

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

И.А. Хлусов, В.С. Чучалин, Т.Г. Хоружая

**ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ
И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
СИСТЕМ ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебное пособие

Издательство
Томского политехнического университета
2008

УДК 615.4(075.8)

ББК 52.81я73

X604

Хлусов И.А.

X604

Принципы создания и функционирования систем доставки лекарственных средств: учебное пособие / И.А. Хлусов, В.С. Чучалин, Т.Г. Хоружая. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2008. – 81 с.

ISBN 5-98298-284-9

В учебном пособии рассмотрены методы создания систем для адресной доставки лекарственных препаратов и биологических молекул, пролонгирования их эффекта. На конкретных примерах представлена технология получения и работы пролонгированных лекарственных форм с использованием различных носителей, созданных на основе современных материалов для биологии и медицины.

Пособие разработано в рамках реализации Инновационной образовательной программы ТПУ по направлению «Материаловедение, наноматериалы и нанотехнологии» и предназначено для магистрантов кафедры теоретической и экспериментальной физики факультета естественных наук и математики, обучающихся по специальности «Новые материалы и технологии в медицине, медицинской технике и стоматологии».

УДК 615.4(075.8)

ББК 52.81я73

Рекомендовано к печати Редакционно-издательским советом
Томского политехнического университета

Рецензент

Доктор физико-математических наук
зав. лабораторией физики наноструктурных биоконпозитов
ИФПМ СО РАН

Ю.П. Шаркеев

ISBN 5-98298-284-9

© Томский политехнический университет, 2008

© Хлусов И.А., Чучалин В.С., Хоружая Т.Г., 2008

© Оформление. Издательство Томского
политехнического университета, 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Тема 1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	5
Тема 2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФИЗИЧЕСКИЙ МЕТОДЫ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ.....	14
Тема 3. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ.....	18
3.1. Лекарственные формы с регулируемым (контролируемым) действием.....	18
3.1.1. Таблетки, гранулы, микрокапсулы, капсулы.....	17
3.1.2. Инъекционные растворы и глазные капли.....	29
3.1.3. Транспортные терапевтические системы, имплантируемые в ткани и полости тела.....	31
3.1.4. Магнитоуправляемые транспортные системы.....	41
3.1.5. Трансдермальные терапевтические системы.....	42
3.2. Лекарственные формы с направленной доставкой лекарственных веществ.....	55
3.2.1. Микрокапсулы, микросферы, липосомы, наночастицы, фармакосомы, магнитоуправляемые лекарственные формы.....	55
3.2.2. Лиганды, гликопротеиды, антитела.....	66
Тема 4. ХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ.....	71
4.1. Ковалентное связывание фермента с полимерным носителем.....	71
4.2. Создание пролекарств.....	72
4.3. Твёрдые дисперсные системы.....	73
ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ.....	75
СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	80

ВВЕДЕНИЕ

Современное лечение заболеваний предполагает применение широкого арсенала традиционных лекарственных средств в виде капсул, таблеток, пластырей, инъекций и других лекарственных форм.

При введении этих лекарственных препаратов не удается избежать колебаний концентрации действующего вещества в биологических жидкостях, при этом возможна передозировка или, напротив, недостаточная эффективность лекарства, много расходуется лекарственного вещества при получении лекарственной формы, что приводит к удорожанию выпускаемой продукции.

Всё это заставляет зарубежные и отечественные фирмы вкладывать огромные капиталовложения в поиск и разработку новых систем доставки лекарственных препаратов.

Макро-, микро- и наносистемы, созданные из современных биосовместимых материалов и соединённые с лекарственной формой, применяются для лечения тяжёлых заболеваний, включая диабет, туберкулёз, астму, опухоли различной этиологии и др. Целью появления таких систем доставки лекарств является улучшение фармакокинетики и фармакодинамики лекарств, предотвращение токсичности, иммуногенности систем для лучшей терапевтической эффективности. Разработка систем доставки препаратов обусловлена необходимостью эффективного нацеливания препарата на место заболевания, повышения переносимости его пациентом и снижения стоимости медицинской помощи.

Новые классы препаратов также не могут эффективно доставляться традиционными методами. Поэтому сейчас обращено большое внимание на развитие нанотехнологии. Предполагается, что к 2015 г. почти половина лекарств будет создана с использованием ее принципов.

Пролонгирование действия и специфическая активность лекарственного средства зависит от вида лекарственной формы, технологии и рационального пути введения лекарственного препарата. Для длительного поддержания постоянной концентрации лекарственного вещества, его равномерного поступления в кровь и ткани используют химические, физические, физиологические и технологические способы пролонгирования. Перспективы развития науки в области систем доставки лекарств, согласно Boisseau et al. (2005), представлены в табл. 1.

ТЕМА 1. СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Системы доставки лекарственных средств (СДЛС) представляют пролонгированные лекарственные формы, в которых лекарственное вещество (ЛВ) растворено или диспергировано в массе полимера или защищено полимерной оболочкой. Под лекарственной формой пролонгированного действия (синоним – дюрантного) подразумевают лекарственную форму, обладающую более продолжительным терапевтическим действием, чем другие лекарственные формы, содержащие те же ЛВ.

СДЛС создают для ЛВ, требующих регулярного длительного применения, быстро разрушающихся в организме и имеющих узкий химиотерапевтический индекс.

СДЛС разработаны с целью пролонгирования действия ЛВ от нескольких часов, суток до нескольких лет, обеспечения постоянной концентрации ЛВ и создания максимального терапевтического эффекта, дешёвого и безопасного лечения больных и снижения побочного действия ЛВ за счёт уменьшения его дозы, экономии уникальных лекарственных препаратов.

СДЛС классифицируют (рис. 8):

- 1) по размеру;
- 2) по биологическому действию;
- 3) по конструкции;
- 4) по кинетике выделения ЛВ;
- 5) по способу введения;
- 6) по месту применения;
- 7) по доставке ЛВ.

Расшифровка классификации:

- 1) СДЛС по размеру: макромолекулярные (табл. 6) и микроскопические;
- 2) СДЛС по биологическому действию: гипотензивные, антиангинальные, контрацептивные, противоопухолевые и т. д.;
- 3) СДЛС по конструкции: матричные и резервуарные (мембранные).

Таблица 1

Материалы, используемые для разработки новых систем доставки лекарственных веществ

Год	Временная линейка целевой доставки лекарств
2005	Биомиметические полимеры
	Углеродные нанотрубки
	Полимерные нанокапсулы для доставки лекарств
	Система доставки лекарств по команде
	Саморегулирующиеся системы доставки, взаимодействующие с телом
2010	Вирусы и бактерии, созданные при помощи биоинженерии
	Терапевтические магнитные и парамагнитные наночастицы
	Терапевтические дендримеры
	Системы доставки терапевтических пептидов и протеинов (биофармацевтика)
2015	Наночастицы для имплантируемых приборов и инжиниринга тканей
	Клеточные и генные целевые системы
	Комбинированные системы лечения и получения медицинского изображения
	Мультиёмкие микрочипы для доставки лекарств

Самыми простыми и дешёвыми являются *матричные СДЛС*. ЛВ диспергировано во всём объёме полимера (монолитные системы). Срок действия систем – от недель до года и более.

На рис. 1 показано высвобождение ЛВ из «матричной» СДЛС, в которой ЛВ и носитель гомогенно перемешаны. Для диффузии ЛВ из матрицы (полимера) требуется длительное время. Скорость выделения ЛВ, место и время зависят от свойств полимера. Чаще всего ЛВ высвобождается за счёт диффузии и деструкции. В качестве материала-носителя используют неразрушаемые (силиконовый каучук, триацетатцеллюлоза, этиленвинилацетат) и биodeградируемые полимеры. Биodeградируемые полимеры могут быть биodeструктурируемыми (альбумины, декстран, полилактоза, фибриноген) и биоэродлируемыми (поликарбоновая кислота). Под биodeструкцией понимают быстрое проникновение внешней среды в полимер с последующим разрушением по всему объёму. У биоэродлируемого полимера наблюдается разрушение полимера с поверхности и последующее растворение олигомерных продуктов.

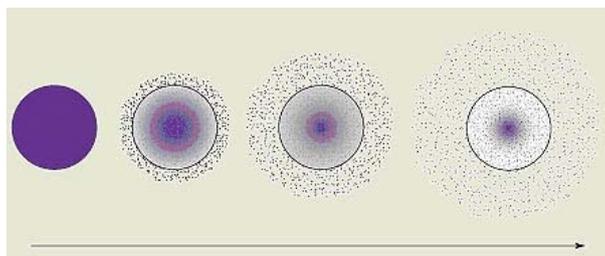


Рис. 1. Схема высвобождения лекарства из «матричной» СДЛС

Резервуарные (мембранные) СДЛС. ЛВ высвобождается через плёнку или полимерную мембрану благодаря диффузии (рис. 2). Резервуар содержит твёрдое ЛВ, разбавленный или концентрированный раствор ЛВ. Плёнка имеет постоянные свойства (инертность; толщина; состав; пористость), что позволяет стабилизировать во времени выделение ЛВ в окружающую среду.

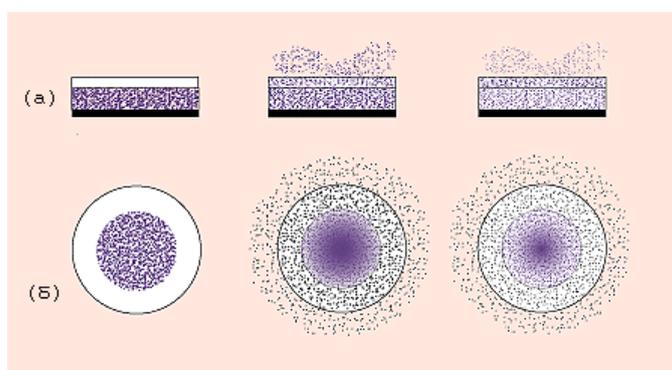


Рис. 2. Схема высвобождения лекарств из резервуарных СДЛС:

- (а) – трансдермальная система;
- (б) – имплантируемые системы

Мембрана изготавливается из биоразрушаемых (биodeградируемых) или полупроницаемых полимеров. Последний вид полимеров используют для создания осмотических миниатюрных насосов и инфузионных насосов.

4) СДЛС по кинетике выделения ЛВ могут быть диффузионно-контролируемые, активируемые растворителем, химически-контролируемые, самопрограммируемые.

Диффузионно-контролируемые СДЛС (рис. 3). ЛВ высвобождается благодаря диффузии через матрицу или мембрану.

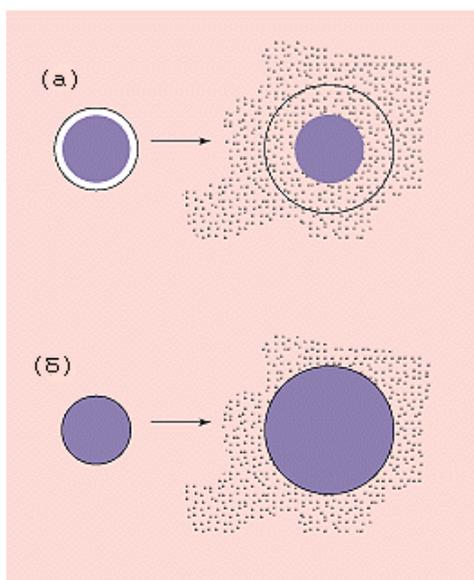


Рис. 3. Схема высвобождения лекарств из матриц, контролирующих диффузию: (а) – резервуарного типа; (б) – матричного разбухающего типа

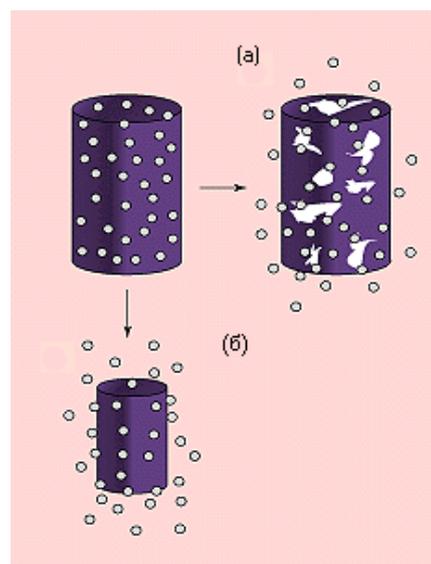


Рис. 4. Схема функционирования СДЛС на основе (а) объёмно-растворимых и (б) поверхностно-растворимых материалов

Активируемые растворителем СДЛС (рис. 4) работают за счёт диффузии биологической жидкости в матрицу с последующим растворением ЛВ. Матрица может быть изготовлена из набухающих сополимеров (виниловый спирт с этиленом). К активируемым растворителям СДЛС можно отнести и мини-осмотические насосы (МОН): «Орос», «Осмет». Скорость выхода ЛВ зависит от скорости поступления внешней среды.

В химически-контролируемых СДЛС выход ЛВ определяется скоростью деструкции полимера с поверхности (рис. 4, б), природой и размером системы. Используемые полимеры должны выводиться из организма, быть гидрофобными, не набухающими, не пористыми, инертными.

ми, а также дешёвыми. Продукты деструкции полимеров могут быть в виде низкомолекулярного вещества (НМВ), метаболизирующегося в организме, или высокомолекулярного вещества (ВМВ), не токсичного и выводимого из организма. В качестве таких полимеров используют алифатические полиэфиры молочной и гликолевой кислот, полииминокарбонаты и полиортоэфиры (рис. 5, 6).

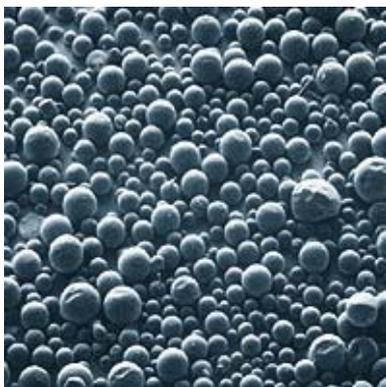
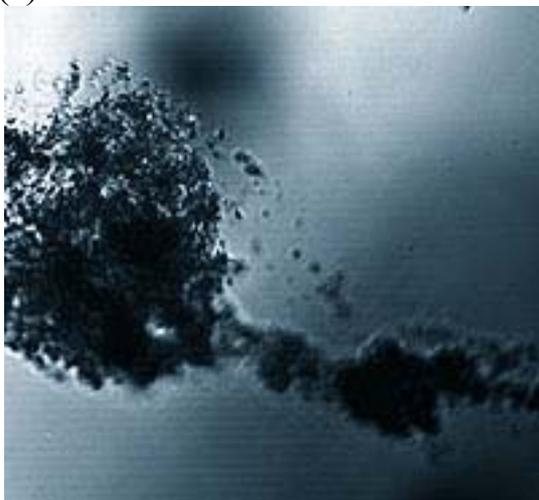


Рис. 5. Биodeградируемые микрочастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот

Растворение матрицы, в зависимости от соотношения мономеров, может длиться от нескольких дней до нескольких лет.

(а)



(б)

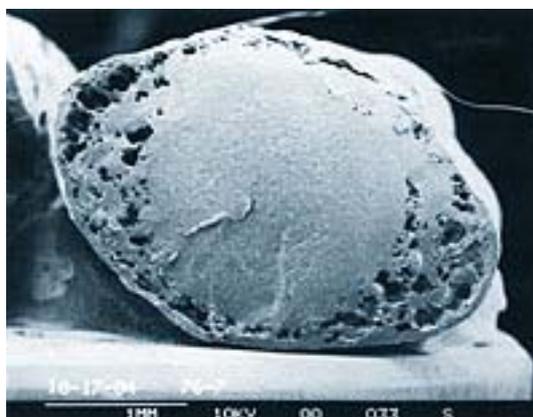


Рис. 6. Примеры объёмной (а – для сополимеров молочной и гликолевой кислот) и поверхностной (б – для полиортоэфиров) деградации полимерных материалов после взаимодействия с биологическими жидкостями

К самопрограммируемым («интеллектуальным») системам доставки относят системы, способные воспринимать дополнительный сигнал и регулировать выход ЛВ в ответ на дополнительную информацию. До-

полнительный сигнал модулирует скорость высвобождения ЛВ из системы и приводит в действие механизм высвобождения ЛВ из пассивного устройства (рис. 7).

Программу высвобождения ЛВ можно задать (табл. 2):

- магнитным полем, если лекарственная форма содержит магнетиты. Переменное магнитное поле вызывает образование сети капилляров и увеличивает объём пор полимера, за счёт чего контролируется выход ЛВ;
- ультразвуком, ускоряющим выход ЛВ из ТТС;
- температурой. При повышении температуры в организме увеличивается проницаемость полимера, благодаря его высокоэластичным свойствам;
- с помощью рН среды на основе полиэлектролитов. При изменении рН среды от 10 до 12 единиц проницаемость слабо сшитых нейлоновых капсул может возрастать в сто раз по органическим катионам и в десять раз уменьшаться по органическим анионам;
- УФ-излучением. При облучении УФ-светом в течение 30 мин пролонгируется действие ЛВ за счёт снижения проницаемости полимера в пять раз.

