

ОБЗОР: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ВЫПУСКА

ОБ АВТОРЕ:

Abhijeet Welankiwar.

Govt. Фармацевтический колледж

Катора Нака Амравати (Махараштра) 444604.

abhi123welankiwar@gmail.com

АБСТРАКТНЫЕ:

Пероральный путь доставки лекарства обычно считается предпочтительным и наиболее удобным для пациента способом введения лекарства. Основная цель терапии многих лекарств - достичь стабильного уровня в крови или тканях, который является терапевтически эффективным и нетоксичным в течение длительного периода времени. Система замедленного высвобождения считается более разумным подходом для лекарств с коротким периодом полураспада, которые требуют повторного дозирования, их легко приготовить, и они не зависят от процесса абсорбции из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Основная цель этих лекарственных форм - оптимизировать доставку лекарств, чтобы достичь определенной степени контроля терапевтического эффекта перед лицом неопределенных колебаний в среде *in vivo*, в которой происходит высвобождение лекарства. Достижения в технологии изготовления лекарственной формы с модифицированным высвобождением и пероральной лекарственной формы с замедленным высвобождением являются широко принятым подходом по сравнению с обычными лекарственными формами с немедленным высвобождением того же лекарства, по сравнению с которыми он обеспечивает пролонгированное высвобождение лекарства в течение длительного периода времени за счет обеспечения лучшего соблюдения пациентом режима лечения и повышенной биодоступности, а также полученных профилей концентрации в крови-времени препаратов, которые в остальном имеют несколько ограничений.

ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ НОМЕР: PHARMATUTOR-ART-1733

ВВЕДЕНИЕ:

Традиционная система доставки лекарственного средства характеризуется немедленным высвобождением и повторным дозированием лекарственного средства, что может привести к риску колебания дозы, поэтому возникает необходимость в препарате с контролируемым высвобождением, который поддерживает почти постоянный или однородный уровень в крови. Желание поддерживать почти постоянный или однородный уровень лекарственного средства в крови часто приводит к лучшему соблюдению пациентом режима лечения, а также к повышению клинической эффективности лекарственного средства для его предполагаемого использования.

Недостатки обычных лекарственных форм:

1. Плохое соблюдение пациентом режима приема, повышенная вероятность пропуска дозы лекарственного средства с коротким периодом полувыведения, для которого необходимо частое введение.
2. Неизбежные колебания концентрации лекарства могут привести к недостаточному или избыточному лечению.
3. Получают типичный временной профиль концентрации в плазме с минимальным пиком, что затрудняет достижение установившегося состояния.

4. Колебания в уровнях лекарственного средства могут привести к возникновению побочных эффектов, особенно лекарственного средства с низким терапевтическим индексом (ТИ), когда происходит передозировка.

Концепция замедленного высвобождения: - Продолжительное высвобождение, пролонгированное действие, пролонгированное действие, контролируемое высвобождение, пролонгированное действие, депо - термины, используемые для идентификации систем доставки лекарств, которые предназначены для достижения пролонгированного терапевтического эффекта путем непрерывного высвобождения лекарства в течение продолжительного периода времени после введения Разовая доза. В случае перорального введения этот период измеряется часами, в то время как в случае инъекций этот период варьируется от дней до месяцев.

Преимущества лекарственных форм с замедленным высвобождением: -

1. Достигнуть контроля медикаментозной терапии.
2. Скорость и степень абсорбции лекарства могут быть изменены.
3. Уменьшена частота приема препарата.
4. Комплаентность пациента может быть улучшена.
5. Прием лекарств можно сделать удобным
6. Максимизация доступности препарата с минимальной дозой.
7. Может быть увеличен запас прочности высокоактивного препарата.

Недостатки лекарственных форм с замедленным высвобождением: -

1. Не допускает быстрого прекращения терапии.
2. Меньшая гибкость в корректировке дозы.
3. Эти лекарственные формы разработаны на основе среднего биологического периода полураспада.
4. Они дорогие.

ПАРАМЕТРЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ПОДЛЕЖАЩИЕ ФОРМУЛИРОВАНИЮ ДОЗИРОВКИ С УДЕРЖИВАЕМЫМ ВЫБРОСОМ

Физико-химические параметры для выбора лекарственного средства.

1. Молекулярный вес / размер <1000 Дальтон.
2. Растворимость > 0,1 мг / мл для pH от 1 до 7,8.
3. Видимый коэффициент разделения Высокий.
4. Механизм абсорбции Диффузия.
5. Общая абсорбция из всех сегментов ЖКТ.
6. На выпуск не должны влиять pH и ферменты.

