



ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтичної хімії та технології ліків

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ

Доц. Фізор Н.С.

Одеса 2024

План заняття

1. Характеристика і мета створення препаратів пролонгованої дії.
2. Лікарські препарати пролонгованої дії і з заданими фармакокінетичними властивостями.
- 3. Нанесення покриттів для зміни швидкості вивільнення діючої речовини. Види покриттів.
- 4. Багатошарові таблетки.
- 5. Механізми вивільнення субстанцій з лікарської форми. Пролонгування шляхом отримання матриць. Полімери для освіти матриць.
- 6. Характеристика процесу мікрокапсулювання. Форма, розмір і будова мікрокапсул.
- 7. Характеристика оболонки мікрокапсули, її різновиди.
- 8. Перспективи розвитку технології препаратів пролонгованої дії.

Пролонгування лікарських форм:

Пролонгацією вважають продовження терміну дії лікарських засобів (ЛЗ) після їх одноразового застосування із збереженням терапевтично ефективній концентрації активної фармакологічної субстанції в організмі протягом необхідного терміну.

- **Пролонгатори (лат. Pro - вперед + longus- довгий) - допоміжні речовини, здатні помітно збільшувати термін перебування АФІ в організмі або дозволяють (полегшують) отримання спеціальної фармацевтичної системи з регульованим вивільненням АФІ.**
- **Пролонговані лікарські форми (від лат. Prolongare подовжувати) - це лікарські форми (наприклад, таблетки) з модифікованим вивільненням. Внаслідок**

*уповільнення вивільнення лікарської речовини
забезпечується збільшення тривалості його дії.*

Основними достоїнствами даних лікарських форм є:

- можливість зменшення частоти прийому,
- можливість зменшення курсової дози,
- можливість усунення дратівної дії АФІ на шлунковокишковий тракт,
- можливість зменшити прояви основних побічних ефектів.
- Пролонгованої дії АФІ можна досягти шляхом:

регулювання швидкості вивільнення АФІ з
фармацевтичної системи;

уникнути їх інактивації ферментами і уповільнення
швидкості виведення з організму.

До пролонгованим лікарським формам ставляться такі вимоги:

- Концентрація ЛР в міру вивільнення з препарату не повинна зазнавати значних коливань і повинна бути в організмі оптимальної протягом певного періоду часу.
- Допоміжні речовини, введені в лікарську форму, повинні повністю виводитися з організму або інактивуватися.
-

Способи пролонгування повинні бути простими і доступними для виконання та не повинні робити негативного впливу на організм.

Пролонговані лікарські форми класифікуються на



Для створення фармацевтичного препарату з пролонгованим дією використовують різні методи:

Хімічний спосіб передбачає введення в організм модифікованого діючої речовини в порівнянні з вихідним (синтез нових важкорозчинних солей ефірів, що не завжди можливо). Фізіологічний спосіб пролонгації досягається за допомогою використання рецептур, складених з діючої речовини і препаратів, що уповільнюють всмоктування,



інактивацію та виведення активної речовини з організму або сенсibilізації біологічних структур-мішеней (застосування речовин, що затримують висновок АФІ з організму, не завжди безпечно).

Технологічний спосіб пролонгації базується на оптимальному підборі складових речовин для розробки лікарського препарату, використовуючи спеціальні технологічні прийоми і операції на сучасному промисловому обладнанні.

Лікарські форми депо і ретард

Депо від франц. *depot* - склад, лат. *depono* - відкладати; син. : депоніруемиелекарственние форми) - парентеральні пролонговані лікарські форми для ін'єкцій і імплантацій, що забезпечують створення в організмі запасу лікарського засобу і його подальше повільне вивільнення.

Сучасна номенклатура лікарських форм депо включає:

1. Ін'єкційні форми: розчин масляний, суспензію депо, суспензію масляну, суспензію мікрокристаллическую, суспензію мікронізований масляну, суспензії інсулінів, мікрокапсули для ін'єкцій, мікросфери для ін'єкцій;

2. Імплантаційні форми: таблетки депо, таблетки підшкірні, капсули підшкірні (капсули депо), плівки інтраокулярні, терапевтичні системи очні і внутрішньоматкові;

Лікарські форми ретард

Ретард (від лат. Retardo - сповільнювати, tardus - тихий, повільний) - ентеральні пролонговані лікарські форми, що забезпечують створення в організмі запасу лікарського засобу і його подальше повільне вивільнення. Застосовуються переважно перорально; деякі лікарські форми ретард призначені для ректального введення.

