

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ



ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВ

- ◎ **принципиально новые, более совершенные и производительные технологические процессы**, резко увеличивающие производительность труда и повышающие качество готовой продукции (малоэтапные, ресурсосберегающие и безотходные процессы, их максимальная механизация, автоматизация и компьютеризация);
- ◎ **максимально эффективные с лечебной точки зрения лекарственные препараты при содержании в них минимума лекарственных субстанций, не обладающих побочными действиями** (требования современной фармакотерапии).

ЗАДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

- 1. повышение растворимости труднорастворимых лекарственных веществ в воде и липидах за счет использования**
 - ⊙ соразтворителей (бензил-бензоат, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленоксиды и др.);
 - ⊙ гидротропных средств (гексаметиленetetрамин, мочеви́на, натрия бензоат, натрия салицилат, новокаин и др.);
 - ⊙ явления солубилизации (витаминов А, D, E, K, стероидных гормонов, барбитуратов, антибиотиков, сульфаниламидов, эфирных масел и т.д.);
 - ⊙ явления комплексообразования, например, иод хорошо растворяется в концентрированных растворах калия иодида, полиеновые антибиотики - в присутствии поливинилпирролидона;
 - ⊙ использование твердых дисперсных систем, представляющих собой лекарственное вещество, диспергированное путем сплавления или растворения (с последующей отгонкой растворителя) в твердом носителе-матрице. Так, растворимость цинаризина увеличивается в 120 раз, резерпина - 200 раз и т.д.

ЗАДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

2. увеличение стабильности гомогенных и гетерогенных лекарственных систем

- ⦿ химическими методами (добавление стабилизаторов, антиоксидантов, консервантов и т.д.)
- ⦿ физическими методами (использование неводных растворителей, ампулирование в токе инертного газа, параконденсационный способ, нанесение защитных оболочек на таблетки и драже, микрокапсулирование и др.).

ЗАДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

3. Продление времени действия (пролонгирование) лекарственных препаратов следующими методами

- **Физиологическим** - обеспечивает изменение скорости всасывания или выведения вещества из организма (например, путем охлаждения тканей в месте инъекции лекарства, использования кровососной банки или путем введения гипертонических или сосудосуживающих растворов, подавления выделительной функции почек);
- **Химическим** - посредством изменения химической структуры лекарственного вещества (путем комплексообразования, полимеризации, этерификации и пр.);
- **Технологическим** - за счет подбора носителя с определенными свойствами, изменения вязкости раствора, подбора вида лекарственной формы и т.п.

ЗАДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

4. создание лекарств направленного действия с заданными фармакологическими свойствами

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Поколения ЛФ:

1. Традиционные ЛФ (первого поколения) - таблетки, мази, суппозитории и т.д.

Недостатки:

- Повышенный расход ЛВ, вызванный тем, что ЛВ не достигает всех необходимых биологических мишеней или достигает, но в концентрации значительно меньшей по сравнению с необходимой терапевтической. Поэтому приходится использовать дозы, которые на 1-2 порядка превышают теоретически необходимые.
- Ненаправленное действие ЛВ, т. е. взаимодействие с нецелевыми биообъектами, часто приводит к побочным эффектам, обусловленным его метаболитами, и к нецелевому, иррациональному расходу ЛС.
- Невозможность поддержания оптимальной терапевтической концентрации ЛВ в течение необходимого времени и, как следствие, необходимость частого приёма лекарственного препарата.
- Недостаточная биосовместимость и нежелательные физиологические эффекты в области введения ЛС. Необходимость использования специальных методик введения лекарственного препарата.

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Поколения ЛФ:

2. Пролонгированные ЛФ (второго поколения) -

- медленно растворяющиеся таблетки,
- инъекционные растворы с комплексообразователем,
- масляные растворы,
- таблетки типа «ретард», «репетабс» (многослойные таблетки), «спейстабс» (таблетки с ЛВ включенным в жировую матрицу, которая не распадается, а медленно диспергируется с поверхности), «лонтабс» (таблетированная ЛФ - смесь ЛВ с высокомолекулярными восками) и др.
- Они медленно высвобождают действующие вещества и, следовательно, оказывают терапевтический эффект более длительно (создают депо препарата в организме)

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

3. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением действующих веществ (третьего поколения).

