

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ - ТТС

Предназначены для нанесения на кожу ДОЗИРОВАННОГО высвобождения и чрезкожного всасывания ЛВ в течение всего курса лечения (длительно)

Терапевтические системы:

Используются для доставки в организм сильнодейств. ЛВ, требующих **небольшого** количества ЛВ на курс лечения

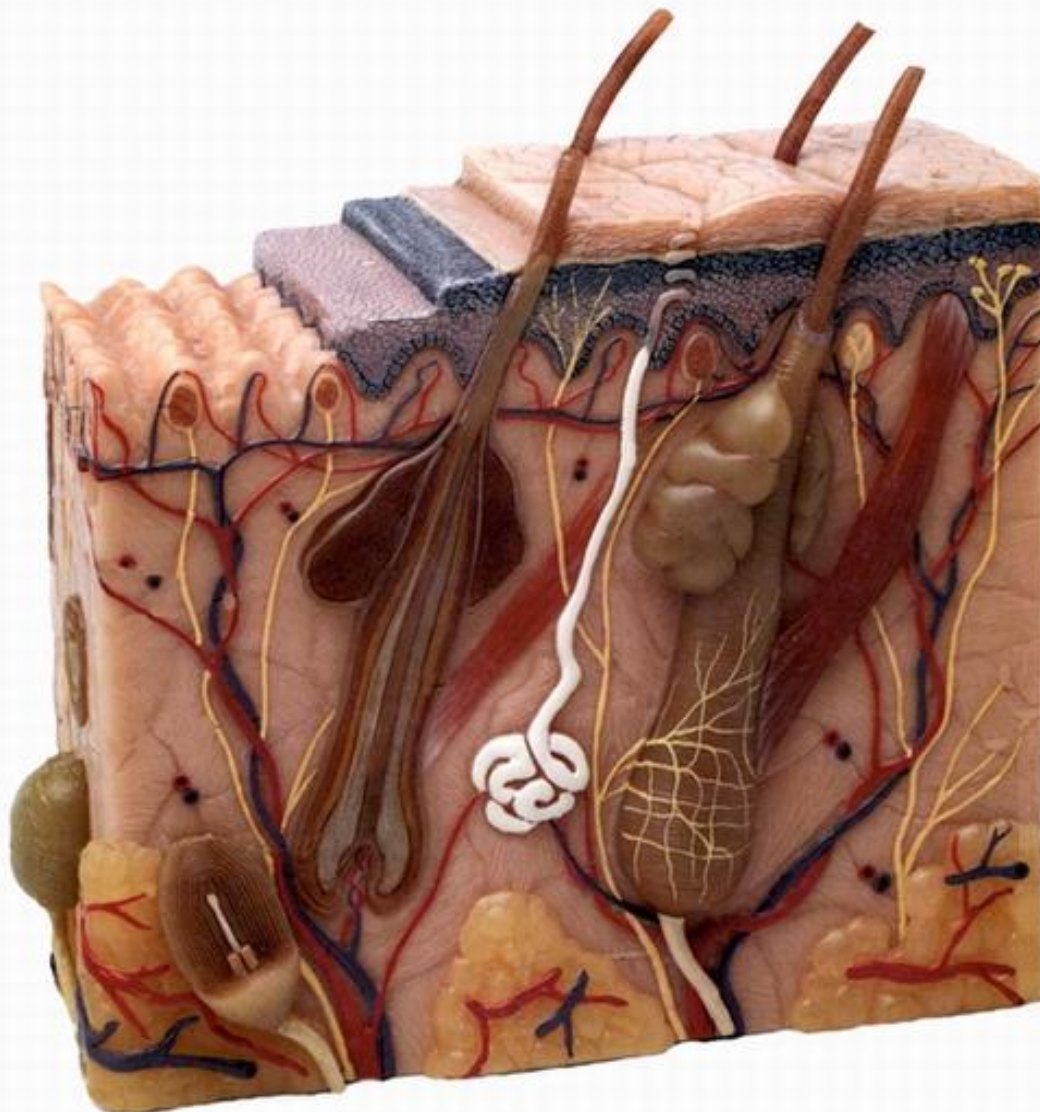
Не характерно понятие «доза».
Характеризуются количеством ЛВ, дошедшего до биотканей в единицу времени

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Преимущества:

- обеспечивают стабильность и сохранность ЛВ, разрушающихся в ЖКТ;
- имеется возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций организма

Строение кожи (слои кожи)



эпидермис

дерма

гиподерма
(подкожная
жировая
клетчатка)



Пути интенсификации трансдермальной доставки ЛВ



Отбор молекул ЛВ для трансдермальной доставки (конструкция молекул ЛВ)

ЛВ должно быть дифильным (обладать сродством и к гидрофобному роговому слою эпидермиса, и к гидрофильной дерме).

