

# CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS (ZDRAVILA Z NADZOROVANIM SPROŠČANJEM)

- Metode:**
- kemijske
  - fizikalno-kemijske
  - mehanske

**Zakaj** je potrebno nadzorovano sproščanje? **Kdaj?**

- spojine prehajajo v telo prepočasi ali pa prehitro iz njega
- individualna terapija (nasprotno od splošnega predpisovanja), spremljati in predvidevati koncentracije učinkovine v različnih tkivih oz. na mestih delovanja glede na njene koncentracije v plazmi – uporaba matematičnih modelov.
- za farmakološki oz. terapevtični učinek poleg količine učinkovine v zdravilu zelo pomembna hitrost in obseg absorpcije.

**Kemijske metode:** predzdravila (prodrugs)

- predvsem za preprečevanje predsistemskega preoblikovanja (metabolizma)
- izkoriščanje specifičnih (določenih) encimskih sistemov, sprememba pH idr.
- preoblikovanje neaktivne oblike v aktivno

## Fizikalno-kemijske metode:

### *Povečanje hitrosti raztapljanja oziroma topnosti*

1. povečanje površine trdne spojine ( $\uparrow$  št. delcev) – Noyes-Whitney-eva enačba
2. izboljšanje močljivosti s površinsko aktivnimi spojinami (indirektno zmanjšamo velikost delcev – preprečimo tudi aglomeracijo; preprečimo tudi adsorpcijo zraka)
3. tvorba kompleksov, sotopljenec (co-solutes), hidratov, inkluzijske spojine...

### Ad 1)

- Mikronizacija (mletje, “high speed milling”)
  - Pretvorba kristalne oblike v amorfno stanje (precipitacija iz ustreznih topil); nekristalinični – steklasti sistemi
  - Trdne disperzije (metoda taljenja)
- “mixed melting” kemijsko in biološko inertnega vodotopnega nosilca z učinkovino

- Koprecipitati (ko-evaporacija) – uparevanje topila, kjer je poleg učinkovine raztopljen tudi nosilec (topila – organska, npr.  $\text{CHCl}_3$ , aceton, EtOH ipd.).

Produkt je podoben kot pri “mixed melting”; zato izraz trdna disperzija zajema obe metodi.

- Liofilizacija – Freeze drying

“Nosilci” za učinkovine v trdnih disperzijah in koprecipitatih:

PEG, PVP, citronska kislina, fruktoza, galaktoza idr.

Alkoholi iz sladkorjev: manitol, sorbitol...

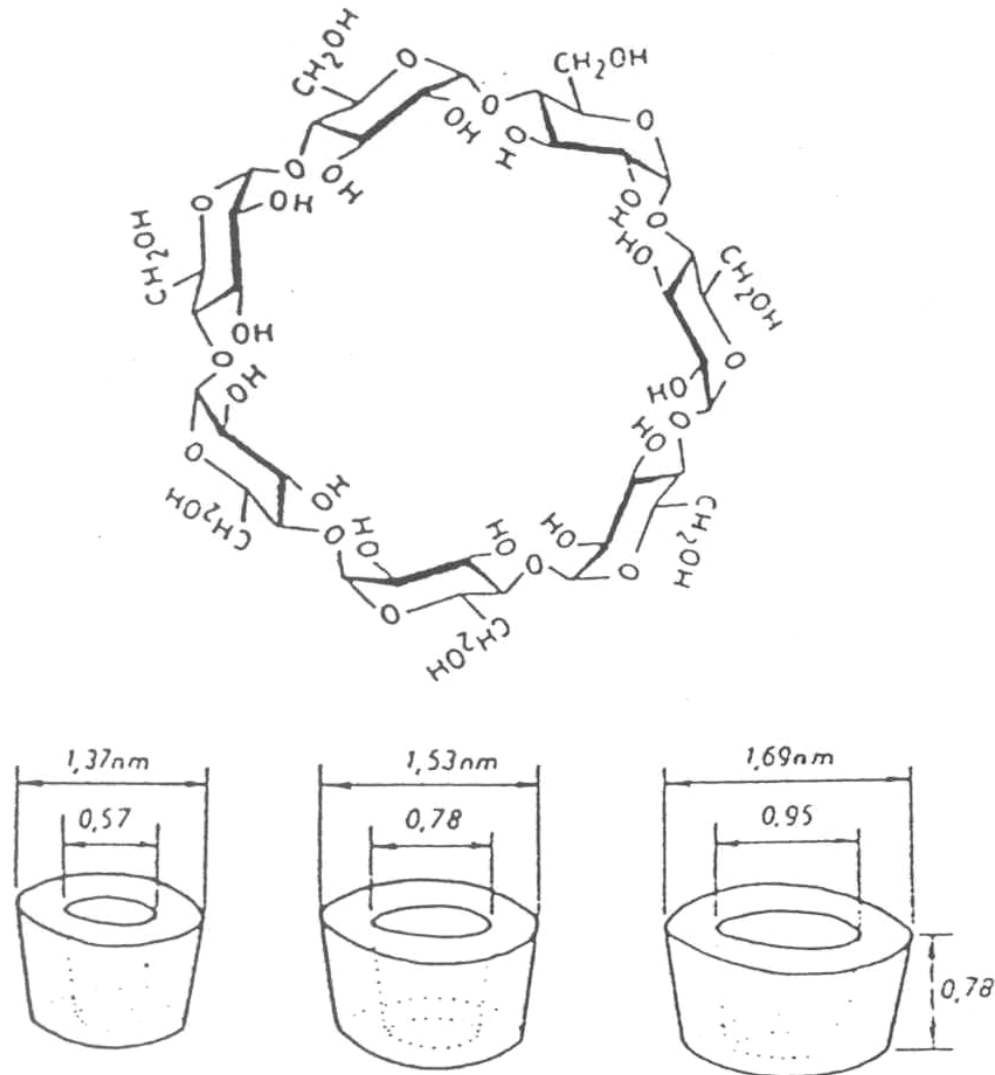
Žolčne kisline, steroli; “maščobne” spojine: tristearin, stearin alkohol, vosek, kopolimeri – eudragiti...

Posebno mesto **ciklodekstrini**: oligosaharidi (ciklični) s 6 – 8 glukozami.

Tvorijo “gost – gostitelj” inkluzijske spojine z učinkovinami. Ciklodekstrinski obroč je navzven hidrofilen, znotraj pa lipofilen.

