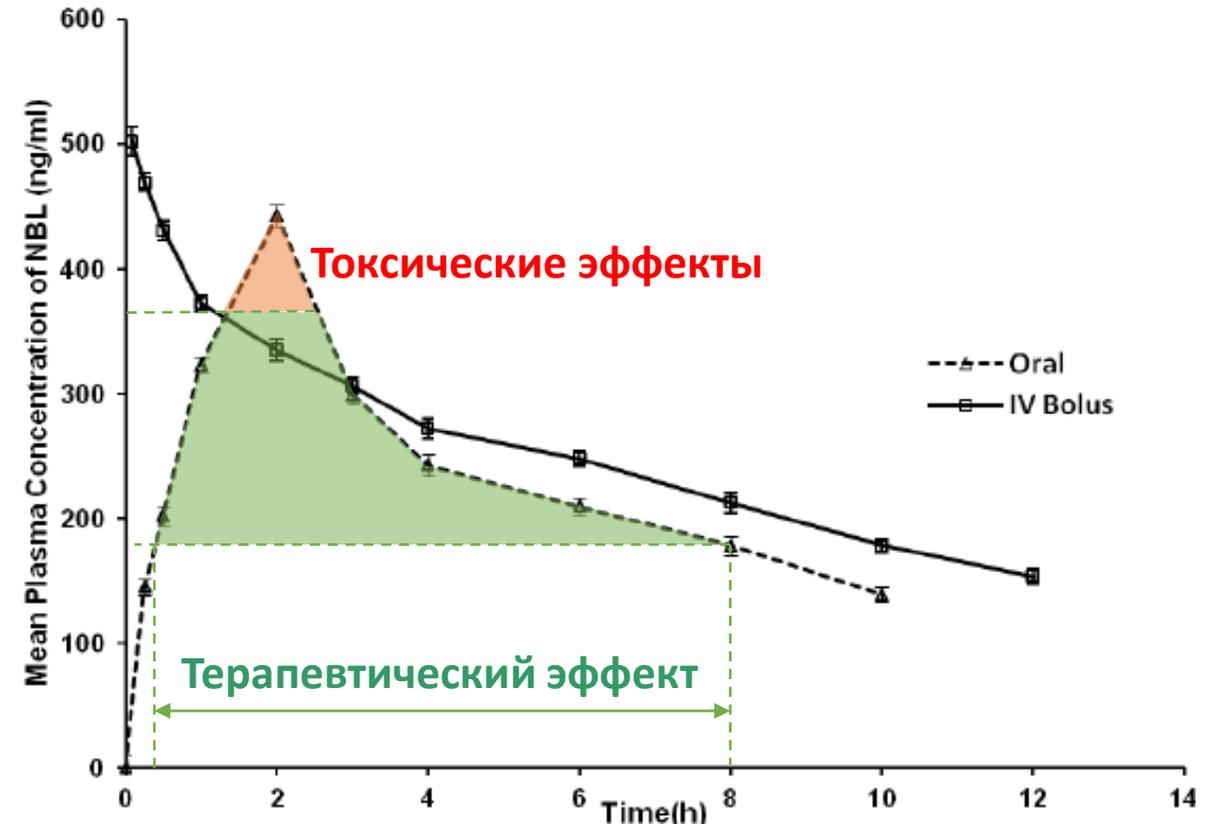


ЛФ пролонгированного действия

Пролонгированные лекарственные формы (от лат. *prolongare* - удлинять, *longus* - длинный, длительный) – ЛФ с модифицированным высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия ЛВ путем замедления его высвобождения. Препараты этого типа обеспечивают поддержание в крови постоянной концентрации действующего вещества без пиковых колебаний.

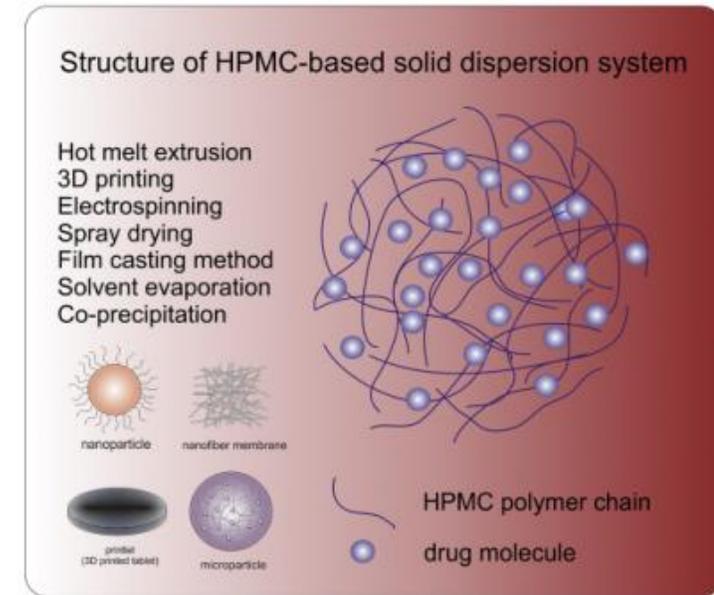
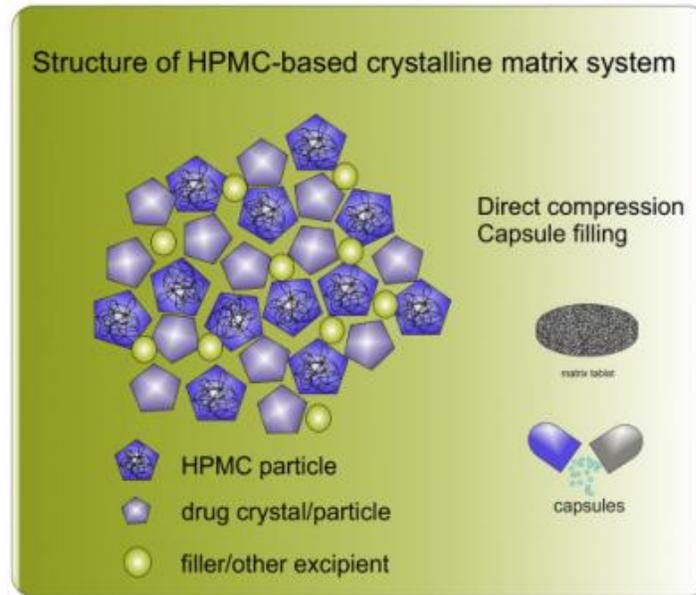
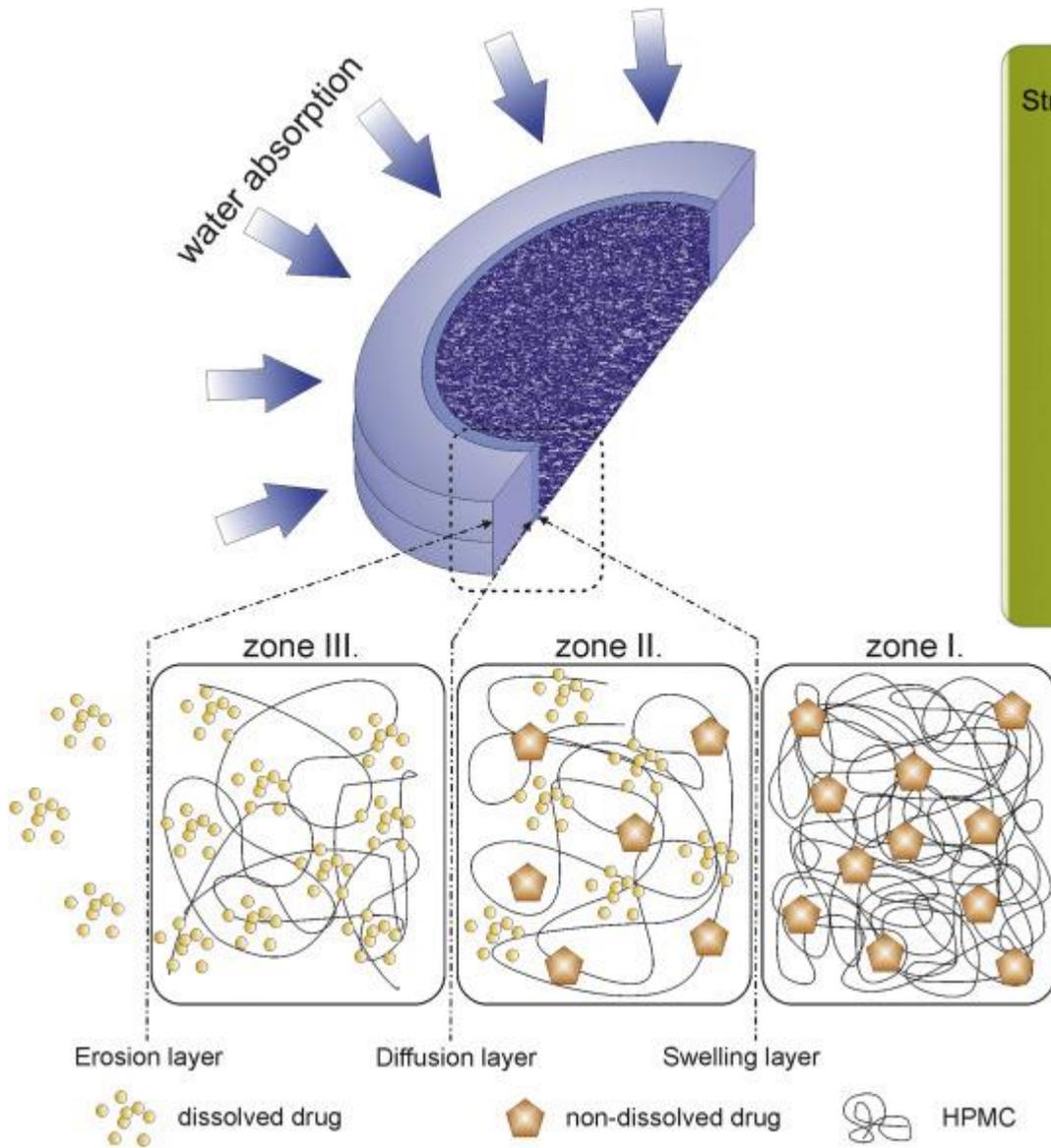
Достоинства:

1. возможность уменьшения частоты приема;
2. возможность уменьшения курсовой дозы;
3. возможность устранения раздражающего действия ЛВ на ЖКТ;
4. возможность уменьшения частоты проявления побочных эффектов.

