

# Σχεδιασμός μορφών χορήγησης

1

Peter York

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Αρχές του σχεδιασμού δοσολογικών μορφών .....</b>	<b>7</b>
<b>Βιοφαρμακευτικοί παράγοντες του σχεδιασμού δοσολογικών μορφών .....</b>	<b>9</b>
Οδοί χορήγησης φαρμάκων .....	11
<b>Φαρμακευτικοί παράγοντες σχεδιασμού φαρμακομορφών.....</b>	<b>14</b>
Μέγεθος σωματιδίων και εμβαδόν επιφάνειας	15
Διαλυτότητα.....	15
Διάλυση.....	16
Συντελεστής κατανομής και $pK_a$ .....	17
Κρυσταλλικές ιδιότητες: πολυμορφισμός.....	17
Σταθερότητα.....	18
Οργανοληπτικές ιδιότητες.....	19
Άλλες ιδιότητες του φαρμάκου.....	20
<b>Θεραπευτικοί παράγοντες σχεδιασμού φαρμακομορφών.....</b>	<b>20</b>
<b>Περίληψη.....</b>	<b>21</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>21</b>

## Αρχές του σχεδιασμού δοσολογικών μορφών

Τα φάρμακα σπάνια χορηγούνται σε μορφή καθαρής ουσίας και σχεδόν πάντα χορηγούνται σε μορφή έτοιμων σχεδιασμένων σκευασμάτων. Αυτά ποικίλλουν από σχετικά απλά διαλύματα

μέχρι και σύνθετα συστήματα χορήγησης φαρμάκου, μέσω της χρήσης κατάλληλων πρόσθετων ή εκδόχων στη σύνθεση. Τα έκδοχα επιτελούν ποικίλες εξειδικευμένες φαρμακευτικές λειτουργίες. Στα περιεχόμενα πρόσθετα οφείλεται μεταξύ άλλων η διαλυτοποίηση, η απαιώρηση, η συμπύκνωση, η συντήρηση, η γαλακτωματοποίηση, η τροποποίηση της διάλυσης, η βελτίωση της ικανότητας συμπίεσης, έτσι ώστε η δραστική ουσία να σχηματίσει πληθώρα φαρμάκων και μορφών χορήγησης.

Ο κύριος στόχος του σχεδιασμού μορφών χορήγησης είναι να επιτευχθεί μια προβλέψιμη θεραπευτική απόκριση στο φάρμακο που περιλαμβάνεται στη φαρμακομορφή. Η διαδικασία παρασκευής της μορφής βεβαίως θα πρέπει να μπορεί να εφαρμοστεί σε παραγωγή μεγάλης κλίμακας, με επαναλήψιμη ποιότητα προϊόντος. Για τη διασφάλιση της ποιότητας του τελικού προϊόντος, απαιτούνται πολυάριθμα χαρακτηριστικά: χημική και φυσική σταθερότητα με κατάλληλα μέσα συντήρησης έναντι κάποιας μικροβιακής επιμόλυνσης, ομοιομορφία της δόσης του φαρμάκου, αποδοχή του κοινού (συμπεριλαμβανομένου του ιατρού και του ασθενούς), καθώς επίσης κατάλληλη συσκευασία και επισήμανση. Ιδανικά οι μορφές χορήγησης θα πρέπει να είναι ανεξάρτητες από ασθενή σε ασθενή, αν και πρακτικά αυτό θεωρείται δύσκολο να επιτευχθεί. Παρ' όλα αυτά, οι σύγχρονες εξελίξεις αρχίζουν και διευκολύνουν αυτήν την απαίτηση. Αυτή η απαίτηση

περιλαμβάνει συστήματα χορήγησης φαρμάκου βασισμένα σε συγκεκριμένες μεταβολικές δραστηριότητες μεμονωμένων ασθενών και εμφυτεύματα που ανταποκρίνονται σε εξωτερικά εφαρμοζόμενα ηχητικά ερεθίσματα ή μαγνητικά πεδία, ώστε να ξεκινήσουν τη διαδικασία χορήγησης.

Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στις διαφορές της βιοδιαθεσιμότητας των φαρμάκων, αλλά και την πορεία τους μέχρι την απέκκριση, ανάμεσα σε φαινομενικά παρόμοιες συνθέσεις και των πιθανών αιτιολογικών σχέσεων. Επομένως, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει κατευθυνθεί προς την εξάλειψη των μεταβολών των χαρακτηριστικών της βιοδιαθεσιμότητας, και συγκεκριμένα σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ισοδύναμη δόση φαρμακευτικής ουσίας και τους παράγοντες της σύνθεσης που μπορούν να επηρεάσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Για να βελτιστοποιήσουμε τη βιοδιαθεσιμότητα της φαρμακευτικής ουσίας είναι απαραίτητο να επιλεγεί προσεκτικά η καταλληλότερη χημική μορφή φαρμάκου. Για παράδειγμα, θα πρέπει να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις διαλυτότητας, του μεγέθους σωματιδίων και της φυσικής μορφής. Επίσης θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η επιλογή των κατάλληλων εκδόχων σε συνδυασμό με την επιλογή των καταλληλότερων οδών χορήγησης και δοσολογικών μορφών. Επιπλέον απαιτούνται κατάλληλες διαδικασίες παραγωγής, επισήμανσης και συσκευασίας.

Υπάρχουν πολυάριθμες μορφές χορήγησης στις οποίες η φαρμακευτική ουσία μπορεί να ενσωματωθεί για την κατάλληλη και αποτελεσματική θεραπεία μιας ασθένειας. Οι δοσολογικές μορφές μπορούν να σχεδιαστούν για τη χορήγηση μέσω εναλλακτικών οδών, ώστε να μεγιστοποιήσουμε το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Το σκεύασμα μπορεί να ληφθεί από του στόματος ή ως ενέσιμο, μέσω εφαρμογής στο δέρμα ή μέσω εισπνοής, και στον Πίνακα 1.1 αποτυπώνεται το εύρος των δοσολογικών μορφών, οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη χορήγηση φαρμάκων από διάφορες οδούς. Παρ' όλα αυτά είναι απαραίτητο να συσχετίσουμε τη φαρμακευτική ουσία με την κλινική ένδειξη που αντιμετωπίζεται, πριν μπορέσει να γίνει ο σωστός συνδυασμός φαρμάκου και δοσολογικής μορφής, δεδομένου ότι κάθε ασθένεια απαιτεί συχνά έναν συγκεκριμένο τύπο φαρμακοθεραπείας. Επιπλέον οι παράγοντες που καθορίζουν την επιλογή της θεραπευτικής οδού και οι απαιτήσεις αυτής της οδού, οι οποίες

**Πίνακας 1.1** Διαθέσιμες δοσολογικές μορφές για διαφορετικές οδούς χορήγησης

Οδός χορήγησης	Δοσολογική μορφή
Στόμα	Διαλύματα, σιρόπια, εναιωρήματα, γαλακτώματα, γέλες, κόνεις, κοκκία, κάψουλες, δισκία
Ορθό	Υπόθετα, αλοιφές, κρέμες, κόνεις, διαλύματα
Τοπικά	Αλοιφές, κρέμες, κονιάματα, λοσιόν, γέλες, διαλύματα, τοπικά αερολύματα, αφροί, επιδερμικά επιθέματα
Παρεντερικά	Ενέσεις (σε μορφή διαλύματος, εναιωρήματος, γαλακτώματος), εμφυτεύματα
Αναπνευστικό	Αερολύματα (μορφή διαλύματος, εναιωρήματος, γαλακτώματος και κόνεως), εισπνοές, σπρέι και αέρια
Μύτη	Διαλύματα, εισπνοές
Οφθαλμός	Διαλύματα, αλοιφές, κρέμες
Αφτί	Διαλύματα, εναιωρήματα, αλοιφές, κρέμες

επηρεάζουν την απορρόφηση του φαρμάκου, θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν κατά τον σχεδιασμό των δοσολογικών μορφών.