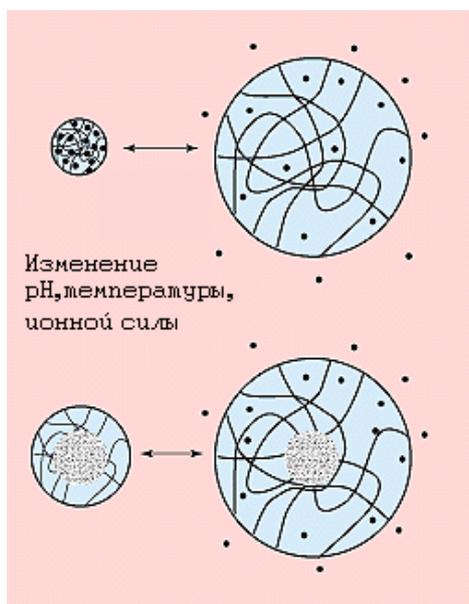


Рис. 7. Высвобождение ЛВ из системы доставки лекарств, чувствительных к окружению

5) СДЛС по способу введения:

- имплантируемые (капсулы норплант, таблетки эспераль и т. д.);

- оральные (таблетки сустак, нитронг, микалит, орос);
 - ректальные (осмет);
 - буккальные (таблетки тринитролонга, леворина, эстрадиола);
 - пластырные (трансдермальные терапевтические системы – скоподерм);
 - инъекционные (липосомы, наночастицы).
- 6) СДЛС по месту применения:
- накожные;
 - подкожные;
 - внутриполостные;
 - внутрисосудистые;
 - внутрисуставные и т. д.
- 7) СДЛС по доставке ЛВ могут быть:
- с контролируемым высвобождением ЛВ;
 - с направленной доставкой ЛВ к органам, тканям, клеткам.

Таблица 2

Полимеры для чувствительных к окружению (интеллектуальных) СДЛС (согласно Kim S. W., 1996)

Стимул	Система	Механизм работы
рН	Кислые или основные гидрогели	Изменение рН – набухание – выделение лекарства
Ионная сила	Ионные гидрогели	Колебания ионной силы – изменение концентрации ионов внутри геля – набухание – выделение лекарства
Химический	Гидрогели с акцепторами электронов	Донаторы электронов – образование переносчиков заряда – набухание – выделение лекарства
Фермент-субстрат	Гидрогели с иммобилизованными ферментами	Наличие субстрата – конверсия фермента – образование продукта, вызывающего набухание геля – выделение лекарства
Магнитное поле	Магнитные частицы, диспергированные в альгинатных микроферах	Магнитное поле – расширение пор – набухание геля – выделение лекарства
Температура	Термочувствительные гели Поли(N-изопропилакриламид)	Колебание температуры – изменения взаимодействия полимер–полимер и вода–полимер – набухание геля – выделение лекарства
Электрическое поле	Полиэлектролитный гель/гидрогель	Электрическое поле – зарядка мембраны – электрофорез лекарства – набухание геля – выделение препарата
Ультразвук	Гели на основе этиленвинилового спирта	Ультразвуковые колебания – повышение температуры – выделение лекарства

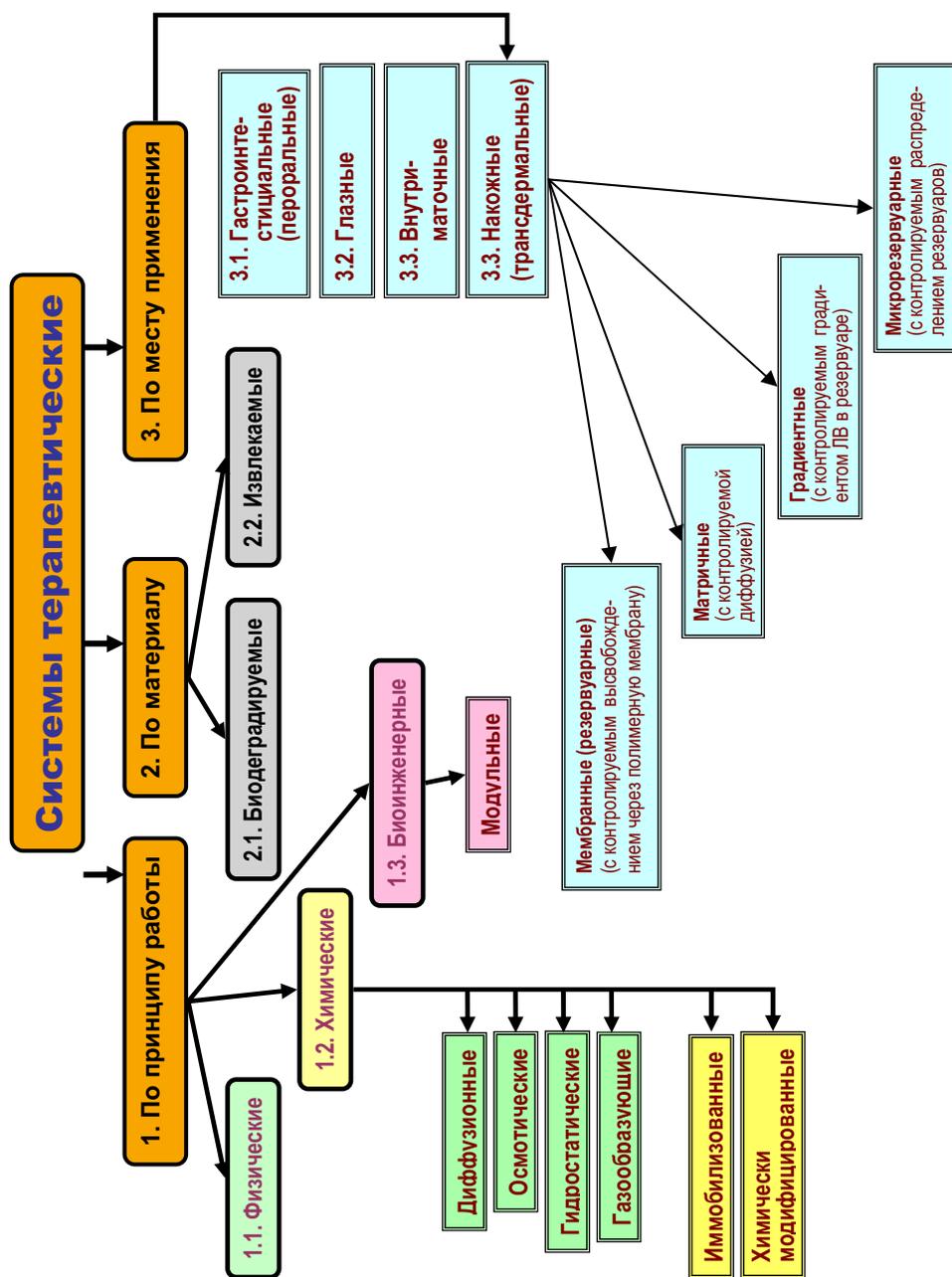


Рис. 8. Классификация систем доставки лекарственных средств (терапевтических систем)

ТЕМА 2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФИЗИЧЕСКИЙ МЕТОДЫ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Пролонгировать действие ЛВ возможно несколькими известными методами: физиологическим, физическим, технологическим, химическим и др. (табл. 3).

Физиологический метод основан на использовании веществ, замедляющих всасывание, инактивацию и выделение ЛВ из организма. Для этого применяют органические фосфаты, фенольные четвертичные аммониевые основания, эфиры карбаминовой кислоты.

Так, пробенецид и натриевая соль этамида в дозе 50 мкг/кг внутривенно блокируют в почках канальцевую секрецию пенициллина и задерживают его выделение с мочой до 48 часов. Бенемид, лонгацид, каронамид задерживают выделение холинэстеразы, нарушая равновесие ацетилхолина за счёт уменьшения образования ацетильных групп. Замедляется метаболизм, основанный на реакциях ацетилирования. Если ЛВ не растворимо в воде, возможно получить его микрокристаллическую суспензию непосредственно в тканях живого организма. Для получения инъекционного препарата готовят слабо насыщенный раствор лекарственного вещества в смеси воды для инъекций и неводного растворителя, смешивающегося с водой (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль). Полученный раствор вводят внутримышечно. В тканях происходит разбавление растворителя тканевыми жидкостями, в результате чего растворимость лекарственного вещества уменьшается и образуется мелкодисперсная суспензия. В подобной форме применяют стероидные гормоны, действие препаратов продляется до 1–3-х недель.

Физический метод пролонгирования ЛВ основан на покрытии оболочками кристаллических частиц ЛВ, гранул, таблеток, образовании нерастворимых основ (каркасные таблетки), микрокапсулировании и т. д.

Микрокапсулирование – наиболее перспективный метод иммобилизации ферментов. Ферменты уреазу и аспарагиназу впервые микрокапсулировал профессор Т. Чанг (Монреаль). На основе микрокапсул с уреазой создана «искусственная почка» для активной очистки крови от мочевины у почечных больных (рис. 9). Уреазу совместно с активным

Таблица 3

Способы пролонгирования действия лекарственных препаратов

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД
Охлаждение тканей в месте инъекции (время эффекта 8...12 ч)
Повышение давления в кровеносных сосудах (8...12 ч)
Блокирование почечных канальцев (натриевая соль этамида, 48 ч)
Получение микрокристаллических суспензий в тканях (1...3 недели)
ФИЗИЧЕСКИЙ МЕТОД
Покрытие оболочками гранул, таблеток, частиц лекарственного вещества
Образование нерастворимых основ (каркасов)
Микрокапсулирование (уреаза)
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД
<i>1. Таблетки</i>
с полимерным покрытием (например, меркензим, вобэ-мугос, время действия 8...12 ч)
на гидрофильной основе (буккальные, плавающие – хитозан)
многослойные (напроксен)
на труднорастворимой основе, каркасные (дурулы, лонтаб, время эффекта 6...10 ч)
резинаты, ионекситены (анаприлин)
орос (изосорбид динитрат, индометацин)
<i>2. Гранулы с полимерным покрытием (время действия 8...12 ч)</i>
в таблетках – ретард (нитронг, сустак)
твёрдых желатиновых капсулах (ретард, спансулы, пеллеты)

<i>3. Капсулы</i>	
дозатор	
пластмассовая	
металлическая	
электронная (автономный электростимулятор желудочно-кишечного тракта)	
магнитоуправляемая	
мини-осмотическая система	
капсула в капсуле	
<i>4. Транспортные терапевтические системы, имплантируемые в ткани и полости тела</i>	
таблетки (эспераль, золадекс)	
глазная терапевтическая система (окусерт)	
глазные лекарственные плёнки (пилюкарпин, сульфапиридазин)	
маточная терапевтическая система (прогестезерт)	
силиконовая капсула (норплант)	
ректальная терапевтическая система (осмет)	
ХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД	
Ковалентное связывание с полимерным носителем (стрептодеказа)	
Создание труднорастворимых солей	
Адсорбция на ионообменных смолах (ЛВ основного характера с КУ-2)	
Пролекарство: циклофосфан + фосфагаза → бис(β-хлорэтил)амин	
Твёрдые дисперсные системы	

углем, специально обработанным, капсулируют в оболочку из ацетобутиратцеллюлозы. Микрокапсулы упаковывают в маленькие транспортные камеры, через которые циркулирует кровь. Мочевина, содержащаяся в крови, диффундирует внутрь капсулы. Под действием уреазы мочевина разлагается до ионов аммония и угольной кислоты. Образующийся диоксид углерода выводится через лёгкие. Ионы аммония связываются с активным углем и удаляются из крови. Если в такую микрокапсулу включить фермент глутаматдегидрогеназу (вместо угля), то ионы аммония обезвреживаются под действием включенного фермента, превращаясь в усвояемые человеком продукты.

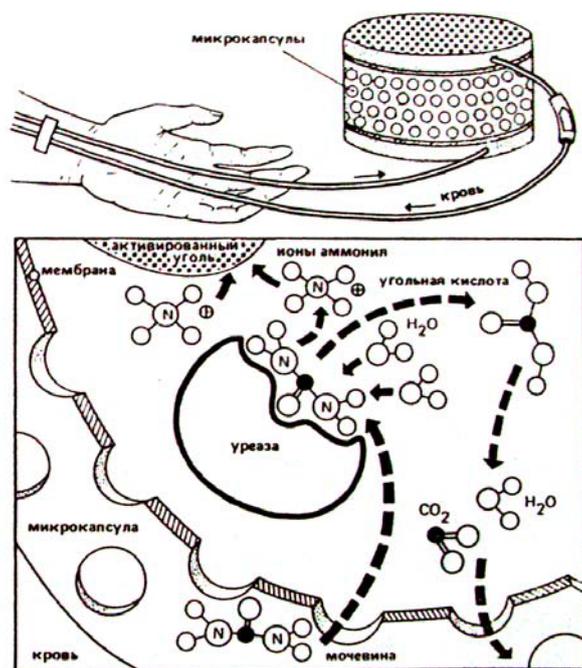


Рис. 9. Механизм работы искусственной почки, содержащей микрокапсулы уреазы для ферментативного расщепления мочевины

Для борьбы с некоторыми формами злокачественных опухолей, а именно лейкемией, Т. Чанг микрокапсулировал фермент аспарагиназу. В опухолевых клетках при определённых формах лейкемии, в отличие от нормальных клеток, нет аспарагинсинтетазы. Поэтому они не могут синтезировать жизненно важную аминокислоту – аспарагин, а должны брать её из крови. Аспарагин, при инъекции больному аспарагиназы, расщепляется в крови и не поступает в злокачественные клетки. Они истощаются, подавляется их рост. С помощью микрокапсулированной аспарагиназы нулевую концентрацию аспарагина в крови можно поддерживать в течение 6 дней.

ТЕМА 3. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Технологический метод пролонгирования является наиболее древним. В средние века пилюли покрывали золотом или серебром, добиваясь более продолжительного эффекта активного начала. Принцип пролонгирования заключается в изменении скорости растворения и скорости диффузии. Изменить скорость растворения ЛВ возможно следующими путями: создавая трудно растворимые соединения, изменяя удельную поверхность, форму частиц ЛВ, структуру внешней поверхности, режим растворения и модифицируя кристаллическую решётку ЛВ. Изменение скорости диффузии достигается изменением пористости ЛВ, коэффициентов распределения и диффузии ЛВ, прочности слоя отрыва, изменением вязкости среды и концентрации ЛВ в лекарственной форме.

3.1. Лекарственные формы с регулируемым (контролируемым) действием

Транспортные терапевтические системы (ТТС) по доставке ЛВ классифицируют на лекарственные формы с контролируемым высвобождением ЛВ и лекарственные формы с направленной доставкой ЛВ к органам, тканям, клеткам. К первой группе можно отнести такие лекарственные формы, как таблетки с различными видами покрытий, а также многослойные, каркасные, имплантационные таблетки, капсулы, микрокапсулы (табл. 6). Ко второй группе – микрокапсулы, микросферы, наночастицы, липосомы, лиганды, гликопротеиды, антитела для внутрисосудистого введения. Основой матрицы, используемой для создания подобных ЛВ, являются, прежде всего, полимеры. Требованиями к полимерам, используемым для контролируемого, регулируемого высвобождения ЛВ, являются: биосовместимость, отсутствие сильноокислых или сильноосновных групп (во избежание изменения рН биологических жидкостей), отсутствие токсического, пирогенного и канцерогенного действия.

3.1.1. Таблетки, гранулы, микрокапсулы, капсулы

Проблема пролонгирования оральных (для приема через рот) препаратов является более сложной, по сравнению с инъекционными, так как процесс всасывания ЛВ через клеточные мембраны пищеварительного тракта отличается своеобразием и имеет свои закономерности. По механизму действия пролонгированные препараты для перорального применения подразделяют на две подгруппы:

- препараты повторного действия (рис. 10, а) с периодическим высвобождением ЛВ (таблетки меркензим, вобэ-мугос Е, юниэнзайм, табл. 5). Эти препараты высвобождают ЛВ через два или несколько определенных промежутков времени;
- препараты поддерживающего действия (рис. 10, б) с постоянным равномерным высвобождением ЛВ (двухслойные таблетки напроксена, таблетки ретард-нитронг, сустак; буккальные – тринитролонг). Препараты поддерживающего действия обеспечивают постоянную концентрацию ЛВ без выраженных экстремумов, не перегружают организм чрезмерно высокими концентрациями ЛВ. Одна доза ЛВ отделяется от другой барьерным слоем, который может быть плёночным, прессованным, дражированным. В зависимости от состава оболочки ЛВ могут высвобождаться в требуемом отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наблюдается локализация их действия.