Залежно від технології отримання розрізняють лікарські форми ретард двох принципів типів:

• лікарські форми ретард резервуарного типу. Форми резервуарного типу є ядро, що містить лікарську речовину, і полімерну (мембранну) оболонку, якою визначається швидкість вивільнення. Резервуаром може бути одинична лікарська форма (таблетка, капсула) або лікарська мікроформа, безліч яких утворює кінцеву форму (пелети, мікрокапсули та ін.).

• лікарські форми ретард матричного типу. Форми ретард матричного типу

містять полімерну матрицю, в якій розподілено лікарська речовина, і часто мають вигляд звичайної таблетки.

Види лікарських форм ретард відносяться

- 1) гранули кишковорозчинні,
- 2) драже ретард,
- 3) драже з покриттям кишковорозчинним,
- 4) капсули ретард і ретард форте,
- 5) капсули з покриттям кишковорозчинним,
- 6) розчин ретард, розчин рапід ретард,
- 7) суспензія ретард,
- 8) таблетки двуслойніє, таблетки кишковорозчинні, таблетки каркасні, таблетки багат шарові, таблетки ретард, рапід ретард, ретард міте, ретард форте і ультраретард; таблетки з покриттям багатозфазним, таблетки з покриттям плівковим і ін.

Лікарські форми з періодичним вивільненням

Пролонговані лікарські форми, при введенні яких в організм лікарська речовина вивільняється порціями, що по суті нагадує плазматичні концентрації, створювані звичайним прийомом таблеток кожні 4 години. Дана форма забезпечують повторне дію лікарського засобу. У цих лікарських формах одна доза лікарської речовини зазвичай відділяється від іншої бар'єрним шаром, який може бути плівковим, пресованим або дражированная.

До лікарських форм з періодичним вивільненням відносяться таблетки двуслойніє і драже двуслойніє («дуплекс»), таблетки багат шарові.

Залежно від його складу доза лікарської речовини може вивільнятися:

- або через заданий час незалежно від локалізації препарату в шлунково-кишковому тракті;
 - або ж в певний час в потрібному відділі травного тракту.
-

Лікарські форми з безперервним вивільненням

(син .: лікарські форми з тривалим вивільненням) пролонговані лікарські форми, при введенні яких в організм вивільняється початкова доза лікарської речовини, а інші (підтримуючі) дози вивільняються з постійною швидкістю, що відповідає швидкості елімінації і забезпечує сталість бажаної терапевтичної концентрації. Лікарські форми з безперервним, рівномірно продовженим вивільненням забезпечують підтримку дію лікарського засобу.

До лікарських форм з безперервним вивільненням відносяться таблетки каркасні, таблетки і капсули з мікрофільми та ін.

Лікарські форми з відстроченим вивільненням

– пролонговані лікарські форми, при введенні яких в організм вивільнення лікарської речовини починається пізніше і триває довше, ніж зі звичайної лікарської форми. Лікарські форми з відстроченим вивільненням забезпечують уповільнене початок дії лікарської речовини. Прикладом лікарських форм можуть служити суспензії ультралонг, ультраленте з інсуліном.

Особливий інтерес серед пролонгованих лікарських форм представляють таблетки:

Репетабс - це таблетки з багатошаровим покриттям, що забезпечують повторне дію ЛВ. Для виготовлення даних таблеток застосовують циклічні таблеткові машини з багаторазовим насипання. В машинах можна проводити триразове насипання, що виконується з різними грануляту. Таблетки каркасні - це таблетки з безперервним, рівномірно продовженим вивільненням і підтримує дією ЛВ. Ці таблетки не розпадаються в шлунково-кишковому тракті. Перспективною в даний час є технологія отримання

каркасных таблеток з використанням твердих дисперсних систем (кінідин дурулес).

Технологія виготовлення таблеток пролонгованої дії

- Основні стадії процесу виробництва таблеток наступні:
- 1. зважування, після якого сировина надходить на просіювання за допомогою просіювачів вібраційного принципу дії;
- 2. гранулювання;
- 3. калібрації;
- 4. пресування з отриманням таблеток;
- 5. розфасовка в блістери; ○ 6. упаковка.
- За допомогою багатошарових таблеток можна домогтися пролонгації дії лікарської речовини. Якщо в шарах таблетки будуть знаходитися різні лікарські речовини, то їх дія

проявиться диференційовано, послідовно, в порядку розчинення шарів.

Часто для пролонгування лікарських форм використовується процес мікрокапсулювання.