Πολλά φάρμακα μορφοποιούνται σε διάφορες δοσολογικές μορφές ποικίλων περιεχομένων δόσεων, καθεμία από τις οποίες έχει επιλεγμένα φαρμακευτικά χαρακτηριστικά, τα οποία είναι κατάλληλα για μια συγκεκριμένη εφαρμογή. Ένα τέτοιο φάρμακο είναι το γλυκοκορτικοστεροειδές πρεδνιζολόνη που χρησιμοποιείται για την καταστολή της φλεγμονής και αλλεργικών διαταραχών. Μέσω της χρήσης διαφορετικών χημικών μορφών και προσθέτων, κατά τη μορφοποίηση, είναι διαθέσιμη μια ποικιλία αντιφλεγμονωδών σκευασμάτων, συμπεριλαμβανομένων των δισκίων, των εντεροδιαλυτών δισκίων, ενέσιμων μορφών, οφθαλμικών σταγόνων και κλυσμάτων. Η εξαιρετικά χαμηλή υδατική διαλυτότητα της βάσης της πρεδνιζολόνης και του οξικού άλατος καθιστά αυτές τις δύο μορφές κατάλληλες για τα δισκία και τα παρατεταμένης απορρόφησης ενδομυϊκά ενέσιμα αιωρήματα. Ενώ, το διαλυτό άλας το φωσφορικού νατρίου επιτρέπει την παρασκευή διαλυτού δισκίου, οφθαλμικών και ωτικών

διαλυμάτων, κλυσμάτων και ενδοφλέβιων σκευασμάτων, η αναλγητική ουσία παρακεταμόλη είναι διαθέσιμη σε πληθώρα δοσολογικών μορφών και δόσεων, για να ανταποκριθεί στις ανάγκες του χρήστη, όπως δισκία, διασπειρόμενα δισκία, παιδιατρικά διαλυτά δισκία, παιδιατρικά πόσιμα διαλύματα, πόσιμα διαλύματα χωρίς ζάχαρη, πόσιμα εναιωρήματα, διπλής δόσεως πόσιμο εναιώρημα και υπόθετα.

Επιπροσθέτως, ενώ πολλά νέα φάρμακα βασισμένα σε χαμηλού μοριακού βάρους οργανικές ενώσεις συνεχίζουν να ανακαλύπτονται και να μετασχηματίζονται σε φαρμακευτικά προϊόντα, η ανάπτυξη των φαρμάκων από τη βιοτεχνολογία, όπως επίσης και η σημασία αυτών των θεραπευτικών παραγόντων, αυξάνεται. Τέτοιες δραστικές ουσίες είναι μακρομοριακές και σχετικά μεγάλου μοριακού βάρους και αυτό περιλαμβάνει ουσίες όπως πεπτιδία, πρωτεΐνες και συστατικά ιών. Αυτά τα συστατικά φαρμάκων παρουσιάζουν διαφορετικές και περίπλοκες δυσκολίες στη μορφοποίηση και διαδικασία παραγωγής φαρμάκου, λόγω των διαφορετικών βιολογικών, χημικών και δομικών ιδιοτήτων τους. Εντούτοις, οι θεμελιώδεις αρχές του σχεδιασμού της δοσολογικής μορφής παραμένουν εφαρμόσιμες.

Επί του παρόντος, αυτοί οι θεραπευτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση παρεντερικών και εισπνεόμενων δοσολογικών μορφών, ενώ παράλληλα ερευνώνται και άλλες οδοί χορήγησης. Η χορήγηση αυτών των βασισμένων στη βιοτεχνολογία φαρμάκων, μέσω αυτών των οδών επιβάλλει πρόσθετους περιορισμούς στην επιλογή των κατάλληλων εκδόχων.