Модификация молекулы ЛВ: создают молекулу пролекарства, которая имеет сродство к липофильному роговому слою, но в гидрофильной дерме под воздействием ферментов преобразуется в активную форму - лекарство

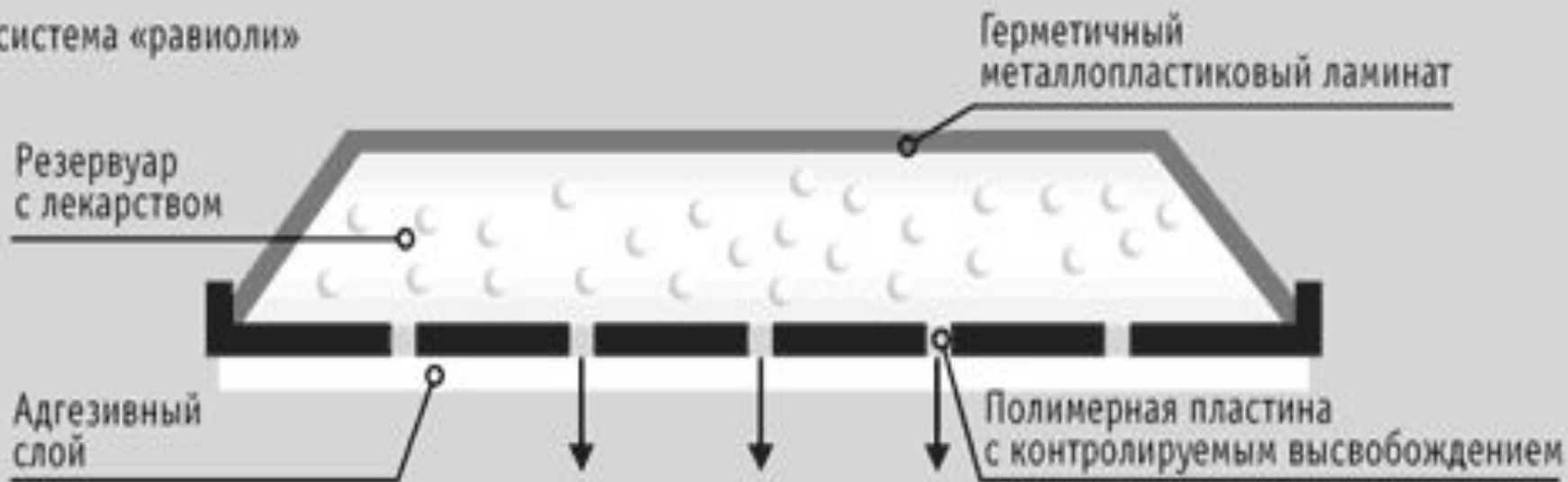
Для обеспечения необходимой скорости продвижения молекула ЛВ должна быть небольшой: М.м. не более **500** Дальтон

«Неконструктивные» способы интенсификации трансдермальной доставки ЛВ

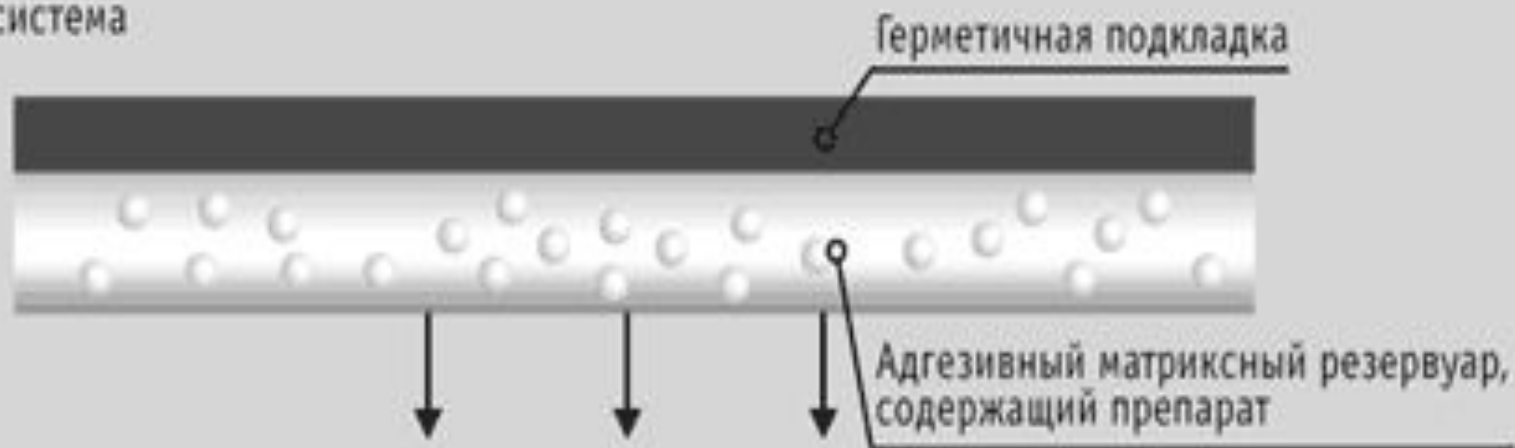
- Использование веществ, разрушающих структуру жирового слоя эпидермиса и межклеточного матрикса. Димексид, многоатомные спирты, гиалуронидаза, липо- и протеолитические ферменты в сочетании с ЭДТА и т.д.
- Использование дифильных *носителей ЛВ, например эмульсионных систем типа м/в или в/м* в присутствии ПАВ
- Изменение проводящих свойств различных слоев кожи (сонофорез, электрофорез и др.)
- Повышение интенсивности кровоснабжения кожи в месте всасывания ЛВ.