Фармакокинетические параметры для выбора препарата

1. Период полувыведения предпочтительно от 2 до 8 часов.
2. Общий клиренс не должен зависеть от дозы.

3. Константа скорости исключения, необходимая для проектирования
4. Кажущийся объем распределения (V_d) Чем больше V_d и МЕС, тем больше будет требуемый размер дозы.
5. Абсолютная биодоступность должна составлять 75% или более.
6. Скорость внутреннего поглощения должна быть больше скорости выделения.
7. Терапевтическая концентрация C_{ss} Чем ниже C_{ss} и меньше V_d , тем меньше требуется потеря лекарства.
8. Токсическая концентрация. Помимо значений МТС и МЕС, более безопасная лекарственная форма. Также подходит для препаратов с очень коротким периодом полувыведения.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОНСТРУКЦИЮ ФОРМЫ ДОЗИРОВКИ ДЛЯ ОСТАЛЬНОГО ВЫБРОСА

А) Фармакокинетика и фактор фармакодинамики:

1. Биологический период полураспада

Лекарства с биологическим периодом полураспада 2-8 часов считаются подходящим кандидатом для лекарственной формы с замедленным высвобождением, поскольку это может уменьшить частоту дозирования. Однако это ограничено тем, что лекарственные средства с очень коротким биологическим периодом полураспада могут потребовать чрезмерно больших количеств лекарственного средства в каждой дозированной единице для поддержания устойчивых эффектов, заставляя саму лекарственную форму становиться предельно большими.

2. Поглощение

Скорость абсорбции лекарственной формы длительного действия зависит от константы скорости высвобождения лекарственного средства из лекарственной формы, а для лекарств, которые абсорбируются активным транспортом, абсорбция ограничивается кишечником.

3. Распространение

Распределение лекарств в тканях может быть важным фактором в общей кинетике выведения лекарств. Поскольку он не только снижает концентрацию циркулирующего лекарственного средства, но также может ограничивать скорость в своем равновесии с кровью и внесосудистой тканью, следовательно, кажущийся объем распределения принимает разные значения в зависимости от временного режима распределения лекарственного средства. Таким образом, для разработки продуктов с замедленным высвобождением необходимо иметь информацию о местонахождении лекарства.

4. Обмен веществ.

Перед преобразованием в другую форму необходимо учитывать метаболическое превращение в лекарство. Поскольку известно местоположение, скорость и степень метаболизма, можно разработать успешный продукт с замедленным высвобождением.

Б) Свойства лекарственного средства, относящиеся к препарату с замедленным высвобождением:

1. Размер дозы

Размер дозы 500-1000 мг считается максимальной для обычной лекарственной формы. Это также верно для лекарственных форм с замедленным высвобождением. Поскольку рассмотрение размера дозы служит параметром безопасности при введении больших количеств в узком терапевтическом диапазоне.

2. Ионизация, ПК и растворимость в воде.

Большинство лекарств представляют собой слабые кислоты или основания, и для того, чтобы лекарство могло абсорбироваться, оно должно растворяться в водной фазе, окружающей место введения, а затем распределяться в абсорбирующей мембране.

3. Коэффициент распределения

Биодоступность лекарственного средства в значительной степени зависит от коэффициента распределения, поскольку липофильный по своей природе биологический мембранный перенос лекарственного средства через мембрану в значительной степени зависит от коэффициента распределения лекарственного средства. Лекарства с низким коэффициентом распределения считаются плохими кандидатами для состава с замедленным высвобождением, поскольку они будут локализоваться в водной фазе, например: барбитуровая кислота и наоборот.

4. Стабильность препарата

Когда лекарства вводятся перорально, они подвергаются кислотнo-щелoчному гидролизу и ферментативной деградации. В этом случае, если лекарство нестабильно в желудке, предпочтительна система высвобождения лекарственного средства, которая обеспечивает лекарство в течение длительного периода времени, в то время как лекарство, нестабильное в кишечнике, напротив, будет сталкиваться с проблемой меньшей биодоступности.