Είναι, λοιπόν, προφανές ότι προτού σχεδιαστεί η δραστική ουσία σε μια δοσολογική μορφή, θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν πολλοί παράγοντες. Αυτοί μπορούν να ομαδοποιηθούν ευρέως σε τρεις κατηγορίες:

1. Βιοφαρμακευτικοί παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν αυτούς που έχουν επίπτωση στην απορρόφηση του φαρμάκου από τις διαφορετικές οδούς χορήγησης.
2. Φαρμακευτικοί παράγοντες, όπως οι χημικές και φυσικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας.
3. Θεραπευτικοί παράγοντες, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη θεώρηση των κλινικών ενδείξεων και παραγόντων σχετιζόμενων με τον ασθενή.

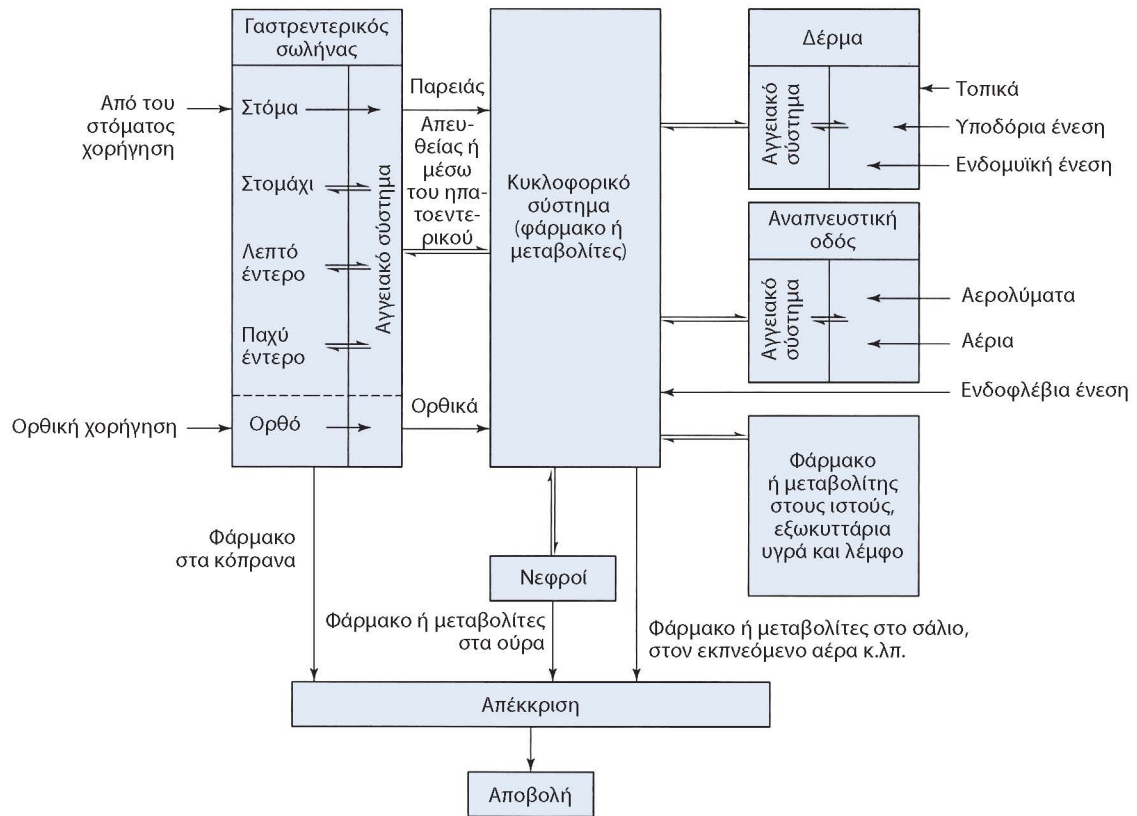
Υψηλής ποιότητας και αποτελεσματικότητας

φάρμακα θα μορφοποιούνται και θα παρασκευάζονται μόνο όταν όλοι αυτοί οι παράγοντες ληφθούν υπ' όψιν και συσχετιστούν μεταξύ τους. Αυτή είναι η βασική αρχή του σχεδιασμού δοσολογικών μορφών.