**Figure 1: Structure of  $\beta$  – cyclodextrin and molecular dimensions of  $\alpha$  –,  $\beta$  – and  $\gamma$  – cyclodextrins.**

H. P. Koch:



## **Zadržana (retardirana) hitrost raztapljanja:**

**2 osnovna principa:**

- Depo pripravki – ti se nahajajo v telesnih votlinah, tkivih ali v cirkulaciji daljši čas. Služijo kot rezervoarji, ki počasi odpuščajo učinkovino. To so razne “mehanske” naprave, implantanti.
- Pripravki z zadržanim sproščanjem: to so peroralni pripravki, ki imajo kontrolirano podaljšano sproščanje aktivnih spojin v času zadrževanja v GIT.

**Metode:**

- povečanje velikosti delcev (↓ površine)
- uporaba manj topnih derivatov
- prekrivanje (“barrier coating”): kompresijsko prekrivanje, “spray draying”, wurster, interfacialna polimerizacija, koacervacija ...
- oblačenje v hidrofobni matriks (maščobe, voski, plastični materiali ...)
- kompleksacije
- adsorpcije na inertne materiale
- vezanje na ionske izmenjevalne smole

## Biodegradibilni polimeri

**Nosilec – polimer iz “prebavljivega” materiala, ki se počasi razgrajuje (telesni metabolizem). Aktivna učinkovina se kontrolirano sprošča – tako kot razpada polimer.**

**Polimeri:**

**člov. prečno povezani albumini, škrob, poly lactic acid (mlečna kislina), poly glutamic acid, PVP kopolimeri, poly (akrilamid) kopolimeri, želatina – formaldehid, idr.**

## **SISTEMI SPROŠČANJA UČINKOVIN**

- nadzorovanje osmotskega tlaka**
- nadzorovanje hidrodinamičnega tlaka**
- nadzorovanje difuzije skozi membrano (mikroporozne membrane, topljive membrane, proti želodčnemu soku odporne membrane, večslojne tablete, s polimeri prevlečeni ionski izmenjevalci, granule, katerih sproščanje ni odvisno od pH, tiksotropne dvoslojne tablete)**
- drugo: plastična ogrodja, voskasta ogrodja ...**

**Tudi še: liposomi, niosomi, mikrokapsule, mikrosfere, nanokapsule idr.**

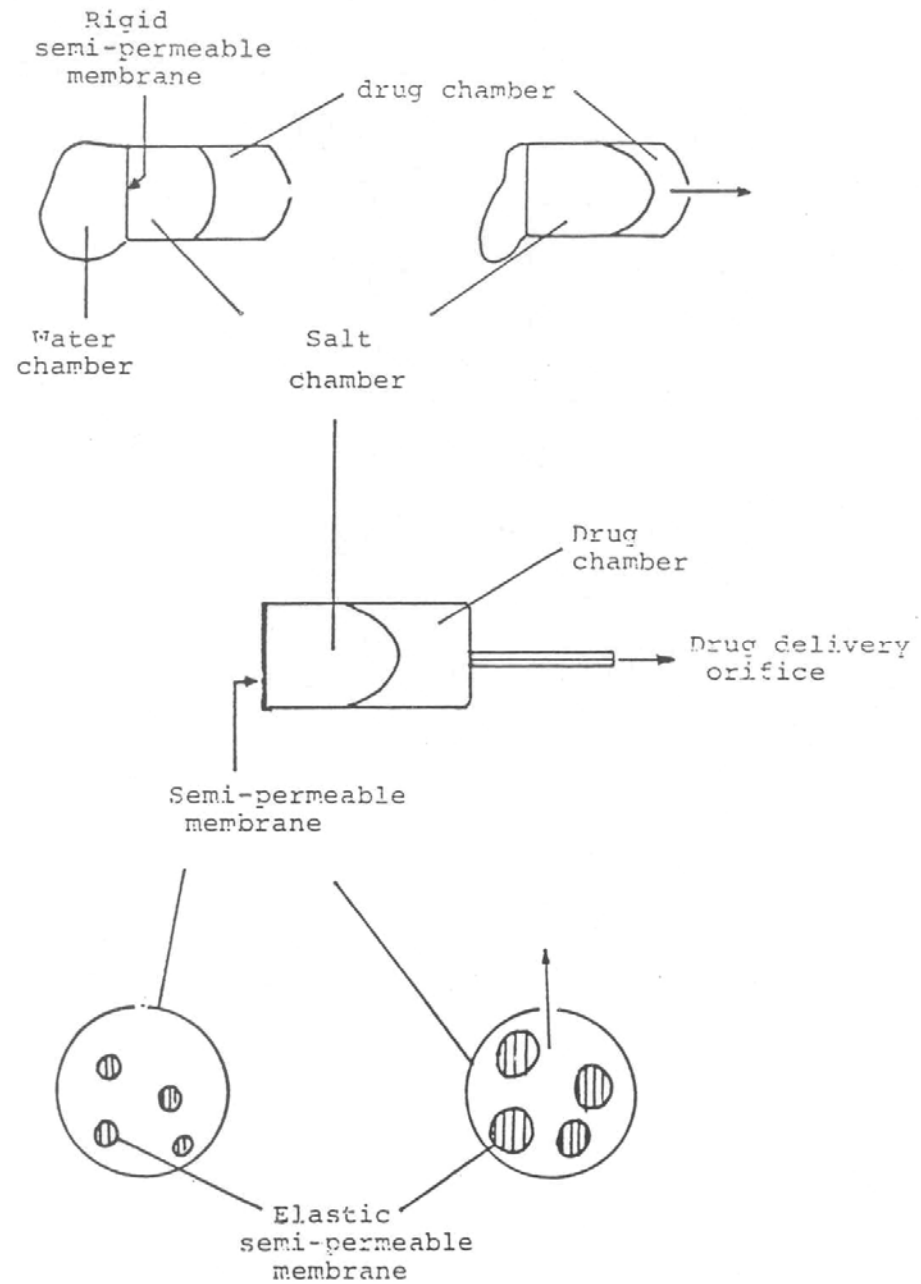
**Liposomi: iz naravnih oz. sintetskih fosfolipidov, ki so iz polarnih skupin (hidrofilni del) in nepolarnih (lipofilni del)**