КОНСТРУКЦИЯ СИСТЕМЫ ПОДАЧИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УСТОЙЧИВЫМ ВЫБРОСОМ: -

Пероральный способ введения в основном является принятым из-за его удобной лекарственной формы, дизайна и ухода за пациентом. Перед составлением лекарственной формы с замедленным высвобождением следует учитывать несколько параметров, которые включают различные значения pH в ЖКТ, перистальтику желудочно-кишечного тракта, ферментную систему и ее влияние на лекарственную форму и лекарственное средство. Большая часть дозированной формы с замедленным высвобождением следует механизму диффузии, растворения или их комбинации, чтобы обеспечить медленное высвобождение лекарственного средства с заданной скоростью. Гипотетически, лекарственная форма с замедленным высвобождением должна высвобождать лекарство по механизму нулевого порядка, который поддерживает время уровня лекарственного средства в плазме, аналогичное внутривенному вливанию. Профили концентрации лекарственного средства в плазме для обычного состава таблетки или капсулы, состава с замедленным высвобождением и состава с замедленным высвобождением нулевого порядка представлены на приведенном ниже рисунке.

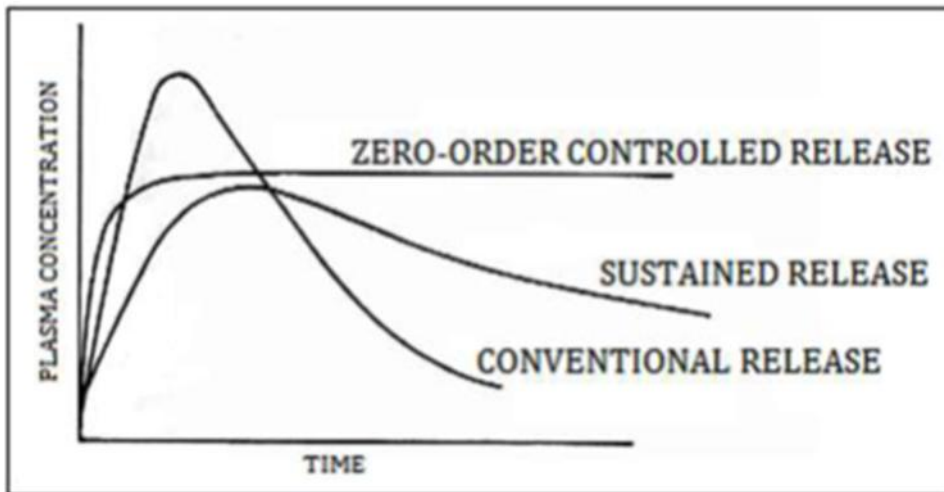


Рисунок 1: Профиль концентрации лекарственного средства в плазме для обычного высвобождения, замедленного высвобождения и препарата с контролируемым высвобождением нулевого порядка.

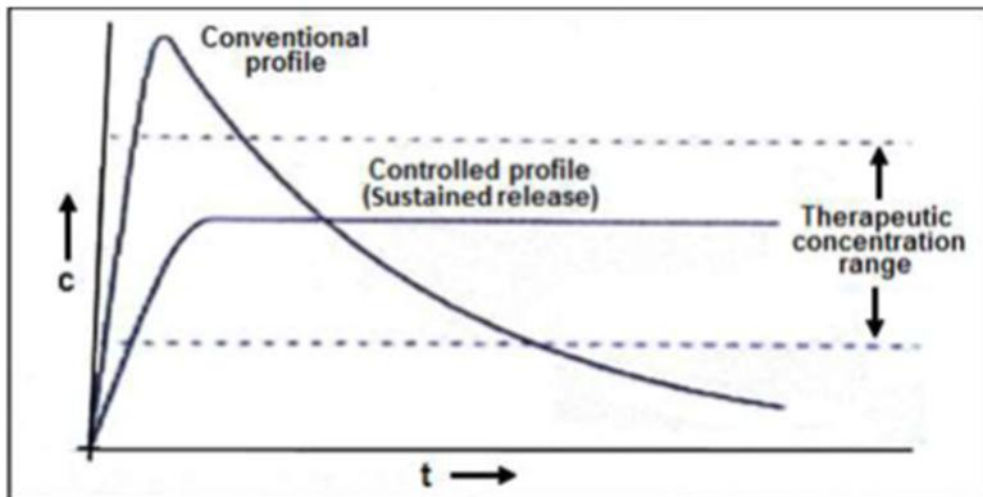


Рисунок 2: Сравнение профилей обычного и контролируемого высвобождения

ПОДХОДЫ К УСИЛЕНИЮ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Системы с контролируемым высвобождением при растворении.
2. Системы с контролируемым высвобождением.
3. Системы с контролируемым высвобождением растворения и диффузии.
4. Ионообменные смолы-лекарственные комплексы.
5. pH-зависимый состав.
6. Системы контроля осмотического давления.