Характеристика:

- ⦿ Непрерывная длительная подача ЛВ (от нескольких недель, до нескольких месяцев);
- ⦿ Возможность выбора скорости высвобождения ЛВ;
- ⦿ Возможность подачи в организм минимальных количеств ЛВ, что уменьшает их расход;
- ⦿ ЛВ изолированы от внутренней среды организма, что значительно снижает их побочное действие.

ЛФ 3 поколения делят на две группы:

- ⦿ **С-1 - системы-резервуары с программным высвобождением ЛВ (терапевтические лекарственные системы).**

По механизму действия С-1 делят на системы общего действия (для перорального, трансдермального и парентерального путей введения) и на системы местного действия (для введения в глаза, матку, ректальный и внутриполостной путь введения);

- ⦿ **С-2 - системы для направленной доставки ЛВ к заданному органу (ткани)-мишени.**

С-2 это липосомы, наночастицы, нанокапсулы.

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

- ◎ **Терапевтическая лекарственная система (ТЛС)** – это устройство, содержащее лекарственное вещество или вещества, элемент, контролирующий высвобождение лекарственного вещества, платформу, на которой размещена система, и терапевтическую программу.
- ◎ пассивные терапевтические системы
- ◎ активные терапевтических систем, действие которых запрограммировано извне или самопрограммируется. Это сложные электронные устройства, воспринимающие сигнал о состоянии организма и его потребности в данном ЛВ (инсулин).

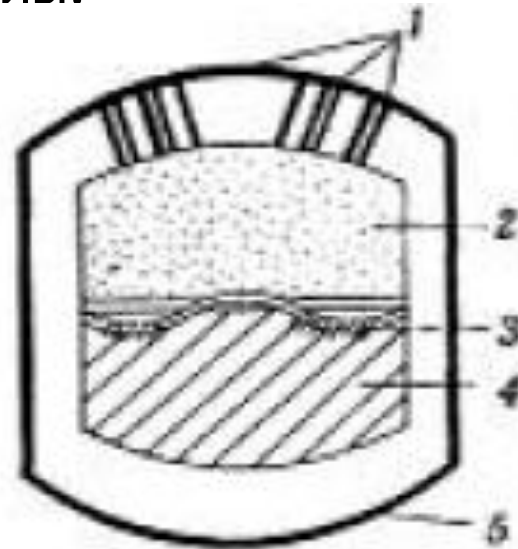


СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

- Пероральные ТЛС - таблетки, покрытые оболочкой с отверстиями - элементарные осмотические насосы.
- Например, матричный тип таблетки «ОРОС» (oral osmotic - OROS). Раствор ЛВ помещен в капсулу, из которой равномерно выделяется за счет осмотического поступления жидкости внутрь капсулы.

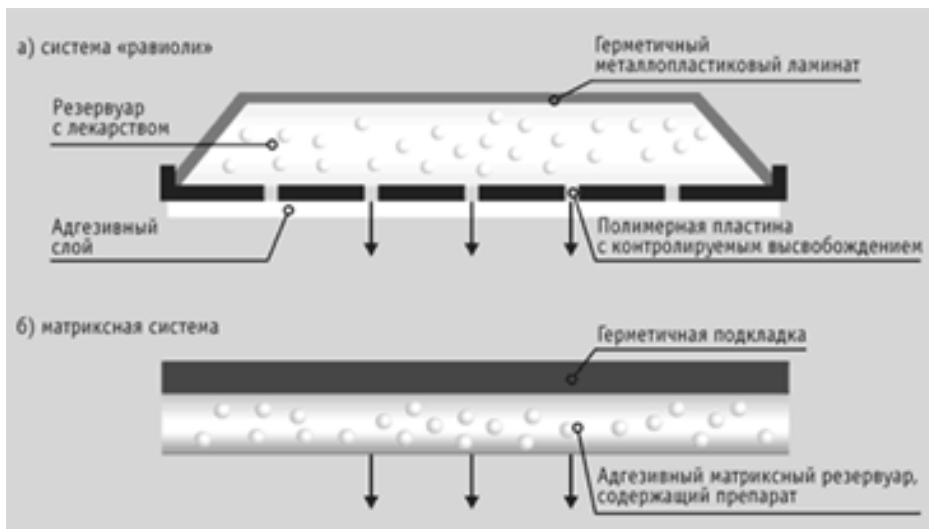
Пушпульный ОРОС:

- 1 - дозирующее устройство;
- 2 - камера с ЛВ (труднорастворимое в воде)
- 3 - эластичная перегородка;
- 4 - камера с осмотическим агентом (NaCl);
- 5 - оболочка, проницаемая для воды.



СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ПРОИЗВОДСТВА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

- **Трансдермальные ТЛС состоят из**
 - основной мембраны, предотвращающей высвобождение лекарства во внешнюю среду и попадание влаги извне;
 - лекарственного резервуара для растворения, хранения и высвобождения препарата;
 - мембраны, обеспечивающей оптимальную скорость высвобождения лекарства;
 - клея, склеивающего при надавливании и используемого для создания адекватного контакта системы с кожей;
 - защитной пленки для хранения системы.

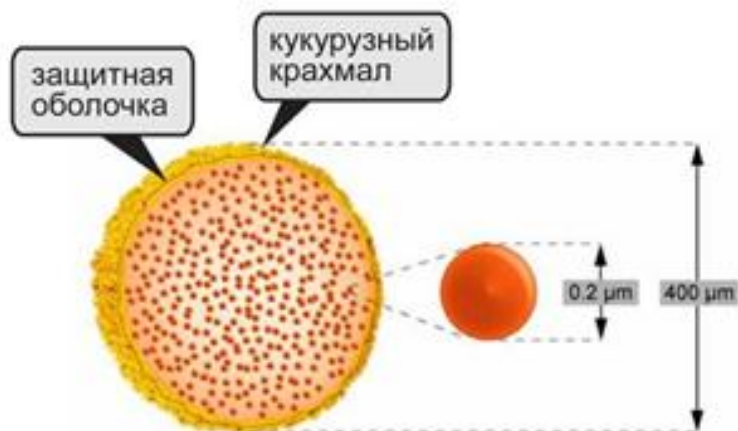


СИСТЕМЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛВ К ЗАДАННОМУ ОРГАНУ (ТКАНИ)-МИШЕНИ

- заключение лекарственных и вспомогательных веществ в оболочку или гранулу для защиты от преждевременного всасывания;
- инкапсулирование белков, вакцин и других средств в липосомы, где они располагаются между двумя фосфолипидными слоями системы;
- связывание субстанции с моноклональными антителами, получаемыми методами генной инженерии;
- использование интраназальной системы доставки, когда белки вводят в кровяное русло через слизистую оболочку носа (например, инсулин);
- введение в организм предшественников лекарственных веществ, способных превращаться в биологически активные субстанции под действием ферментов;
- использование биodeградируемых систем доставки, состоящих из комплекса лекарственных и полимерных вспомогательных веществ, способных к биodeградации с заданной скоростью;
- включение лекарственных веществ в природные и синтетические эритроциты; в этом случае лекарственные препараты достаточно долго находятся в кровотоке и эффективно доставляются к мишени.

Заболевания	Основные требования к ЛФ	Технологические решения
Злокачественные опухоли	Необходимость увеличения эффективности ЛС и снижения его токсичности. Необходимость тканеспецифичности и улучшения степени проникновения в опухолевые клетки.	Наночастицы с размерами от 50 до 200 нм, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы.
Инфекционные заболевания	Необходимость увеличения эффективности и тканеспецифичности. Снижение токсичности. Улучшение степени проникновения в клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.) и всасывания через слизистые оболочки ЖКТ. Защита от биodeградации (антигенные пептиды).	Наночастицы различных размеров, липосомы, мицеллы, ПЭГ-содержащие липосомы, а также антиген-содержащие ЛФ.
Метаболические заболевания	Защита от биodeградации (пептиды и белки). Улучшение всасывания через слизистые оболочки ЖКТ. Контролируемое и непрерывное выделение. Системы с обратным ответом.	Наночастицы и липосомы.
Аутоиммунные болезни	Контролируемая доставка к мишеням иммунной системы и/или к клеткам очага воспаления. Контролируемое и непрерывное выделение.	ПЭГ-содержащие липосомы и наночастицы.
Болевые синдромы	Контролируемое и непрерывное выделение. Улучшение биодоступности для ЦНС.	Липосомы, ЦНС специфичные липосомы и наночастицы, твердые липидные наночастицы.
Генетические заболевания	Защита от биodeградации, упаковка ДНК, улучшение клеточного захвата. Специфичность к цитоплазматическим/ядерным внутриклеточным областям.	Катионные наносферы, полимеры, липиды, наногели и нанокапсулы.

ГРУППЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ



Каждая капсула содержит микросферы с дозированным высвобождением активного вещества



- **носители лекарственных веществ первого поколения (микрокапсулы, микросферы)** предназначены для внутрисосудистого введения вблизи определенного органа или ткани

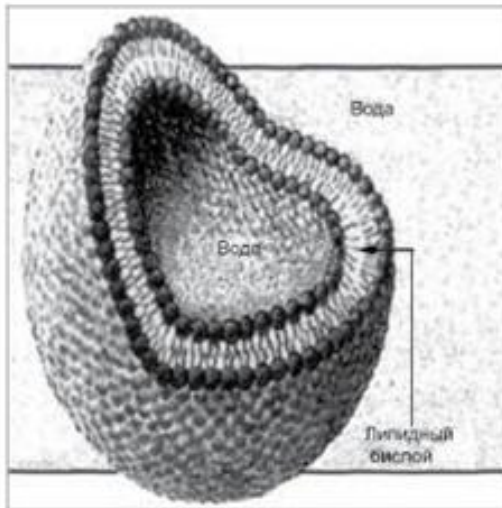
ГРУППЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

- ⦿ **носители лекарственных веществ второго поколения размером менее 1 мкм (коллоидные носители)**

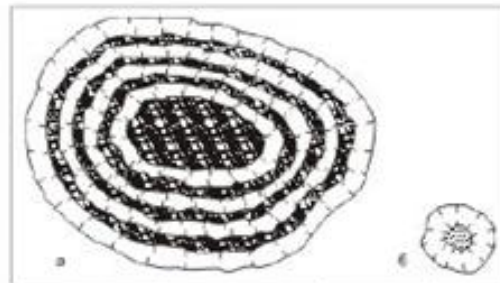
Виды наноносителей:

- ⦿ **наночастицы**, представляющие монокристаллические, обычно сферические образования, содержащие ЛВ по всей массе наночастицы или только на ее поверхности. Выделение ЛВ из наночастицы происходит постепенно с контролируемой скоростью: а) только с поверхности; б) со всей массы наночастицы в результате ее распада или набухания.
- ⦿ Пример, **нанокристаллы**, состоящие только из ЛВ, подвергнутого измельчению до соответствующих размеров, что позволяет им растворяться со скоростью, превышающей скорость растворения частиц более крупных размеров.
- ⦿ **нанокапсулы** представляют собой полые сферические контейнеры (с толщиной стенки ~10-30 нм), содержащие жидкую среду, в которой растворено ЛВ. Высвобождение ЛВ из нанокапсулы происходит за счет диффузии ЛВ через стенку или разрыва капсулы. Скорость высвобождения регулируется дизайном нанокапсул и способом их получения.

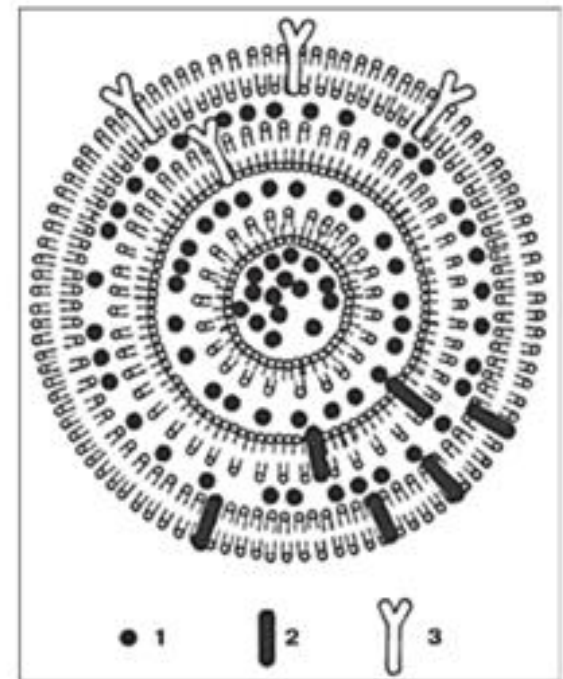
⊙ **Липосомы** (от греч. lipos - жир и soma - тело) - это искусственно получаемые, замкнутые сферические частицы, образованные биомолекулярными липидными слоями, чаще всего фосфолипидами, в пространстве между которыми содержится сфера формирования.