**Niosomi: iz sintetskih amfifilnih lipidov, ki so “neionski”**

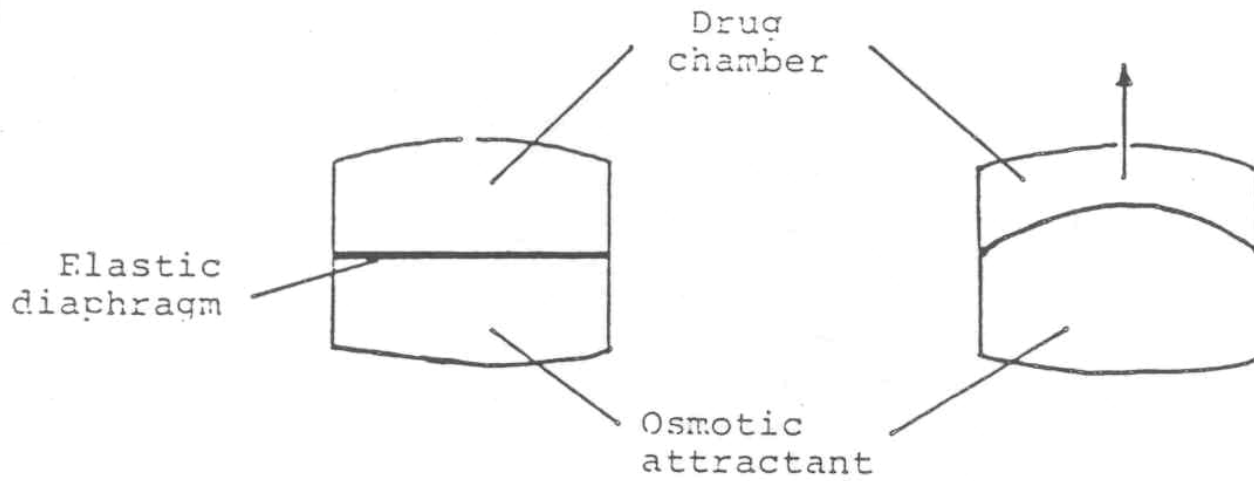
## Sistemi na osnovi osmotskega tlaka

- osmotski tlak znotraj pripravka povzroči prodiranje vode iz okolice in s tem mehansko potiska učinkovino iz pripravka skozi za ta namen namenjeno odprtino (nadzorovana hitrost)
  - možnost uporabe polimernega matriksa (ogrodja), v katerem je dispergirana učinkovina → difuzija učinkovine iz matriksa.
- Polimer je lahko tudi “vodotopen” → ogrodje v vodi počasi razpada in s tem sprošča učinkovino.