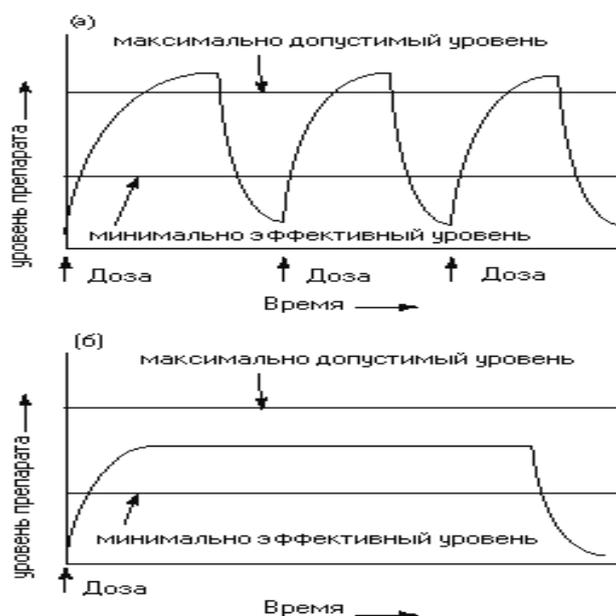


Рис. 10. Уровни лекарства в крови при приёме препаратов
(а) повторного и (б) поддерживающего действия

Для локализации ЛВ в кишечнике и пролонгирования его действия, на таблетки и капсулы наносят кишечнорастворимое покрытие. Для этого используют шеллак, карнаубский воск, зеин, кератин, парафин, спермацет, а также синтетические вещества – ацетилфталилцеллюлозу (АФЦ), метилфталилцеллюлозу. Наиболее часто в производстве используют АФЦ с содержанием фталильных групп 30...38 %, ацетильных групп 18...23 %.

Ряд зарубежных фирм производят новые полимерные материалы. Широкий спектр новых синтетических полимеров, создающих условия для контролируемого высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы, позволяет создать оптимальные условия для реализации активности ЛВ с различной химической структурой и направленностью действия.

Фирма «Rohm Pharma» (Германия) выпускает эудрагиты (табл. 4) – органические растворы или водные дисперсии синтетических сополимеров метакриловой кислоты и её сложных эфиров. В зависимости от соотношения карбоксильных и эфирных групп, эти полимеры растворяются при различных значениях рН и различаются скоростью растворения. Eudragit L обеспечивает высвобождение ЛВ в различных отделах кишечника: eudragit L100–55 и eudragit L30-D-55 – в 12-пёрстной кишке, eudragit L100 – в области тонкого отдела до подвздошной кишки. Eudragit S100 растворим в диапазоне рН 6,0...7,5, характерном для толстой кишки.

Фирма BASF выпускает большой ассортимент модификаций поливинилпирролидона для различного назначения под общей маркой «коллидон» (табл. 5).

Некоторые из полимеров (колликоут VAC) используют как для создания оболочки таблеток, так и в качестве матрицы для контролируемого высвобождения действующего вещества (коллидон SR, коллидон VA 64) из таблеток, пеллет и гранул.

Ассортимент таблеток с покрытием довольно широк. Препараты повторного действия дают сначала высокую концентрацию ЛВ в организме, которая быстро падает. После этого следует высвобождение другого ЛВ и наблюдается его высокая концентрация. Следовательно, препараты повторного действия, кроме удобства приёма для больного, не имеют терапевтических преимуществ перед регулярным приёмом разовых доз. В качестве примера рассмотрим механизм высвобождения ЛВ из таблеток повторного действия, содержащих ферменты растительного и животного происхождения и покрытых оболочками (меркензим, вобэ-мугос Е).

Таблица 4

Сравнительная характеристика лаков «эудрагит», применяемых для пролонгирования действия лекарственных веществ

Коммерческое название	Строение радикала (R) сополимеров	Основные свойства получаемых оболочек	Назначение лекарственной формы
Eudragit S100	$-H^+$	Трудно растворимы при pH 7,0	Высвобождение ЛВ в толстом кишечнике
Eudragit L100	$-H^+$	Легко растворимы при pH более 6,0	Высвобождение ЛВ от тонкого кишечника до подвздошной кишки
Eudragit L30-D-55 и L100-55	$-H^+$	Растворимы при pH более 5,5–6,0	Высвобождение ЛВ в 12-перстной кишке
Eudragit RS, Eudragit RL	$-N H_3^+$ $-N^+$	Набухают, диффузия ЛВ при любом pH	Высвобождение ЛВ во всех отделах ЖКТ, пролонгация эффекта
Eudragit E 30-D	Не содержит основных групп	Ограниченно проницаемые и гидролизующие пленки	Пролонгированное высвобождение ЛВ

Меркензим содержит бромелайн 750 МЕ, панкреатин 400 мг, бычью жёлчь 30 мг. Комбинированный препарат, содержащий ферменты растительного и животного происхождения. Применяют при нарушениях пищеварения различного генеза, панкреатитах. Наружная оболочка содержит бромелайн, получаемый из плодов ананаса.

Фермент меркензим расщепляет белки при pH 3–8 как в желудке, так и в кишечнике. Панкреатин и бычья жёлчь, находящиеся под ацидо-резистентной оболочкой, высвобождаются в тонком кишечнике. Панкреатин переваривает белки, углеводы, жиры. Жёлчь расщепляет животные жиры и растительные масла. В присутствии жёлчи возрастает переваривающая способность липазы поджелудочного сока.

Таблетки вобэ-мугос Е содержат папаин 100 мг, трипсин и химотрипсин поровну 40 мг. Папаин – фермент, получаемый из высушенного млечного сока незрелых плодов дынного дерева (папайи), расщепляет белки подобно пепсину. Трипсин и химотрипсин – ферменты поджелу-

дочной железы, находящиеся под ацидорезистентной оболочкой, которая предохраняет их от разложения под действием кислоты желудочного сока. Таблетки активируют противоопухолевый иммунитет, нормализуют концентрацию цитокинов, увеличивают эффективность лучевой терапии и химиотерапии.

К таблеткам поддерживающего действия можно отнести матричные таблетки (1959 г.). В матричных таблетках вспомогательные вещества образуют непрерывную сетчатую структуру (матрицу), в которой равномерно распределено ЛВ. Матрица может медленно растворяться в ЖКТ или выводиться из организма в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. В последнем случае таблетки называют каркасными или скелетными. Матрица служит барьером, который ограничивает контакт ЛВ с биологическими жидкостями и контролирует высвобождение ЛВ. В зависимости от природы вспомогательных веществ, матрицы могут быть:

1. Гидрофильные (набухающие гидроколлоиды): поливинол, производные целлюлозы – гидроксипропилцеллюлоза (ГОПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГОПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГОЭЦ), пектин, агар–агар, карбопол, альгиновая кислота и её натриевая соль, хитозан, циклодекстрины. Хитозан получают из панцирей ракообразных после обработки раствором щёлочи. Хитозан нетоксичен, неаллергенен. Циклодекстрины – циклические полимеры глюкозы, полученные из крахмала под действием амилазы *Bacillus macerans*. К ним относятся α -, β - и γ -циклодекстрины, содержащие 6, 7, 8 остатков глюкозы и имеющие внутренний диаметр полости 0,6, 0,8 и 1 нм, что соответствует (в ангстремах) 6, 8, 10 Å. У трёх последних веществ (альгиновая кислота и её соли, хитозан, циклодекстрины) регулируемая скорость высвобождения ЛВ зависит от рН окружающей среды. Гидрофильные матрицы являются самими перспективными, так как не раздражают слизистую оболочку ЖКТ и постепенно разрушаются. При контакте с биологической жидкостью на поверхности таблетки образуется гель, являющийся барьером для диффузии ЛВ.

На основе хитозана и ГОПЦ изготавливают «плавающие» таблетки, содержащие ацетилсалициловую кислоту, индометацин, натриевую соль рибофлавин-5-фосфата. Таблетки не повреждают слизистую оболочку желудка, так как в кислой среде лекарственные формы, содержащие хитозан, набухают и плавают в содержимом желудка 2–3 часа, постепенно распадаясь и равномерно высвобождая ЛВ.

Таблица 5

Характеристика полимеров марки «колликоут» для пролонгирования действия лекарственных веществ

Коммерческое название	Состав и свойства	Назначение
Колликоут VAC	Сополимер винилацетата и кротоновой кислоты, порошок. Требуется специальной предварительной обработки для создания оболочек таблетки	Создание оболочек, растворимых и нерастворимых в желудочном соке; создание матриц для контролируемого высвобождения ЛВ
Колликоут MAE 30DP	Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, 30%-я водная дисперсия. Содержит лаурилсульфат натрия и полисорбат 80. Растворим при pH более 5,5	Создание гастрорезистентных покрытий на таблетки, пеллеты, драже, капсулы
Колликоут SR 30D	Поливинилацетат. Не растворим в воде	Создание проницаемых покрытий для пролонгированного, независимого от pH высвобождения ЛВ

Преимущество этих лекарственных форм заключается в том, что не создаётся местная высокая концентрация ЛВ, следовательно, уменьшается опасность побочных реакций. Кроме того, плавающие лекарственные формы перспективны в случае применения лекарств, растворимых в жирах (липидах).

На основе геля из ГОПЦ создана «плавающая» таблетка, содержащая в одном слое смесь, выделяющую диоксид углерода (оптимальное количество кальция карбоната, натрия гидрокарбоната, лимонной кислоты, наполнителей и ГОПЦ), и в другом слое – натриевую соль рибофлавин-5-фосфата. Выделяющийся диоксид углерода включается в гель ГОПЦ, благодаря чему таблетка плавает в желудке. «Плавающая» таблетка продлевает время нахождения ЛВ в желудке, пролонгируя его действие, при использовании оптимального количества смеси, выделяющей диоксид углерода.

Буккальные таблетки тринитролонг, содержащие нитроглицерин, представляют матрично-набухающую систему слоистой структуры. Представляют собой плёнки овальной формы защёчного типа. Закладывают на слизистую оболочку десны над верхними клыками. Через две минуты после аппликации плёнки образуется желеобразная масса, кото-

рая постепенно рассасывается. Нитроглицерин быстро поступает в систему кровообращения, минуя печень. По продолжительности антиишемического действия (до 6 часов) тринитролонг сравним с таблетками сустак, но по выраженности действия превосходит их. Для замедления скорости высвобождения нитроглицерина и растворения полимера добавлено масло какао, которое введено во внутренние слои таблетки. В качестве биорастворимого полимера используют сополимер акриламида: этилакрилата/ винилпирролидона в соотношении 3 : 1 : 1.

2. Гидрофобные (липидные) матрицы изготавливают из натуральных восков, гидрированных растительных масел, высших жирных спиртов, моно-, ди- и триглицеридов – эфиров органических кислот, таких как миристиновая, пальмитиновая и стеариновая. Таблетки ретард, сустак и нитронг получают на основе гидрофобных матриц, в которые впрессовывают набор микрокапсул (микродраже) с ЛВ, применяют для профилактики приступов стенокардии при ишемической болезни сердца. Первая доза нитроглицерина высвобождается из жироподобной массы у сустака через десять минут, у нитронга – в течение первого часа. Поддерживающий эффект проявляется в течение четырёх-пяти часов у сустака и на два-три часа более длителен у нитронга. Пролонгирование действия достигается за счёт нитроглицерина, содержащегося в микрокапсулах с оболочками из ацетобутирата целлюлозы. 90 % нитроглицерина всасывается в тонком кишечнике.

3. Для изготовления матричных таблеток используют инертные матрицы, представляющие собой нерастворимые полимеры. К ним можно отнести этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, поливинилхлорид, полиэтилен, сополимеры винилацетата и винилхлорида. Вспомогательные вещества нерастворимы в жидкостях ЖКТ, и поэтому создают барьер, регулирующий диффузию действующих веществ таблеток. После высвобождения ЛВ в организме таблетка не теряет своей формы, поэтому такие таблетки называют скелетными или дурулами. Таблетки-дурулы хинидина сульфата представляют собой пористую таблетку, состоящую из основы поливинилхлорида, в поры которой включён хинидин сульфат. Хинидин сульфат равномерно высвобождается из таблетки в течение 8–10 часов путём вымывания из таблетки с постоянной скоростью. Применяют как антиаритмическое средство по одной таблетке два раза в день.

Дурулы парацетамол обладают пролонгированным действием. Парацетамол заключён в микрокапсулы, оболочка которых состоит из этилцеллюлозы. Высвобождение парацетамола не зависит от состава, ферментного действия и pH ЖКТ. Пищеварительные соки проникают через поры внутрь микрокапсул с парацетамолом и растворяют ЛВ. ЛВ высвобождается с программируемой скоростью, которая зависит от его растворимости и величины пор оболочек.

4. Для изготовления таблеток с нерастворимым каркасом (скелетные таблетки) используют также неорганические матрицы: ди- и трикальций фосфат, бария или кальция сульфат, аэросил. Эти вещества не токсичны, не растворимы в воде, не набухают при контакте с жидкостью, имеют до 40 % пористую структуру. Лекарственное вещество из скелетных таблеток высвобождается путём вымывания. Такая таблетка не распадается в ЖКТ и сохраняет свою геометрическую форму в течение всего пребывания в организме.

Скелетные таблетки нельзя назначать больным с нарушенной моторикой ЖКТ. В литературе описаны случаи некроза ЖКТ при назначении таблеток ферроград-фолик, содержащих сульфат железа и фолиевую кислоту, в целях стимуляции эритропоэза. У больной со стенозом пилорического сфинктера в желудке накопилось сорок пять таблеток, и на поверхности желудка образовалась обширная язва.

В плане пролонгирования ЛВ интерес представляют таблетки, прилипающие к слизистой оболочке (мукоадгезивные). В пропись таких таблеток введены следующие вспомогательные вещества: карбопол-941 – 60 %, анкопресс (смесь кальция фосфата двузамещённого дигидрата, микрокристаллической целлюлозы, магния стеарата) – 36 %, аэросил-300 – 3 %, магния стеарат – 1 %.

Оральные резинаты, ионекситены получают химическим методом пролонгирования, то есть адсорбцией на ионообменных смолах с образованием труднорастворимого комплекса.

Анаприлин – отечественный препарат группы β -адреноблокаторов. Продолжительность действия короткая (два–пять часов) и его назначают четыре раза в сутки. Для пролонгирования действия использован сульфокислотный катионит КУ-2–8 час, размером 0,25 мм. Его смешивают с тридцатикратным количеством 2%-го раствора анаприлина. В течение 10 минут ионит набухает и поглощает до 100 % воды от собственной массы. Благодаря ионообменной сорбции анаприлина вода вытесняется. Через 18...20 суток гранулы промывают водой, сушат при 80 °С в течение трёх часов. Содержание анаприлина в растворе составляет не менее 0,01 %, в гранулах – 40 % от общей массы анаприлина. Пролонгация действия анаприлина из депо-таблеток достигает 24 часов.

За счёт сорбции на активном угле и ионите КУ-2 продлён терапевтический эффект препарата дибазол с двух часов до девятидвенадцати. Для получения резината с препаратом глицирам используют аниониты АВ-16 г, АВ-16 гс. Раствор аммония глицирризатора пропускают с определённой скоростью через набухшие в колонке аниониты. Полученный комплекс промывают очищенной водой, сушат при комнатной температуре и придают требуемую лекарственную форму (таблетки, капсулы, сироп).

За рубежом запатентованы оральные резинаты витаминов, алкалоидов, барбитуратов, салицилатов и других ЛВ.

Транспортная терапевтическая система «орос» представляет собой таблетку, состоящую из ядра и полупроницаемой мембраны с отверстием. Ядро можно прессовать из одного ЛВ, если оно осмотически активное, или смеси ЛВ с осмотически активными вспомогательными веществами (натрия хлорид, маннит, калия хлорид). Затем на ядро таблетки наносят полимерное покрытие, чаще всего из ацетата целлюлозы с добавлением пластификатора для регулирования проницаемости мембраны. Вода, проникая внутрь таблетки, растворяет ЛВ. Насыщенный раствор под действием осмотического давления выходит через отверстие мембраны. Размер отверстия подбирается индивидуально для ЛВ: для изосорбида динитрата 30...62 мкм, для индометацина 250...300 мкм. Для создания отверстия используют луч лазера, который прожигает или испаряет материал мембраны. Один из вариантов системы орос содержит 85 мг индометацина или 100 мг изосорбид динитрата. Постоянная концентрация ЛВ в плазме крови наблюдается в течение 18 часов. Снижаются побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и ЖКТ.