Технология ТТС. Модели (Схема)

а) система «равиоли»



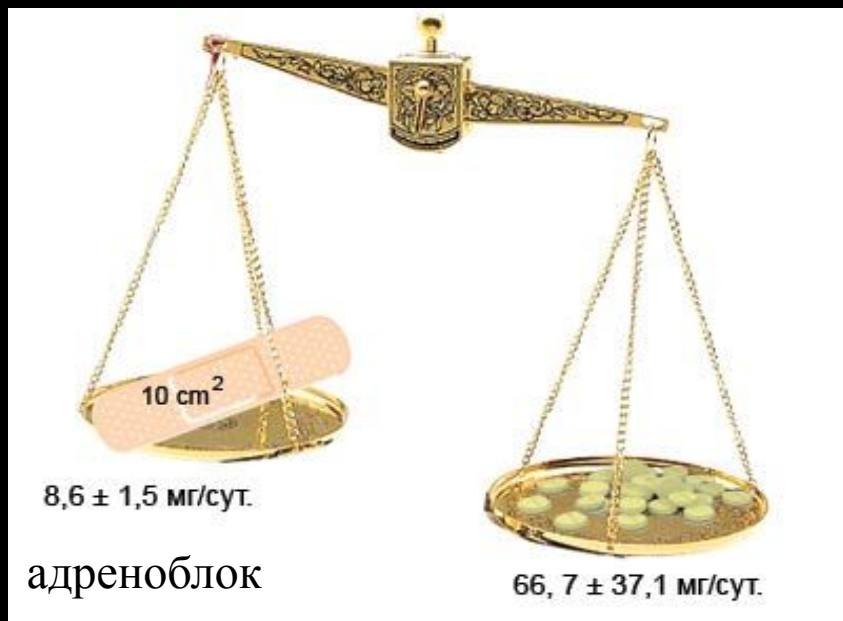
б) матриксная система



Трансдермальные терапевтические системы (Реестр лекарственных средств РФ)

Активный ингред.	Фирма или страна производитель	Название	Продолжительность	Тип
Никотин	Novartis	Никотинелл	24 ч.	Матрикс
Нитроглице-рин	Schering-Plough	Нитро-дур	12- 14 ч.	Матрикс
Нитроглице-рин	Schwarz Pharma	Депонит	12-14 ч.	Матрикс
Фентанил	Janssen Cilag	Дюрогезик	3 дня	Raviolli
Физостиг-мина салиц.	Велико- британия	Находится в стадии клинич. испытаний	6 мес.	Матрикс
Эстрадиол	Германия	Евра, Климара	7 суток	Матрикс

ТТС различного типа и назначения



ТТС. Электрический болеутоляющий пластырь с фентанилом



Под действием электрического тока в организм больного быстро вводится фентанил. Предназначен для использования после операций и у онкологических больных. С помощью кнопки на электроприборе больной сам дозирует поступление ЛВ в организм



ЖЕЛАТИНОВЫЕ КАПСУЛЫ

КАПСУЛЫ - (от лат. **CAPSULA** — футляр, оболочка, коробочка) — дозированная ЛФ, состоящая из ЛВ, заключенного в оболочку. Чаше - для приема внутрь, реже - для ректального, вагинального и других способов введения