1. Системы с контролируемым высвобождением при растворении

Эти системы легко сформулировать. Препараты, приготовленные с использованием системы, имеют медленную скорость растворения, образуют медленно растворяющиеся формы с желудочно-кишечными жидкостями и лекарственные средства, которые обладают высокой растворимостью в воде и скоростью растворения. Систему контролируемого высвобождения растворением можно разделить на два метода.

А. Система контролируемого высвобождения растворения матрицы

Система растворения матрицы известна как монолитная, потому что лекарство, присутствующее в матрице, полностью растворяется в среде, которая контролирует высвобождение лекарства. В основном они состоят из восков, таких как пчелиный воск, карнаубский воск, гидрогенизированное касторовое масло и т. Д., И играют важную роль в контроле скорости высвобождения лекарства, контролируя скорость проникновения растворяющейся жидкости в матрицу, изменяя пористость таблетки, уменьшая ее смачиваемость или сама по себе растворяется с более медленной скоростью. Высвобождение лекарственного средства обычно следует кинетике первого порядка из такой системы матрицы.

Б. Система контролируемого высвобождения растворением из резервуара

В резервуарной системе частицы лекарственного средства покрывают или инкапсулируют с помощью одного из нескольких методов микрокапсулирования с использованием медленно растворяющихся материалов, таких как целлюлоза, полиэтиленгликоль и воски. Эта единица может быть заключена в капсулы или может быть спрессована в таблетки. Растворимость и толщина покрытия играют важную роль в скорости растворения лекарственного средства.

2. Системы с контролируемой диффузией

В моделях диффузионного высвобождения диффузия растворенного лекарственного средства через полимерную мембрану является этапом, ограничивающим скорость. В этой системе скорость высвобождения лекарственного средства никогда не следует кинетике нулевого порядка, поскольку длина пути диффузии увеличивается со временем, поскольку нерастворимая матрица истощает лекарство. Механизм процесса диффузии показывает движение молекул лекарства из области с более высокой концентрацией в область с более низкой концентрацией. Поток лекарственного средства J (в количестве / площадь-время) через мембрану в направлении уменьшения концентрации определяется законом Фика: $J = -D \, dc / dx$, где J = поток лекарственного средства через мембрану в направлении уменьшения концентрации, D = коэффициент диффузии лекарственного средства и dc / dx = изменение концентрации лекарственного средства в мембране, в то время как, когда лекарство присутствует в водонерастворимой мембране, оно должно диффундировать через мембрану. Скорость высвобождения лекарственного средства dm / dt определяется как $dm = ADK \Delta C / dt L$, где A = Площадь. K = коэффициент распределения лекарства между мембраной и ядром лекарства. L = длина диффузионного пути (т. Е. Толщина покрытия). ΔC = разница концентраций на мембране.

3. Системы с контролируемым высвобождением растворения и диффузии.

В такой системе лекарство заключено в мембрану, частично растворимую в воде. Происходит растворение мембраны, в результате чего образуются поры, которые позволяют водной среде проникать в мембрану. Это приводит к растворению лекарственного средства в мембране с последующей диффузией растворенного лекарственного средства из системы. Примером такого покрытия является комбинация этилцеллюлозы с ПВП или метилцеллюлозой.

4. Ионообменная смола-лекарственные комплексы:

Смолы - это материалы, не растворимые в воде. Смола содержит анионные группы, такие как амино- или четвертичные аммониевые группы, и катионные группы, такие как карбоксильные группы, или сульфогруппы в повторяющихся положениях цепи. Комплекс лекарство – смола образуется при длительном воздействии лекарственного средства на смолу. Препараты из этих комплексов обмениваются в желудочно-кишечном тракте, а затем они высвобождаются с избытком Na^+ и Cl^- , присутствующих в желудочно-кишечном тракте.

Смола + - Лекарство- + Cl- -----> >> Смола + Cl- + Лекарство-

Где х- это Cl-, наоборот

Смола- - Лекарство + + Na + -----> >> Смола- Na + + Лекарство

Для этой системы используются нерастворимые в воде сшитые полимерные соединения.

5. Состав, зависящий от pH

Некоторые препараты, растворяясь и всасываясь в ЖКТ, изменяют pH, присутствующий в желудочно-кишечном тракте, поэтому лекарственные формы составляются с использованием достаточного количества буферного агента, такого как соль фосфорной, лимонной или винной кислот. Эти соли регулируют pH до желаемого значения, когда лекарственная форма перемещается по желудочно-кишечному тракту. Агенты проницаемого покрытия используются для покрытия лекарственного средства и буфера, присутствующего в лекарственной форме, что позволяет водной среде проникать в нее и предотвращает диспергирование таблеток.