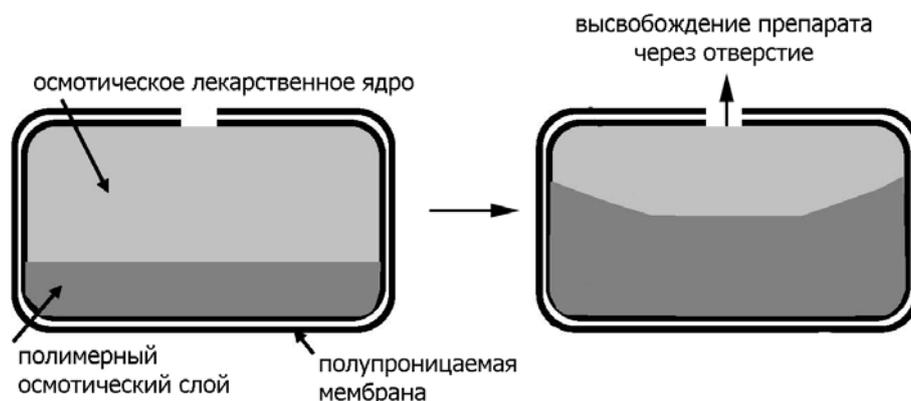


Рис. 11. Схематическое изображение дизайна осмотического насоса (согласно Deen A. et al., 2003)

Двухкамерная мини-осмотическая система представляет собой капсулу, наружная стенка которой состоит из полупроницаемой мембраны, через которую жидкость проникает в капсулу, но не выходит наружу. Внутренняя стенка капсулы не проницаема для раствора и образует вторую камеру, внутри которой находится лекарство в виде раствора, эмульсии, суспензии. В первой камере располагается осмотически активное вещество. При попадании воды объём раствора увеличивается, развивается осмотическое давление, пропорциональное количеству проникшей воды. Осмотическое давление является движущей силой, которая выталкивает лекарство из второй камеры. Дозирование лекарства ведётся через выход-

ное отверстие, прожжённое лучом лазера. Лекарство выделяется в зависимости от концентрации солей в биологической жидкости, кислотности среды, концентрации тех или иных ионов.

В плане поиска новых лекарственных форм, обеспечивающих длительное и равномерное высвобождение стероидов, изучены лекарственные формы капсула в капсуле. Так, например, во внутренней капсуле продолговатой формы содержится около 8 мг кристаллического стероидного препарата. Диаметр 1,6 мм, длина 5 мм. Капсула выполнена из диметилполисилоксана. Пространство между ёмкостью со стероидом и стенками капсулы заполнено физиологическим раствором. Обеспечивает длительное и постоянное высвобождение стероида.

Лекарственные формы спансула, капсула ретард, пеллеты представляют собой твёрдую желатиновую капсулу, наполненную набором микрокапсул, микродраже или гранул, покрытых оболочкой в количестве от 50 до 400 штук и содержащих требуемую дозу ЛВ. Эта лекарственная форма обладает пролонгированным действием. Часть полученных микрокапсул используют для создания начальной дозы ЛВ. Остальную часть микрокапсул покрывают оболочками различной толщины. Микрокапсулы, имеющие оболочку одинаковой толщины, окрашивают в определённый цвет, чтобы легче отличить от микрокапсул, имеющих оболочку более толстую. Окрашивают микрокапсулы в разные цвета для обозначения терапевтической группы ЛВ и проверки доз. Затем покрытые и не покрытые оболочкой микрокапсулы смешивают в определённом соотношении и помещают в желатиновую капсулу. После приёма желатиновая капсула быстро растворяется и её содержимое высвобождается. Сначала всасывается ЛВ из не покрытых оболочкой микрокапсул, микродраже или гранул, затем – из покрытых более тонким слоем, в последнюю очередь – из микрокапсул, микродраже или гранул, покрытых несколькими слоями.

Оболочка микрокапсул может быть:

- непроницаемой. Под действием окружающей среды оболочка набухает, полимерная сетка, набухая, раздвигается, становится проницаемой;
- полупроницаемой. Оболочка не проницаема для высокомолекулярных соединений, клеток, но проницаема для низкомолекулярных веществ (микрокапсулы с уреазой, аспарагиназой);
- проницаемой. В оболочке имеются поры, через которые ЛВ благодаря диффузии проникает в окружающий раствор. По кинетике выделения ЛВ спансулы подразделяют на препараты повторного (фенюльс) и поддерживающего действия (нитромак, колфарит).

Спансула фенюльс содержит набор микрокапсул, в которые заключены: железа сульфат 150 мг (45 мг элементарного железа), аскорбиновая кислота 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин мононитрат 2 мг, пиридокс-

син гидрохлорид 1 мг, пантотеновая кислота 2,5 мг. Витамины всасываются в ЖКТ и распределяются по всем клеткам тела. Железа сульфат выделяется через ацидорезистентную оболочку постепенно, за счёт микродиализа, поддерживая постоянную концентрацию ЛВ, поглощается в тонком кишечнике и двенадцатипёрстной кишке.

В Великобритании изобретена капсула-дозатор размером 2,5 см, дозирующая выделение ЛВ в ЖКТ больного. Содержит радиопередатчик, контейнер с лекарственным препаратом и насос. Проглотив капсулу, больной носит жилет с вшитыми антеннами, через которые воспринимаются радиосигналы, пересылаемые в электронный блок управления, располагаемый на поясе больного. С помощью радиосигналов врач определяет положение капсулы и в нужную точку посылает команду на введение лекарства. Преимущество: точное средство ввода ЛВ.

В Германии разработана микроторпеда с лекарством в виде пластмассовой капсулы размером с косточку сливы, массой 2 г. Состоит из двух камер. В одной камере вмещается 1 мл лекарства, во второй – пусковой механизм (радиоприёмник и батарейка). По радиокоманде, подаваемой извне, лекарство высвобождается в требуемом отделе ЖКТ.

Японские ученые создали металлическую капсулу, которая может донести лекарство до нужного участка ЖКТ и взять пробу ткани (биопсию). Длина 27 мм, диаметр 10 мм, масса 6 г. В капсулу вмонтирована батарейка, устройство для взятия биопсии и миниатюрный контейнер для лекарства. Больной проглатывает капсулу. Врач с помощью специального передатчика забирает биопсийный материал и высвобождает лекарство в требуемом отделе ЖКТ.

Инженеры Университета Калгари разработали «интеллектуальную таблетку», оснащённую процессором ARM VII, несколькими сенсорами и микронасосами. После попадания в желудок она измеряет температуру тела и уровень кислотности, после чего выделяет оптимальное количество лекарства. При этом исключается передозировка, что может быть критично, например, для антибиотиков и обезболивающих средств. Intelligent Pill или iPill – это принципиально новая система доставки лекарства в организм пациента. Таблетку можно запрограммировать на многократное выделение одного или нескольких различных лекарств в любой пропорции через определенные интервалы времени. Например, если таблетка сможет в будущем измерять уровень сахара в крови и выделять нужное количество инсулина, жизнь диабетиков значительно облегчится.

Управляющая микросхема внутри iPill имеет площадь 400 квадратных микрометров, что соответствует размеру примерно 10 кровяных клеток. Пластиковый контейнер размером с монету вмещает 1 мл лекарства. Корпус устойчив к воздействию хлороводородной (соляной) ки-

слоты и других реактивов внутри желудка и кишечника. Система запитывается с помощью «суперконденсаторов» – слои металла содержат энергию, достаточную для четырех часов работы. После этого таблетка выводится из организма естественным путем в течение 1...3 суток.

Электронная пилюля (АЭС ЖКТ и СО – автономный электростимулятор ЖКТ и слизистых оболочек) разработана в Томске академиком В.В. Пекарским (НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН), профессорами В.Ф. Агафонниковым (ТУСУР) и Г.Ц. Дамбаевым (СибГМУ) в виде металлической капсулы. Внутри располагается генератор импульсов и источник питания. Попадая во влажную среду ЖКТ, капсула соприкасается с нервными окончаниями, посылает импульсы, соответствующие биоритмам. Импульсы, попадая в ЦНС, вызывают ответную реакцию, усиливают иммунитет, создают эффект омоложения. Улучшается кровообращение, нормализуется работа желудка, печени, поджелудочной и предстательной желез. Поверхность капсулы возможно покрывать ионами тех или иных микроэлементов, необходимых пациенту: медью, цинком, селеном и т. д. Медь повышает уровень гемоглобина в крови; цинк стимулирует образование гормонов (инсулин), нормализует работу почек, повышает половую активность, усиливает выработку спермы; ионы селена оказывают антиишемический эффект.

Томская фирма «СПИНОР» разработала микроволновой аппарат в виде крошечной металлической капсулы, снижающей влечение к наркотику без использования лекарственных препаратов. Капсула оказывает информационно-волновое воздействие (волны миллиметрового диапазона) на мозг больного. Сила электромагнитного излучения слаба, но достаточна, чтобы больной чувствовал длительное заметное облегчение. Капсула прикрепляется лейкопластырем к биологически активным точкам наркомана и испускает постоянный слабый сигнал мозгу. Раз в неделю врач корректирует частоту и силу излучения. Эта капсула помогает исключить вероятность рецидива у лиц с наркозависимостью.

3.1.2. Инъекционные растворы и глазные капли

Частые инъекции препаратов опасны для больного. Глазные капли – водные растворы ЛВ, не содержащие специальных добавок, имеют короткий период терапевтического действия. Длительные перерывы между инъекциями и инстилляциями нежелательны, так как терапевтическая концентрация ЛВ поддерживается недолго, что снижает эффективность применяемого лекарственного препарата. Пролонгирование действия инъекционных лекарств и глазных капель осуществляют путём замедления их всасывания.

Таблица 6

Примеры макроэрозимных транспортных терапевтических систем (МТТС)

Название	По конструкции	Состав МТТС		Место введения	Время действия, сут	Скорость выделения ЛВ	Применение
		Сополимер	Лекарственное вещество (ЛВ)				
Окусерт	Резервуарная	Этиленвинилацетат	Пилокарпин	Слизистая глаза	7	20 и 40 мкг/ч	Для лечения глаукомы
	Мембранная		Прогестерон	Полость матки	360	65 мкг/ч	Контрацептивное средство
Норплант	Матричная	Силиконы	Левоноргестрел	Имплантиционно	1826	0,005 мг/ч	Контрацептивное средство
Глазные лекарственные плёнки	Матричная	Акриламид-этилакрилат-винилпирролидон	Пилокарпин	Слизистая глаза	1	0,2...0,4 мг/ч	Для лечения глаукомы
	Матричная		Нитроглицерин	Буккально	2...6 ч	0,3...0,7 мг/ч	Антиангинальное средство
Сустак	Резервуарная	Ацетобутират целлюлозы	Нитроглицерин	Орально	4...5 ч	0,1...0,3 мг/ч	Антиангинальное средство
Микалит	Резервуарная		Лития карбонат	Орально	1	0,041 мг/ч	Антиманиакальное средство
Орос	Резервуарная	Ацетат целлюлозы	Индометацин	Орально	18 ч	5 мг/ч	При артритах
Осмет	Резервуарная		Индометацин	Ректально			Противовоспалительное ЛВ

Скорость всасывания ЛВ из растворов для инъекций и глазных капель зависит от вязкости. Чем вязкость выше, тем медленнее процесс всасывания. Для этого используют рафинированные растительные масла (персиковое, абрикосовое, миндальное). Более эффективными пролонгаторами водных растворов глазных капель оказались поливинол, аубазидан, для инъекций – желатин, декстран. Для повышения вязкости масляных растворов для инъекций добавляют воск, алюминия стеарат.

В качестве примера можно привести целновокаин – полимерный местный анестетик, представляющий новокаиновую соль целлюлозогликолевой кислоты. Соотношение полимера-носителя (Мм 26 000) и новокаина 1 : 1. Выпускается в виде порошка, из которого изготавливают водные растворы для инъекций в концентрации 0,5, 1, 2, 3 %. Применяют в качестве местно-анестезирующего средства пролонгированного действия для замены новокаина при различных видах местного обезболивания. Объём и концентрация растворов целновокаина не отличаются от таковых для новокаина. При этом анестезия длится в 1,5...6 раз дольше, чем при применении новокаина. Длительность послеоперационной аналгезии при аппендэктомиях достигает 5–6 часов, тогда как при применении новокаина не более I часа. Позволяет полностью отказаться от введения анальгетиков типа морфина или значительно сократить их количество, что имеет значение в профилактике наркомании.

Особый интерес представляют микрокристаллические суспензии, так как они значительно замедляют всасывание ЛВ. Изготавливают микрокристаллические суспензии по следующему принципу: водорастворимые вещества суспендируют в неводных растворителях, водонерастворимые – в водных. Суспензии для парентерального применения вводят только внутримышечно. Суспензии кортизона, гидрокортизона, применяемые в виде глазных капель, имеют размер частиц 10 мкм, что безопасно для глаз. Длительное пребывание препаратов инсулина в организме наблюдается при введении их в виде суспензий с различными размерами частиц твёрдой фазы. Замедление всасывания отмечается при образовании труднорастворимых соединений ЛВ: солей, эфиров, комплексных соединений, аддуктов; действие чистого инсулина продляется с 14 до 20 часов.

3.1.3. Транспортные терапевтические системы, имплантируемые в ткани и полости тела

По конструкции имплантируемые СДЛС могут быть резервуарными (окусерт, прогестезерт) и матричными (капсула норплант, глазные лекарственные плёнки). Имплантируемые СДЛС изготавливают в форме плёнок, дисков, имплантатов, капсул, стержней, таблеток. Длитель-

ное использование долговременных имплантатов возможно в случае применения терапевтически очень активных веществ, лечебный эффект которых проявляется при чрезвычайно малых концентрациях (стероидные гормоны в качестве контрацептивных средств, инсулин для лечения инсулинозависимого сахарного диабета).

Имплантируемые таблетки, капсулы, наногильзы

Имплантиционные таблетки эспераль (радотер), содержащие 0,5 г дисульфирама, применяют для лечения хронического алкоголизма. В количестве 8 штук их вводят внутримышечно на глубину 4 см в левую подвздошную область. По две таблетки закладывают 4 раза в крестообразный надрез. Шов зашивают в стерильных условиях. Пролонгированный эффект проявляется за счёт укрупнения кристаллов ЛВ цилиндрической формы. После имплантации в течение 9 месяцев наблюдается реакция «дисульфирам – алкоголь». При этом ЛВ ингибирует фермент метаболизма этанола ацетальдегиддегидрогеназу. В крови увеличивается концентрация метаболита (ацетальдегида), что вызывает гипотонию, приливы крови к голове, тошноту, рвоту, тахикардию. Дисульфирам метаболизируется в диэтилдитиокарбамат, выделяемый в виде глюкуроконъюгированной формы, или трансформируется в диэтиламин и сероуглерод, выделяемый лёгкими.

В Германии для лечения опухолевых заболеваний используют метод афтерлодинга (имплантирование радиоактивных препаратов в капсулах). Источник излучения – иридий-192. Капсула с веществом-носителем радиоактивного иридия вводится в пораженную ткань и заряжается источником излучения. Этот метод устраняет опасность радиоактивного поражения медицинского персонала и сокращает дозы облучения для пациента.

«Nanospectra» разрабатывает слоистую сферу для доставки препаратов, называемую наногильзой. Наногильза имеет золотой наружный слой, который покрывает внутренние слои кремнезёма и лекарственных препаратов. Наногильзу можно использовать для поглощения лёгкой энергии и превращения её в тепло. В результате, когда наногильза расположена рядом с целью, например, клетками опухоли, она может выделять опухолеспецифические антитела при воздействии инфракрасного света.

Роберт Ланжер (Массачусетский технологический университет) в 1970-х годах начал разработку таблетки, которая могла бы автоматически контролировать дозу лекарства в организме. В 1993 г. он изготовил на основании технологии производства компьютерных чипов эффективную систему доставки лекарства в нужную точку организма. В тело вживляли микрочип, хранящий в себе запас лекарства на несколько лет, который автоматически по

расписанию дозировал его в организме. Кремниевый чип содержал 34 контейнера с лекарством. Каждый контейнер был закрыт тонкой пластинкой золота. Под воздействием небольшого электрического заряда пластина распадалась и лекарство поступало в организм. Система опробована на животных. Проблема использования этой разработки заключается в том, что необходим внешний источник питания, присоединённый проводами к чипу. Поэтому речь идёт о вживлении в тело пациента не только контейнера с лекарствами, но и микробатареи и программируемого устройства.

Интраназальное введение лекарственных средств

Исследователи Датской королевской школы фармации разработали новую форму интраназальной доставки ЛВ – биоадгезивные микросферы, которая обеспечивает длительный контакт со слизистой оболочкой носовой полости, пролонгируя тем самым действие лекарства. Микросферы имеют размер 40...60 мкм, иначе они легко удаляются при чихании. ЛВ, находящиеся в микросферах, защищены от ферментативного разрушения в носовой полости.