Твердые с крышечкой



МЯГКИЕ



Мягкие
(тубатины)

Преимущества

- Точность дозирования,
- Лекарственные вещества защищены от воздействия света, воздуха, влаги,
- Исключается их неприятный вкус и запах,
- Легко проглатываются, способны быстро набухать, растворяться и всасываться,
- Характеризуются высокой БД

Недостатки

- гигроскопичность желатина, из которого производят оболочки, невозможность инкапсулирования
 - гидрофильных ЛВ или их смесей, отсыревающих при хранении;
 - смесей, содержащих гидрофильные жидкости

капсулы

ПРОИЗВОДСТВО ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ

Основные стадии

1. Приготовление желатиновой массы
2. Формование капсул
3. Наполнение капсул
4. Покрытие капсул оболочками
5. Контроль качества



I

Приготовление желатиновой массы



Состав желатиновой массы:

Основные компоненты:

Вспомогательные вещества:

- титана диоксид (белый цвет), амарант кислоты, эритрозин (красный), тартразин (желтый), индиго (синий).
- красители:
 - сорбит, глины, полиэтиленсорбит с оксиэтиленом, лецитин и др.
- пластификаторы:
 - к-ты сорбиновая, бензойная, салicyловая, пропионовая и нипагол 7:3
- консерванты:

Методы получения желатиновой массы:

Приготовление ведут в реакторе с паровой рубашкой, якорной мешалкой, регулятором температуры, подводкой вакуума.

I. Через стадию набухания желатина. Применяется для получения растворов с высокой концентрацией желатина (в технологии капсул методом штампования). Желатин в реакторе заливают водой при $15\text{--}18^\circ\text{C}$ на 2 ч. Затем расплавляют (70°C) и добавляют ВВ. Подключают вакуум для удаления из массы воздуха. Выдерживают при $50 - 60^\circ\text{C}$ 3 ч.

II. Без стадии набухания желатина. Желатин заливают водой с ВВ при 45°C и выдерживают при 45°C 3 ч.



II.

Формование капсул

Методы:

погружение

прессование

капельный

ЖЖ

Х

ррчч

ТВЕ

ЖЖ

ХИХ

ЛВМ

ВЛП

ЖЖ

ХИХ

ЛВМ

ВЛП

ПРОИЗВОДСТВО ТВЕРДЫХ ЖК МЕТОДОМ ПОГРУЖЕНИЯ

штифты, смазанные маслами, на раме-держателе погружаются в желатиновую массу и, вращаясь вокруг своей оси, поднимаются. Сушатся при **26—27°C**, затем при **18°C**.

Рамы попарно (одна с доньшками, другая с крышечками) подаются в узел, где оболочки капсулы подрезаются *ротационным ножом* и снимаются