6. Системы контроля осмотического давления

Эти типы систем также известны как орос, которые следуют механизму осмотического давления, когда лекарство высвобождается с постоянной скоростью нулевого порядка. Резервуар состоит из лекарственного средства и осмотического агента, такого как маннит или KCl, который окружен полупроницаемой мембраной. В лекарственной форме имеется небольшое отверстие, которое позволяет воде попадать в резервуар и помогает растворенному лекарству откачиваться с определенной скоростью за счет осмотического давления. На высвобождение препарата из резервуара не влияют условия ЖКТ. Высвобождение лекарственного средства зависит от таких факторов, как размер отверстия, толщина полупроницаемой мембраны, проницаемость мембраны, осмотические свойства ядра и стабильность лекарственного средства.

Оценка лекарственной формы таблетки с замедленным высвобождением: -

1. Изменение веса. Из каждой партии случайным образом выбирали двадцать таблеток, индивидуально взвешивали, рассчитывали средний вес и стандартное отклонение для 20 таблеток.
2. Толщина. Толщину таблетки измеряли с помощью цифрового штангенциркуля Venire, произвольно выбирали двадцать таблеток из каждой партии и измеряли толщину.
3. Твердость. Твердость измеряли с помощью твердомера Pfizer, для каждой партии испытывали по три таблетки.
4. Хрупкость. Двадцать таблеток взвешивали и помещали во фриабилатор Roche, и аппарат вращали со скоростью 25 об / мин в течение 4 минут. После переворота таблетки были опудрены массой.
5. Однородность содержания лекарства: - Определяется с помощью процедур анализа.
6. Исследование растворения in-vitro. Эти исследования различаются в зависимости от лекарственного средства, используемого в составе. Этот пример представляет собой матричную таблетку никорандила с замедленным высвобождением. Исследование проводили с использованием 0,1 н. HCl и фосфатного буфера 7,4 с использованием аппарата USP типа II, 900 мл среды для растворения поддерживали при $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$, оптическую плотность измеряли при 262 нм, исследование растворения проводили в течение 24 часов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Система замедленного высвобождения считается более разумным подходом для лекарств с коротким периодом полураспада, которые требуют повторного дозирования, их легко приготовить, и они не зависят от процесса абсорбции из желудочно-кишечного тракта после перорального приема. Для приготовления лекарственных форм с замедленным высвобождением требуется хорошая разработка процесса. Помимо их заметных преимуществ по сравнению с обычными лекарственными формами, они страдают такими недостатками, как меньшая гибкость, дорогостоящая корректировка дозировки и невозможность быстрого прекращения терапии. Однако эта концепция требует точной регулировки физико-химических параметров материала ядра, состава покрытия и наполнителей для таблетирования. Многие лекарства составлены в виде дозированной формы с замедленным высвобождением для достижения пролонгированного терапевтического эффекта путем непрерывного высвобождения лекарства в течение продолжительного периода времени после введения разовой дозы лекарства. Следовательно, система доставки лекарственного средства с замедленным высвобождением является предпочтительной лекарственной формой для лекарств с коротким периодом полувыведения, чтобы поддерживать уровень лекарственного средства в плазме в терапевтическом индексе в течение длительного периода времени.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Лахман Л., Либерман Х. А., Джозеф Л. К. Теория и практика промышленной фармации; Издательский дом Варгезе; Мумбаи; Третье издание; С. 430-456.
2. Олтон Э. Майкл. Модифицированное высвобождение для пероральной лекарственной формы, Фармацевтика-наука о дизайне лекарственных форм, Нью-Йорк: Живой камень Черчилля; 575.
3. Банкир С.Г., Родос ТС. Современная фармацевтика. Марсель Деккер ИНК, Нью-Йорк: 2002; 575.
4. Дональд Л.В. Справочник по фармацевтической технологии контролируемого высвобождения. Марсель Деккер ИНК. Нью-Йорк: 2000; 432-480.
5. Брамханкар Х.А., Джайсвал С.Б. Биофармацевтика и фармакокинетика Трактат. Валлабх Пракашан 2000: 348-357.
6. Бхаргава Анкит, Ратхор Р.П.С., Танвар Ю.С., Гупта С., Бхадука Г. оральная лекарственная форма с замедленным высвобождением: возможность продлить высвобождение лекарственного средства IJARPB. 2011; 3 (1), 7-14.
7. Ансель Х.С., Аллен Л.В. и Попович Н.Г., Фармацевтические лекарственные формы и система доставки лекарств, 9th edition, Lippincott William & Wilkins, 2005, 257-271.