## Βιοφαρμακευτικοί παράγοντες του σχεδιασμού δοσολογικών μορφών

Η βιοφαρμακευτική μπορεί να θεωρηθεί ως η μελέτη της σχέσης μεταξύ των φυσικών, χημικών και βιολογικών επιστημών που εφαρμόζονται στα φάρμακα, στις δοσολογικές μορφές και στη δράση τους. Σαφώς, η κατανόηση των αρχών αυτού του θέματος είναι σημαντική για τον σχεδιασμό της δοσολογικής μορφής, ιδιαίτερα όσον αφορά την απορρόφηση του φαρμάκου, καθώς επίσης και την κατανομή του, τον μεταβολισμό και την απέκκριση. Γενικά, μια φαρμακευτική ουσία θα πρέπει να βρίσκεται σε διάλυση πριν απορροφηθεί μέσω των μεμβρανών και του επιθηλίου του δέρματος, του γαστρεντερικού συστήματος και των πνευμόνων, προκειμένου να ενσωματωθεί στα σωματικά υγρά. Τα φάρμακα απορροφώνται γενικά με δύο τρόπους: με παθητική διάχυση ή με τη μεσολάβηση φορέα. Στην παθητική διάχυση, η οποία θεωρείται ότι ελέγχει την απορρόφηση αρκετών φαρμάκων, η διαδικασία κινείται από τη διαφορά συγκέντρωσης που υπάρχει ανάμεσα στους κυτταρικούς φραγμούς, με τα φάρμακα να περνούν από τις περιοχές υψηλής συγκέντρωσης στις περιοχές χαμηλής συγκέντρωσης. Η λιποδιαλυτότητα και ο βαθμός ιονισμού του φαρμάκου στο σημείο απορρόφησης επηρεάζουν τον ρυθμό διάχυσης. Πρόσφατες μελέτες στον μηχανισμό μεταφοράς με τη μεσολάβηση φορέων παρέχουν πληροφορίες και γνώσεις, δίνοντας καθοδήγηση σε μερικές περιπτώσεις για τον σχεδιασμό νέων φαρμακευτικών μορίων. Κάποιες φορές απαιτούνται εξειδικευμένοι μηχανισμοί μεταφοράς, συμπεριλαμβανομένων της ενεργού και διευκολυνόμενης μεταφοράς. Μόλις απορροφηθεί, το φάρμακο μπορεί να ασκήσει τη θεραπευτική του δράση τοπικά ή σε απομακρυσμένο σημείο από το σημείο χορήγησης. Στην τελευταία περίπτωση, το φάρμακο μεταφέρεται μέσω των σωματικών υγρών (όπως δείχνει και η Εικόνα 1.1).

Όταν η δοσολογική μορφή έχει σχεδιαστεί για



**Εικόνα 1.1** • Πορείες που μπορεί να πάρει το φάρμακο ακολουθώντας τη χορήγηση της δοσολογικής μορφής από διαφορετικές οδούς.