Относительно интраназального применения инсулина имеются противоречивые данные. Исследования Jacobs et al (1993) на здоровых добровольцах показали, что интраназальное введение инсулина сравнимо по фармакокинетическим параметрам с подкожным. Так как при интраназальном введении нет болезненности, воспаления в месте введения, липодистрофии, данный путь введения является неинвазивным, поэтому он предпочтителен для лечения сахарного диабета I типа.

Иной результат был описан Hilsted et al (1995). Интраназальное введение инсулина больным сахарным диабетом I типа обуславливает столь же быстрое поступление гормона в кровь, как и подкожное введение. Однако биодоступность инсулина при интраназальном введении существенно ниже. Для достижения эффективной концентрации в крови необходимо увеличить дозировку примерно в 20 раз по сравнению с подкожным введением.

На основе системы Nazdel фирма Eli Lilly (США) разработала интраназальную форму инсулина. Считается, что препарат лучше переносится больными сахарным диабетом I типа, а также окажется эффективным для ряда больных сахарным диабетом II типа. По оценкам аналитиков, за 5 лет доходы от продажи интраназальных форм инсулина могут превысить 10 млн долл.

Фирма GlaxoSmithKline разработала интраназальную форму инактивированной противогриппозной вакцины. Она способствует не только формированию системного иммунитета, но и стимулирует местный иммунитет носовой полости, которая обычно является входными воротами инфекции.

Для экстренной профилактики и лечения простудных заболеваний фирма Merck Co (США) разработала препарат, распыляемый в носовой

полости и содержащий моноклональные антитела, которые блокируют внедрение и распространение риновируса. В отличие от других препаратов, содержащих моноклональные антитела, данный препарат не влияет на системный иммунитет.

Таким образом, интраназальное применение ЛВ, не только местного, но и системного действия, является перспективной областью медицины. Во многих случаях оно позволяет избежать инъекционного пути введения и уменьшить число неблагоприятных реакций проводимой терапии. Кроме того, при интраназальном введении ЛВ иногда наблюдается изменение их фармакологических эффектов, что в дальнейшем может быть использовано в клинической медицине.

Подкожное введение имплантатов

Область формирующихся *in situ* имплантатов в качестве систем доставки лекарств значительно увеличилась за последние годы. Жидкие химические соединения, образующие (полу-) жидкие депо после подкожного введения, являются привлекательными системами доставки для парентерального (не орального) применения, т. к. они менее инвазивны и болезненны по сравнению с имплантатами. Они способны обеспечивать доставку лекарств локально или системно в течение длительного периода времени, обычно до нескольких месяцев. Эти депонирующие системы способны минимизировать побочные эффекты за счёт достижения постоянных профилей лекарственных препаратов, особенно важных для протеинов с узкими терапевтическими показателями, и доступны по стоимости.

Результаты исследования, представленные на ежегодном заседании Американского общества клинической онкологии в Орландо (США), продемонстрировали высокую эффективность введения медикаментов с помощью имплантируемых систем онкологическим больным по сравнению с традиционными методами введения противоболевых средств.

В исследовании, проведенном на базе клиники Университета Джона Хопкинса (Балтимор, США) и других медицинских Центров, приняло участие более 200 некурабельных онкологических больных. У всех пациентов имели место боли, купируемые только морфином или другими опиатами. Одной группе пациентов были имплантированы системы для дозированного введения лекарственного препарата непосредственно в спинномозговую жидкость, другая группа продолжала получать медикаменты традиционным способом. По истечении шести месяцев наблюдения в первой группе исследуемых выжили 54 % больных, во второй – 37 %. Кроме того, у пациентов с имплантатами была выше эффективность обезболивания, наблюдалось меньше побочных эффектов лекарственных веществ, были менее выражены такие симптомы, как утомляемость, тошнота, дисфунк-

ция кишечника. Имплантационная система доставки лекарств (рис. 12) была разработана компанией Medtronic Inc (Миннеаполис, США) и представляет собой программируемый инфузионный насос с ёмкостью для лекарственного вещества, соединённый с тонким интраспинальным катетером (рис. 13). Насос помещается подкожно, например, в области передней брюшной стенки, а проведённый под кожей катетер вводится в эпидуральное пространство. Индивидуально для каждого больного задается режим введения (может зависеть от времени суток) и доза лекарственного препарата. При необходимости эти параметры могут быть изменены.

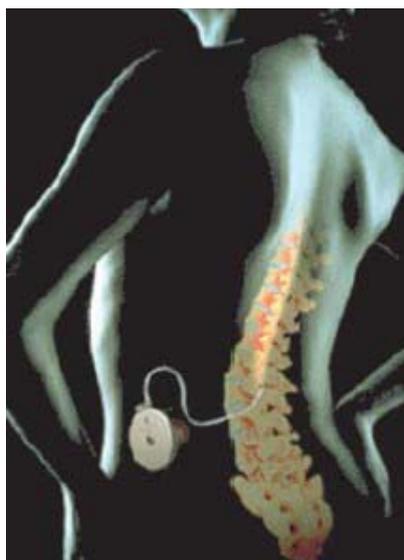


Рис. 12. Принципиальная схема имплантационной системы доставки, разработанной в компании Medtronic Inc



Рис. 13. Система, состоящая из программируемого насоса и катетера

Для более эффективного регулирования скорости поступления ЛВ предложена система SynchMed EL (рис. 14), состоящая из компьютера и специального датчика, позволяющего осуществлять неинвазивный контакт и управление насосом посредством метода телеметрии. Программирование и перепрограммирование устройства осуществляется без нарушения целостности кожи, запас лекарственного вещества пополняется путем чрескожного инъекционного введения препарата в небольшое отверстие на передней поверхности насоса. Имплантационная система предназначена для длительного применения обезболивающих, химиотерапевтических, антиспастических и других препаратов.

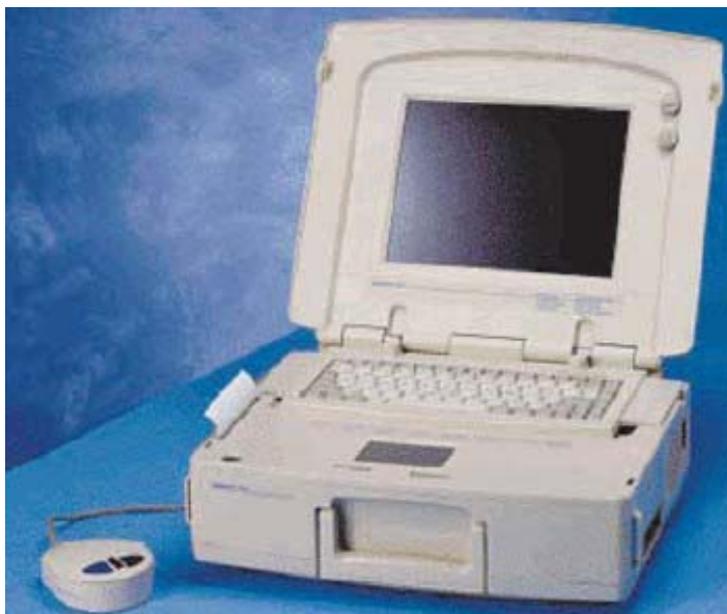


Рис. 14. Устройство для программирования насоса системы SynchMed EL

Биорассасывающиеся имплантаты способны к биологическому разложению, и поэтому нет необходимости в их удалении с последующим оперативным вмешательством. После однократной установки наноструктурные имплантаты разрушаются со скоростью, которая позволяет компенсировать нагрузку на регенерирующую кость.

Также проводится исследование гибкой нановолокнистой мембранной сетки, которая может быть использована при хирургии на открытом сердце. Сетка может быть заполнена антибиотиками, анальгетиками и другими препаратами в малых количествах, оказывающих прямое воздействие на миокард. Наноматериал разлагается с течением времени и не прилипает к мокрым перчаткам хирургов, в отличие от некоторых материалов, применяемых в настоящее время.

Имплантируемые сенсоры и материалы

Для создания сенсоров микро- и наноразмеров может использоваться широкий спектр технологий, которые наиболее эффективно определяют необходимое сочетание физико-химических свойств. Так, исследователи из университета штата Пенсильвания (США) используют полиэтиленгликолевые шарики, покрытые флюоресцирующими молекулами, для определения уровня сахара в крови при диабете. Шарики вводятся под кожу и остаются в интерстициальной жидкости. Когда уровень глюкозы в интерстициальной жидкости понижается до опасного уровня, глюкоза замещает флюоресцирующие молекулы и создает свечение. Это свечение видно на татуировке, сделанной на предплечье.

Для продолжительного мониторинга ключевых параметров организма, включая пульс, температуру тела и глюкозу крови, также применяются микрочипы. Чип имплантируется под кожу и передает сигналы, которые могут контролироваться непрерывно (круглосуточный мониторинг).

В другой области используются оптические микросенсоры, введенные подкожно или в глубокие ткани, для контроля микроциркуляции крови в ткани после хирургического вмешательства. Использование приборов связано с передачей данных на близлежащий сенсор, что обеспечивает раннее определение неадекватной циркуляции, если операция прошла неудачно.

MEMS использует другой тип имплантируемых сенсоров – приборы и акселерометры для мониторинга и лечения парализованных конечностей. Имплантируемые MEMS сенсоры могут измерять растяжение, ускорение, угловую скорость и другие параметры для определения нормальных или проблемных данных.

Замещение тканей лучше всего осуществлять посредством трансплантации живых клеток в пористом синтетическом скеффолде. Скеффолд содержит сигнальные лиганды, фрагменты ДНК и молекулярные сенсоры. Скеффолд является временной структурой, которая после регенерации ткани подвергается биологическому распаду. Необходимо, чтобы материал скеффолда был изготовлен в виде трёхмерной структуры, со специфическими свойствами поверхности, необходимыми для поддержания роста разнообразных типов клеток.

Глазные лекарственные формы

В конце прошлого и начале нынешнего столетия в офтальмологии для пролонгирования действия ЛВ применяли таблетки, которые вводили непосредственно в конъюнктивальный мешок. Позже стали использовать полупроницаемые капсулы из папиросной бумаги, пропитанной коллодием, желатиновые и желатинно-глицериновые диски.

Оригинальная система доставки лекарств предложена химиками Университета Флориды. Для лечения глазных болезней они используют контактные линзы с наночастицами, которые содержат небольшие частицы лекарств и способны постепенно их высвобождать. Такой способ доставки имеет преимущества по сравнению с традиционными глазными каплями. Дело в том, что почти 95 % лекарственного средства, которое закапывается в глаза, отправляется не по назначению. Лекарства смешиваются со слезами, переходят в носоглотку, а потом через слизистые оболочки попадают в кровь и переносятся к другим органам. Результатом этого становятся нежелательные побочные эффекты. Лекарства, внедряемые в контактные линзы, упакованы в крошечные ёмкости. Доставляемое таким способом лекарственное средство полностью попадает по назначению и эффект от него оказывается выше. Линзы начиняются лекарствами на стадии изготовления, причем сами линзы могут быть как корректирующими зрение, так и для людей с нормальным зрением. Авторы полагают, что помещение антибиотиков в материал обычных корректирующих линз позволит их носить не снимая, дольше, чем это возможно сейчас.

Для лечебных целей в Японии предложены контактные линзы в форме чашечек из полиглицерилметакрилата, заполненные пилокарпина гидрохлоридом, который медленно высвобождается, обеспечивая пролонгированное действие.

Окусерт – глазная «диффузионная» система, разработана в США фирмой Alza, внедрена в медицинскую практику в 1974 г. Имеет эллиптическую форму, размер 5,5×13 мм, толщина 0,3...0,5 мм (рис. 15).

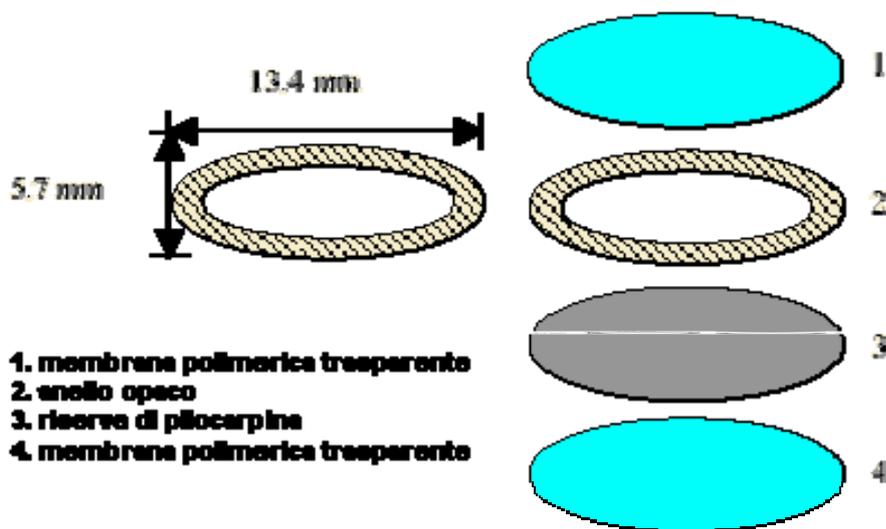


Рис. 15. Структура системы «окусерт»:

1 и 4 – полимерные мембраны, 2 – соединяющее кольцо, 3 – резервуар с лекарством

Между двумя этиленвинилацетатными мембранами, регулирующими скорость высвобождения пилокарпина гидрохлорида, находится

гель пилокарпина с альгиновой кислотой. Мембраны жёстко соединены по краям кольцом, окрашенным в белый цвет диоксидом титана, что позволяет видеть контур системы при введении в жидкие среды. Система высвобождает пилокарпин со скоростью 20 мкг/ч или 40 мкг/ч (Pilo 20 и Pilo 40, соответственно). Проявляет гипотензивное действие в течение 7 суток. Не изменяет pH слёзной жидкости. Имеет следующие недостатки: не рассасывается, проблема с введением и извлечением из глаза (только с помощью медицинского персонала), дискомфорт, возможна утечка ЛВ при нарушении целостности системы; дороговизна.

Глазные лекарственные плёнки (ГЛП) на биорастворимой основе были разработаны сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца и кафедры технологии лекарственных форм 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова в связи с полётом в космос. ГЛП – матрично-набухающая глазная система на основе поливиниола, Na-КМЦ, полиакриламида или его сополимеров с мономерами акрилового и винилового ряда, коллагена с добавлением пластификатора и ЛВ. Твердые пластинки овальной формы, размер 6...9 мм, толщина 0,35 мм, средняя масса 0,015 г. Действие продляется до одних суток, а для интраокулярных лекарственных плёнок на основе коллагена с гентамицином или канамицином сульфатом и тримекаином – до десяти суток. ГЛП закладывают в конъюнктивальный мешок. За 10...15 с они смачиваются слёзной жидкостью и становятся эластичными. Через 20 мин ГЛП превращается в вязкий сгусток полимера, который через час-полтора полностью растворяется, создавая тонкую равномерную плёнку. Плёнки биорастворимы, не затуманивают зрения, стерильны.

Нейротехнология развивает терапию инкапсулированными клетками для лечения заболеваний глаз. При этом для инкапсулирования клеток используется полупроницаемая мембрана, позволяющая диффундировать терапевтическим агентам. Мембрана изолирует клетки от окружающей среды и минимизирует иммунное отторжение. Инкапсулированные клетки управляются прибором, имплантированным в глаз, для обеспечения продолжительного высвобождения терапевтических молекул из живых клеток. Это позволяет избежать прямого введения в глаз, которое малопрактично для регулярного применения.

Ретинальные имплантаты разрабатываются с целью восстановления зрения посредством электрического стимулирования функциональных нейронов в сетчатке. Одним из методов, разрабатываемых несколькими группами, является искусственная сетчатка, имплантируемая на дно (задний отдел) сетчатки. При этом используется миниатюрная видеокамера, прикрепленная к линзам слепого пациента, которая фикси-

рует визуальные сигналы. Сигналы обрабатываются микрокомпьютером, который носится на ремне, и передаются на цепочку электродов, расположенных в глазу. Цепочка стимулирует зрительные нервы, которые доставляют сигналы в мозг.

Ortobionics предлагает другой метод – использование субретинальных имплантатов для замещения фоторецепторов в сетчатке. Зрительная система активируется, когда мембранный потенциал лежащих на поверхности нервов изменяется током, генерируемым в ответ на световую стимуляцию. Для имплантата используется микроэлектронная цепочка, для активации которой необходимо 3 500 микроскопических солнечных элементов.

Контрацептивные средства

Химические контрацептивы употребляются путём введения во влагалище таблеток, шариков, паст, мазей с помощью шприцев, губок, тампонов и т. д. Наряду с местной контрацепцией получили широкое распространение три других вида предупреждения беременности – оральная, внутриматочная и инъекционная контрацепция. По данным ВОЗ, во всём мире оральными контрацептивами пользуются 100 млн. женщин, внутриматочными – около 60 млн. Инъекцируемые контрацептивы высокоэффективны в течение двух и более месяцев после одной инъекции.