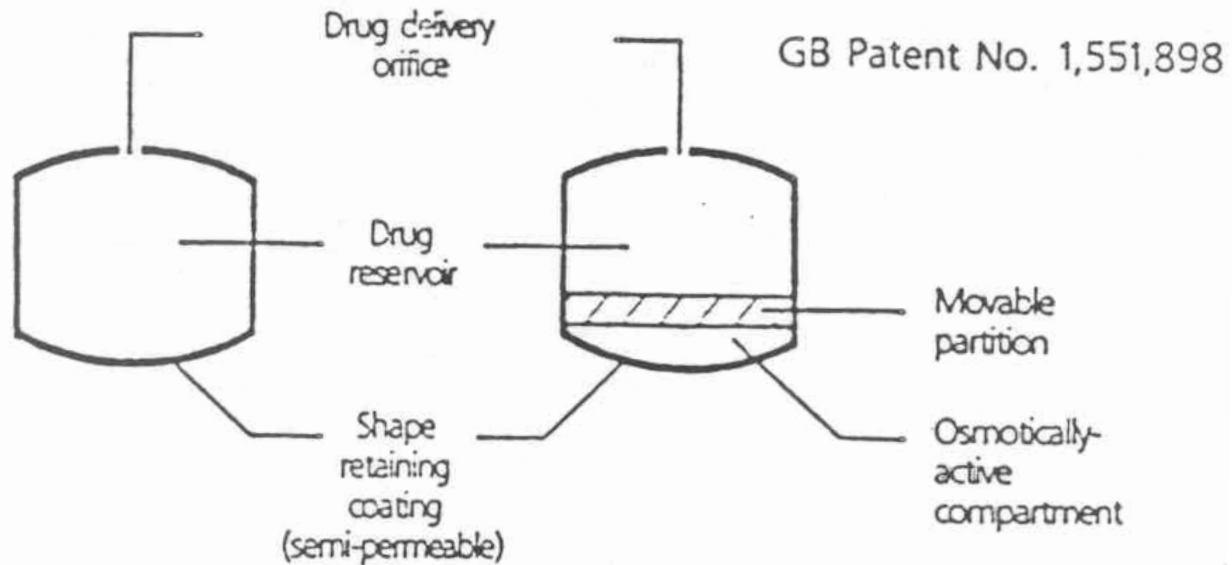
## Slika 2: Osmotska črpalka





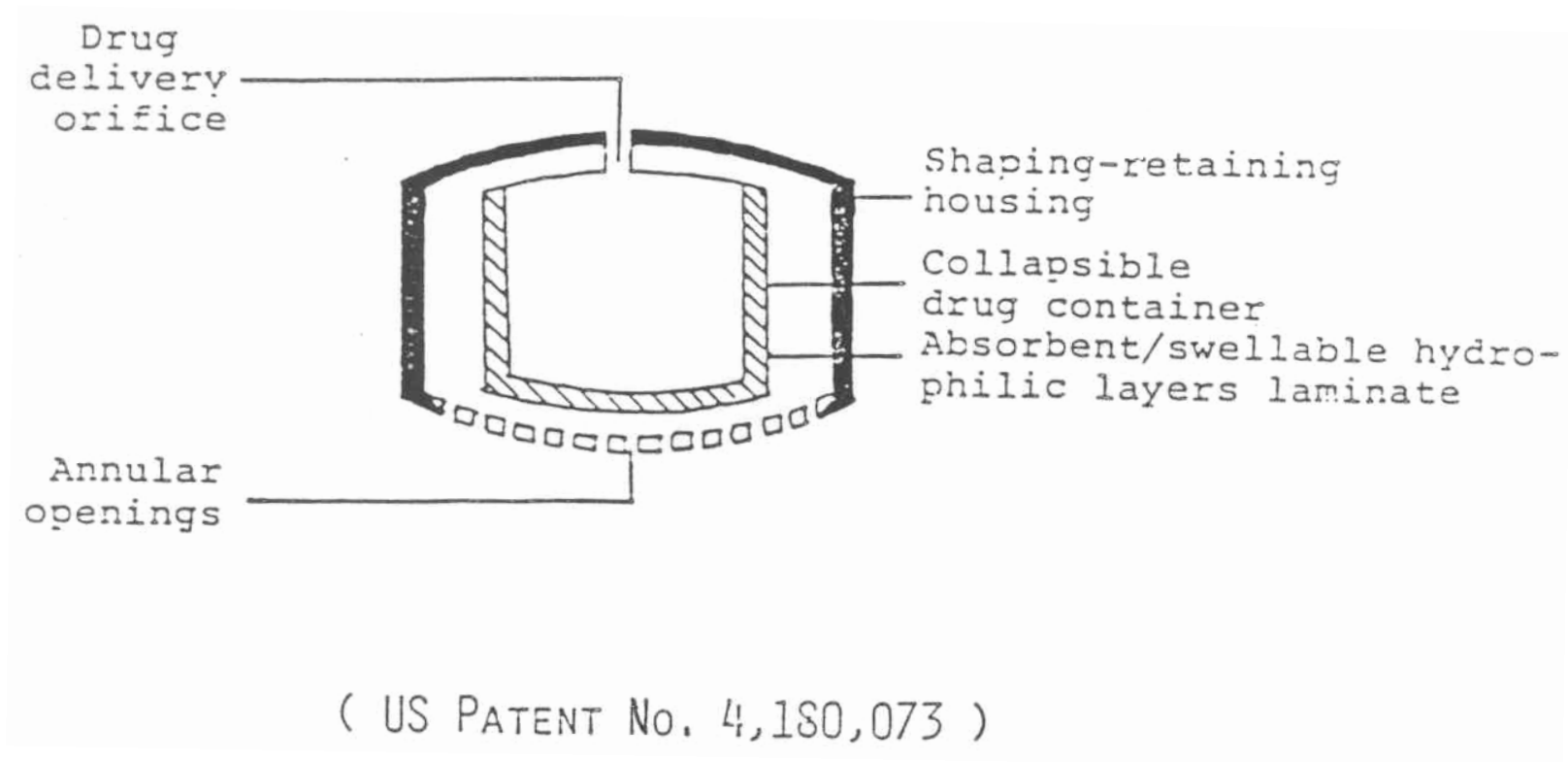


US Patent No. 4,036,227



## Nadzorovanje hidrodinamičnega tlaka

- hidrodinamični tlak – izvor energije za nadzorovano sproščanje
- učinkovina v hranilniku (stisljiv prostor), ki je v trdnem, nerazpadljivem ohišju
- med stenami se nahaja nabrekliv hidrofilni polimer

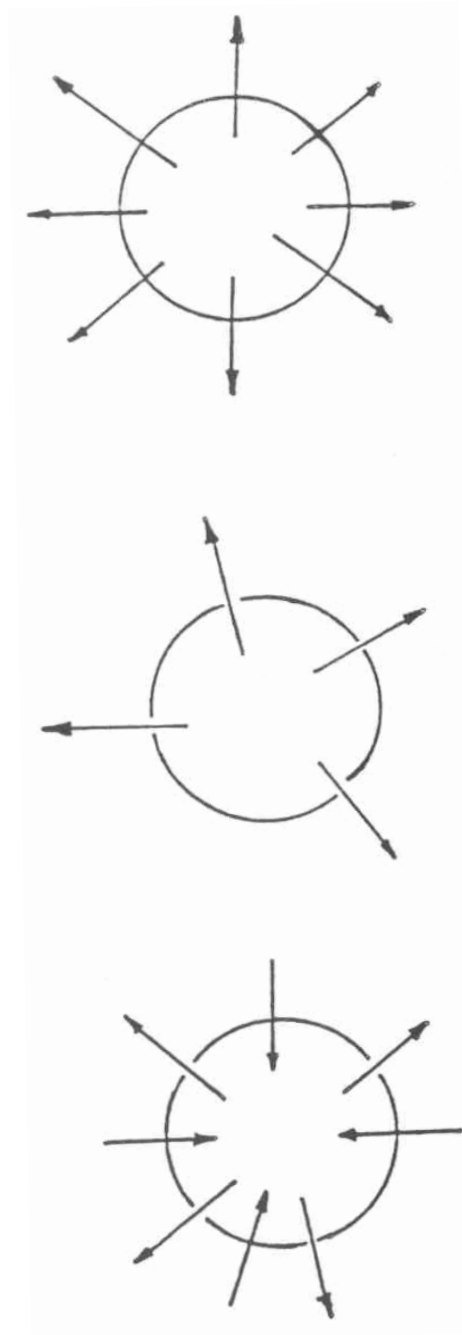


## **Sistemi na osnovi difuzije skozi membrano**

**- mikroporozna oziroma polpropustna membrana**

- Tri možnosti:**
- a) enostavna difuzija skozi gosto polimerno membrano**
  - b) difuzija skozi mikroporozno membrano**
  - c) enostavna difuzija, združena z osmotsko črpalko**

### Slika 3: Difuzija skozi membrano



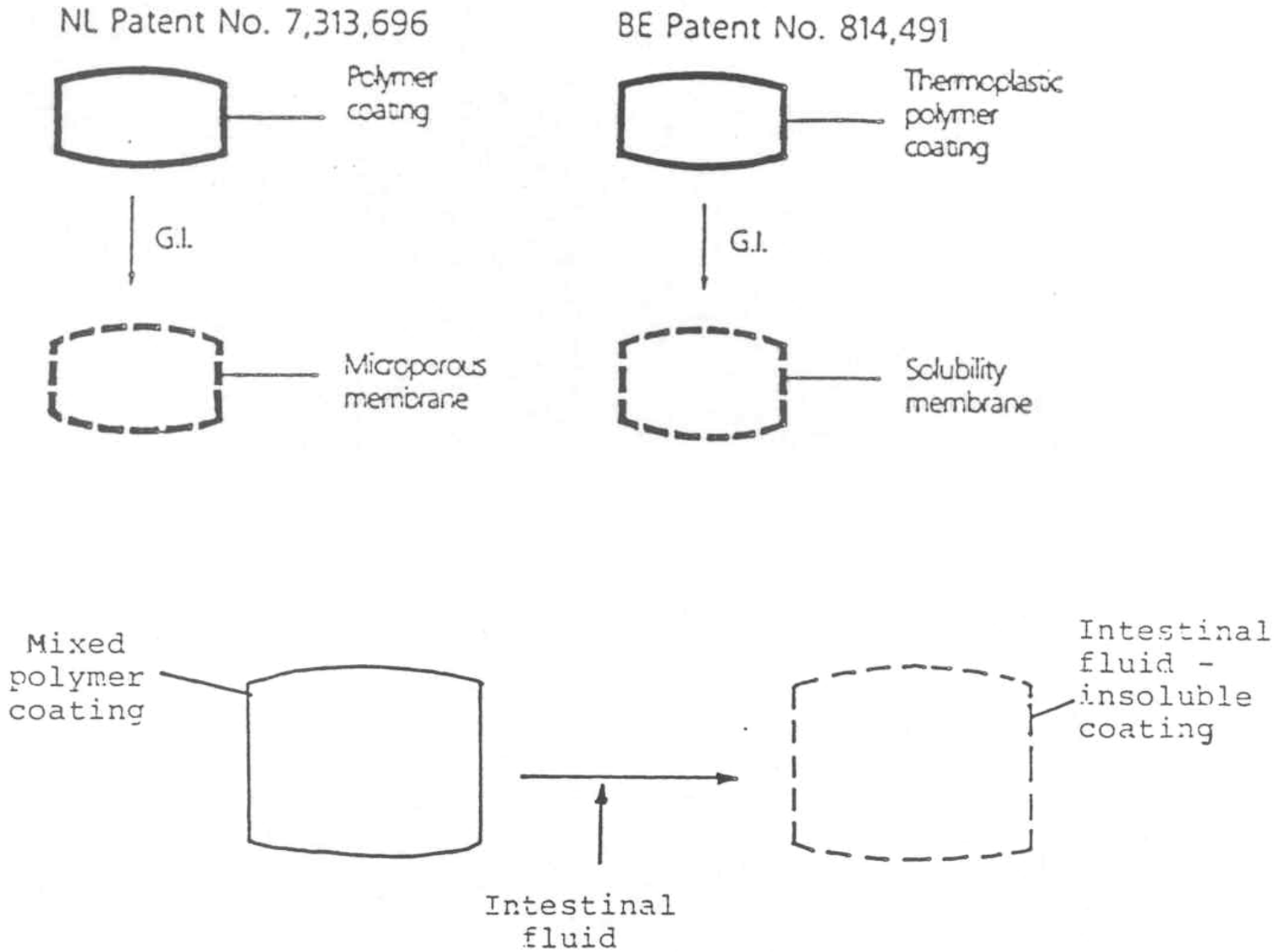
## Tablete prevlečene z mikroporozno membrano