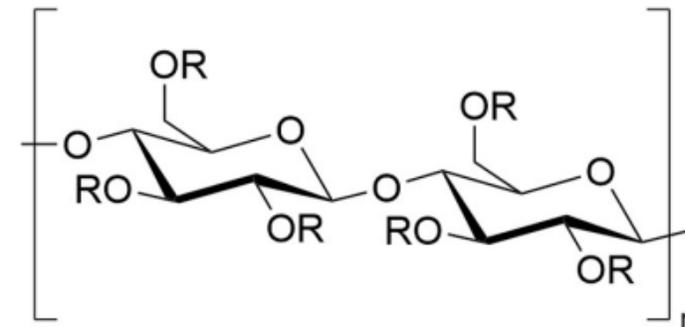


Фармакокинетические кривые традиционных ЛФ при пероральном и внутривенном введении

Матриксные ЛФ. Эксципиенты



Гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC)



HPMC: R = H, CH₃, CH₃CH(OH)CH₂

ЛФ с регулируемым высвобождением

Системы Geomatrix®

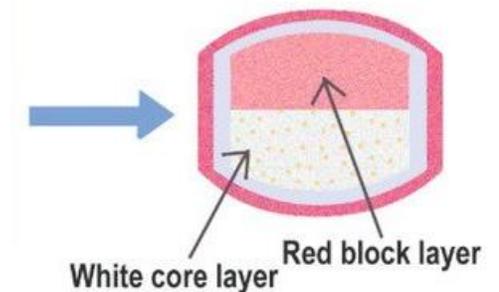
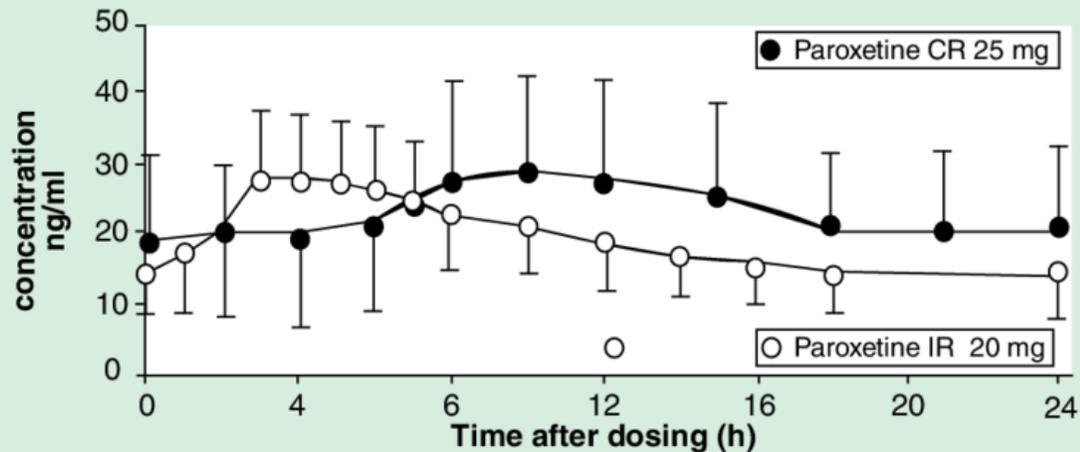
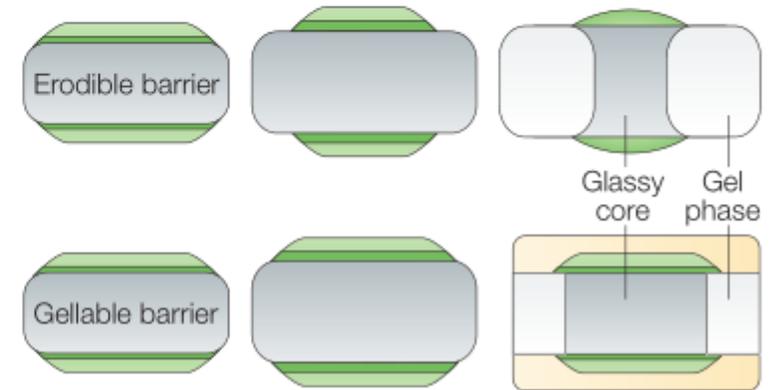
Технология 2-слойных и 3-слойных таблеток, состоящих из:

1. Гидрофильной матрицы, содержащей ЛВ
2. Одного или двух непроницаемых/полупроницаемых/разрушаемых барьерных слоев, модулирующих высвобождение ЛВ

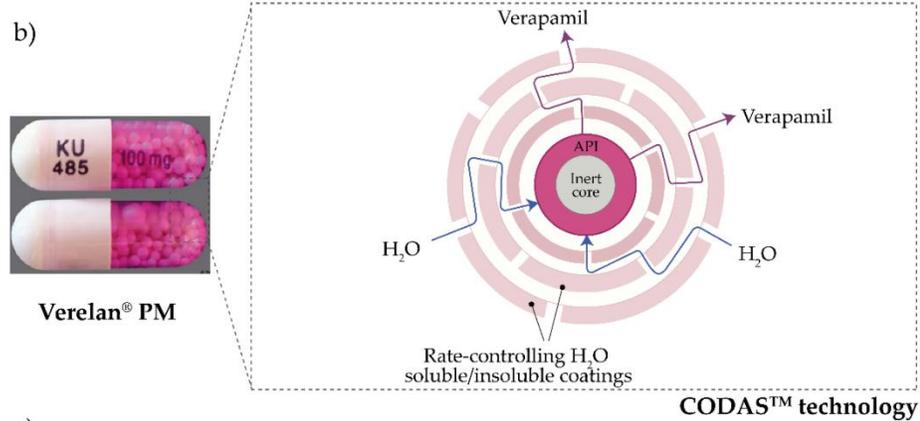
One base coated



Two bases coated



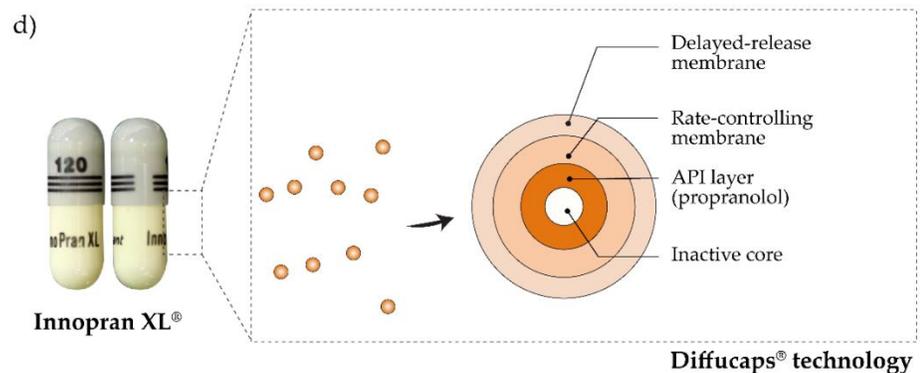
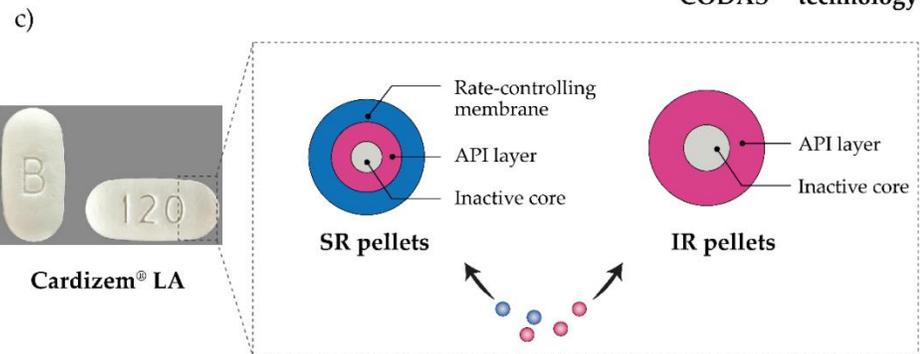
Резервуарные ЛФ. Микросферы



Доза ЛВ делится на несколько микролекарственных форм, чаще всего с использованием гранул диаметром 1-2 мм, которые затем загружаются в желатиновую капсулу.

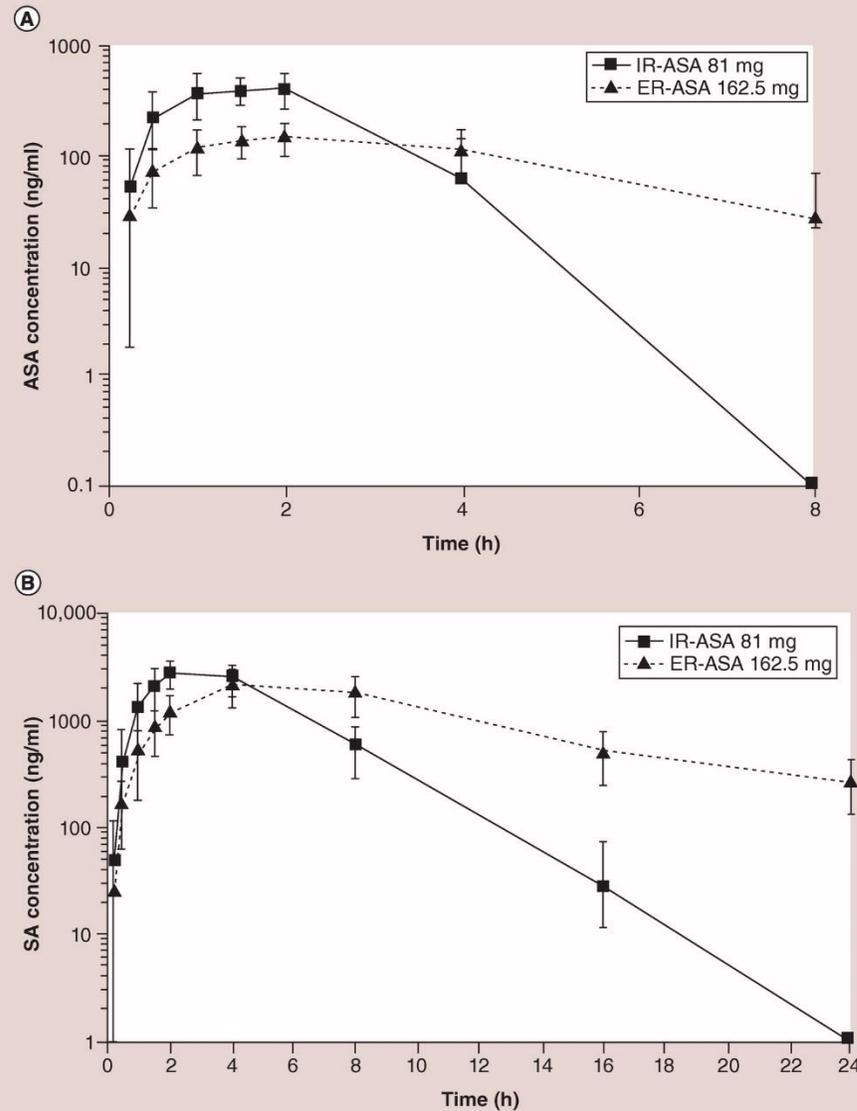
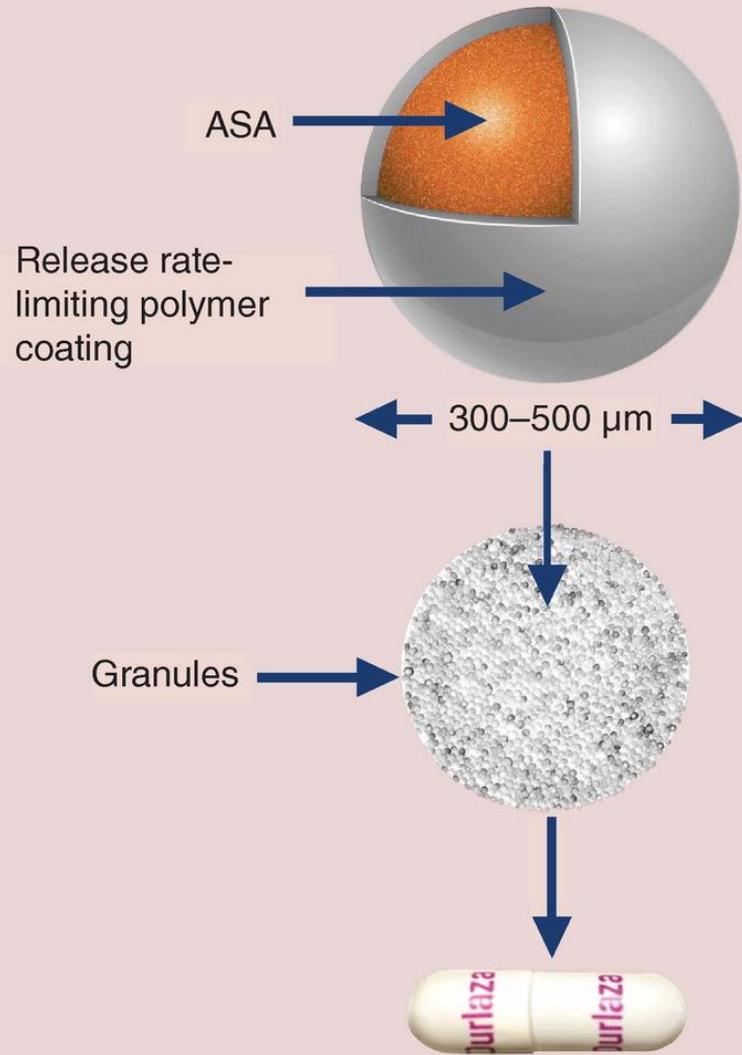
Лекарственные формы, состоящие из нескольких частиц, технически более сложны и дороги в производстве. Тем не менее, они обладают рядом преимуществ перед аналогами с однократной дозировкой:

1. Контролируемое высвобождение: частицы можно использовать для обеспечения широкого диапазона моделей высвобождения (например, IR, SR, CR, ER, отсроченное высвобождение, пульсирующее двухфазное и трехфазное высвобождение). Конечная капсула может быть загружена смесью различных популяций шариков, тем самым облегчая множественные профили высвобождения и/или множественные активные ингредиенты в одной ЛФ.
2. Стабильность в условиях ЖКТ (скорость опорожнения желудка, перистальтика, pH). Гранулы достаточно малы, чтобы пройти через пилорический сфинктер, даже если он закрыт. Влияние голодания и питания пациента сведено к минимуму
3. Низкий риск потери всей дозы: в системе, состоящей из множества частиц, доза распределяется между сотнями мини-единиц
4. Удобство: капсулы можно открывать и посыпать на еду или напитки, что является особым преимуществом в педиатрии и гериатрии



Diffucaps® technology

Резервуарные ЛФ. Микросферы



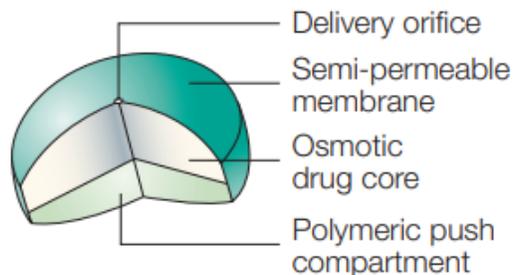
- ASA с немедленным высвобождением (IR) имеет короткий $T_{1/2}$ (15–20 мин.)
- ASA с пролонгированным высвобождением (ER) обеспечивает 24-ч. действие ASA с дозированием один раз в день
- C_{max} ASA в плазме после однократного перорального приема ниже для ER-ASA, чем для IR-ASA, что снижает системное воздействие
- Агрегация тромбоцитов и ингибирование активности ЦОГ-1 (по продукции тромбоксана B2) сохранялось в течение 24-часового периода после однократной дозы ER-ASA.

Пероральные осмотические системы доставки ЛВ

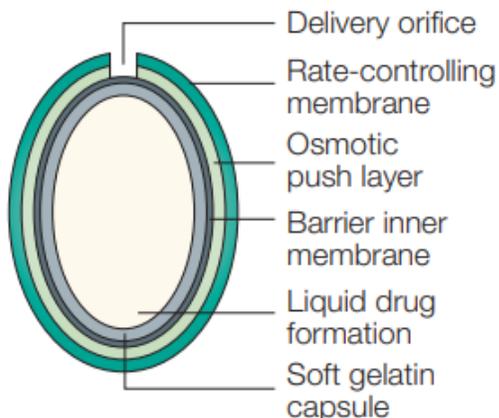
Предназначены для достижения **кинетики нулевого порядка** на протяжении времени абсорбции в ЖКТ.

Преимущества: **стабильность в условиях ЖКТ** — от колебания pH, давления, эффекта перемешивания, контролируемое высвобождение ЛВ.

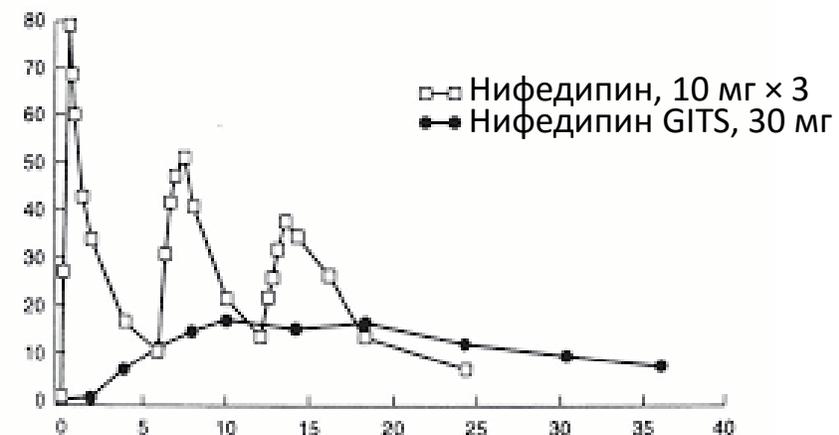
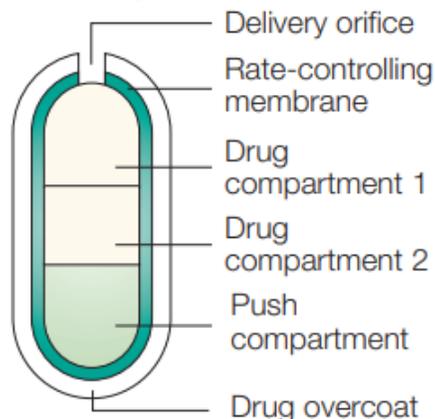
a Push-Pull



b L-OROS



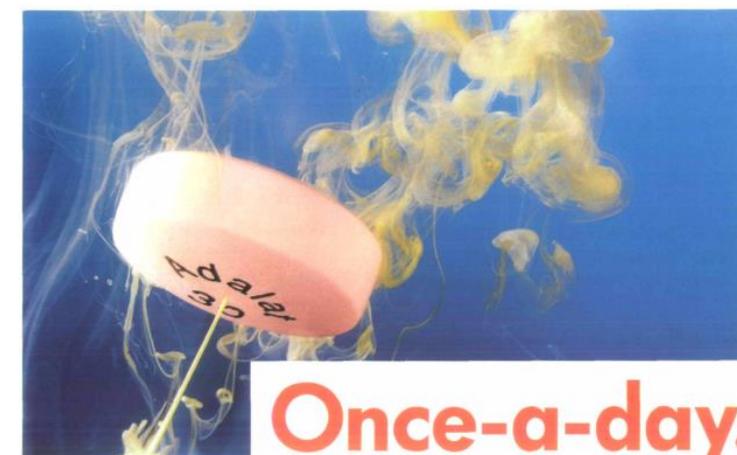
c Tri-Layer



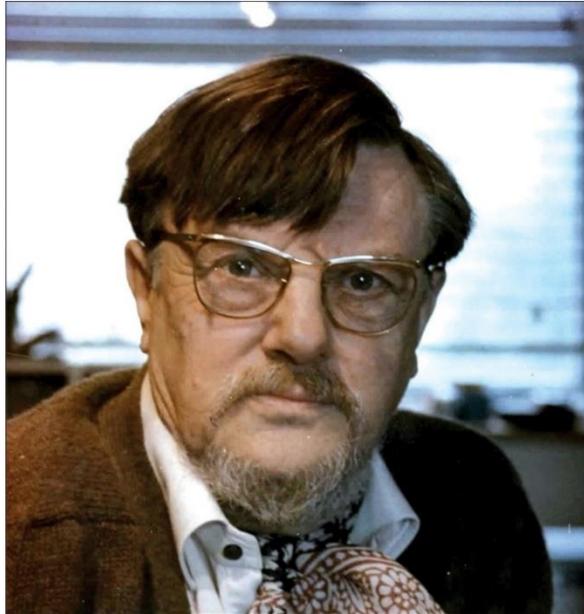
Пероральные осмотические насосы

Недостатки:

- Сложность и высокая стоимость изготовления
- Риск выхода всей дозы ЛВ при повреждении оболочки
- Зависимость абсорбции ЛВ от участка ЖКТ
- Инертные компоненты могут вызывать у пациентов дискомфорт