Прогестезерт-Т – маточная резервуарно-диффузионная система. Имеет Т-образную форму, заполненную прогестероном (38 мг). Прогестерон содержится в виде суспензии в силиконовом масле. Стенки системы изготовлены из этиленвинилацетата. Скорость высвобождения прогестерона 65 мкг/ч в течение года.

К медьсодержащим внутриматочным системам (ВМС) относятся ТСu-380 А (Соррег Т-380А). Медная проволока накручена на вертикальную ось (площадь сечения 314 мм²), на горизонтальных частях – медные рукава (33 мм²). Имеются и другие ВМС: ТСu-200 Ag и ТСu-380 Ag (Финляндия). Медная проволока накручена на вертикальную ось, имеет внутри серебряный стержень.

Представляют интерес ВМС серии «Юнона-био Т», выпускаемые консорциумом «Симург-Сатори-Медиконт» (Беларусь–Россия). Выпущено 7 моделей, позволяющих подобрать контрацептив в зависимости от возраста, времени введения, длительности ношения. ВМС с нанесённым на якорь прополисом снижает количество воспалительных заболеваний органов малого таза, а наличие серебряного сердечника увеличивает срок использования до 8 лет. Для изготовления ВМС используют не только медь, серебро, но золото и платину. Контрацептив из золота не имеет ограничения сроков ношения. Его можно передавать по наследству. В России появился золотой контрацептив Rico Augum (Австрия).

Норплант – матрично-диффузионная система из силиконового каучука или силиконовой резины, в матрице которой распределено 36 мг левоноргестрела. В упаковке содержится 6 капсул. В области предплечья делают надрез 3×2,4 мм и имплантируют все шесть капсул. Срок действия пять лет. Подобные имплантаты по сравнению с внутриматочными не вызывают инфекцию малого таза. После вживления имплантаты также действенны, как стерилизация. Действие можно прекратить в любой момент, достаточно их изъять. Силиконовые капсулы, кроме гормонов, могут содержать антибиотики, противоопухолевые средства.

Ректальные терапевтические системы

Осмет – система резервуарно-осмотического типа. Разработана фирмой Alza (США). Капсула состоит из двух отсеков. Первый отсек, состоящий из водопроницаемой мембраны, заполнен натрием хлоридом. Второй отсек заполнен лекарственным препаратом. Стенки отсека выполнены из водонепроницаемой мембраны. Между отсеками располагается водонепроницаемая перегородка. Биологическая жидкость проникает через водопроницаемую мембрану и растворяет соль. Под действием осмотического давления ЛВ выделяется через микроотверстие из второй камеры. Система пролонгирует действие витаминов, противовоспалительных средств в условиях клиники. Способ получения лекарств с контролируемым высвобождением ЛВ под влиянием осмотического давления запатентован в 1973 г. Т. Хигухи.

3.1.4. Магнитоуправляемые транспортные системы

Создание магнитоуправляемых препаратов с ЛВ – один из путей повышения эффективности медикаментозного локального воздействия на патологический очаг за счёт иммобилизации лекарственного агента в зоне поражения.

Магнитные мази (ММ) пригодны для лечения кишечных и пищеводных свищей. Использование ММ расширяет перечень вводимых ЛВ ранозаживляющего действия, ускоряет сроки заживления за счёт увеличения вязкости и повышения намагниченности наполнителя. Разработан способ получения магнетитовой пасты-концентрата (МПК) на медицинском вазелиновом масле. Мелкодисперсный магнетит (размер частиц примерно 10 нм) диспергирован в вазелиновом масле. Стабилизация частиц магнетита в органической матрице проведена олеиновой кислотой. Намагниченность насыщения МПК составляет 75...80 кА/м. С использованием стандартизованного МПК приготовлена ММ на вазелин-ланолиновой основе с 10 % метилурацила. Под действием наружного постоянного магнита усиливается действие метилурацила в патологическом очаге.

В отличие от ММ, требующих источник магнитных полей, магнитные пластыри (МПл) и магнитные суппозитории (МС) сами исполняют роль источников постоянных магнитных полей (ПМП). МПл высокоэффективны для лечения миозита, прострела, невралгий и др. Описаны МПл, полученные путем введения мелкодисперсного магнитного наполнителя в пластырную массу, содержащую вспомогательные ЛВ противовоспалительного и болеутоляющего действия, с последующим нанесением на подложку полученной массы и намагничиванием изделия на специальной установке. В результате вся клеящая поверхность приобретает магнитные свойства. Японские исследователи предложили наносить пластырную массу с ЛВ на гибкую магнитную пластину, состоящую из магнитно-твёрдого наполнителя и резины.

Способность ПМП ускорять ток крови на периферических участках использована в МС для лечения геморроя. За счёт действия магнитных полей усиливается лечебный эффект ЛВ.

3.1.5. Трансдермальные терапевтические системы

Трансдермальные терапевтические системы – это лекарственные формы нового поколения, предназначенные для введения ЛВ в большой круг кровообращения через неповреждённый кожный покров в течение длительного времени по заданной программе. В случае трансдермальных терапевтических систем (ТДТС) прохождение лекарства через кожу подразумевает серию пассивных и активных транспортных событий. Трансдермальные лекарственные формы портативны, не требуют обязательного лечения в стационаре. Представляют собой аналог нетравмирующей и удобной в применении капельницы, поддерживают постоянную концентрацию ЛВ в крови (не более 10...20 мг/сут).

ТДТС имеют ряд преимуществ перед другими лекарственными формами: просто и легко дозируются (посредством наложения одной или нескольких полосок на кожу); безопасны, так как в любой момент можно удалить; исключают побочное действие (вся доза ЛВ находится вне организма); экономичны; снижен расход ЛВ на производство; возможно применять ЛВ с узким терапевтическим индексом и коротким периодом полуэлиминации.

ТДТС – аппликационные препараты с контролируемым высвобождением ЛВ для длительной непрерывной трансдермальной подачи ЛВ (от суток до недели) в системное кровообращение с заранее заданной скоростью, представляют собой липкую плёнку небольшого размера. По устройству аналогичны многослойным пластырям.

Трансдермальная доставка лекарств имеет несколько ограничений:

- Возможно раздражение или контактная сенсибилизация кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей.
- Необходимо больше времени для начала действия лекарств по сравнению с инъекционными формами.
- Только небольшой процент лекарства может проникнуть в кожу из пластыря. Это означает, что лишнее количество лекарства должно быть изготовлено и введено в систему, что приводит к увеличению стоимости системы.
- Трансдермальная система доставки препаратов может быть использована только для достаточно сильнодействующих лекарств, требующих небольших доз, и для веществ, обладающих физико-химическими свойствами, пригодными для проникновения в кожу в терапевтически эффективном количестве.

В основу разработанных классификаций ТДТС положены технологический, фармакокинетический и другие признаки. По своей структуре ТДТС можно разделить на два основных класса (рис. 16):

- резервуарно-мембранные, или *raviolli*;
- матричные.

Матричные ТДТС по устройству напоминают многослойные пластыри, ЛВ включено непосредственно в слой матрицы. Способны длительно (до семи суток) и непрерывно высвобождать ЛВ с определённой, постоянной во времени скоростью. Скорость высвобождения ЛВ зависит от состава матрицы.

Крепление ТДТС обоих типов на коже осуществляется с помощью контактного слоя адгезива, чувствительного к давлению. В простейшем и наиболее распространённом случае материал матрицы сам может обладать адгезионными свойствами. В этом случае количество слоев в матричных ТДТС может быть минимальным.

Для мембранных ТДТС контроль скорости подачи ЛВ на кожу осуществляется посредством микропористой полимерной мембраны. Функции мембраны сводятся к ограничению величины скорости высвобождения ЛВ на кожу.

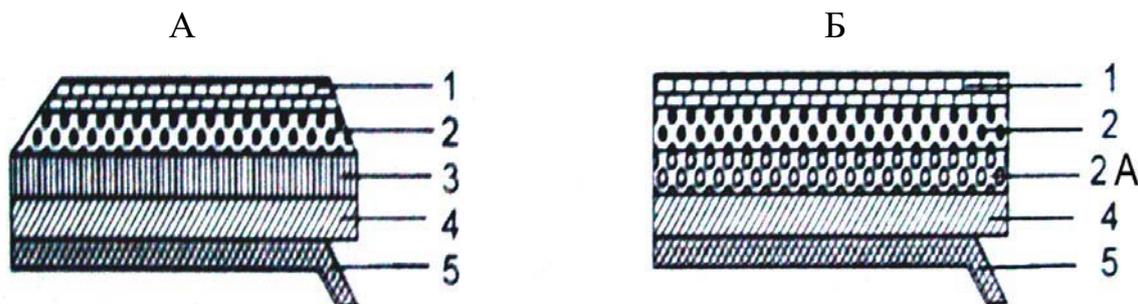


Рис. 16. Конструкция трансдермальных терапевтических систем резервуарно-мембранного (А) и матричного типа (Б):

1 – покровная пленка, предохраняющая от высыхания (металлопластиковый ламинат); 2, 2 А – резервуар с жидким, твёрдым или гелеобразным лекарственным веществом; 3 – полимерная мембрана (сплошная или микропористая) с контролируемым высвобождением; 4 – адгезив для крепления на коже; 5 – антиадгезионное покрытие, удаляемое перед аппликацией на кожу

Для матричных ТДТС эту функцию выполняет композиция полимерной диффузионной матрицы, определяющая величину растворимости ЛВ в диффузионной среде и коэффициент распределения между матрицей и кожей.

Для ЛВ, терапевтические дозы которых требуют максимально достижимой скорости трансдермальной подачи, функцию ограничителя скорости может выполнять роговой слой эпидермиса кожи или композиция диффузионной матрицы ТДТС.

Согласно фармакокинетическому принципу, ТДТС классифицируют как системы:

- 1 – с контролируемым проникновением через полимерную мембрану;
- 2 – с контролируемой диффузией из полимерной матрицы;
- 3 – с контролируемым градиентом ЛВ в резервуаре;
- 4 – с контролируемой дробностью микрорезервуаров.

Первая группа систем представляет собой ТДТС резервуарного типа, в которой резервуар для ЛВ расположен по типу «сэндвича» между непроницаемыми для ЛВ слоями и полимерной мембраной, регулирующей скорость высвобождения.

Вторая группа ТДТС объединяет системы дисперсионного типа, в которых резервуар для ЛВ является гомогенной дисперсией твердого ЛВ в гидрофильной или липофильной полимерной матрице с определенной площадью поверхности и контролируемой плотностью.

В ТДТС третьей группы полимерная матрица системы дисперсионного типа модифицирована таким образом, чтобы варьировать уровень загрузки ЛВ за счет создания градиента его концентрации в резервуарах.

Четвертую группу ТДТС можно рассматривать как гибрид резервуарной и матричной систем, в которых резервуар для ЛВ представляет гомогенную дисперсию нескольких тысяч суспендированных микрочастиц ЛВ с контролируемым растворением в воде, то есть дисперсию микрорезервуаров в липофильном полимере.

Первая ТДТС создана в США фирмой Alza в 70-х годах XX века и содержала скополамин. Система обеспечивает высвобождение скополамина со скоростью 0,5 мг в течение 3 дней, ее применяют для профилактики и лечения морской болезни. Эффективность 75 %. ТДТС имеет округлую форму для крепления за ухом, так как на этом участке кожи хорошо адсорбируется ЛВ. Покровная плёнка окрашена в телесный цвет. Побочные явления проявляются в незначительном уменьшении слюнообразования. В то же время, обычное (через рот) введение скополамина по 300...600 мкг 4 раза в день сопровождается тахикардией, резким снижением слюноотделения, сонливостью.

В качестве полимерных мембран (матриц) для ТДТС используют следующие вспомогательные вещества: поропластик (триацетатцеллюлоза), сополимеры этиленвинилацетата, полиэтилен с винилацетатом, ацетатцеллюлозу, этиленвинилацетат с этилцеллюлозой, сшитый поливинилпирролидон с поливинилом, коллаген с хондроитинсульфатом, высокомолекулярный поливинилпирролидон с полиэтиленоксидом-400 и др. Природа вспомогательных веществ, используемых в технологии ТДТС, имеет определенное влияние на скорость и полноту высвобождения ЛВ. Для ускорения кожной абсорбции и повышения растворимости плохо растворимых ЛВ применяют диметилсульфоксид, монометиловый эфир этиленгликоля, глицерилмоноолеат, метилпирролидон, поливинилпирролидон, формамид, глицерин, пропиленгликоль и др. В качестве ускорителя всасывания предложен додецилазоциклопептан, но механизм его действия до сих пор остается не выясненным.

Отбор лекарственных молекул для трансдермальной доставки. Необходимо изучить факторы, определяющие пригодность лекарственных средств для трансдермальной доставки. Допуская, что лекарство является достаточно мощным и отвечает требованиям дозирования, исследователи изучают его физико-химические свойства для определения возможности проникновения лекарства через кожу в терапевтически эффективном количестве, медицинскую необходимость, возможность технологического осуществления и практического применения.

ТДТС, помещенная на кожу, образует двойной слой – собственно мембрана и кожа, выполняющая функции мембраны. Интенсивность проникновения ЛВ через кожный барьер определяется физико-химическими свойствами пенетранта: растворимостью, коэффициентом распределения и др. Движущей силой диффузии является концентрация ЛВ в растворе.

Для эффективной трансдермальной доставки требуется молекула лекарства, которая обладает сродством и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме. Молекула лекарства должна быть нейтральной, так как позитивный или негативный заряд молекулы может затормозить ее продвижение через гидрофобную среду. К тому же она должна обладать достаточной растворимостью в гидрофобной и гидрофильной среде. Наконец, лекарственная молекула должна быть небольшой (молекулярный вес не должен превышать 500 Д), для того чтобы обеспечить необходимую скорость ее продвижения.

Процесс кожной абсорбции зависит от растворимости ЛВ в воде и жирах. Жирорастворимые ЛВ легко проникают в кожу, удерживаются жировой клетчаткой и только небольшое количество проникает в кровяное русло. С другой стороны, жировая клетчатка кожи является барьером на пути диффузии водорастворимых ЛВ в системный круг кровообращения. Следовательно, коэффициент распределения ЛВ в системе масло/вода имеет первостепенное значение при разработке составов ТДТС.

Исследователи из Университета штата Мичиган используют дендримеры (размер 10 нм), прикрепленные к флюоресцирующим меткам, для определения предраковых и раковых изменений внутри живой клетки.

Термин «дендример» (dendrimer) происходит от английского слова «dendritic» – «ветвящийся, древовидный». Его ввёл Д.А. Томалиа на I Международной конференции по полимерам, проходившей в Японии в августе 1984 г. Синонимом слова «дендример» является «арборол» (arborol), которое ввёл Г.Р. Ньюком. Оно происходит от латинского «arbor», что означает дерево.

Дендримеры – это глобулярные, разветвленные, синтетические макромолекулы, разрабатываемые для целевой доставки лекарств. Они состоят из центрального ядра, ветвящихся элементов и терминальных функциональных групп. Химия ядра определяет сольбилизирующие свойства полости внутри ядра, тогда как химические группы определяют растворимость и химическое поведение дендримера в целом. Нацеливание достигается посредством присоединения специфических сшивающих агентов в наружной поверхности дендримера, позволяющих ему присоединиться к мишени. Стабильность и защита дендримера от фагоцитов достигается посредством присоединения к нему полиэтиленгликолевых цепей.

С одной стороны, дендримеры могут применяться для индивидуального инкапсулирования небольших молекул (нанокапсулы) подобно полимерным мицеллам. В то же время, они могут служить как «спицы», с которыми большое число лекарственных молекул соединяется ковалентными связями. Помимо того, что их дизайн позволяет добиться биосовместимости и биodeградируемости, возможно осуществить целевое связывание с

необходимой молекулой и целевую доставку нескольких лекарств к мишени. Вследствие наноразмерности, дендримеры потенциально способны одновременно доставлять в клетку (например, опухолевую) молекулы различных цитостатических препаратов (5-фторурацил и метатрексат).

Дендримеры вводятся трансдермально и благодаря своим маленьким размерам проникают через мембраны в лейкоциты для определения ранних признаков биохимических изменений, вызванных радиацией или инфекцией. Радиация изменяет ток ионов кальция внутри лейкоцитов, что в итоге приводит к апоптозу (запрограммированной гибели клетки). Флюоресцирующие метки, прикрепленные к дендримерам, будут светиться при наличии мертвых клеток, что будет видно при использовании сканирующего ретинального прибора с лазером, способным определить флюоресценцию. Возможность использования подобной технологии исследует NASA для определения уровня радиации у астронавтов.