την παροχή των φαρμάκων μέσω της στοματικής, αναπνευστικής, εντερικής, ενδομυϊκής ή υποδόριας οδού, το φάρμακο περνά απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος από τους απορροφητικούς ιστούς, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση αποτελεί την πλέον άμεση οδό. Όταν χορηγείται από του στόματος, η δράση του φαρμάκου καθυστερεί, καθώς αρχικά απαιτείται χρόνος για τη διάλυση στο γαστρεντερικό σύστημα, που προηγείται της απορρόφησης, αλλά και σε παράγοντες που σχετίζονται με την ηπατοεντερική κυκλοφορία. Η φυσική κατάσταση της από του στόματος χορηγούμενης δοσολογικής μορφής θα επηρεάσει με τη σειρά της τον βαθμό απορρόφησης και το θεραπευτικό αποτέλεσμα, με τα διαλύματα να ενεργούν ταχύτερα από τα εναιωρήματα, τα οποία με τη σειρά τους δρουν ταχύτερα από τις κάψουλες και τα δισκία. Οι διάφορες φαρμακομορφές μπορούν να καταταγούν σε σειρά χρόνου έναρξης της δράσης

και θεραπευτικού αποτελέσματος (βλέπε Πίνακα 1.2). Παρ' όλα αυτά, όλα τα φάρμακα ανεξάρτητα από την οδό χορήγησής τους παραμένουν ξένες ουσίες για το ανθρώπινο σώμα και η διαδικασία κατανομής, μεταβολισμού και αποβολής ξεκινούν αμέσως μετά τη χορήγησή τους, έως ότου απομακρυνθούν εξ ολοκλήρου από το σώμα μέσω των ούρων, των περιττωμάτων, του σάλιου, του δέρματος ή των πνευμόνων σε αμετάβλητη ή μεταβολισμένη μορφή.

## Οδοί χορήγησης φαρμάκων

Το μοτίβο απορρόφησης των φαρμάκων ποικίλλει σημαντικά ανάμεσα στις διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, όπως επίσης και ανάμεσα σε διαφορετικές οδούς χορήγησης. Η δοσολογική μορφή σχεδιάζεται για να παρέχει το φάρμακο σε μια κατάλληλη μορφή για την απορρόφηση του μέσω της επιλεγμένης οδού χορήγησης. Η συζήτηση

**Πίνακας 1.2 Διακυμάνσεις στον χρόνο εμφάνισης της δράσης διαφορετικών δοσολογικών μορφών**

Χρόνος για την εμφάνιση της δράσης	Δοσολογική μορφή
Δευτερόλεπτα	Ενδοφλέβιες ενέσεις
Λεπτά	Ενδομυϊκές και υποδόριες ενέσεις, στοματικά δισκία, αερολύματα, αέρια
Λεπτά-ώρα	Βραχυπρόθεσμες ενέσιμες αποθήκες, εναιωρήματα, κόνιες, κοκκία, κάψουλες, δισκία, τροποποιημένης απελευθέρωσης δισκία
Αρκετές ώρες	Εντεροεπικαλυμμένα σκευάσματα
Ημέρες μέχρι εβδομάδες	Ενέσιμες αποθήκες φαρμάκου, εμφυτεύματα
Μη καθορισμένος	Τοπικά σκευάσματα

που ακολουθεί εξετάζει σε γενικές γραμμές τις οδούς χορήγησης των φαρμάκων και παρότι αναφέρονται δοσολογικές μορφές, αυτό γίνεται μόνο ως εισαγωγή καθώς θα αναπτυχθούν αναλυτικά στη συνέχεια του βιβλίου.

### Χορήγηση φαρμάκου από το στόμα

Η από το στόματος οδός είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη οδός χορήγησης. Η συγκεκριμένη δοσολογική μορφή προορίζεται συνήθως για συστηματική δράση, η οποία προκύπτει από την απορρόφηση του φαρμάκου μέσω διάφορων επιθηλίων και βλεννογόνων του γαστρεντερικού σωλήνα. Μερικά φάρμακα, παρ' όλα αυτά, προορίζονται για διάλυση στο στόμα, με σκοπό τη γρήγορη απορρόφηση ή την τοπική δράση, λόγω της φτωχής απορρόφησης μέσω αυτής της οδού ή της χαμηλής υδατικής διαλυτότητας. Συγκριτικά με άλλες οδούς, η χορήγηση από το στόμα είναι η πιο απλή, η πιο πρακτική αλλά και η πιο ασφαλής από τις υπόλοιπες. Παρ' όλα αυτά, τα μειονεκτήματά της περιλαμβάνουν σχετικά αργή έναρξη της δράσης, την πιθανότητα απρόβλεπτης απορρόφησης και την καταστροφή της δραστικής ουσίας από τα ένζυμα και τις εκκρίσεις του γαστρεντερικού συστήματος. Για παράδειγμα, δοσολογικές μορφές που περιέχουν ινσουλίνη αδρανοποιούνται από τη δράση των υγρών του στομάχου.