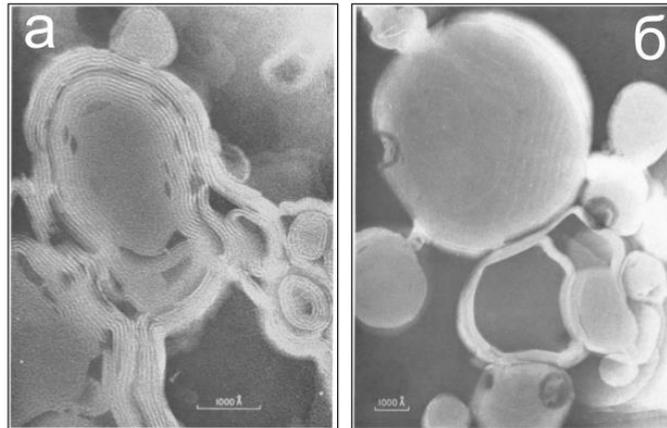


Липосомы

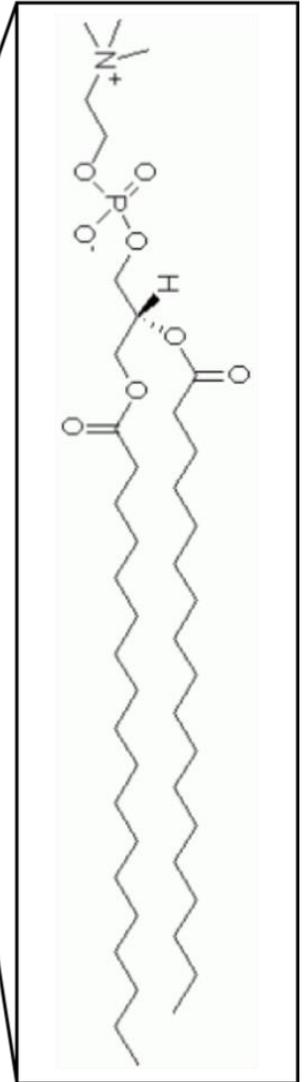
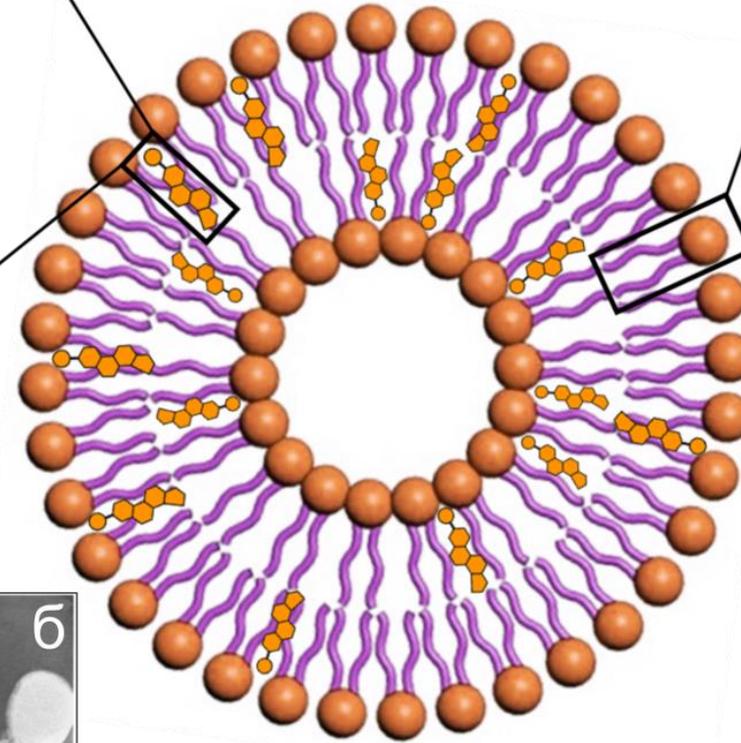
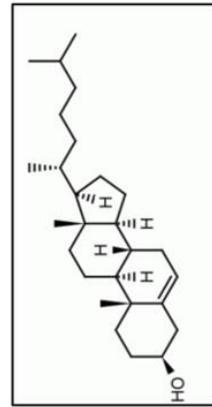


Alec Douglas Bangham
(1921–2010)

Электронные
микрофотографии:
лецитина (а); смеси лецитина
и холестерина (б)



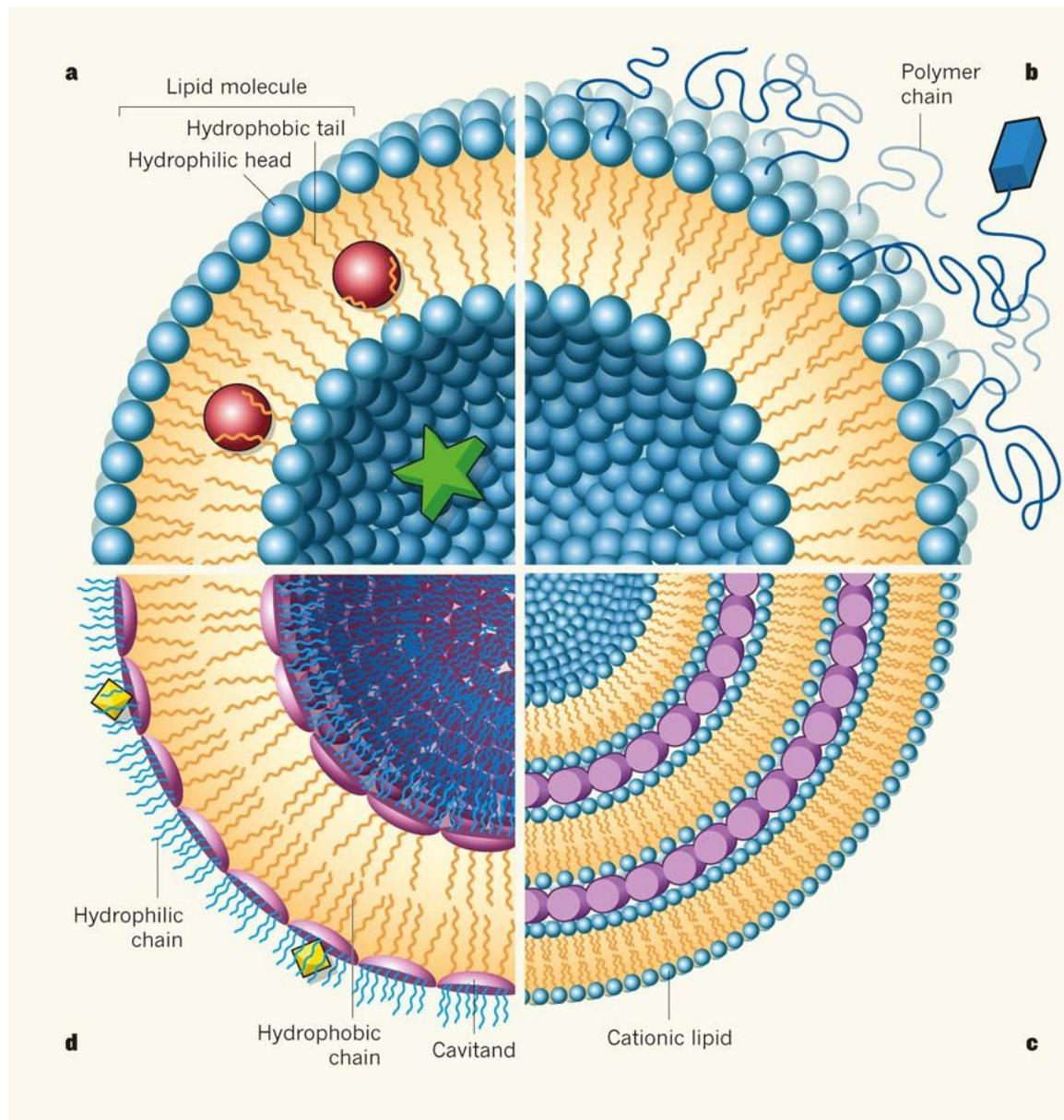
DSPC - Cholesterol: 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine -
Cholesterol



Липосомы

a, Простые липосомы - везикулы из липидного бислоя. Гидрофобные молекулы диаметром в несколько нанометров захватываются гидрофобным слоем (красные сферы), гидрофильные молекулы размером до нескольких сотен нанометров (зеленая звезда) во внутреннем пространстве.

d, Липосомы из кавитандов - вазообразных молекул, к которым прикреплены гидрофобные и гидрофильные цепи. Кавитанды могут улавливать гостевые соединения (желтые ромбы) в своих гидрофобных полостях.



b, В «стелс» липосомах, разработанных для доставки лекарств, липидный бислой содержит небольшой процент полимерных липидов. К полимерам также могут быть прикреплены пептиды (синий прямоугольник), нацеленные на конкретные биологические мишени.

c, Большинство катионных комплексов липосома-ДНК имеют структуру, подобную луковице, с ДНК (пурпурные стержни), зажатой между катионными мембранами.

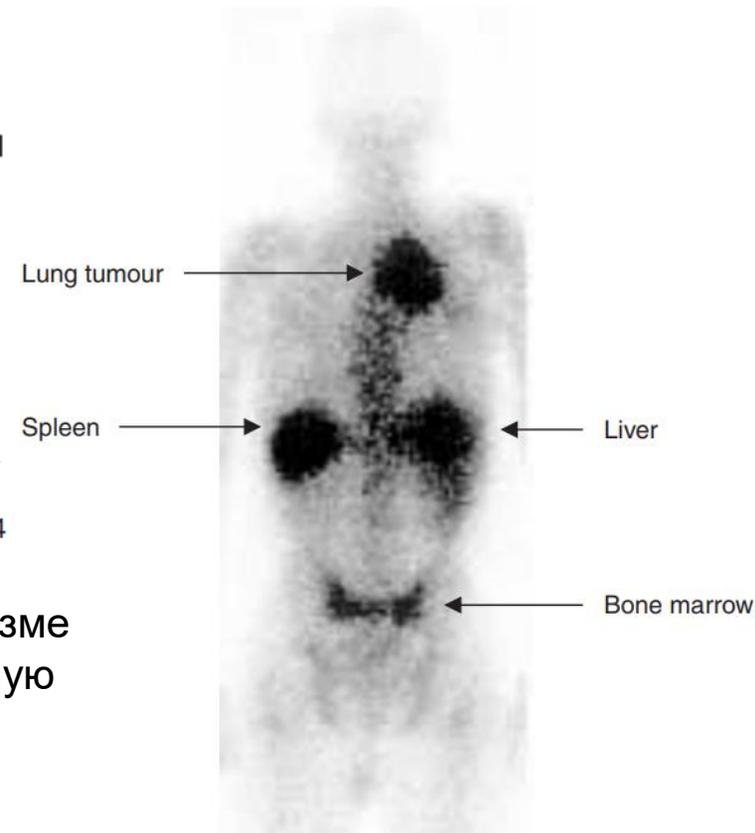
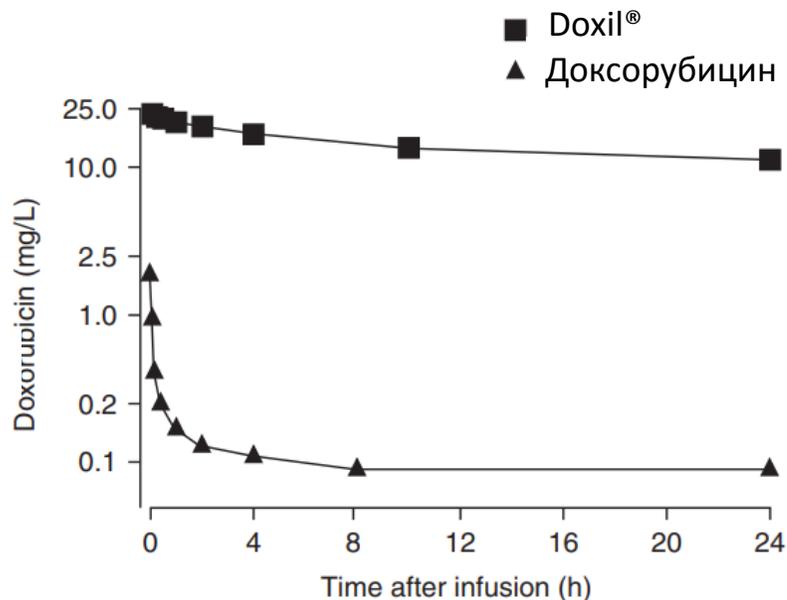
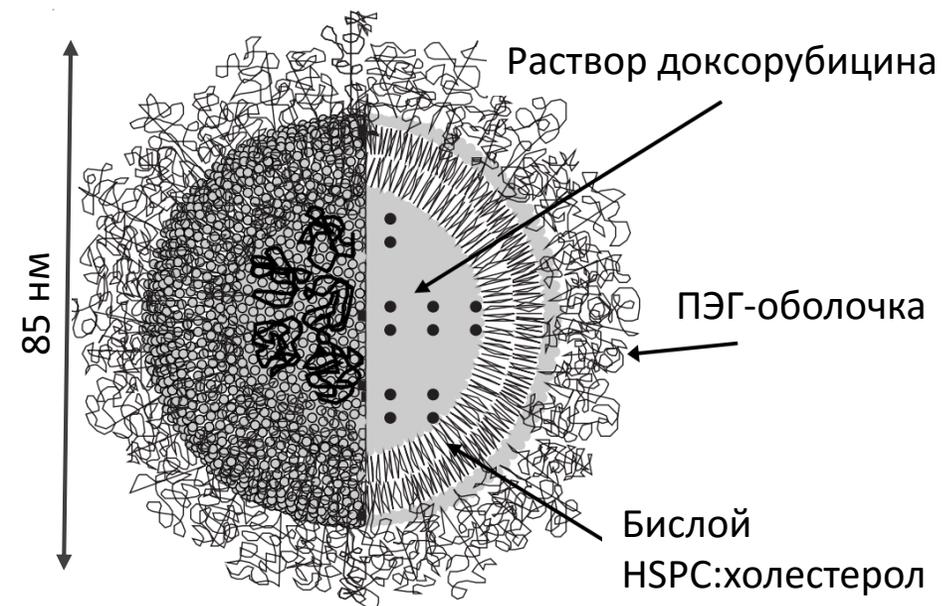
Липосомы