- jedro tablete je učinkovina, prevlečena z nerazgradljivim polimerom v prebavnih sokovih
- polimer vsebuje nekaj vodotopnih snovi → se raztopi → polimerni plašč je porozen

## Tablete z membrano, topljivo v vodi

- jedro tablete je učinkovina, obdaja jo plašč iz termoplastičnega polimera, ki vsebuje plastifikator, ki omogoči raztapljanje polimernega plašča v prebavnih sokovih. Količina plastifikatorja → željena hitrost sproščanja.

# Slika 4: Tablete prevlečene z različnimi membranami

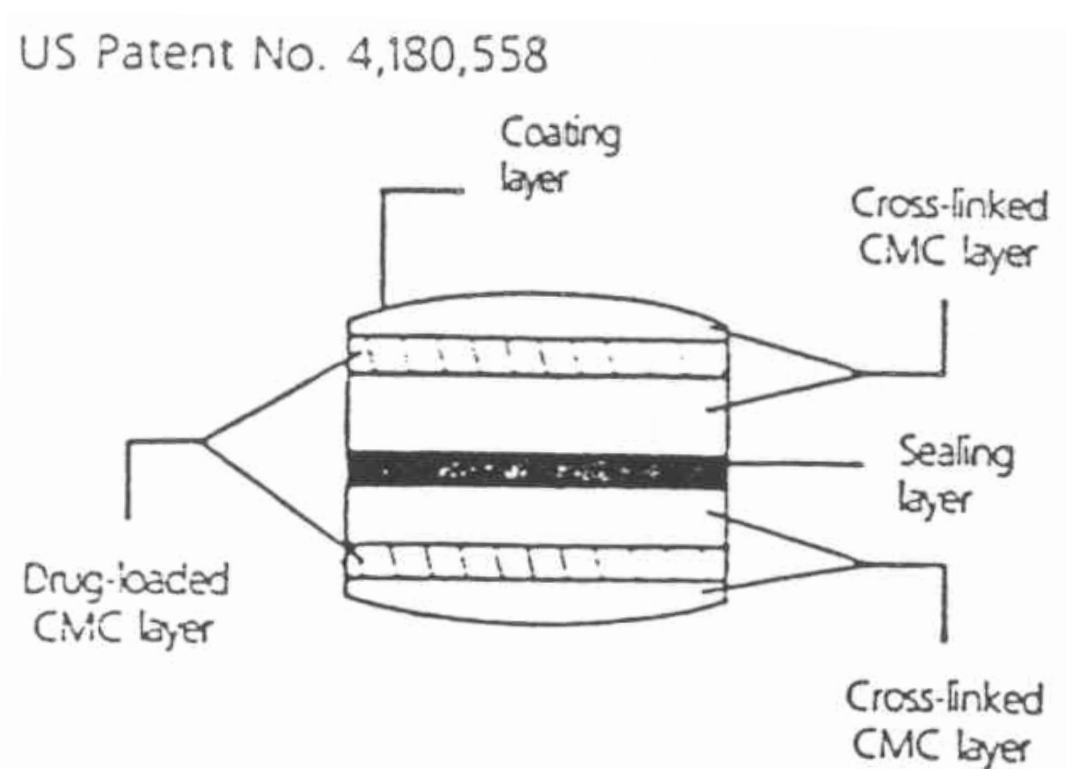


## Tablete z nadzorovanim sproščanjem učinkovine v črevesju

### Večplastne tablete

Učinkovina se sprošča iz različnih plasti v različnih časovnih presledkih in z različnimi hitrostmi.

Nabrekajoči polimer – prepletena karboksimetilceluloza (npr.) – v GIT naredi okoli tablete koloidni sloj, skozi katerega prodira učinkovina z določeno hitrostjo.



## Tablete z učinkovino, vezano na ionske izmenjevalce

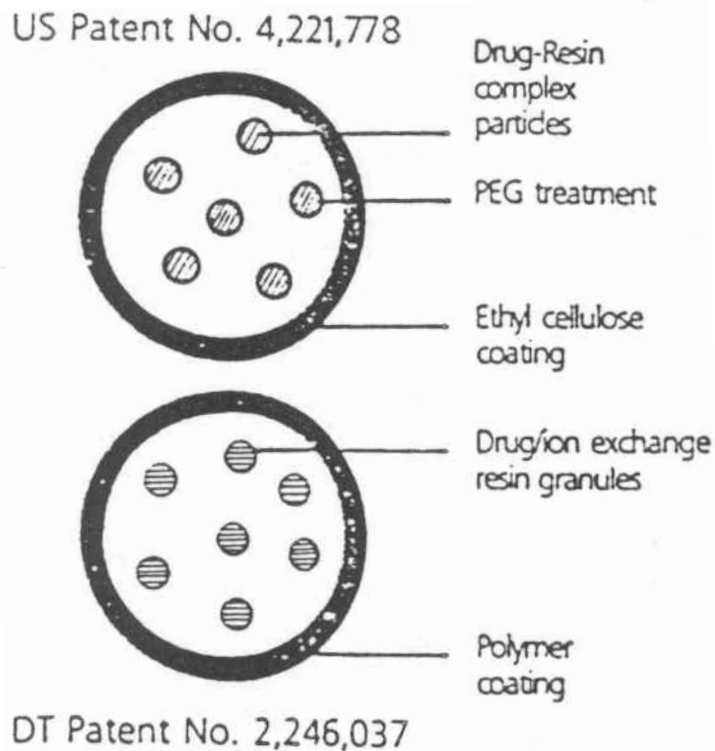
Hitrost sproščanja je neodvisna od pH prebavnih sokov, prisotnosti hrane v prebavilih, encimske aktivnosti idr. Za sproščanje učinkovine, vezane na i.i., so potrebni ioni (~ konst. sestava oz. prisotnost v GIT).