Мікрокапсулювання - технологічний процес покриття невеликих кількостей твердих, рідких і газоподібних речовин тонкою оболонкою плівкоутворювальної речовини різної природи. Найчастіше застосовують мікрокапсули розміром від 100 до 500 мкм. Частки розміром <1 мкм називають нанокапсул. Частилки з рідким і газоподібним речовиною мають кулясту форму, з твердими частинками - неправильної форми. Мікрокапсули - капсули, що складаються з тонкої оболонки з полімерного матеріалу, кулястої або довгастої форми, розміром від 1 до 2000 мкм, що містить тверді або рідкі активні діючі речовини.

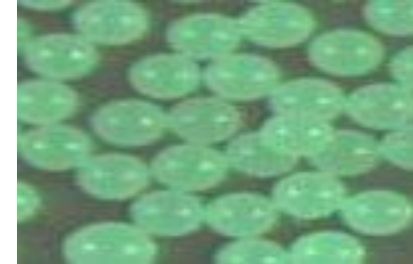
Мікрокапсулювання дозволяє

вирішити наступні проблеми

- 1. Захистити лікарська речовина від руйнівним впливу зовнішнього середовища (особливо нестійких: вітаміни, гормони, антибіотики, вакцини і сироватки). 2. Усунути неприємний смак або запах препаратів, а також надати їм потрібний колір, тобто коррегировать органолептичні властивості ліків. 3. Ізолювати один від одного в одній готовій лікарській формі несумісні речовини. 4. Отримувати лікарські препарати, розчинення або засвоєння яких буде відбуватися в певних ділянках травного тракту. Наприклад створити мікрокапсули, які будуть стійкі в кислому середовищі шлунка, але руйнуватися в кишечнику.
- 5. Усунути або зменшити місцево подразнюючу вплив деяких лікарських речовин на слизову шлунково-кишкового тракту. 6. Пролонгувати дію лікарських речовин; 7. Створювати препарати із заданими фармакокінетичними властивостями, тобто створювати умови при яких капсуліруемые речовини будуть потрапляти в організм в заздалегідь заданих оптимальних кількостях 8. Спростити технологію переробки і застосування в'язких, рідких речовин, перетворивши їх в зручні для дозування і розфасовки добре сипучі порошки.