Клинически используемые продукты на основе липосом

ЛС (год одобрения)	Путь введения	ЛВ	Липид / липид: ЛВ	Показания	Компания
Doxil® (1995)	<i>i.v.</i>	Доксорубицин	HSPC: холестерин: PEG 2000-DSPE (56: 39: 5)	Рак груди, яичников, саркома Капоши	Sequus Pharmaceuticals
DaunoXome® (1996)	<i>i.v.</i>	Даунорубицин	DSPC и холестерин (2: 1)	Саркома Капоши, связанная со СПИДом	NeXstar Pharmaceuticals
Depocyt® (1999)	Спинальный	Цитарабин / Ara-C	ДОФХ, ДППГ, холестерин и триолеин	Неопластический менингит	SkyPharma Inc.
Myocet® (2000)	<i>i.v.</i>	Доксорубицин	ЕРС: холестерин (55:45)	Комбинированная терапия с циклофосфамидом при метастатическом раке молочной железы	Elan Pharmaceuticals
Meract® (2004)	<i>i.v.</i>	Мифамуртид	DOPS: POPC (3: 7)	Резектабельная неметастатическая остеосаркома высокой степени злокачественности	Takeda Pharmaceutical Limited
Marqibo® (2012)	<i>i.v.</i>	Винкристин	SM: холестерин (60:40)	Острый лимфобластный лейкоз	Talon Therapeutics, Inc.
Abelcet® (1995)	<i>i.v.</i>	Амфотерицин В	DMPC: DMPG (7: 3)	Инвазивные тяжелые грибковые инфекции	Sigma-Tau Pharmaceuticals
Ambisome® (1997)	<i>i.v.</i>	Амфотерицин В	HSPC: DSPG: холестерин: амфотерицин В (2: 0,8: 1: 0,4)	Предполагаемые грибковые инфекции	Astellas Pharma
Amphotec® (1996)	<i>i.v.</i>	Амфотерицин В	Холестерилсульфат: амфотерицин В (1: 1)	Тяжелые грибковые инфекции	Ben Venue Laboratories Inc.
Visudyne® (2000)	<i>i.v.</i>	Вертепорфин	Вертепорфин: DMPC и EPG (1: 8)	Неоваскуляризация хориоидеи	Novartis
DepoDur™ (2004)	Эпидуральный	Сульфат морфина	ДОФХ, ДППГ, холестерин и триолеин	Болевой синдром	SkyPharma Inc.
Exparel® (2011)	<i>i.v.</i>	Бупивакаин	ДЭПК, ДППГ, холестерин и трикаприлин	Болевой синдром	Pacira Pharmaceuticals, Inc.
Eраxal® (1993)	<i>i.m.</i>	Инакт. вирус гепатита А	ДОФХ: ДОФЭ (75:25)	Гепатит А	Crucell, Berna Biotech

ЛИПОСОМЫ

Doxil – ПЭГ-липосомальная форма доксорубицина для лечения саркомы Капоши



Концентрации доксорубицина в плазме у пациентов, получавших однократную внутривенную дозу свободного доксорубицина или Doxil®, 50 мг/м²

ЛС	Доза, мг/м ²	C _{max} , мг/л	AUC, мгч/л	CL, мл/ч	V _{ss} , л	T _{1/2} , ч
Доксорубицин	50	5,9	3,5	25300	365	0,06
Doxil	60	23	1355	75	5,6	56

Пульмонарная доставка

Преимущества для системной доставки:

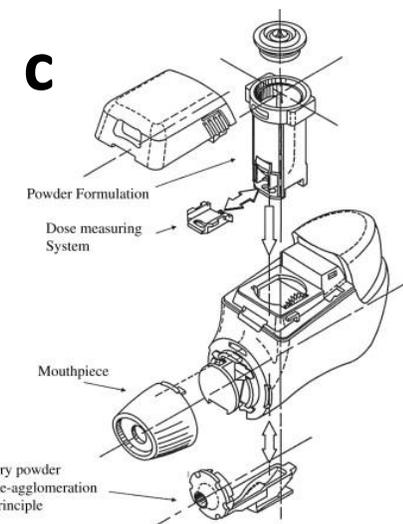
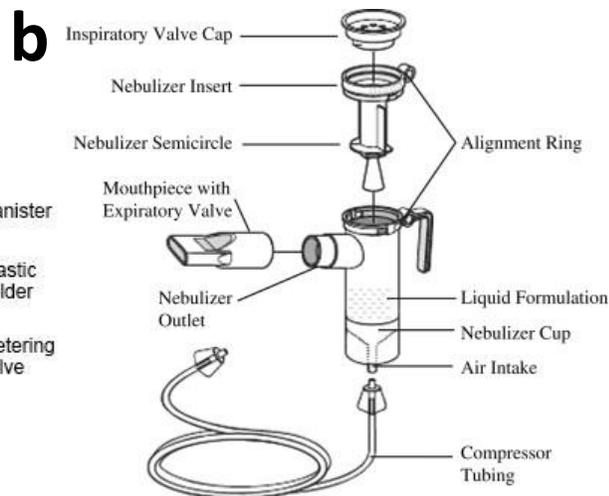
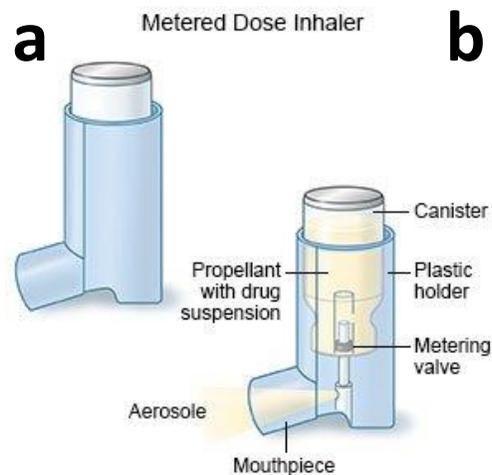
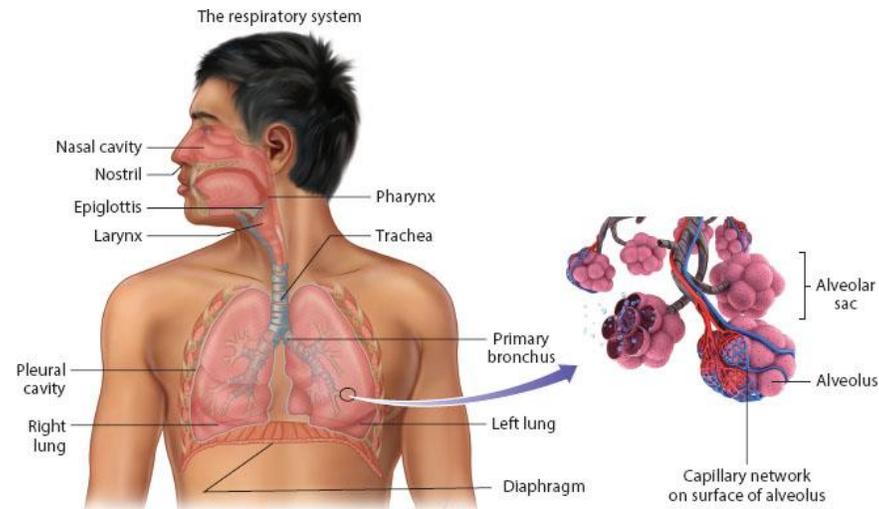
- Большая площадь всасывания (80-150 м²)
- Тонкий и легкопроницаемый эпителий
- Интенсивное кровоснабжение
- Отсутствие эффекта первого прохождения
- Меньшая чем в ЖКТ активность гидролитических ферментов

Ограничения:

- Геометрическое строение дыхательных путей
- Мукоцилиарный транспорт и слизь
- Клиренс альвеолярными макрофагами
- Важность соблюдения техники применения

Устройства доставки:

- а. Дозированные ингаляторы (пропеллент)
- б. Небулайзеры (сжатый воздух)
- с. Ингаляторы сухого порошка (вдох пациента)



Трансдермальная доставка. Ионофорез

Преимущества трансдермальной доставки:

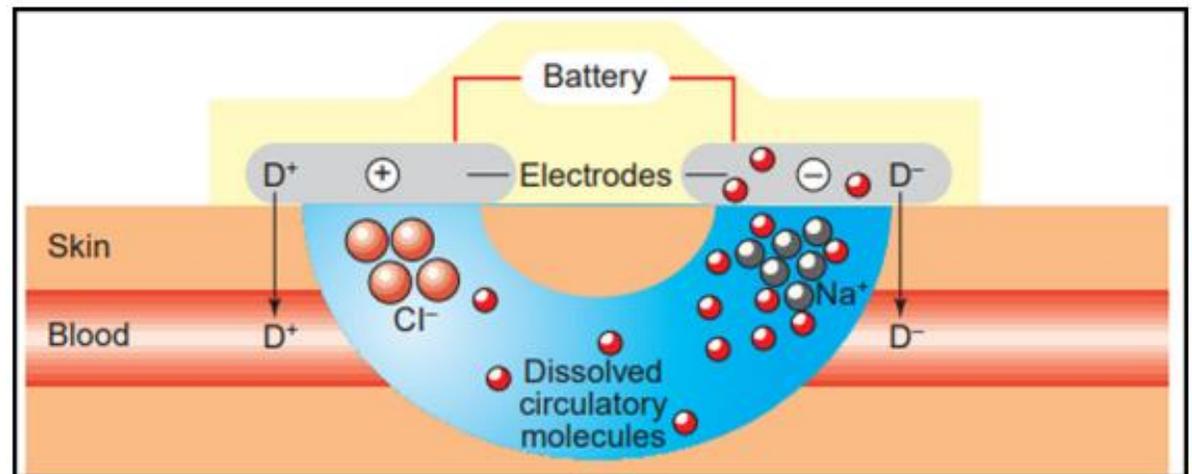
- Неинвазивность
- Контролируемая доставка
- Локальное или системное действие
- Отсутствие эффекта первого прохождения
- *Возможность доставки перорально недоступных пептидов, вакцин и клеток*

Ограничения:

- *Традиционные методы применимы для соединений с MW <500 Да, умеренно растворимых в воде и липидах и высоким коэффициентом распределения (logP)*
- Может иметь местнораздражающее действие

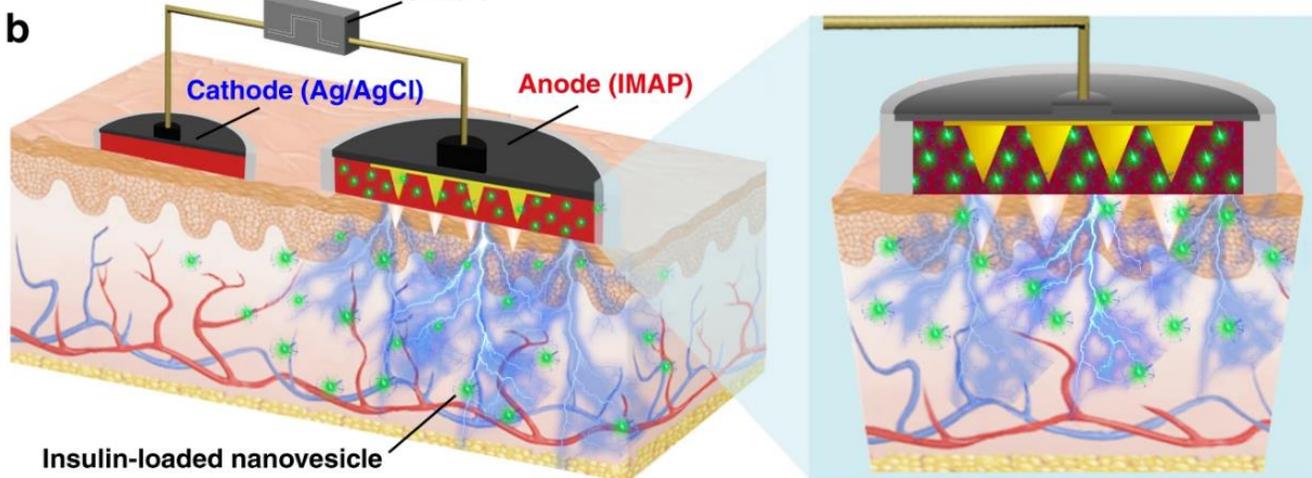
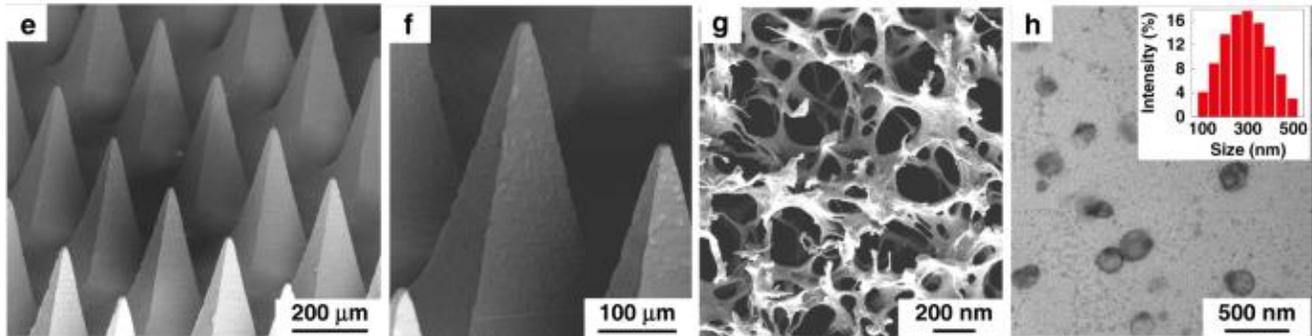
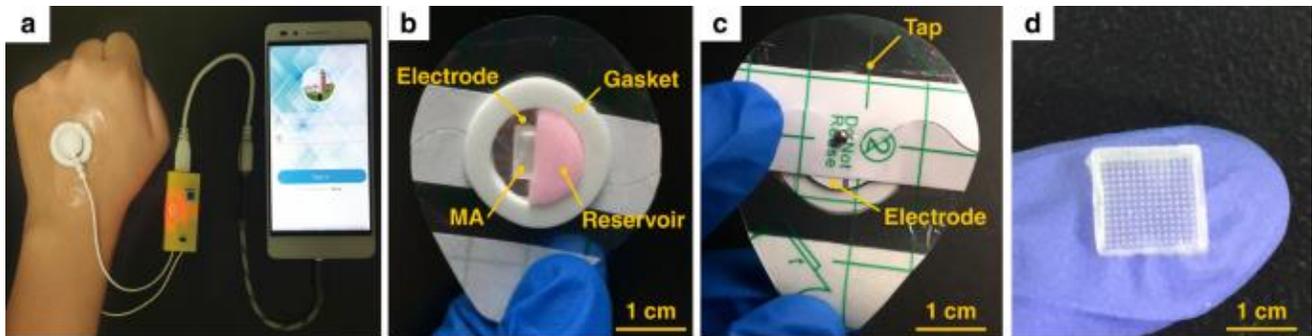
Ионофоретическая трансдермальная доставка

использует электрический ток малой силы, увеличивая проницаемость кожи для макромолекул и гидрофильных молекул, особенно катионов

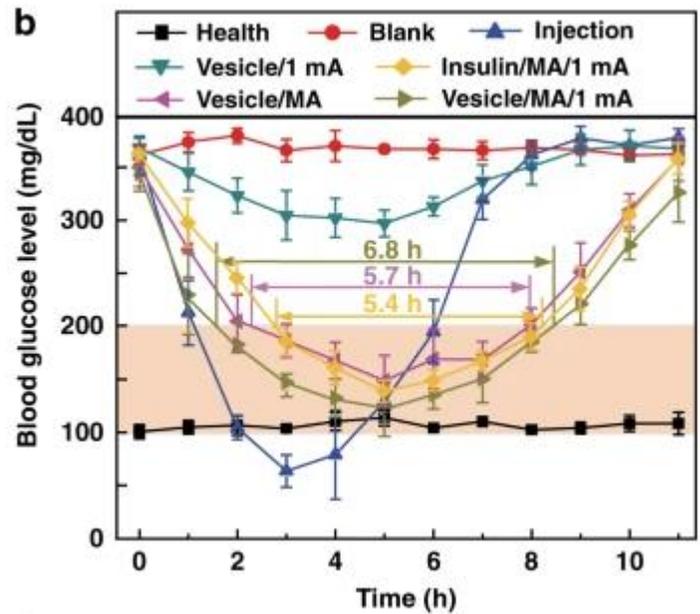


Заряженные ионы проникают в кожу, отталкиваясь от электрода с одноименным зарядом, противоэлектрод замыкает цепь. D – лекарственное средство.

Трансдермальная доставка. Ионофорез



Аппликатор с набором микроигл и ионофорезом для контролируемой трансдермальной доставки инсулина



Трансдермальная доставка. Сонофорез

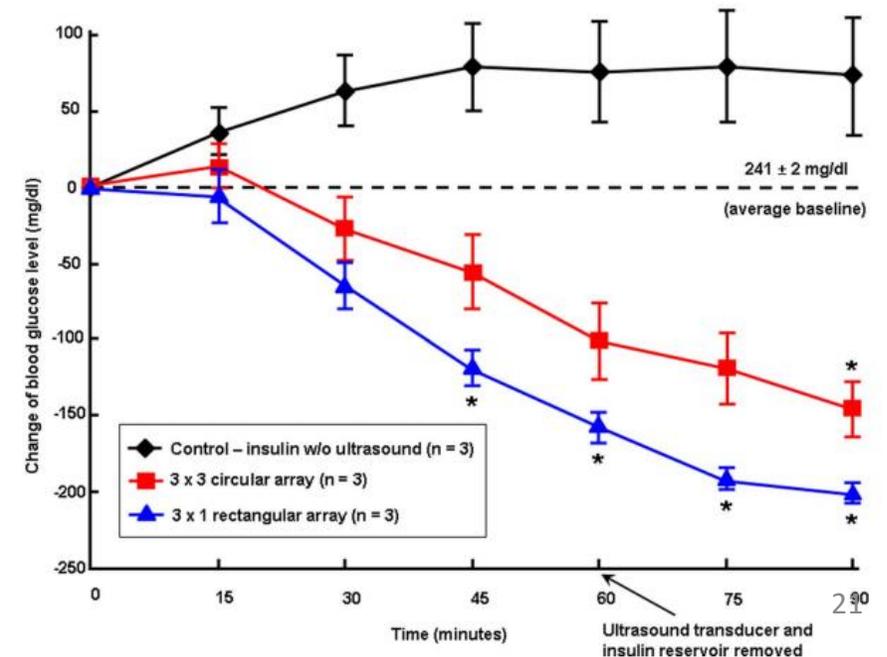
Сонофорез

– применение ультразвуковой энергии (обычно низкой частоты, <100 кГц) для трансдермальной доставки ЛВ.