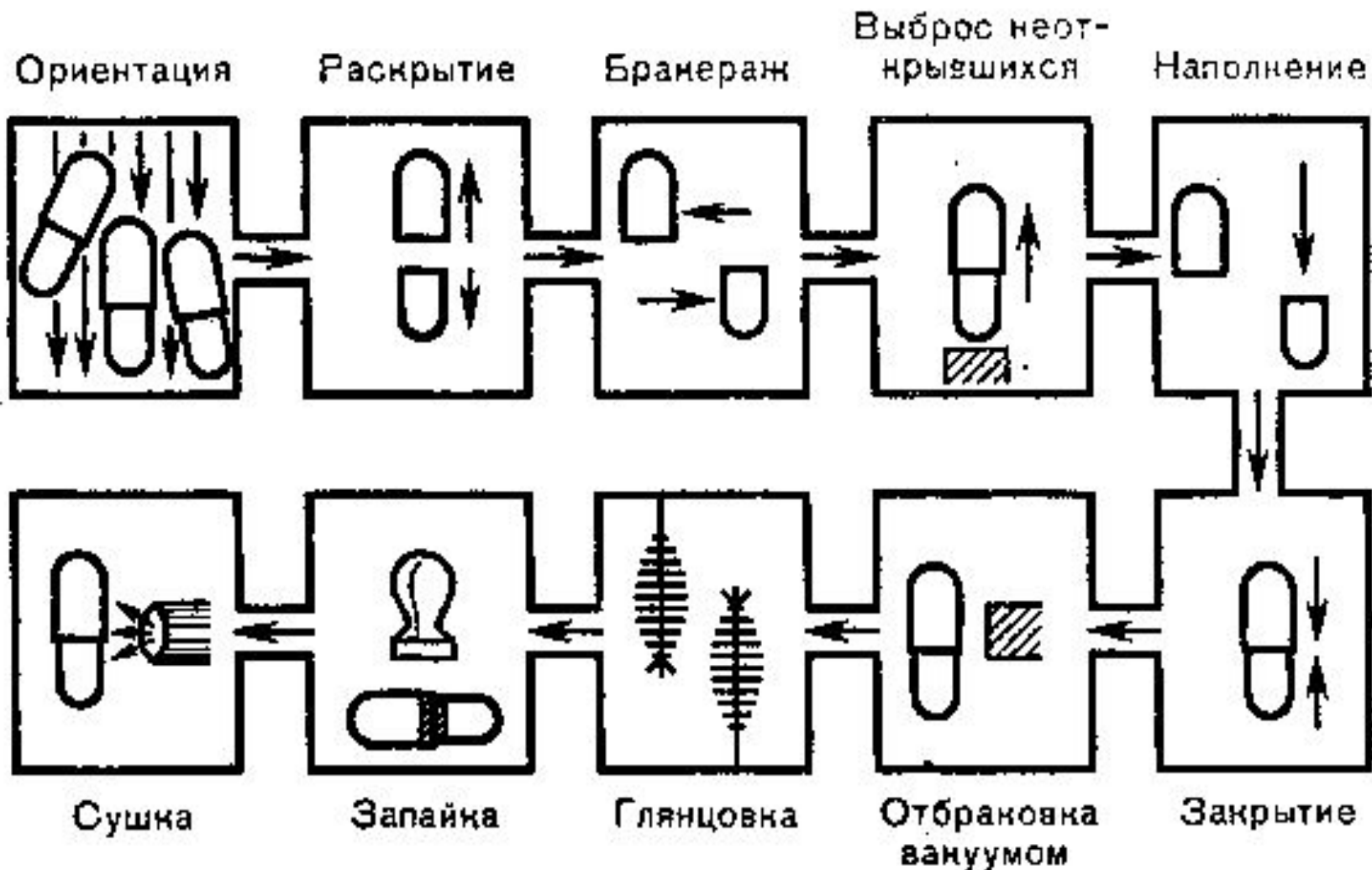
Оболочки подаются в соединительный блок для комплектования капсул.

Полученные пустые капсулы с крышечками наполняются лекарственными веществами на специальных автоматах.