Мікрокапсули

-частки ЛР, покриті
полімерною
оболонкою

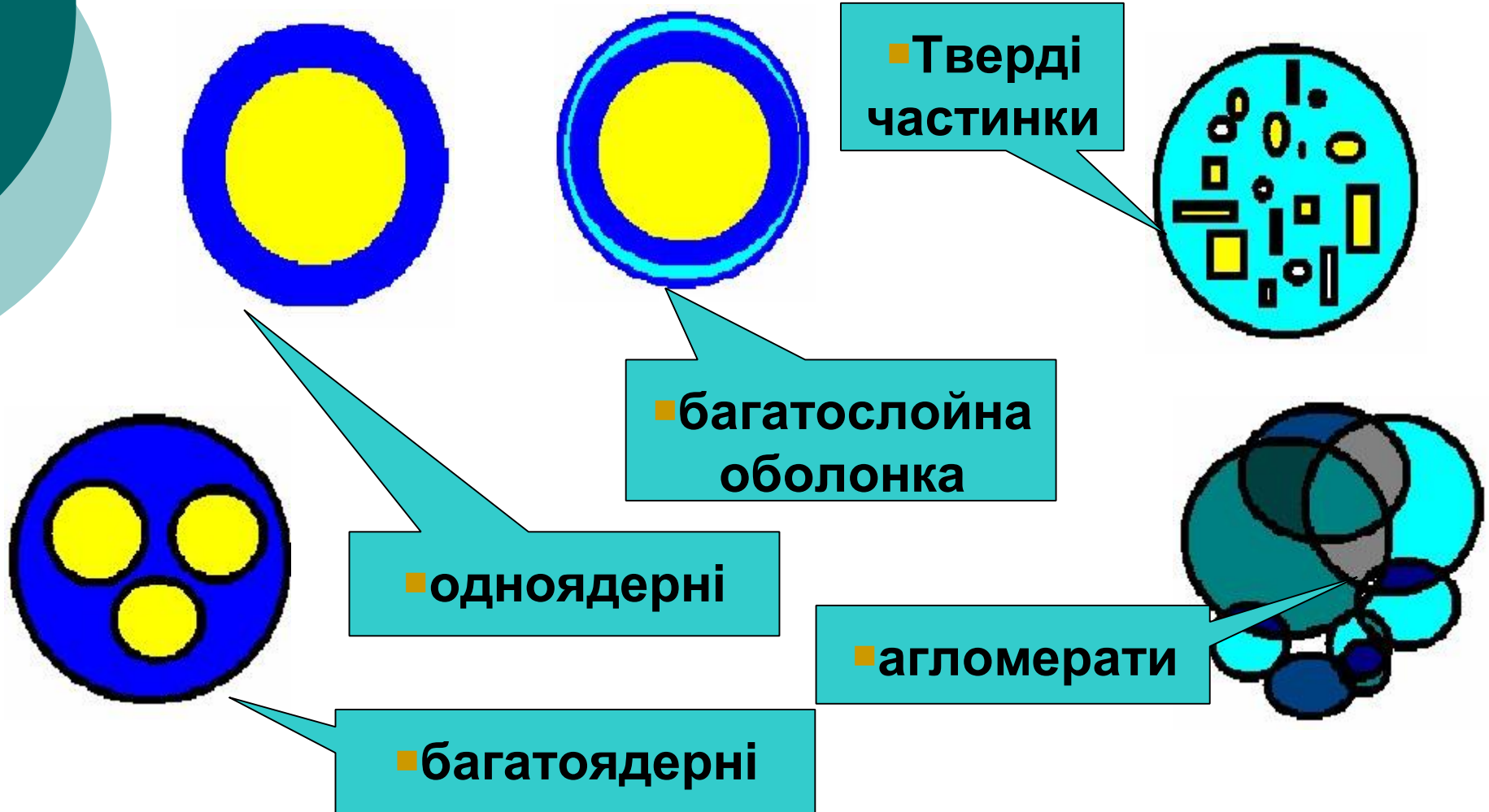


-(розміри: 5 -

5000 мкм)



Типи мікрокапсул



Можливості мікрокапсулювання

- а) запобігання нестійких лікарських препаратів від впливу зовнішнього середовища (вітаміни, антибіотики, ферменти, вакцини, сироватки та ін.);
- б) маскування смаку гірких і нудотних ліків;
- в) вивільнення лікарських речовин в потрібному ділянці шлунково-кишкового тракту (кишково-розчинні мікрокапсули);
- г) пролонговану дію. Суміш мікрокапсул, що відрізняються за розміром, товщиною і природою оболонки, вміщена в одну капсулу, забезпечує підтримку певного рівня ліки в організмі і ефективно терапевтичну дію протягом тривалого часу;
- д) поєднання в одному місці несумісних між собою в чистому вигляді ліків (використання розділових покриттів);
- е) "перетворення" рідин і газів в псевдотвердое стан, тобто в сипучу масу, що складається з мікрокапсул з твердою оболонкою, заповнених рідкими або газоподібними лікарськими речовинами. тошнотворных лекарств;

Застосовують 2 типу оболонки мікрокапсул в залежності від виконуваної ними завдання:

1. Оболонки практично непроникні для капсуліруемого речовини і його розчинників, але розчиняється або руйнується при певних умовах (температура, рН, тиск) або в певних ділянках шлунковокишкового тракту;
2. оболонка не розчиняються і не руйнуються в травному тракті, але проникні для води, шлункового соку і включених речовин.

Процес вивільнення лікарської речовини протікає в три стадії: - проникновенні біологічної рідини в капсули; - розчинення лек. речовини всередині капсули; - вихід (дифузія) розчиненої речовини назовні завдяки

наявності різниці концентрації всередині і поза капсули.

НОМЕНКЛАТУРА МІКРОКАПСУЛЬОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ

Анальгетичні засоби: ацетилсаліцилова кислота, саліцилат натрію, саліциламід, індометацин

Антибіотики: окситетрациклин, левоміцетин, ампіцилін, еритроміцин, тетрациклин, пеніцилін-А.

Вітаміни: нікотинова кислота, аскорбінова кислота, тіаміну хлорид, вітамін А, вітамін В-6 + вітамін В-12, вітамін Д, рибофлавін.

Стимулятори: кофеїн, сульфат лобелина

Заспокійливі: мепробомат

Ферменти: уреаза, панкреатин, пепсин

Протиотрути: натрію тіосульфат
Діагностичні засоби: сульфат барію

Серцево-судинні: нітрогліцерин, ізосорбід мононітрат

Спазмолітичні засоби: еуфілін, теофілін.