Строение липосомы



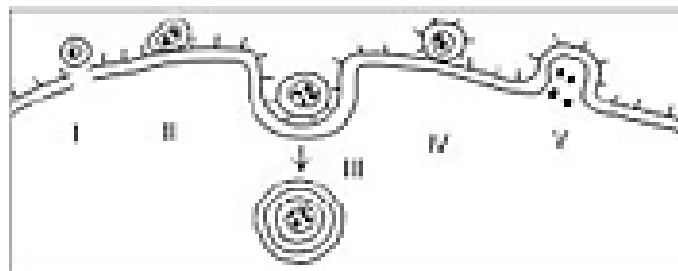
Виды липосом: а) многослойные; б) однослойные; заштрихованные зоны - место нахождения воды, светлые - бимолекулярный липидный слой, «хвосты» составляющих его молекул обращены внутрь слоя



Модель многослойной липосомы с инкапсулированными водо- и жирорастворимыми препаратами (по Грегориадису): 1 - молекулы, растворимые в водном слое; 2 - молекулы, растворимые в липидном слое; 3 - молекулы, растворимые в водном слое с гидрофобными радикалами, проникающими в липидный слой

ПРЕИМУЩЕСТВА ЛИПОСОМ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ЛФ

- 1. Уникальная способность доставки лекарственных препаратов внутрь клеток.



Способы проникновения содержимого липосом в клетку: I – увеличение проницаемости мембран с образованием дополнительных каналов (облегченная диффузия); II – прикрепление к мембране (адсорбция); III – поглощение липосомы клеткой (эндоцитоз) и попадание лекарственного вещества, принесенного липосомой, непосредственно в клетку; IV – обмен липидами между клеточной мембраной и липосомой; V – слияние мембран клетки и липосомы

- благодаря липосомам появился новый способ направленного воздействия на клетку, который называется мембранной инженерией

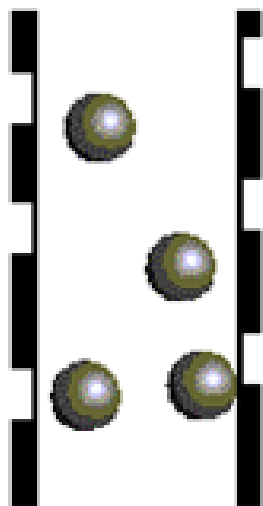
ПРЕИМУЩЕСТВА ЛИПОСОМ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ЛФ

- 2. Биосовместимость: сродство с мембранами клеток по химическому составу.
- 3. Отсутствие аллергических реакций
- 4. Защита лекарственного препарата от деградации в организме.
- 5. Изменение фармакокинетики препаратов и повышение их терапевтической эффективности.

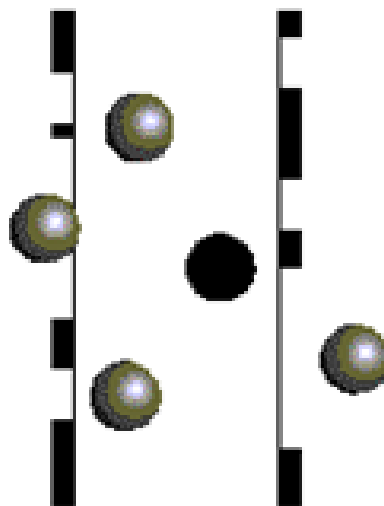
ПРЕИМУЩЕСТВА ЛИПОСОМ ПО СРАВНЕНИЮ С ДРУГИМИ ЛФ

- 6. Снижение общетоксического действия на организм: защита клеток от токсического действия лекарств, заключенных в липосомы.
- 7. Эффект пассивного нацеливания