Механизм:

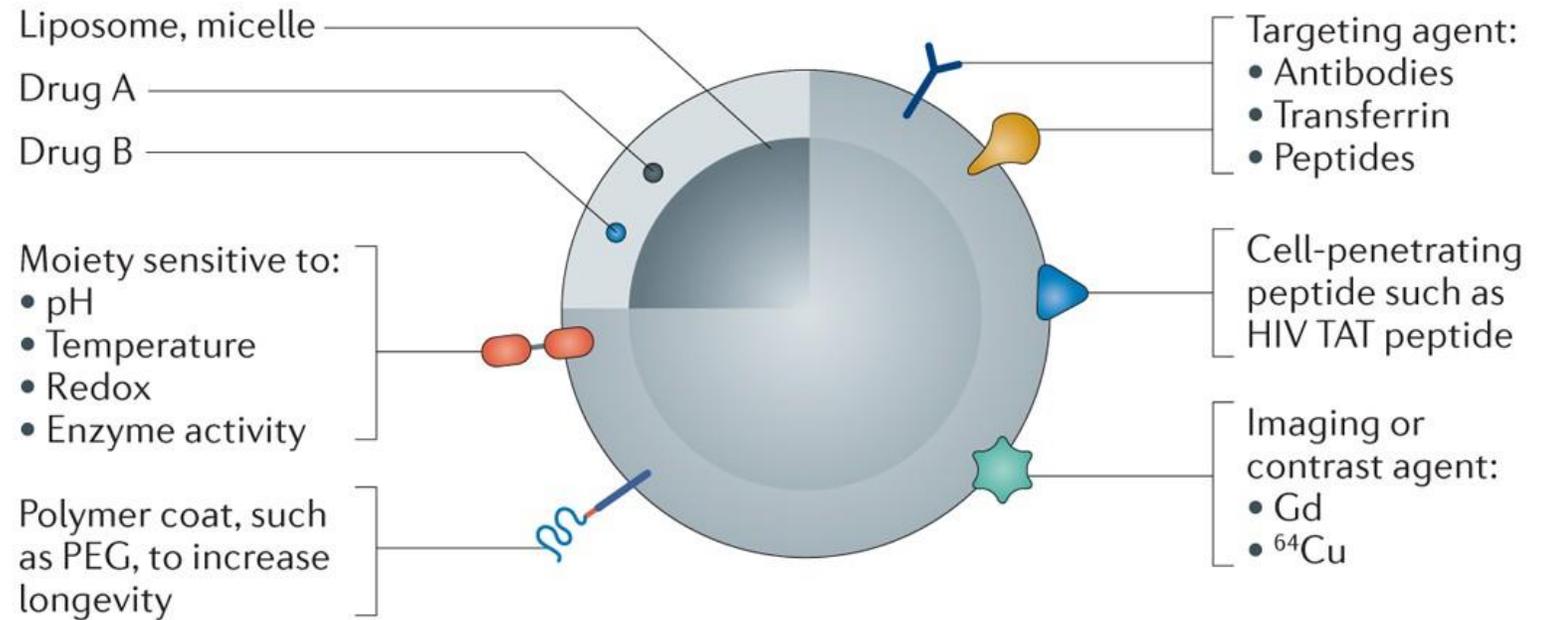
- Акустическая кавитация - применение ультразвука приводит к образованию микропузырьков. Коллапс этих пузырьков на поверхности рогового слоя порождает ударные волны, которые делают кожу проницаемой.
- Кроме того, могут создаваться акустические микроструи, которые воздействуют на поверхность рогового слоя или даже проникают через него.

Изменения уровня глюкозы в крови крыс при введении инсулина с использованием УЗ (50 мВт/см²) в течение 90 мин.



Регулируемая доставка и специфичность к органам-мишеням

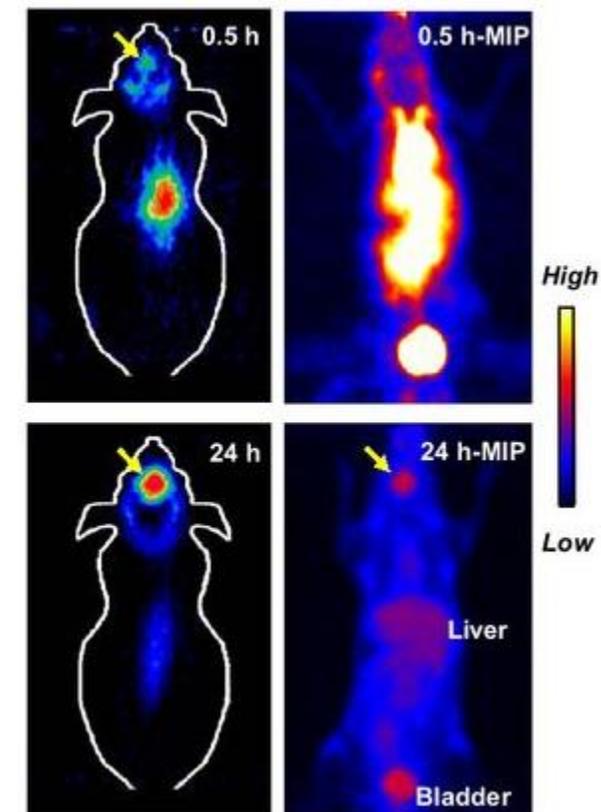
- **Направленная доставка** может быть достигнута путем модификации поверхности наночастиц с помощью **лигандов**.
- **Способны реагировать на различные стимулы**, характерные для патологического очага, и могут быть дополнены контрастным компонентом для мониторинга распределения и эффективности терапии.
- Способность высвобождать ЛС в ответ на различные типы стимулов может использоваться для управления свойствами и поведением наночастиц. Стимулы могут быть **внутренними и специфичными для целевого сайта** (изменения pH, температуры, окислительно-восстановительного состояния или активности определенных ферментов) или **внешними** (магнитное поле, ультразвук и различные типы облучения).
- Актуальны для таких областей, как **опухолевые, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания**.



Регулируемая доставка. Специфичность к органам-мишеням

Функционализация и направленная доставка «умных» наночастиц

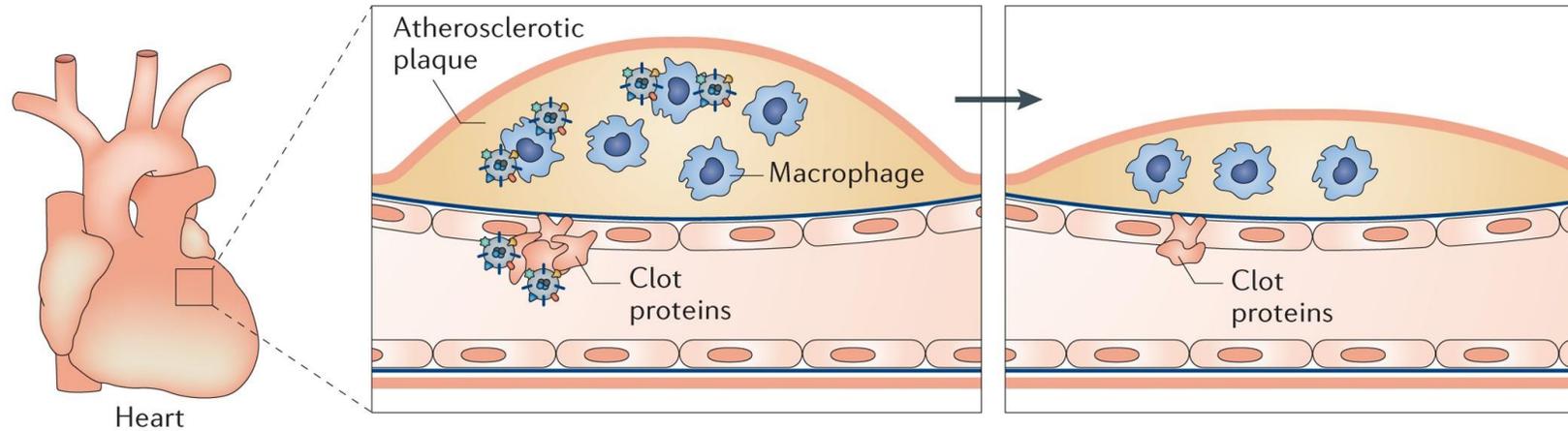
Лиганд	Мишень	
Альбумин	60 кДа поверхностный альбумин-связывающий гликопротеин (Gp60)	Эндотелиальные клетки
Гиалуроновая кислота	Гликопротеиновый рецептор гиалуроновой кислоты CD44	Рак прямой кишки
Биотин (витамина Н)	Биотиновые рецепторы	Различные солидные опухоли
Фолиевая кислота	Рецепторы фолиевой кислоты	Клетки рака груди, поджелудочной железы
Трансферрин	Рецепторы трансферрина	Клетки рака поджелудочной железы
Аптамер AS1411	Нуклеолин	Различные солидные опухоли
Моноклональные антитела EGF	EGFR	Клетки карциномы легких
Пептид RGD	Интегрин $\alpha V\beta 3$	Клетки рака груди, простаты
Галактоза	Рецепторы азиалогликопротеина	Клетки карциномы печени
Интерлейкин 2 (IL2)	Рецепторы к IL2	Т-лимфоциты



Clin Cancer Res. 2020; 26, 147-158

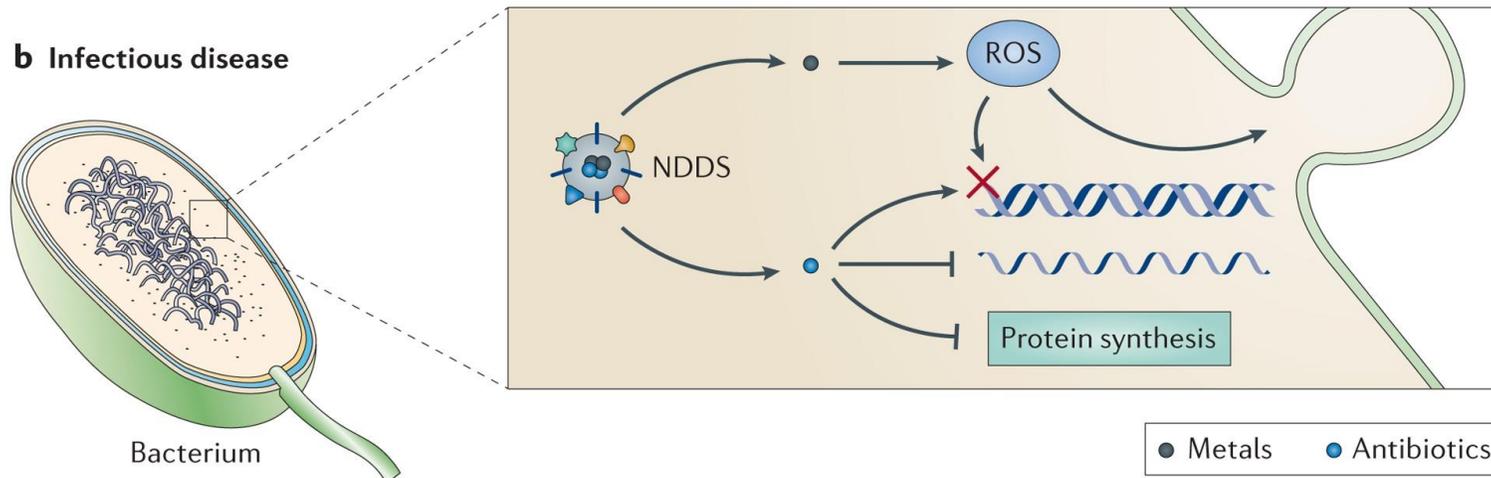
Регулируемая доставка. Специфичность к органам-мишеням

a Cardiovascular disease



a) Системы доставки в виде наночастиц могут быть нацелены на активированные макрофаги в атеросклеротических бляшках или белки тромбов.

b Infectious disease



b) Наночастицы могут использоваться для доставки металлов бактериям, где они генерируют активные формы кислорода (ROS), и повреждают мембраны и ДНК. Аналогично могут доставляться антибиотики.