Različne izvedbe: že sami i.i. (smole) – kontrolirano sproščanje

- i.i. (smole) z učinkovino mikrokapsuliramo

- i.i. z učinkovino obdamo s polimerom (npr. PEG 4000), ki zadrži nabrekanje i.i. v vodi; vse skupaj nadalje prevlečemo z etilcelulozo (polimer, ki je permeabilen za vodo), ki deluje kot ovira za sproščanje učinkovine ( → upočasnjeno sproščanje).

**Slika 5: Ionski izmenjevalci s polimerno membrano**





## **Tablete s hitrostjo sproščanja učinkovine, neodvisne od pH**

**Učinkovini (kislina ali bazična → različna topnost v delih GIT → različno sproščanje iz pripravka) dodamo pufre; oblikujemo granulat in granule prevlečemo s polimerno plastjo, ki prepušča prebavne sokove → pufri se raztope → ustrezen pH, ko se učinkovina raztopi → s stalno hitrostjo prehaja membrano.**

## Pripravki z različno prehodnostjo skozi GIT

Prehodni čas skozi GIT je odvisen od:

- fizikalno-kemijskih lastnosti zaužite snovi
- fizioloških pogojev v GIT

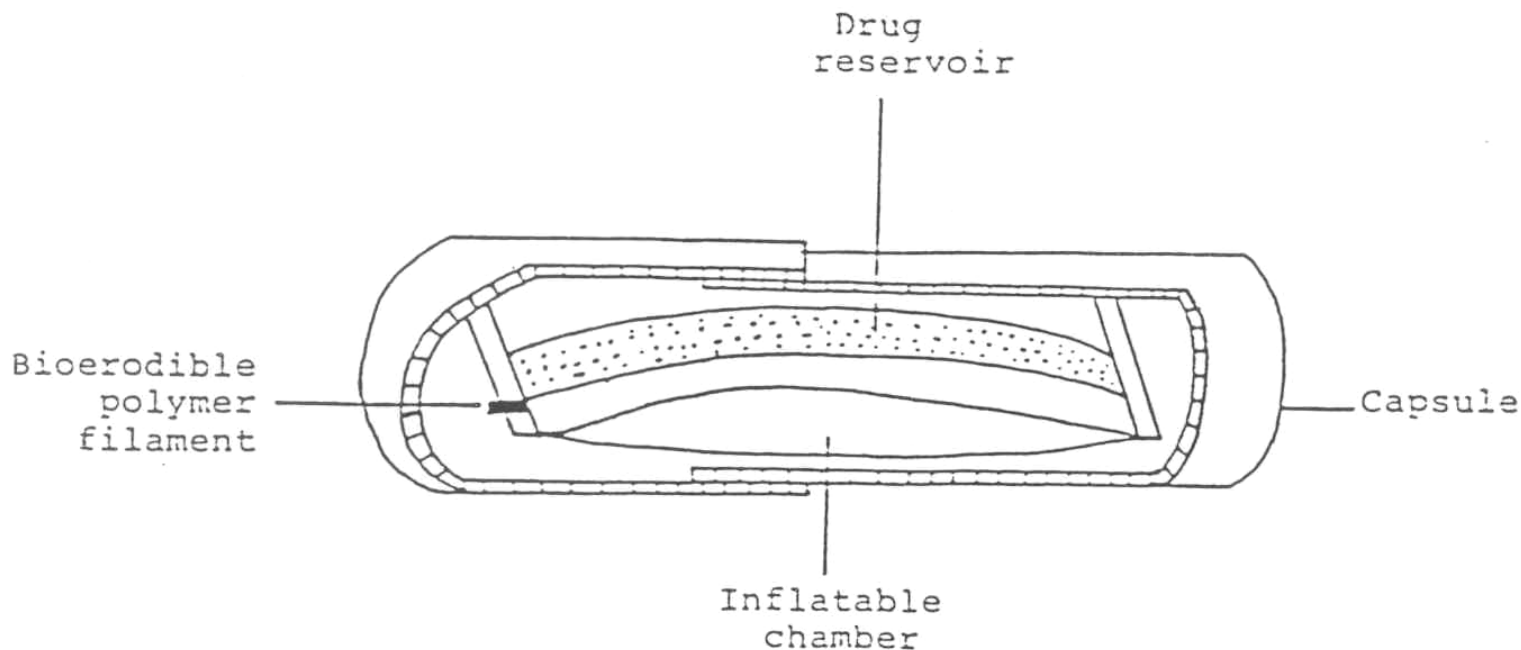
8 – 62 ur; pri večini (več kot 50%) je 24 ur

Pripravki so relativno kratek čas v GIT in še krajši čas v absorpcijskem delu GIT (npr. želodec).

Pripravki s podaljšanim časom zadrževanja:

- 1. Pripravki z napihljivim balonom v želodcu*
- 2. Plavajoči pripravki (majhna  $\rho$ )*
- 3. Pripravki s sproščanjem učinkovine v želodčnem soku*
- 4. Pripravki s sproščanjem učinkovine v želodcu na temelju osmotskega tlaka*