Капилляры в нормальных тканях



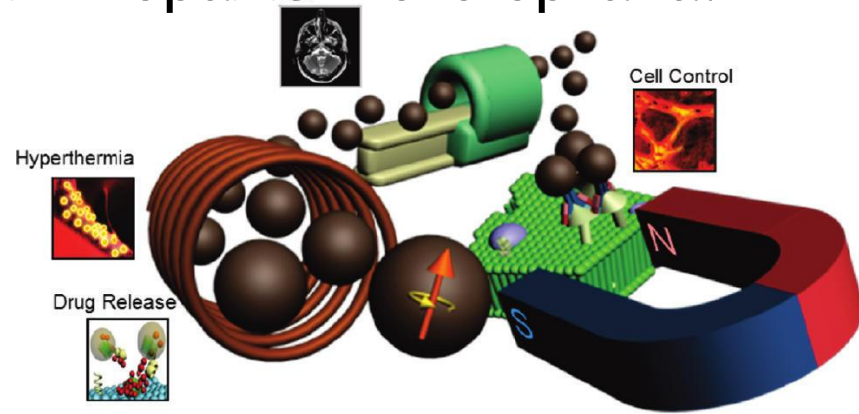
Капилляры в солидных опухолях, в очагах воспаления



ГРУППЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

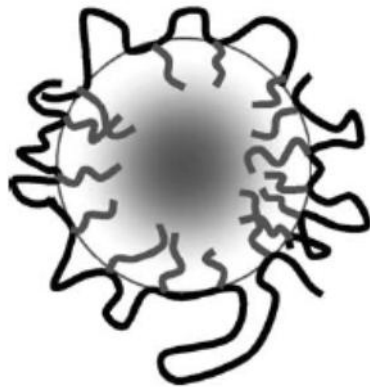
- ⦿ носители лекарственных веществ третьего поколения (**антитела, гликопротеиды**).
- ⦿ **Антитела** - белки глобулярной фракции сыворотки крови человека и теплокровных животных, образуются в ответ на введение в организм различных антигенов. Антитела используют в комплексе с противоопухолевыми и противовирусными средствами, они позволяют «узнать» антигены на поверхности злокачественных клеток или клеток, поврежденных вирусом.
- ⦿ **Гликопротеиды** - белковые комплексы с углеводпептидной связью. Углеводная часть связана с функцией векторов протеидов. Рецепторы, взаимодействующие с гликопротеидами, локализируются в гипоцитах, лейкоцитах, щитовидной железе, фибробластах, макрофагах, а также ретикулоцитах

- Для транспорта и локальной доставки лекарственных веществ к органу-мишени могут быть использованы **магнитоуправляемые системы**.
- Метод магнитоуправляемого транспорта основан на способности коллоидных частиц магнитного материала перемещаться и концентрироваться в необходимом участке организма под действием магнитного поля.
- Это позволяет избирательно концентрировать магнитные частицы с нанесением на их поверхность лекарственных веществ непосредственно в тканях пораженного органа.

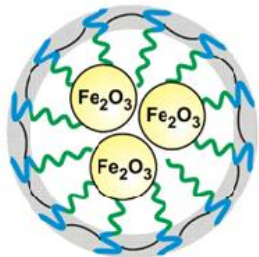


THE PATHS OF THE NANOPARTICLES SURFACE FUNCTIONALIZATION

1. Functional coating

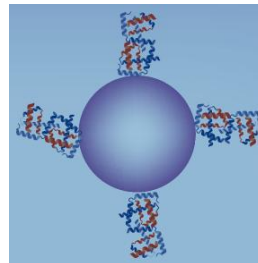


Polymer & surfactant coating



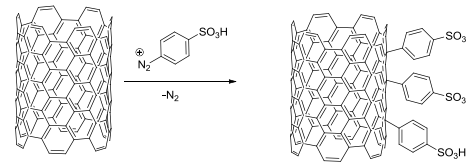
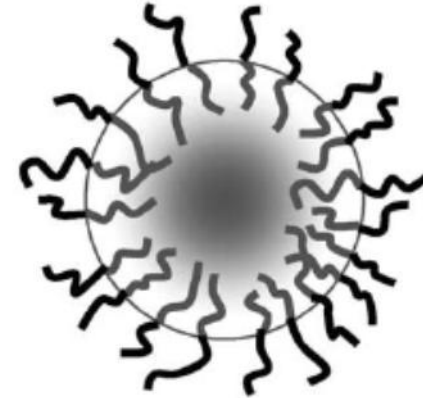
Taton T.A. et al. *Nano Lett.*, 2005, 5, 1987