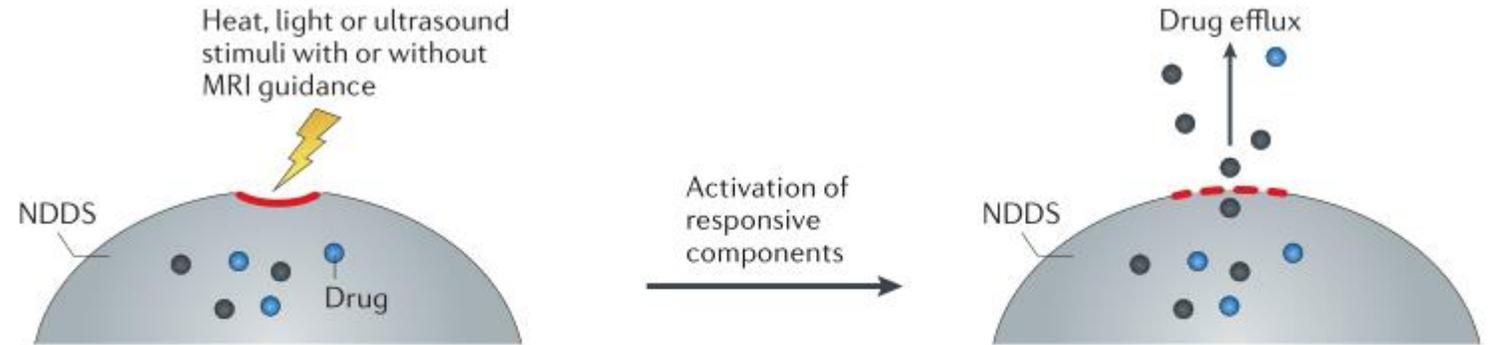
Регулируемая доставка. Стимул-активируемые наночастицы

Способы управления высвобождением ЛВ:

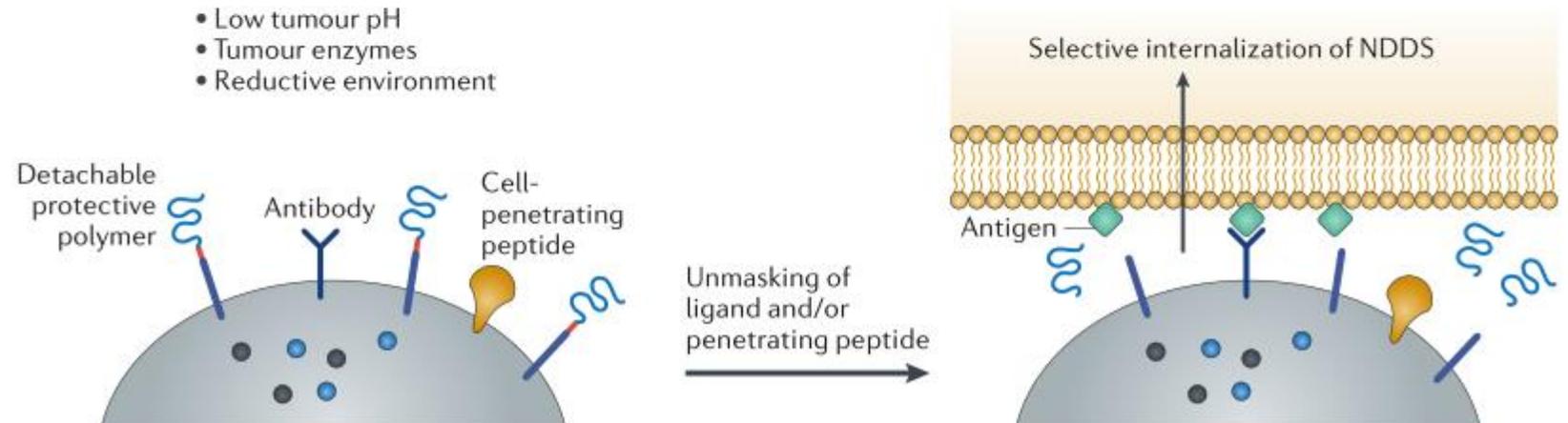
а) **Внешние стимулы** – свет, температура, ультразвук, магнитное поле.

б) **Внутренние стимулы** – низкий уровень pH и ферменты, присутствующие в среде опухоли, окислительно-восстановительный потенциал среды могут использоваться для удаления защитного слоя полиэтиленгликоля (ПЭГ).

a Drug release caused by external physical stimuli



b PEG release caused by physiological tumour-environment stimuli

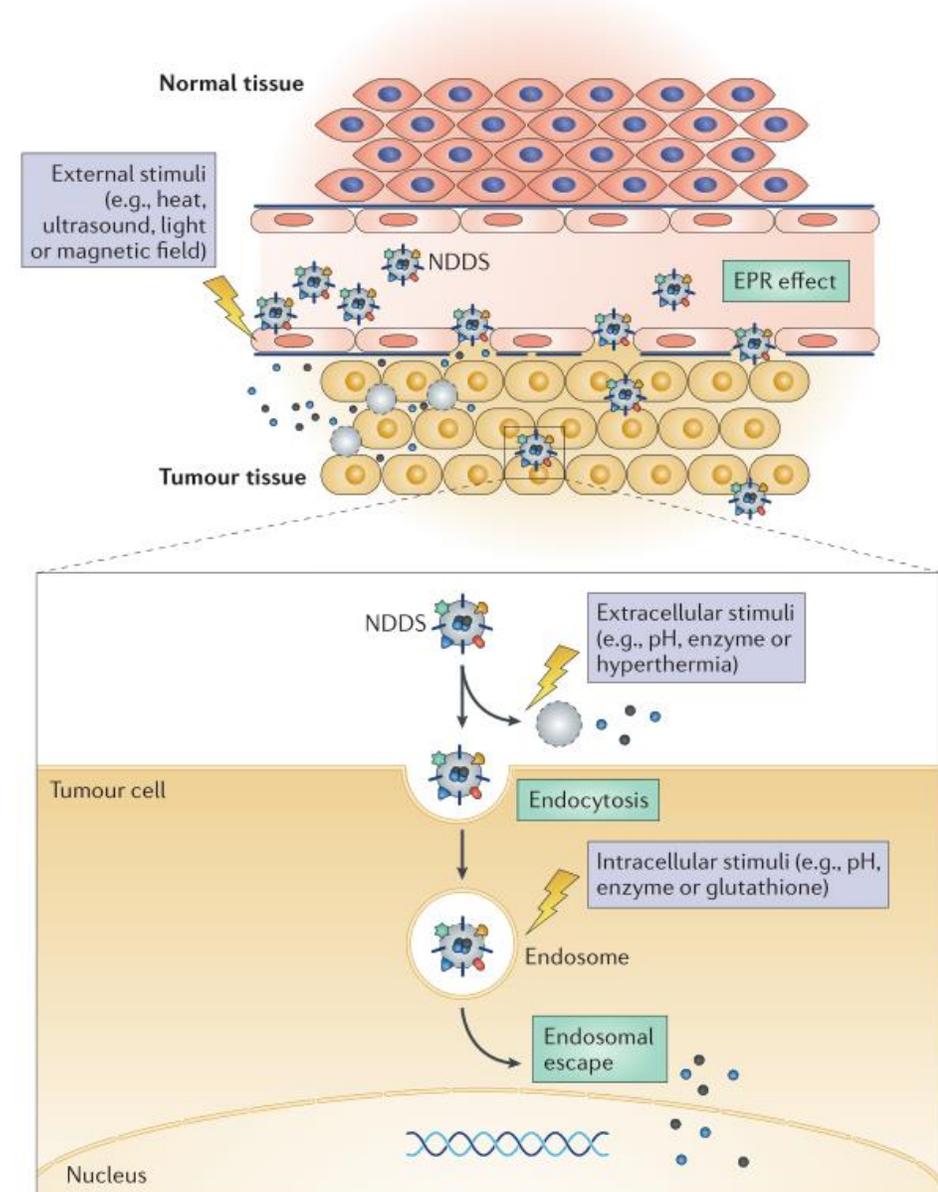


Регулируемая доставка. Стимул-активируемые наночастицы

Модификации фармацевтических наночастиц (NDDS) могут усилить их проникновение в ткань или клетку-мишень.

Внешние стимулы (например, тепло) или внутренние стимулы (например, изменение pH в целевой ткани) могут контролировать высвобождения ЛВ в непосредственной близости от целевой ткани (например, опухоли).

Внутриклеточные белки, специфичные для ткани-мишени, можно использовать для обеспечения высвобождения ЛВ в клетках-мишенях.



Регулируемая доставка. Стимул-активируемые наночастицы

Стимул	Механизм действия	Ключевые исследования
Уровень pH	Низкий уровень pH характерен для патологических очагов, включая опухоли, инфаркты, воспаление из-за гипоксии (усиления гликолиза) и массовой гибели клеток; внутриклеточно низкий pH встречается в эндосомах	pH-чувствительные полимеры успешно доставляют доксорубицин и миРНК в раковые клетки
Окислительно-восстановительный потенциал	Концентрация глутатиона повышена в клетках при многих патологических процессах	Соединения, содержащие дисульфидные связи, такие как поли (дисульфидамин) и поли (амидоамины) полимеры и дендримеры на основе дисульфидов, повышают эффективность внутриклеточной доставки генов
Активность ферментов	Например, в опухолях повышена активность матриксных металлопротеаз	Липосомы, покрытые малеимид-ПЭГ (субстрат MMP2)

Регулируемая доставка. Стимул-активируемые наночастицы

Стимул	Механизм действия	Ключевые исследования
Температура	Гипертермия в очаге воспаления	Разница температур между нормальными и больными тканями обычно недостаточно высока для термочувствительных наночастиц, поэтому требуется внешний источник тепла (водяная баня, электромагнит, лазер или сфокусированный ультразвук)
Ультразвук	УЗ увеличивает температуру и микроконвекцию в ткани, что приводит к повреждению клеточных мембран	Облучение опухоли УЗ приводит к высвобождению ~70% цисплатина из липосом (по сравнению с высвобождением <3% без ультразвука)
Магнитное поле	Магнитное поле может концентрировать магнитные наночастицы в конкретной области	Оксид железа в комплексе с метотрексатом и глутаминовой кислотой в липосомах показал 5-кратное увеличение накопления ЛВ в ткани-мишени у мышей

Выводы