Совершенствование физических свойств ТДТС

При биохимическом усовершенствовании молекула лекарственного средства подвергается кратковременному физико-химическому изменению, которое облегчает ее движение через роговой слой. Измененная молекула лекарственного средства (пролекарство) терапевтически неактивна. После проникновения в роговой слой она подвергается гидролитической или ферментативной биотрансформации с восстановлением исходного терапевтического активного лекарственного вещества. Возможность применения этого подхода была доказана с различными лекарствами. Однако, данная область разработок все еще находится на ранней стадии развития и пока такие коммерческие трансдермальные системы доставки ЛВ не существуют. Разработчик нового пролекарства должен будет собрать всю информацию, связанную с безопасностью, токсичностью и эффективностью, необходимыми для официальной регистрации препарата. Затраты денежных средств и времени при этом весьма значительны.

Еще один вариант ТДТС – использование везикул жира, сохраняющих лекарственные средства (подобно липосомам), которые могут проникать сквозь кожу и самостоятельно депонироваться в роговом слое. Там они могут действовать как системы с контролируемым высвобождением. Исследовательские усилия по расширению эффективности жировых везикул все еще находятся на ранних стадиях изучения. Тем не менее, многие парентеральные системы, использующие жировые везикулы, уже много лет применяют на практике. Такие везикулы были хорошо изучены, и значительная информация относительно их безопасности, токсичности и способности к биологическому распаду уже доступна. Если молекула лекарственного средства была просто инкапсулирована, без изменения физических или химических свойств, то при реги-

страции таких трансдермальных форм потребуется меньше формальностей. Следовательно, этот вид ТДТС является многообещающим.

При физическом усовершенствовании функционирования ТДТС используют внешние стимулы, т. е. силы, проводящие лекарственное средство через кожу, особенно через ее наружный слой. Внешние силы производят обратимые физические изменения в пределах рогового слоя. Используются три подхода: ионофорез, сонофорез и электрофорез. Эти подходы могут позволять трансдермальным системам доставлять большие ионные молекулы пептидов или белков, которые не могут быть доставлены пассивной диффузией сквозь кожу. К тому же уровень доставки хорошо контролируется величиной и продолжительностью внешних стимулов. Наконец, как и в случае с парентеральными препаратами, начало действия лекарства очень быстрое из-за относительно короткого времени, необходимого для того, чтобы лекарство попало в кровь. Быстрое начало действия очень важно для терапии раковых болей, диабета и других состояний.

Ионофорез – использование внешнего электрического тока для того, чтобы транспортировать заряженную молекулу сквозь кожу. В этом процессе, который уже известен более ста лет, ионная молекула несет заряд через мембрану кожного барьера, чтобы замкнуть цепь. В настоящее время проводится много исследований, изучающих использование этой методики для доставки больших молекул лекарственных средств или наркотиков с целью купирования боли у раковых больных.

Сонофорез использует ультразвуковые волны для того, чтобы разорвать роговой слой и вызвать раскрытие пор, что облегчает транспорт лекарственных молекул. Хотя возможность такого подхода была доказана, системы доставки лекарственного средства, использующие сонофорез, все еще находятся на ранней стадии развития, а коммерческое использование не ожидается в ближайшем будущем.

Электрофорез использует высоковольтный миллисекундный импульс для создания транзитных путей сквозь роговой слой, чтобы облегчить проникновение больших молекул лекарственного средства. Возможность применения этого подхода была доказана. Однако методы доставки лекарственного средства, использующие эту технологию, все еще находятся на ранней стадии развития, а огромное количество проблем с безопасностью еще не решены, т. к. электрофорез использует высоковольтный внешний импульс, который может вызывать длительное повреждение кожи.

Номенклатура ЛВ, вводимых в ТДТС, с каждым годом расширяется. Кроме трансдермального введения скополамина, нитроглицерина, клонидина, изучается возможность использования гормонов и других лекарственных средств (табл. 7, 8).

Таблица 7

Трансдермальные терапевтические системы

Название (страна- производитель)	Площадь пластыря, см ²	Состав ТДС		Скорость выделения ЛВ	Время действия	Применение
		Сополлимер	Лекарствен- ное вещество (ЛВ)			
1	2	3	4	5	6	7
Эксклим (Франция)	11; 22; 44	Этиленвинилаце- тат+этилцеллю- лоза	Эстрадиол	25, 50, 100 мкг/с	3 сут	Для лечения аме- нореи
Эстрадерм (Швейцария)	5; 10; 20					
Нитродерм (Швейцария)	10; 20	Этиленвинил- ацетат	Нитроглице- рин	4,8; 9,6 мг/с 0,1...0,4 мкг/с	1 сут 12 ч	Антиангинальное средство
Трансдермнитро (США)	10; 20					
Скоподерм (Швейцария)	2; 5		Скополамин	2...5 мкг/ч·см	3 сут	Профилактика морской болезни
Катапресан (Германия)	3; 5; 7; 10	Поропластик	Клонидин	0,4 нг/мл	7 сут	Гипотензивное средство
Нитродур (США)		Сшитые поли- винил + поливи- нилпирролидон	Нитроглице- рин		12 ч	Антиангинальное средство

Продолжение табл. 7

1	2	3	4	5	6	7
Нитродиск (США)	8; 16	Поливинилпирролидон + силиконовая резина	Нитроглицерин	25 мкг/ч	12 ч	Антиангинальное средство
Стейдж-1 (США)		Коллаген + хондроитин сульфат + силиконовый каучук	Противоопухолевый препарат		21 сут	Противоопухолевое средство
Никотинелл (США)	10; 20; 30		Никотин	7, 14, 21 мг/ч	24 ч	Средство от курения
Циперкутен (Россия)			Цитизин			Средство от курения
Нитроперкутен (Россия)	30	Высокомолекулярный поливинилпирролидон	Нитроглицерин	10...20 мкг/ч		Антиангинальное средство
Сорбоперкутен (Россия)	30	+ полиэтиленоксид-400	Динитросорбит	0,5...1 нг/мл		Антиангинальное средство
Проперкутен (Россия)	30		Клонидин	3...5 нг/мл	1...5 сут	Гипотензивное средство
Клоперкутен (Россия)	30; 48		Клонидин	25...30 нг/мл		Клинические испытания
Феноперкутен (Россия)			Феназепам			Доклинические испытания

Фирма Molekulon Biotech (США), основанная в 1982 г., начала на основе поропластика выпуск новых ТДТС. Мембрана из поропластика прозрачна, служит матрицей для ЛВ, представляет собой молекулярную губку, состоящую из микроскопических пор, которые могут содержать большое количество жидкости.

Время высвобождения ЛВ из такой мембраны может регулироваться от нескольких часов до месяцев. На основе поропластика в состав ТДТС включены противомикробные, противоаллергические, антиангинальные, анальгезирующие средства.

Промышленность США освоила выпуск ТДТС «трансдермнитро» двух размеров 10 см² и 20 см². Количество нитроглицерина, доступное для кожной абсорбции, определяется размером системы. Высвобождает 0,1...0,4 мкг/ч нитроглицерина, действует в течение трех часов.

Катапресан (Германия) обеспечивает высвобождение клонидина (гипотензивное средство) в течение семи суток. Выпускается в виде трех самофиксирующихся полосок 3, 5, 7 и 10 см², рекомендуется начинать лечение гипертонии с малого размера ТДТС, а затем постепенно увеличивать дозу (число фиксируемых полосок на коже), если необходимо достичь терапевтического эффекта. При увеличении времени воздействия клонидина на кожу свыше 7 дней наблюдается снижение терапевтического эффекта. Катапресан способен заменить двухразовый прием обычных таблеток клонидина по 0,5 мг и однократный прием в сутки таблеток пролонгированного действия, содержащих по 0,5 мг ЛВ.

ТДТС нитродерм (Швейцария) содержит нитроглицерин, применяется как антиангинальное средство. Представляет собой многослойную ламинированную систему мембран толщиной 0,2 мм. Наружный слой состоит из алюминизированного полиэфира, который предотвращает испарение нитроглицерина. Резервуар содержит нитроглицерин и лактозу в вязкой силиконовой жидкости. Мембрана изготовлена из этиленвинилацетата и проницаема для ЛВ. Адгезивный слой представлен силиконовым каучуком. Скорость выделения нитроглицерина составляет 8 мг/сут и 9,6 мг/сут. Антиишемический эффект наблюдается в течение 24 ч. Препарат назначают в минимальной терапевтической дозе. Начальная доза – одна система 25 мг.

Таблица 8

Типы ТДТС, зарегистрированных в зарубежных странах

Активный ингредиент	Фирма	Название	Продолжительность назначения	Растворитель	Тип
1	2	3	4	5	6
17b-эстрадиол	Berlex Labs	Climara	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17b-эстрадиол	Novartis	Estraderm	3 дня	Нет	Ravioli
17b-эстрадиол	Novartis, Procter&Gamble, Rhone-Poulenc Rorer, Novo Nordisk	Menorest, Vivelle	3...4 дня	Олеиновая кислота, пропиленгликоль	Матрикс
17b-эстрадиол	Parke-Davis	Fempatch	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17b-эстрадиол	Procter&Gamble	Alora	4 дня	Сорбитан монолеат	Матрикс
Клонидин	Boehringer Ingelheim	Catapres TTS	7 дней	Нет	Матрикс
Никотин	Elan	Prostep	24 ч	Нет	Матрикс
Никотин	Novartis	Habitrol	24 ч	Нет	Матрикс
Никотин	SmithKline Beecham	Nicoderm CQ	24 ч	Нет	Матрикс
Никотин	Warner-Lambert	Nicotrol	16 ч	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Berlex Labs	Minitran	12...14 ч	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс

Продолжение табл. 8

1	2	3	4	5	6
Нитроглицерин	Novartis	TransdermNitro	12...14 ч	Нет	Ravioli
Нитроглицерин	Schering-Plough	Nitrodur	12...14 ч	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schwarz Pharma	Deponit	12...14 ч	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Searle	Nitrodisc	12...14 ч	Нет	Матрикс
Скополамин	Novartis	Transderm Scop	3 дня	Нет	Ravioli
Тестостерон	Novartis	Testoderm	24 ч	Нет	Ravioli
Тестостерон	SmithKline Beecham	Androderm	24 ч	Этанол, глицерил монолеат, глицерин	Ravioli
Фентанил	Janssen Silag	Durogesic	3 дня	Этанол	Ravioli

Система накладывается один раз в сутки на здоровый, чистый, сухой участок кожи. Повторная аппликация на тот же участок кожи может быть произведена только спустя несколько дней. При недостаточной эффективности доза может быть увеличена до 50 мг.

Разработана ТДТС с фенатилом, который является сильным анальгетиком. Терапевтический эффект отмечен при высвобождении ЛВ со скоростью 25...150 мкг/ч. При использовании этанола в качестве ускорителя всасывания скорость поступления фентанила в кожу увеличивается вдвое. ТТС содержит 0,1...2 % фентанила в 40%-м водном растворе этанола, загущенного ГОПЦ. Мембрана, регулирующая концентрацию ЛВ, изготовлена из полиэтилена и винилацетата.

В настоящее время разработаны ТДТС (фирма Сиба-Гейги) с ЛВ сердечно-сосудистого действия (адреноблокаторы) тразикор и лопресор, длительность действия которых превышает 24 часа. Созданы также ТДТС, содержащие производные бензодиазепина, обеспечивающие постоянную скорость абсорбции и исключающие развитие побочных эффектов при длительном приёме. При изготовлении системы ЛВ растворяют или суспендируют в алифатических спиртах или в моноалкиловых эфирах алифатических многоатомных спиртов или пирролидонах. Затем раствор ЛВ наносят на мембраны из ацетата целлюлозы или этиленполивинилацетата, полиамида, поливинила и других полимеров. В качестве вспомогательных веществ используют салициловую кислоту, облегчающую транспорт ЛВ через кожу, а также пропиленгликоль, глицерин, диметилсульфоксид.

В США разработан рассасывающийся заменитель кожи стейдж-1, в который введены ЛВ (противоопухолевые, противовоспалительные и др). Костяк состоит из бычьего коллагена. Чтобы коллаген медленно разрушался, к нему добавлен хондроитинсульфат, получаемый из хряща акулы. Сверху каркас покрыт силиконовым каучуком (для стерильности и предотвращения потери биологической жидкости). Каркас с противоопухолевым средством подшивают к злокачественной опухоли. Через три недели коллагеновые волокна рассасываются, образуется новый слой дермы – неодерма. Силиконовое покрытие удаляют.

В научно-производственном объединении «Биотехнология» (г. Москва) на основе оригинальной гидрофильной матрицы перкутен из высокомолекулярного поливинилпирролидона и олигомерного полиэтиленоксида разработана технология ТДТС с нитроглицерином (нитроперкутен), динитросорбидом (сорбоперкутен), цитизином (циперкутен), клонидином (проперкутен, клоперкутен), феназепамом (фенаперкутен) (табл. 7). Срок действия ТДТС нитроперкутен и сорбоперкутен составля-

ет 24 ч, так как непрерывное введение нитратов в организм в течение более длительного времени может привести к возникновению толерантности. После суточного действия необходим небольшой перерыв. Производство ТДТС на основе гидрофильной матрицы ПЕРКУТЕН налажено в ЗАО «Эвалар» (г. Бийск), ФНПЦ «Алтай» по лицензии АО «Биотехнология» (г. Москва).

3.2. Лекарственные формы с направленной доставкой лекарственных веществ

Около ста лет назад Пауль Эрлих высказал гипотезу о «магической пуле», которая должна находить поражённое место в организме и воздействовать только на него. Другими словами, речь идет о направленном транспорте ЛВ к органам, тканям, клеткам. В настоящее время приблизительно 90 % всех применяемых лекарственных средств не достигают цели, несмотря на огромные затраты в области совершенствования лекарственных препаратов.

Направленный транспорт ЛВ позволяет снизить их токсичность и экономно расходовать. Системы целевой доставки ЛВ можно подразделить на три группы с учётом размеров носителей, механизма действия и уровня доставки (табл. 9).

3.2.1. Микрокапсулы, микросферы, липосомы, наночастицы, фармакосомы, магнитоуправляемые лекарственные формы

Носители 1-го поколения (табл. 9) предназначены для внутрисосудистого регионального введения ЛВ вблизи органа или ткани. После введения молекулы ЛВ, постепенно высвобождаясь, диффундируют в орган(ткань)-мишень.

К носителям 1-го поколения авторы относят микрокапсулы, представляющие собой ограниченную полимерной оболочкой ёмкость, в которой находится ЛВ, и микросферы – матричные системы, в которых диспергировано ЛВ. Микрокапсулы и микросферы изготавливают в основном из синтетических и природных биоразрушаемых материалов, таких как полилактоза, альбумин, декстран, фибриноген и др. В Японии, Франции, Швеции, США для лечения злокачественных опухолей используют микрокапсулы и микросферы, содержащие цисплатин, 5-фторурацил, митомицин и др. цитостатические препараты. Кристаллизованные декстрановые микросферы используют не только для химиоэмболизации, но также для длительной цитостатической локальной терапии (в течение нескольких дней и недель) злокачественных опухолей.

Таблица 9

Классификация носителей, используемых для целевой доставки лекарственных веществ и биологических молекул

Поколение носителей	1	2	3
Мишени	Органы	Ткани	Клетки
Размеры, мкм	Более 1	Менее 1	Менее 1
	Доставка/Распределение		
	пассивное		активное
Носители	Микрокапсулы Микросферы Микроагрегаты	Липосомы Наносферы Наночастицы	Липосомы Наносферы Наночастицы Магнитные Термочувствительные Гаптены Лиганды Гликопротеиды Моноклональные антитела
Механизм	Эмболизация	Захват системой мононуклеарных фагоцитов	Экстракорпоральное введение В стадии изучения

Носители 2-го поколения с размером менее 1 мкм объединяют в группу коллоидных носителей, включающих липосомы, наночастицы, магнитные жидкости, магнитоуправляемые микрокапсулы, липосомы и «тени эритроцитов».

Липосомы и нисомы определяются как шарообразные субмикроскопические (диаметром 25...5 000 нм) пузырьки, мембраны которых состоят из одного двойного слоя (моноламеллярные везикулы до 2 000 нм) или нескольких двойных слоев (мультиламеллярные везикулы до 100...500 нм) амфифильных молекул. Внутренняя структура напоминает луковицу (рис. 17).