Peptides & biomolecules coating

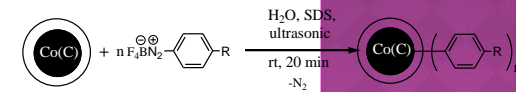


Yun Xing et al. *Nanomedicine*. 2009, 4, 207

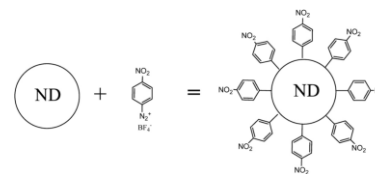
2. Covalent modification



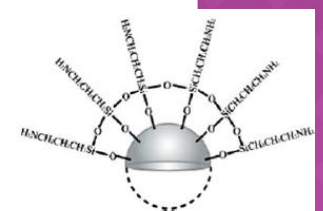
Zhang X. et al. *J. Power Sources*, 2008, 175, 26



Grass R.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4909



M.M. Chehimi et al. *Diamond & Relat. Mater.*, 2008, 17, 1881



Endo, T. et al. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 2005, 6, 491

SPONTANEOUS MODIFICATION OF CARBON SURFACES OF MAGNETIC NANOPARTICLES AND GC-ELECTRODES USING ARYLDIAZONIUM TOSYLATES



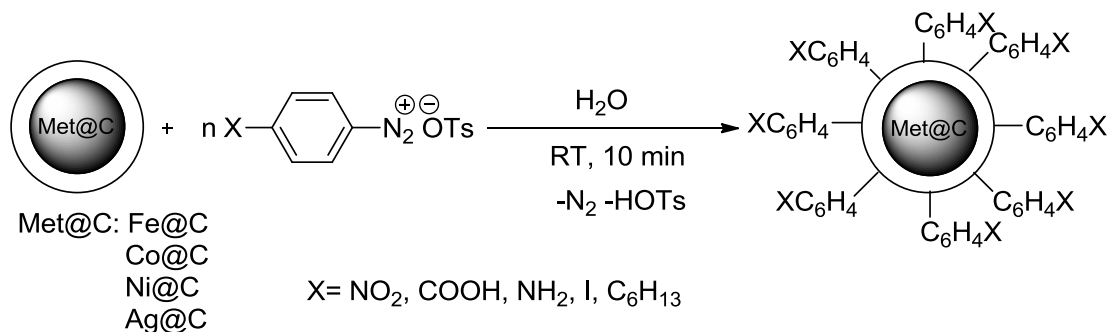
SEM image of nanoparticle coated by carbon

Distribution of size: 6-10 nm

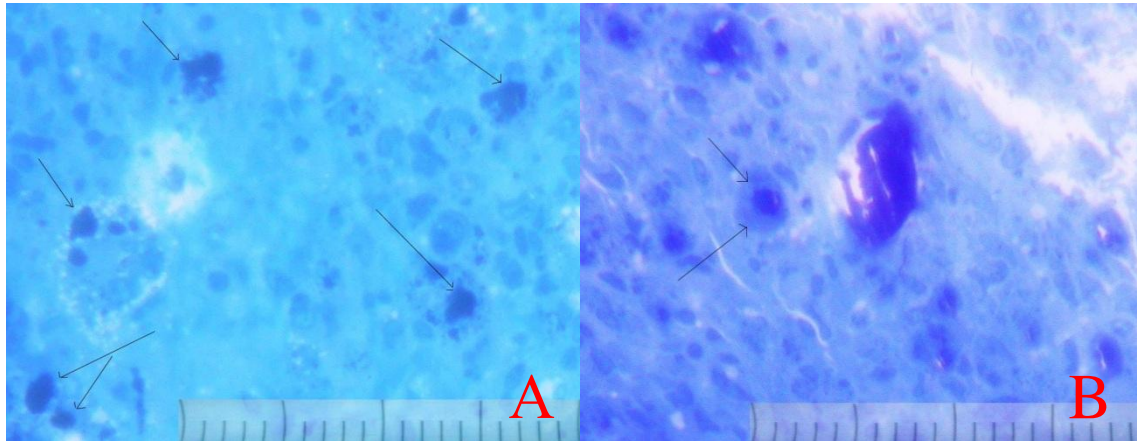
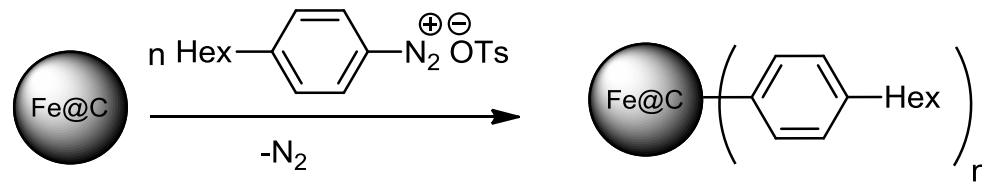
Thickness of carbon layer about 1-5 nm