Ενώ η απορρόφηση φαρμάκου μέσω του γαστρεντερικού συστήματος ακολουθεί τις γενικές αρχές που περιγράφονται στη συνέχεια του βιβλίου, θα πρέπει να δώσουμε έμφαση σε κάποιους παράγοντες. Αλλαγές στη διαλυτότητα του φαρμάκου μπορούν να προκύψουν από αντιδράσεις με άλλες ουσίες που βρίσκονται στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως παραδείγματος χάριν η μεταβολή της απορρόφησης των τετρακυκλινών μέσω του σχηματισμού δυσδιάλυτου συμπλόκου με ασβέστιο, το οποίο μπορεί να είναι διαθέσιμο από προϊόντα τροφής ή συνθετικά πρόσθετα. Ο χρόνος γαστρικής κένωσης είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την αποτελεσματική απορρόφηση των φαρμάκων από το έντερο. Η βραδεία γαστρική κένωση μπορεί να είναι καταστροφική για τα φάρμακα που αδρανοποιούνται από τα γαστρικά υγρά και μπορεί να καθυστερήσει την απορρόφηση των φαρμάκων που απορροφώνται αποτελεσματικά στο έντερο. Επιπλέον, καθώς το pH του περιβάλλοντος επηρεάζει τον ιονισμό και τη λιποδιαλυτότητα των φαρμάκων, η αλλαγή του pH που εμφανίζεται κατά μήκος του γαστρεντερικού συστήματος, από pH 1 στο στομάχι σε pH 7 ή 8 στο παχύ έντερο, είναι σημαντική τόσο για τον βαθμό απορρόφησης όσο και για την εντόπιση της απορρόφησης. Καθώς οι μεμβράνες είναι περισσότερο διαπερατές για μη ιονισμένες μορφές, και καθώς τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα ή βάσεις, μπορεί να αποδειχθεί ότι τα ασθενή οξέα, που είναι κατά κύριο λόγο μη ιονισμένα, απορροφώνται σε μεγάλο βαθμό στο στομάχι. Στο λεπτό έντερο (pH από 4 έως 6,5), με την εξαιρετικά μεγάλη επιφάνεια απορρόφησης, τόσο τα ασθενή οξέα όσο και οι ασθενείς βάσεις απορροφώνται σε ικανοποιητικό βαθμό.

Οι δημοφιλέστερες μορφές χορήγησης από το στόμα είναι τα δισκία, οι κάψουλες, τα εναιωρήματα, τα διαλύματα και τα γαλακτώματα. Τα δισκία παρασκευάζονται μέσω συμπίεσης και περιλαμβάνουν τη δραστική ουσία και έκδοχα τα οποία διαθέτουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως μέσα αποσάθρωσης τα οποία προάγουν την αποσάθρωση των δισκίων σε κόκκους και σκόνη στο γαστρεντερικό σύστημα, γεγονός το οποίο διευκολύνει ακολούθως τη διάλυση του φαρμάκου αλλά και, τελικά, την απορρόφηση του. Τα δισκία συχνά επικαλύπτονται, είτε για να παρέχουν προστατευτικό φραγμό σε περιβαλλοντικούς παράγοντες για λόγους σταθερότητας είτε για να καλύψουν τη δυσάρεστη γεύση του φαρμάκου, ή τέλος