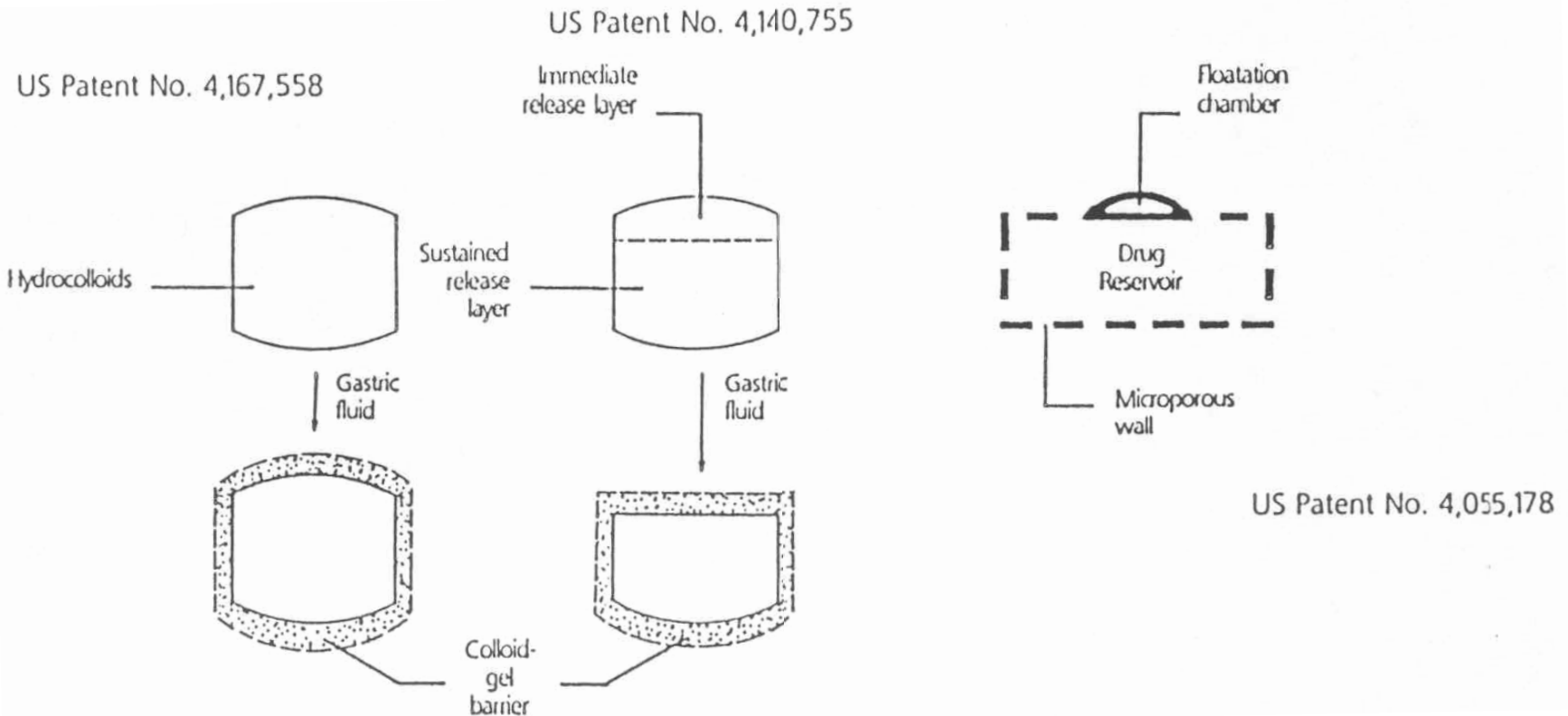
**Ad 1) V pripravek vključimo napihljivi balon s tekočino, ki vre pri telesni T (eter). Stena balona iz biorazgradljive snovi → postopna razgradnja → debelina stene balona odloča o času zadrževanja.**



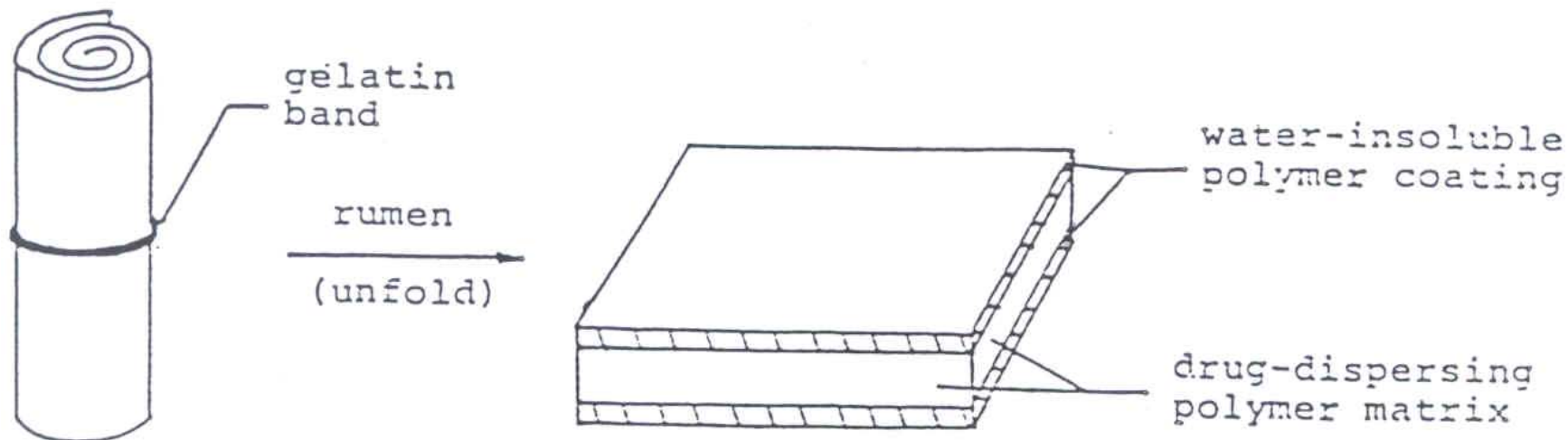
( US PATENT NO. 3,901,232 )

**Ad 2) Na površini teh pripravkov nastane za vodo prepustna koloidna pregrada z  $\rho < 1$ .**

**Pripravek vsebuje 20 – 75 % hidrokoloidnih snovi (hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, Na-karboksimetilceluloza idr.). Ti pripravki (tablete) običajno vsebujejo t.i. počasi in hitro sproščajoči del učinkovine. Ob nabrekanju nastane gelnata pregrada  $\rightarrow$  prepustna za vodo,  $\rho < 1 \rightarrow$  pripravek splava na površje in tam odpušča (sprošča) učinkovino.**



**Ad 3) Slojni pripravki iz učinkovine (med 2 sloja v vodi netopnega polimera vgradimo učinkovino, dispergirano v polimerno ogrodje). Pripravek "zvijemo" → lažje jemanje → v želodcu se razvije in dalj časa sprošča učinkovina.**