Specific surface area about 150-200 m²/g

A.E. Ermakov et al. *Rus. J. Phys. Chem.*, **2009**, 83, 1338

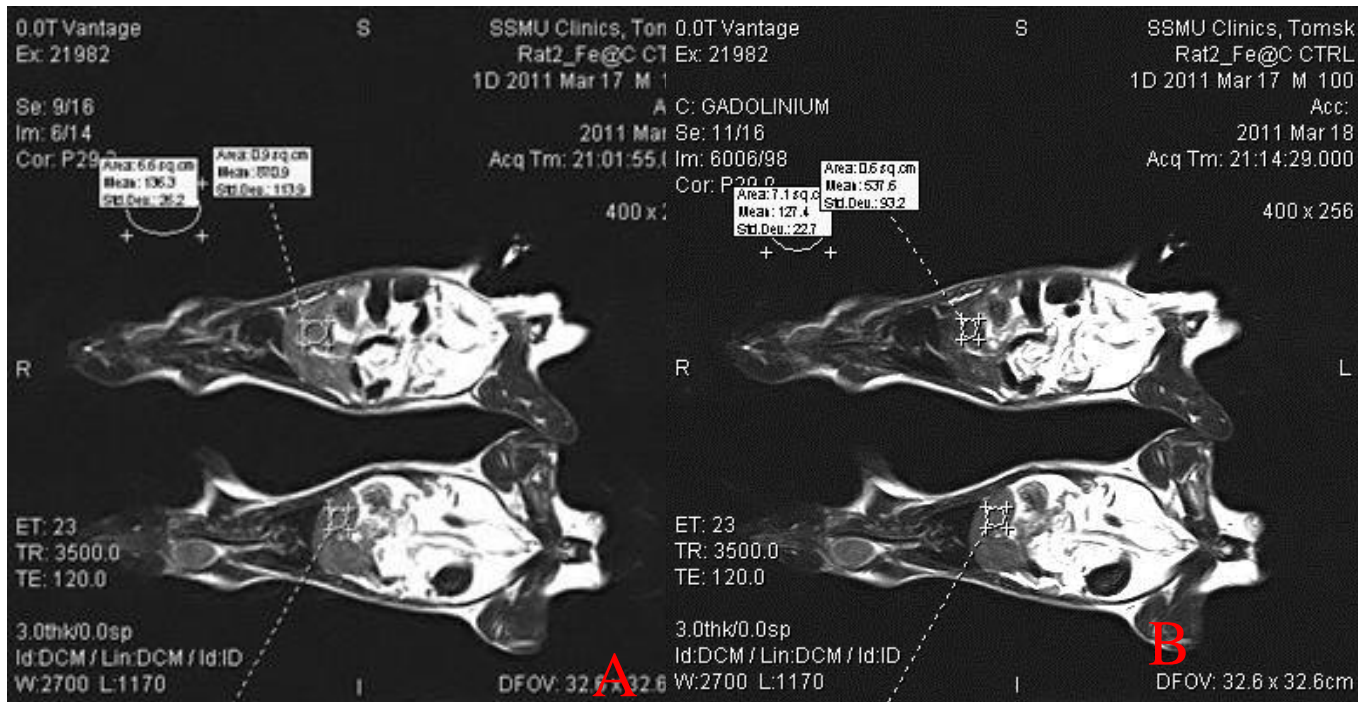


APPLICATION OF DIAZONIUM MODIFIED CARBON MATERIALS



Microscopic image of atherosclerotic plaque structure after interaction with non-modified nanoparticles Fe@C (A) and modified nanoparticles Fe@C-C₆H₅Hex (B). On the (B) image infiltration process of tissue around nanoparticles agglomerates are shown.

APPLICATION OF DIAZONIUM MODIFIED CARBON MATERIALS



T2-weighted MRI-images of mouse body without contrast agent (A) and after injection of nanoparticles solution (B). Upper mouse - injection of non-modified Fe@C, bottom mouse - injection of modified nanoparticles Fe@C.