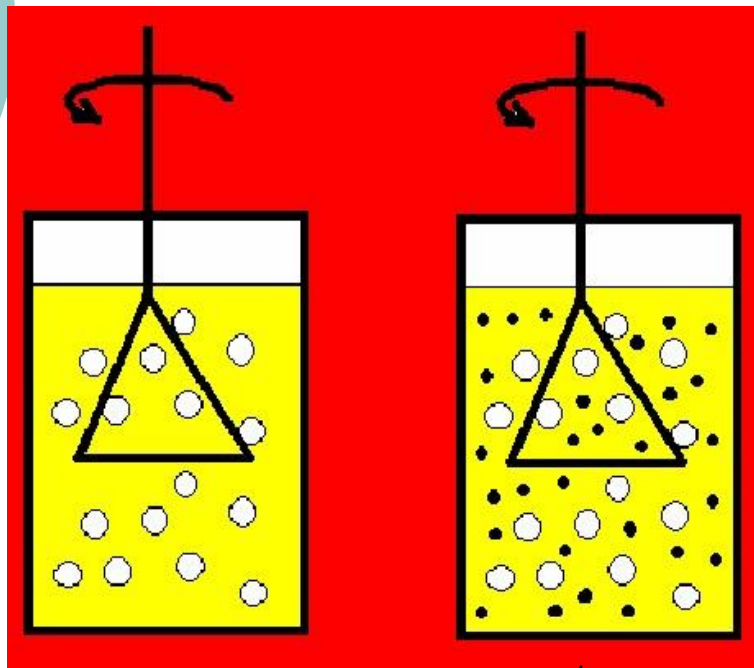
Отримано також мікрокапсули проносних засобів (касторове масло), діуретиків (амонію хлорид), лимонної кислоти, натрію гідрокарбонату, антигістамінних засобів (метапірілен-фумарат), вакцин (тифозних, правцевих)

Технології мікрокапсулювання:

- 1. фізичні,
- 2. фізико-хімічні, ○ 3. хімічні.
- До фізичних методів відносяться методи напилення в псевдозрідженому шарі або в вакуумі, екструзія, розпорошення, дражування, розпорошення і ін. Фізикохімічні методи мікрокапсулювання ґрунтуються на розділі фаз в системі рідина-рідина і включають розпорошення діючих речовин в розчині або розплаві плівкоутворювального речовини. До цієї групи методів належать: коацервація, осадження нерастворителем, утворення нової фази при зміні температури,

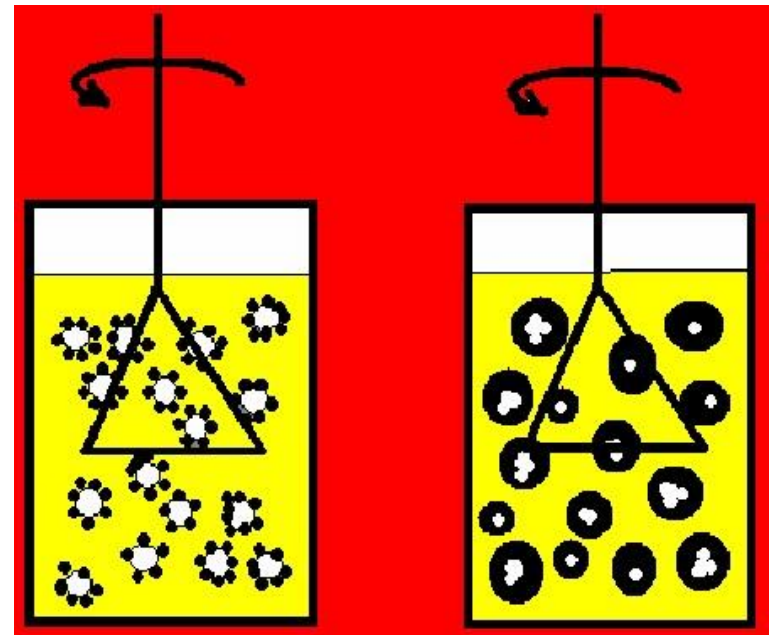
розпарювання летючого розчинника, затвердіння розплавів в рідких середовищах, екстракційне заміщення, фізична адсорбція.

Методи мікрокапсулювання (фізико-хімічний



■ Емульгування
олії

■ Утворення
коацервата



■ «Намисто»

■ Гелювання(+10
С)



метод: коацервація)

Хімічні методи

Хімічні методи капсулювання засновані на освіті захисних покриттів навколо ядер речовини, які мікрокапсулюються, в результаті полімеризації або поліконденсації плівкоутворюючих компонентів.

Завдання мікрокапсулювання:

- *маскування запаху і смаку;*
- *зменшення летючості ЛР або його горючості і займистості;*
- *ізолювання реагують ЛР;*
- *запобігання ЛР від зовнішніх чинників;*
- *переклад рідини і в сипучі маси;*
- *створення ЛП з спрямованої локалізацією вивільнення;*
- *регулювання швидкості вивільнення.*



Дякую за увагу!