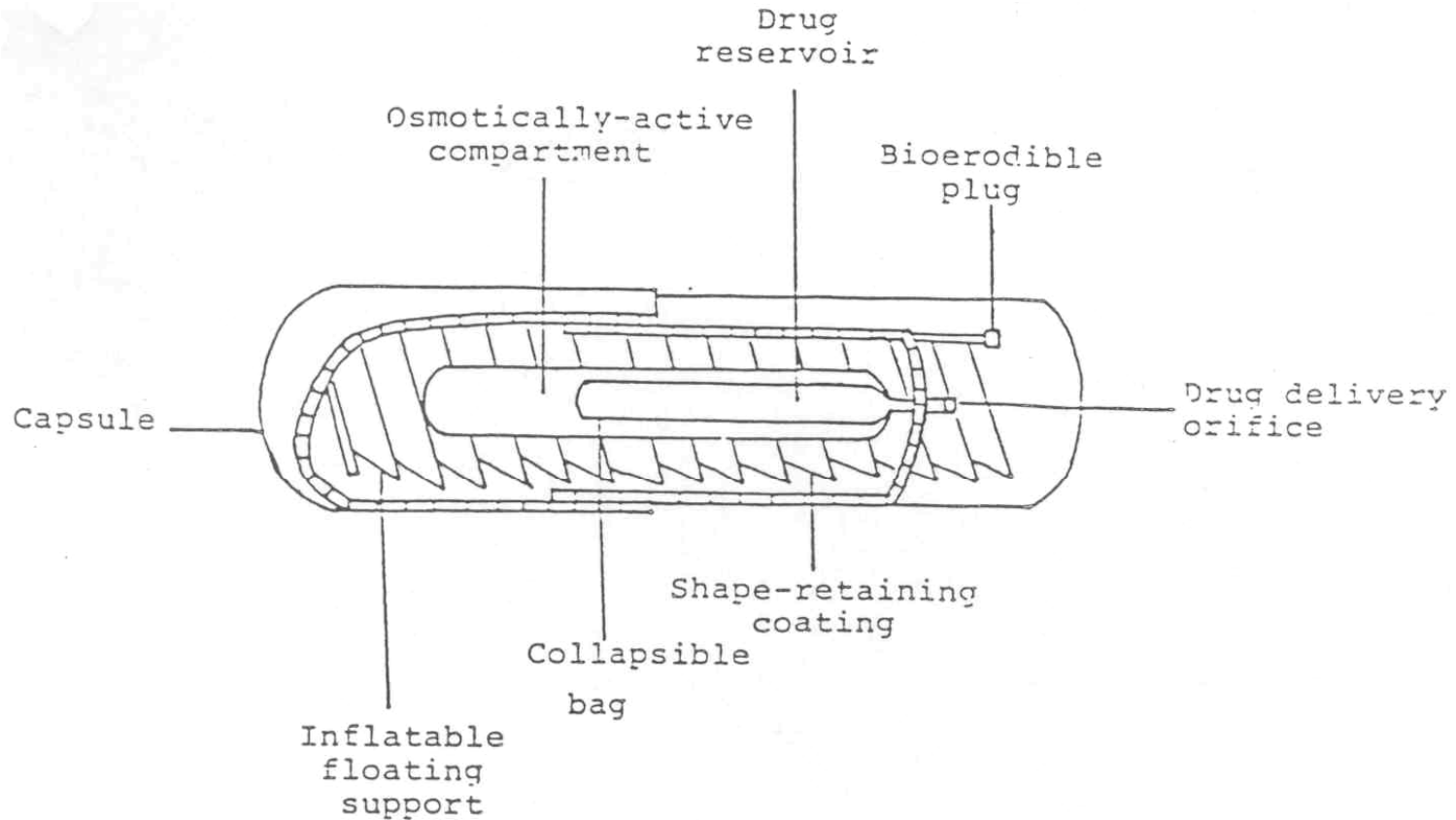


( BE PATENT No. 887,692 )

#### Ad 4) Sistem je sestavljen iz:

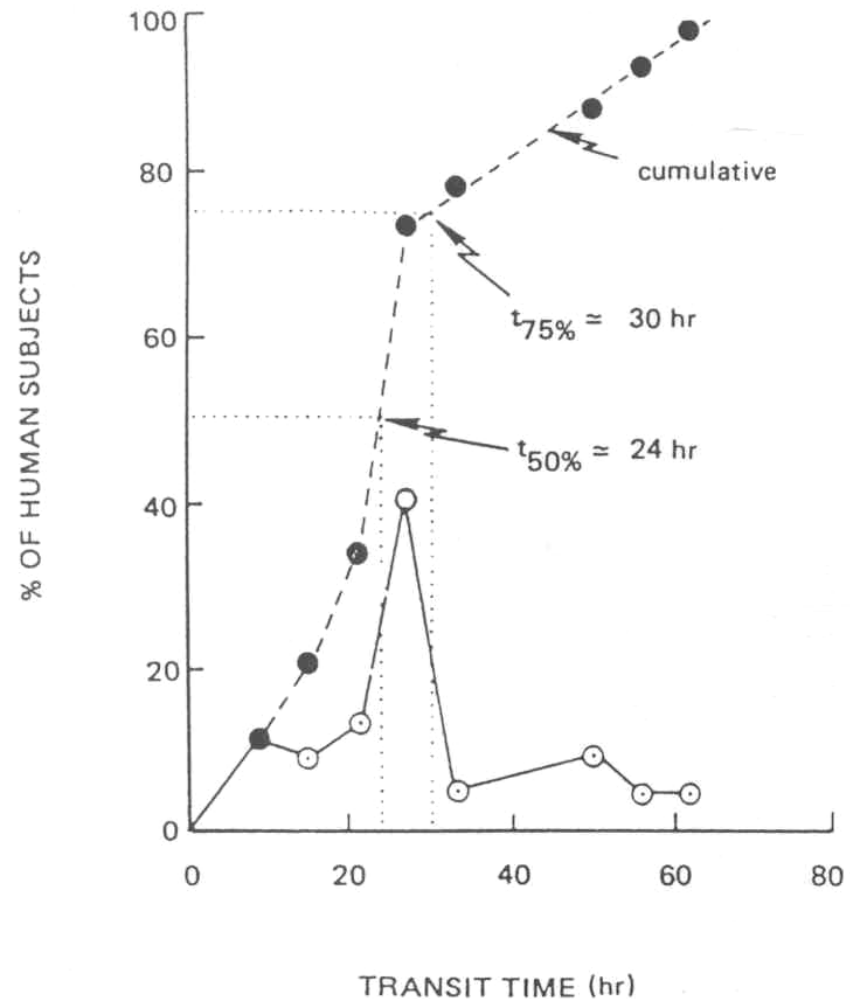
- osmotski sistem za sproščanje učinkovine
  - napihljiv prostor
- } v želatinasti kapsuli

Gre za kombinacijo dveh, že omenjenih (znanih) sistemov.



( US PATENT No. 3,786,813 )

**Figure 2: Cumulative excretion profile of an indigestible marker following oral administration in humans and the time course for transit of the marker in the alimentary canal. (Plotted from the data in Reference 25.)**



## **Ad 2) Plavajoči pripravki**

- 1. It must have sufficient structure to form a cohesive gel barrier.**
- 2. It must maintain an overall specific gravity lower than of gastric contents (1.004 – 1.010).**
- 3. It should dissolve slowly enough to serves a drug reservoir.**