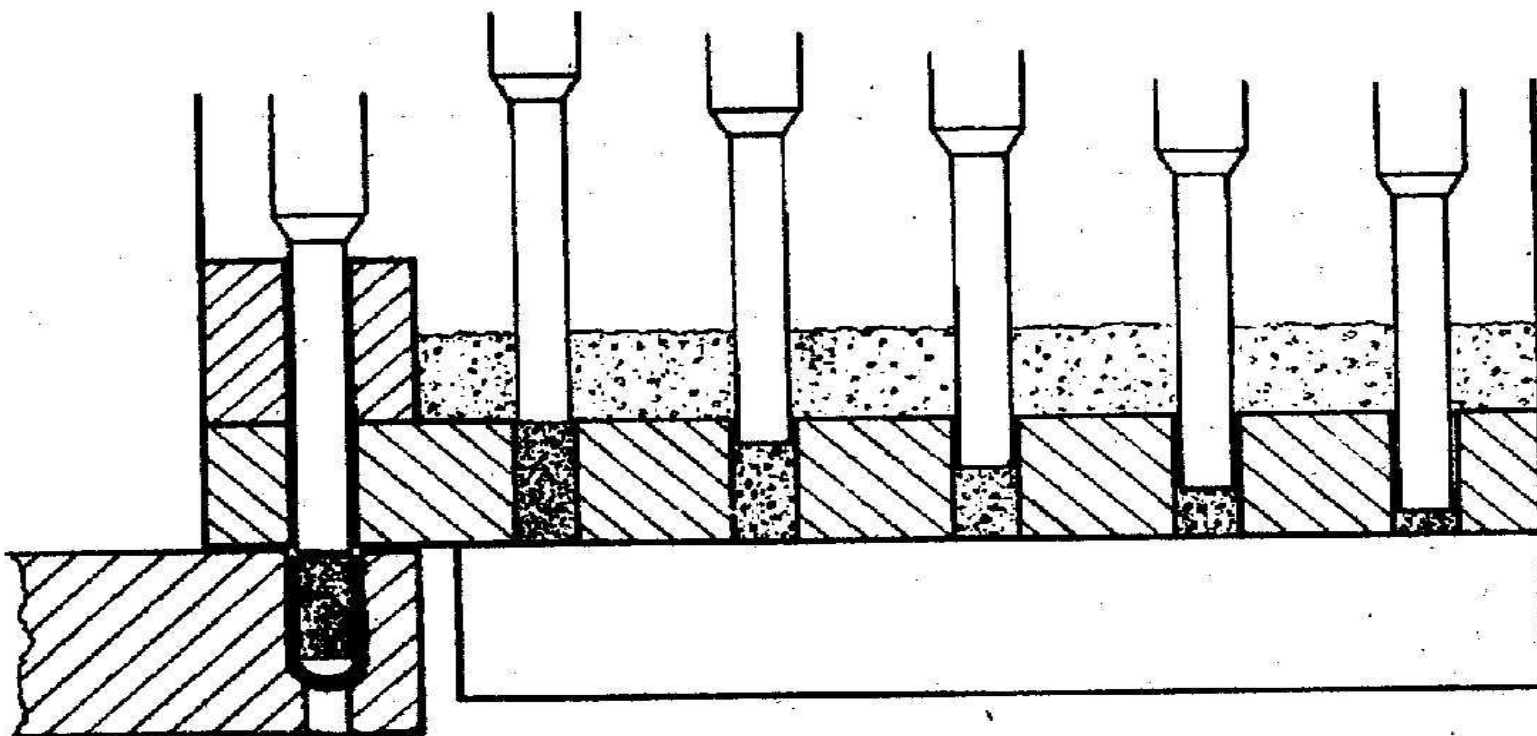
Машина для наполнения ТЖ капсул



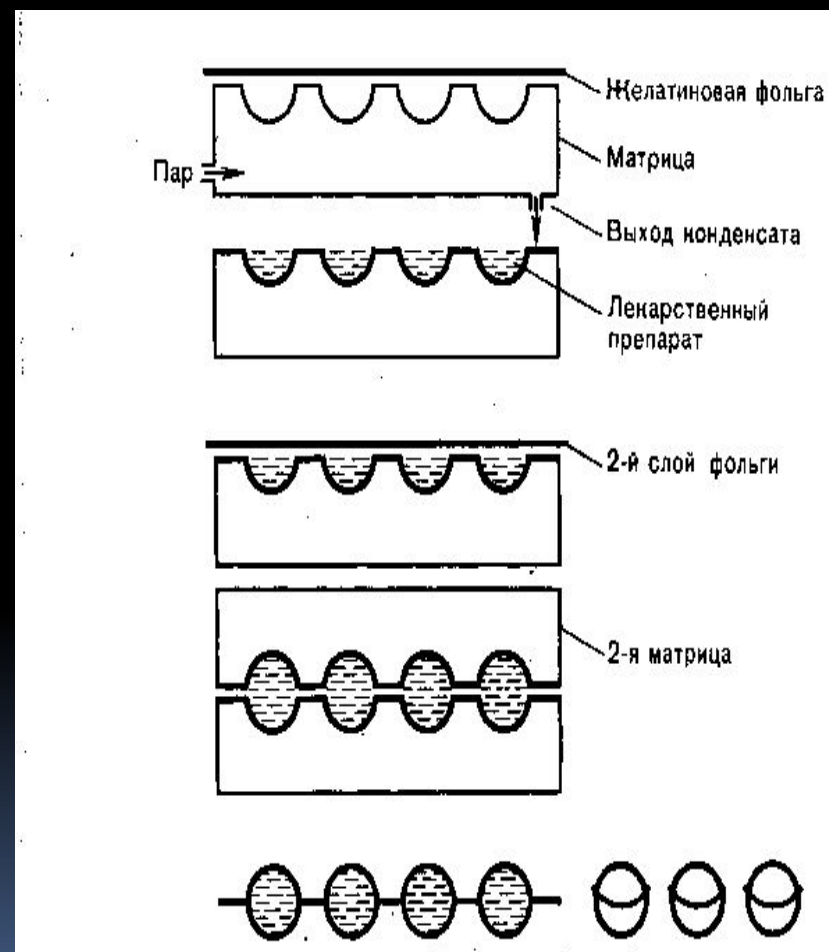
Циклограмма. Наполнение твердых ЖК лекарственных веществ.



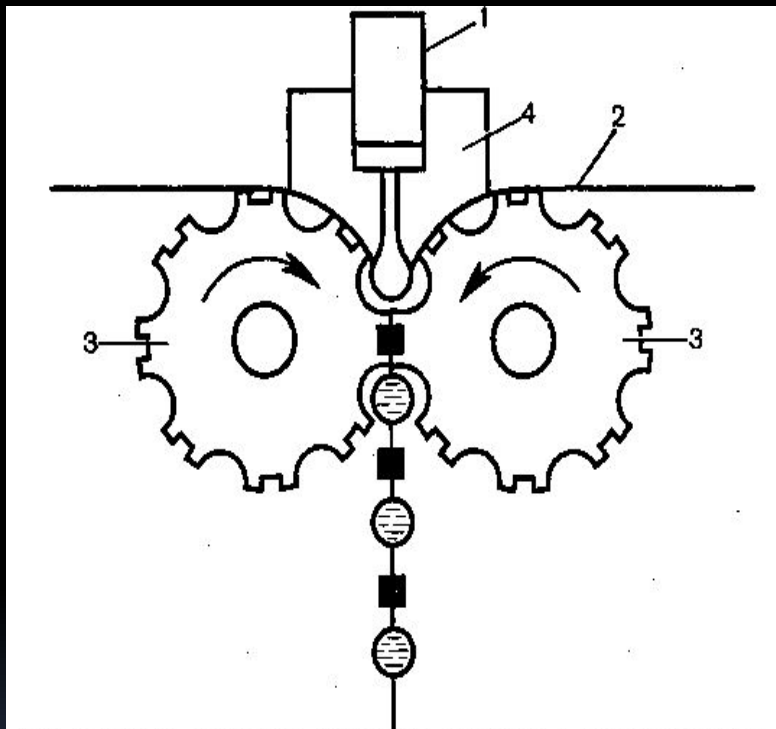
Процесс собственно наполнения ТЖК дисковым методом. Циклограмма.



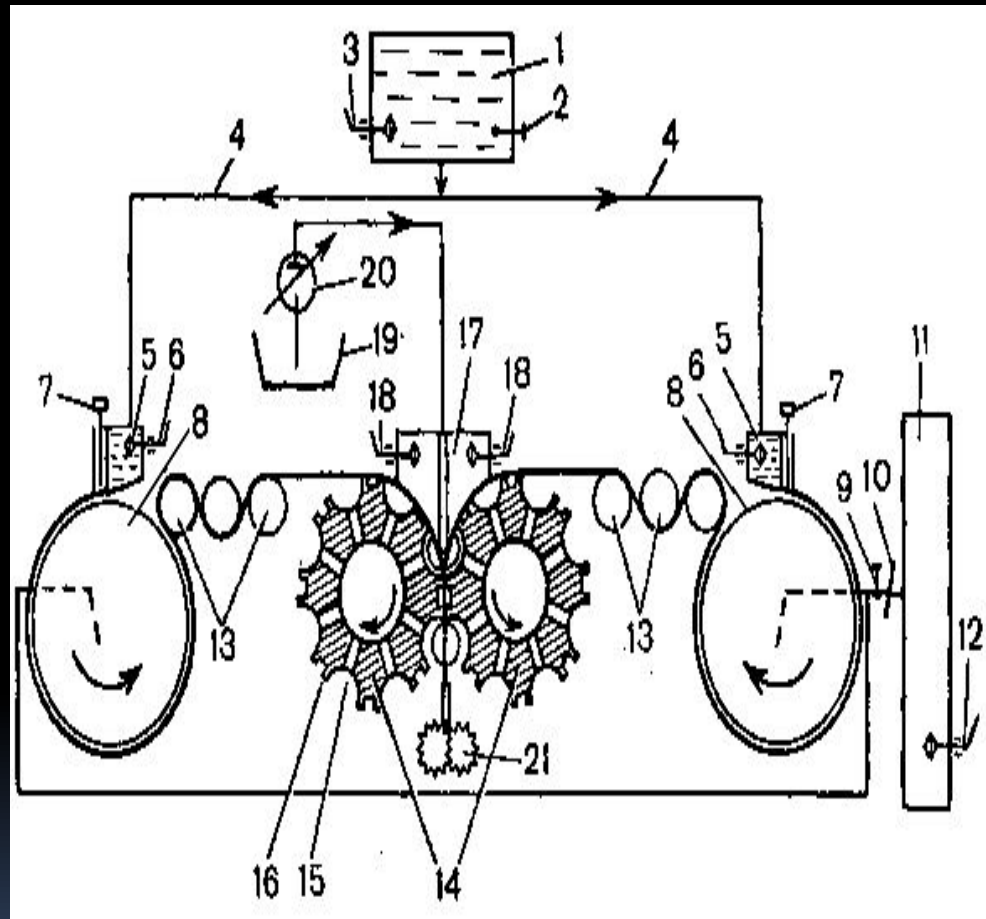
Производство мягких ЖК методом прессования (капсулы со швом).



Прессование. Получение мягких ЖК



Барабанный пресс Р. И. Шерера

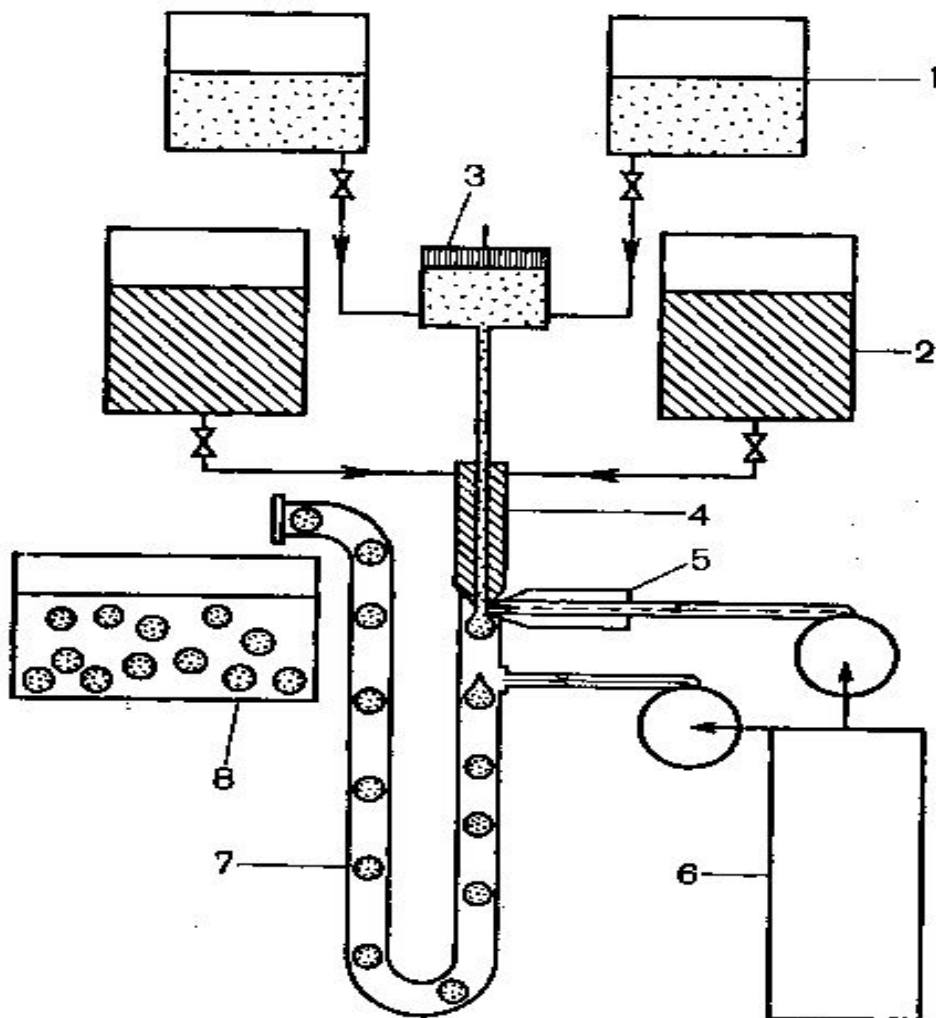


Линия «Лейнер». Нижегородский ХФЗ

Капельный метод. Производство бесшовных мягких ЖК.

Ограничение: для гидрофобных жидких ЛВ или их масляных растворов

Дозирующее устройство ЛВ (3); жихлерный узел (4); пульсатор (5); охладитель с холодным (+4°C) маслом (7); сборник капсул с охлажденным маслом (8); система насосов (6).



Автомат для производства мягких желатиновых капсул



Покрывтие капсул оболочками

Кишечнорастворимые покрытия

индивидуальное покрытие капсулы

защита от кислой среды желудка

предохранение содержимого капсулы от окисления

Способы получения

- химическая модификация желатина (обработка формальдегидом);
- покрытие готовой желатиновой оболочки ацетилфталилцеллюлозой;
- введение в желатиновую оболочку веществ, устойчивых к желудочному соку (**Na-АФЦ**);

Пленочные покрытия

- для обеспечения герметичности
- влагоустойчивости,
- хорошего внешнего вида.

Пленкообразователи:

- ацетилированные моноглицериды,
- поливинилацетат,
- кислота стеариновая и др

Контроль качества капсул по ГФ РБ

Определяют:

- внешний вид (цвет, размер, форма)
- среднюю массу капсул
- однородность дозирования,
- распадаемость, не более 20 мин
- растворение в воде не менее 75% АДВ (от содержания в лекарственной форме) за 45 мин, при перемешивании со скоростью 100 об/мин.