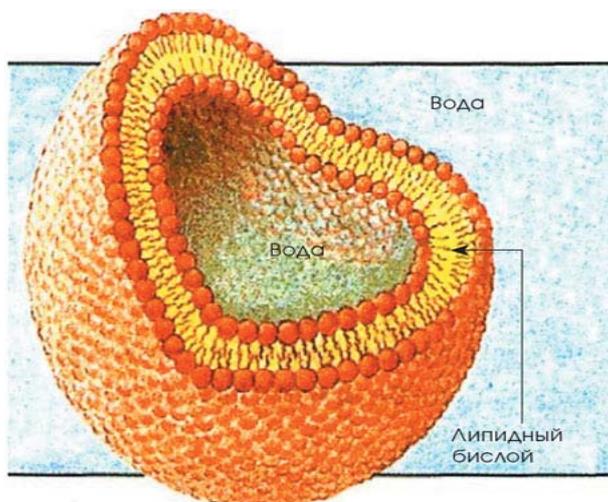


Рис. 17. Схематичное строение липосомы

Липосомы построены в основном из фосфолипидов природного, полусинтетического и синтетического происхождения. Основным компонентом чаще всего является фосфатидилхолин, а также природные сфинголипиды (церамид, цереброзид, сфингомиелин). Общим структурным элементом является спирт-сфингозин. Сфинголипиды, особенно церамид, являются липидами рогового слоя кожи.

Ниосомы построены из неионогенных поверхностно-активных молекул: полиглицеролалкилового эфира, полиоксиэтиленалкилового эфира, гликозилдиалкилового эфира и сложного диэфира сахарозы.

Липофильные остатки амфифильных молекул (молекулы эмульгатора, поверхностно-активное вещество) оказываются внутри двойного слоя, в то время как полярные ядра ориентированы внутрь и наружу везикулы. Для повышения стабильности липосом к ним добавляют заряженные молекулы: стеариламин (положительный заряд) и фосфатидилсерин (отрицательный заряд). Благодаря заряду можно уменьшить агрегацию частиц или замедлить её.

Ниосомы рассматриваются как интересная и перспективная альтернатива липосомам для оптимизации введения ЛВ через кожу и слизистые оболочки. Липосомы и ниосомы можно изготовить несколькими способами: методом образования плёнки, с помощью ультразвука и методом обратнофазовой отгонки. Все компоненты липосом или ниосом растворяют в смеси органических растворителей. Растворитель удаляют. Осадок на стенке реактора суспендируют в водном буферном растворе при оптимальных условиях. Важен температурный фактор. После суспендирования получают большие моноламеллярные липосомы диаметром 100...2 000 нм, наполненные водой вакуоли, и ниосомы (метод обратнофазовой отгонки). При использовании ультразвука или ультрафильтрации через поликарбонатную мембрану с подходящим размером пор большие мультиламеллярные и большие моноламеллярные пузырьки превращаются в маленькие моноламеллярные везикулы, стабильные при 35 °С.

Препараты липосом часто имеют консистенцию молока, поэтому посредством лиофильной сушки их превращают в порошок. Пустые липосомы можно нагружать лекарством непосредственно перед использованием. Липосомальный метод введения лекарств оказался эффективным против заболеваний системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ), так как ЛВ концентрируется в тканях селезёнки и печени.

К. Олвинг и К. Блэк (Лондон) применили липосомы, содержащие сурьму, для лечения лейшманиоза. Около ста миллионов больных заражены лейшманиями – паразитами из группы простейших. Лейшмании проникают внутрь купферовских клеток печени. При отсутствии лечения или при лечении препаратами сурьмы в больших дозах возникают

нарушения деятельности сердца, печени и почек, вплоть до летальных исходов. При внутривенном введении липосомы, содержащие сурьму, поступают в печень, где захватываются купферовскими клетками, заражёнными лейшманиями. Поглощённые лейшманиями липосомы высвобождают сурьму, что приводит к гибели паразита.

Амбизом™ (липосомы амфотерицина В) используют для терапии системных грибковых инфекций у людей. Лечебное действие объясняется тем, что капилляры в заражённых участках сильно перфорированы и обладают повышенной проницаемостью. Это позволяет липосомам переходить из кровотока в поражённую ткань. Амфотерицин В, легко связывающийся с клеточными стенками грибов, является гидрофобным соединением, следовательно, располагается в двойном липидном слое липосом. Связь амфотерицина В с бислоем чисто физическая, соединение происходит через полярно заряженные пары и, в меньшей степени, посредством гидрофобных взаимодействий. Как только липосомы адсорбируются на грибковой клетке, амфотерицин В из липосомных мембран переходит в клетку и оказывает на неё разрушительное действие.

При лечении злокачественных солидных опухолей и лейкозов используют доксорубин, который вызывает системные токсические эффекты: необратимое нарушение сердечной деятельности, выпадение волос, тошноту, рвоту и ослабление иммунитета. В препарате доксил, содержащем липосомную форму доксорубина, последний менее токсичен. Липосомы доксорубина захватываются СМФ таких органов, как селезёнка и печень, где мембраны липосом медленно подвергаются ферментативной деградации и заключённый в них доксорубин, постепенно высвобождаясь, переходит в кровь. Обеспечивается слабое, но постоянное поступление лекарства к опухоли.

По другой теории избирательная доставка липосом с доксорубином в поражённые ткани объясняется разницей температуры. Для опухолевых и воспалённых тканей характерно локальное повышение температуры до 42 °С. При повышении температуры резко увеличивается проницаемость липосомальной мембраны, что приводит к локальному высвобождению доксорубина.

В НИИ фармакологии (г. Москва) разработаны липосомы со стрептомицином, изониазидом. В Ставропольском научно-исследовательском противочумном институте налажен выпуск 7 новых липосомальных препаратов для лечения особо опасных инфекций, таких как сибирская язва, туляремия, бруцеллёз.

Таблица 10

Микросферы и липосомы для инъекций и инфузий (США)

Наименование	Характеристика	Лекарственное вещество	Размер, нм	Применение
Люкриндепо Takeda Chemical Industries Ltd	Сухие лиофилизированные микросферы из биоразрушаемого материала (полилактоза, альбумин, декстран, фибриноген) для приготовления инъекций	Лейпрорелин ацетат: 3,75 и 7,5 мг во флаконе	*	Для лечения предстательной железы, фибромиомы матки
Амбизом™ Gilead Sciences Ltd	Липосомы состоят из гидрогенизированного соевого фосфатидилхолина, холестерина (52 мг), дистеарилфосфатидилглицерина (84 мг), α-токоферола (0,64 мг) в буфере, содержащем сахарозу (900 мг) и гексагидрат диагрияевой соли янтарной кислоты (27 мг)	Амфотерицин В 50 мг, инкапсулированный в липосомы, во флаконах 15 и 30 мл в комплекте с фильтрами-насадками	*	Для лечения системных микозов
Даунозом	Раствор концентрированный для инфузий	Даунорубицин 50 мг /25 мл Флакон (50 мл)	*	Для лечения опухолей
Доксил	Липосомы состоят из фосфатидилхолина и холестерина	Доксорубицин	80...120	Для лечения саркомы Капоши
Липин	Липосомы состоят из фосфатидилхолина	*	150...200	Для лечения острой и хронической дыхательной недостаточности, гепатита, цирроза печени

Примечание. * Размеры и лекарственное вещество в литературе не указаны.

Особый интерес вызывает возможность орального применения липосомальных белковых препаратов, поскольку их инъекционные лекарственные формы быстро деградируют в желудке. Хотя механизм всасывания липосомальных препаратов в желудочно-кишечном тракте до конца не ясен, сообщений об их эффективности при пероральном приеме в литературе достаточно много.

Так, например, несмотря на неоднозначные результаты по пероральному применению липосомального инсулина при лечении сахарного диабета, исследования в этом направлении продолжаются, а некоторые фирмы предполагают наладить промышленный выпуск этого препарата.

Разработанный в дочернем предприятии «Вектор-Фарм» ГНЦ ВБ «Вектор» г. Новосибирска липосомальный генно-инженерный альфа-2b-интерферон (реаферон-ес-липид) для энтерального применения оказался эффективен при многих вирусных и ассоциированных с ними заболеваниях человека.

В ряде клинических испытаний, проведенных в ведущих медицинских центрах страны, таких как ЦНИИ эпидемиологии, НИИ педиатрии и детской хирургии, Институте гриппа, получены положительные результаты у взрослых и детей при лечении острого и хронического гепатита В (как свободного, так и ассоциированного с гломерулонефритом), гриппа, ОРЗ, атопических заболеваний (риноконъюнктивит и бронхиальная астма). Спектр терапевтического применения реаферон-ес-липид для перорального применения постоянно расширяется, так как продолжающиеся клинические испытания выявляют все новые нозологические формы заболеваний, при лечении которых он эффективен. Очень важно, что липосомальный интерферон в пероральной форме хорошо переносится больными. При его применении не обнаруживаются побочные эффекты, сопровождающие парентеральное применение интерферона, такие как повышение температуры, озноб, утомляемость, кожные высыпания, лейко- и тромбоцитопения. Естественный путь введения – через рот – делает препарат незаменимым в педиатрической практике. Немаловажно и то, что при пероральном приеме липосомальных препаратов отсутствует или снижается риск передачи вирусов СПИДа и гепатита.

В США заканчиваются клинические испытания нескольких оральных вакцин (против шигелл и патогенных штаммов *Escherichia coli*). Липосомы представляют возможность конструировать поливалентные вакцины против нескольких штаммов гриппа (сингапурский, пекинский и йамагата), гепатита А и В, дифтерии, столбняка.

Для доставки нуклеиновых кислот, ферментов и противоопухолевых лекарств в клетки-мишени созданы фармакосомы – структуриро-

ванные надмолекулярные образования, дающие нужный фармакологический эффект. Для выполнения своей функции фармакосомы должны содержать три компонента:

- а) эффекторы – вещества, оказывающие воздействие на клетку-мишень;
- б) распознающие агенты, отличающие клетку-мишень от других клеток (антитела к антигенам, расположенным на клеточной поверхности, тканеспецифичные факторы, лиганды, субстраты для локализованных на клеточной поверхности ферментов);
- в) факторы проникновения, обеспечивающие прохождение эффекторов. Если эффекторы чувствительны к лизосомальным ферментам, необходимо чтобы фармакосомы проникали в клетку, минуя эндоцитоз. Вещества, не проникающие через клеточную мембрану, можно ввести внутрь клетки с помощью фосфолипидных пузырьков (липосом), которые сливаются с мембраной клетки, обеспечивая ввод ЛВ в цитоплазму без контакта с лизосомальными ферментами.

К числу факторов, способствующих слиянию липосом с клеточной мембраной, можно отнести ферменты, например:

- фосфолипазу А, расщепляющую мембранные фосфолипиды с образованием лизолецитина, обладающего «фузогенной» активностью;
- нейраминидазу, отщепляющую остатки сиаловых кислот от мембранных гликопротеидов и облегчающую проникновение в клетки биополимеров;
- сфингомиелиназу, стимулирующую слияние с клеточной мембраной липосом, содержащих сфингомиелин, а также гемолитические гликопротеины вирусных оболочек.

Регулировать активность ферментов возможно фосфорилированием, отщеплением ингибиторного пептида от проферментов соответствующими протеазами. Ионы кальция при определённых концентрациях также стимулируют слияние фосфолипидных мембран.

Во 2-ю группу носителей включены наночастицы. Наночастицы имеют размер 1...100 нм, которые свободно циркулируют по кровеносным сосудам, обеспечивая направленный транспорт ЛВ в клетки-мишени с высоким уровнем фагоцитоза.

Изучение наночастиц как систем для доставки лекарств практикуется Nanospectra Biosciences (USA), SkyePharma (UK), NanoBio Corporation (USA) и др. При этом более 50 % венчурного капитала, вложенного в нанотехнологии, приходится на долю бионанотехнологии, адресованной, в первую очередь, рынку здравоохранения. По прогнозам, к 2015 г. почти половина всех лекарств будет основана на нанотехнологии.

Тем не менее, в редких случаях разработки дошли до разрешений к клиническим испытаниям. Во всем мире есть не более 10...15 сертифицированных наносистем, используемых в качестве переносчиков лекарств, такие как, например, дендримерные лекарства против ВИЧ компании StarPharma (Австралия). Внедрение достижений, основанных на нанотехнологиях, начнется примерно через 10 лет.

Наночастицы представляют собой мелкие самособирающиеся объекты. Это происходит в ограниченных объемах, где материалы начинают резко изменять свои свойства. Атомы и электроны живут, как соседи в коммунальной квартире, которым очень тесно, поэтому даже инертные материалы, например углерод, становятся агрессивными. Что касается медицинского применения нанобиотехнологий, то здесь прослеживаются три аспекта – диагностический, использование наночастиц в качестве переносчиков лекарств, а также в качестве самих лекарств и ядов.

Использование наносистем как переносчиков ЛВ позволяет достичь лекарству тех пространств, куда ранее они не могли проникнуть. Благодаря этой технологии резко изменяются свойства препаратов. За рубежом одним из способов создания лекарств нового поколения является снабжение их системами доставки с целью улучшения их фармакологических свойств и биодоступности. Сконструированные системы доставки должны обеспечить пролонгированное поступление препарата в определенные органы и клетки-мишени.

Разработанные системы доставки лекарств охватили практически все области медицины (эндокринология, пульмонология, кардиология, онкология и т. д.). Ежегодные продажи в США лекарств, снабженных системами доставки, превышают 10 млрд долл., что составляет более 20 % всего объема ЛВ. При этом существенное внимание уделяется фосфолипидным наночастицам, в эффективность действия и биодоступность которых, помимо биологических свойств, существенный вклад вносят размеры.

Наночастицы, включая наносферы и нанокапсулы, могут быть аморфными или кристаллическими. Они способны адсорбировать и/или инкапсулировать лекарственный препарат, защищая его от химической и ферментативной деградации. В нанокапсулах лекарство ограничено полостью, окруженной мембраной, в то время как наносферы являются матричными системами, внутри которых лекарство физически однородно диспергировано. Недостаток наносфер заключается в том, что нельзя включать ЛВ, нерастворимые в липидах.

За последние годы биодеградирующие наночастицы (прежде всего, полимерные) привлекли внимание для контролируемого высвобождения лекарств при нацеливании на определенные органы/ткани, в качест-

ве переносчиков ДНК при генной терапии и благодаря своей способности доставлять протеины, пептиды и гены *per os*.

Одна из наносистем для внутривенного введения фосфоглива создана в России, имеет размер частиц от 20 нм до 50 нм. Сейчас пытаются сделать новую систему для транспорта цитостатиков с помощью наночастиц. Это важно потому, что цитостатики являются агрессивными соединениями с серьёзными побочными эффектами. Поэтому самое важное – направить их точно в опухоль. Шансы есть, так как строение стенок кровеносных сосудов в опухоли отличается от нормального. Эндотелий в них не так плотен, клетки не так прочно соединены друг с другом, есть щели. Наночастицы могут заполнять эти щели, не проникая в другие органы. После того как они проникают в место локализации опухоли и создают высокую концентрацию ЛВ, снижается системная токсичность цитостатиков.

Наночастицы как лекарства – далёкое будущее. Есть публикации о том, что углеродные наночастицы действуют как антибиотики, то есть блокируют рост микроорганизмов. Не исключено, что они будут весьма агрессивными. Наночастицы могут не только лечить, но и убивать. В США появился интересный материал, который обошел всю медицинскую прессу. Когда в аквариум добавляли наночастицы, рыбы моментально погибали от отёка мозга, поскольку гематоэнцефалический барьер становился проницаемым для воды, и вода из жаберных дужек поступала в мозг.

Наночастицы полезны в качестве носителей лекарств для эффективной транспортировки плохо растворимых препаратов. Когда лекарство инкапсулировано надлежащим образом, в форму из наночастиц, оно может доставляться в надлежащее место, высвободиться под контролем и защищаться от преждевременной деградации (распада). Это обеспечивает большую эффективность и существенно минимизирует нежелательные побочные эффекты. Такие системы доставки из наночастиц могут быть использованы для более эффективного лечения рака и широкого спектра других заболеваний, требующих массивные дозы препаратов.

Предполагается, что в будущем наночастицы будут переносить «терапевтический груз» и генетическое содержимое в больные клетки, снижая вероятность появления побочных эффектов, так как наночастицы будут активироваться только при достижении своей чётко определенной цели. Они также могут оценить степень передозировки до того, как активируются, таким образом предотвращая интоксикацию (лекарственное отравление).

За последние тридцать лет количество и разнообразие областей применения систем контролируемого высвобождения лекарств значительно увеличилось. Многие используют полимеры, которые имеют необходимые физико-химические свойства, такие как способность к биологическо-

му разложению, биосовместимость или способность к реагированию на изменение pH или температуры. Несмотря на многочисленные успешные примеры, идея разработки новых систем доставки лекарств, адаптированных к современным требованиям, не принята в полной мере. Частично прогресс заторможен регламентирующими аргументами. Критичным по отношению ко всем наночастицам является то обстоятельство, что эффективность лекарств рассматривается неразрывно с их безопасностью.

В Германии к наночастицам прикрепили доксорубин и ввели препарат в мозг животных. Оболочка наночастиц была изготовлена из биоразрушаемого полисорбата-90. В 1999 г. препарат проходил испытание на людях в качестве противоракового средства. Концентрация ЛВ в макрофагах в десятки раз превышала концентрацию, получаемую с помощью обычных инъекций. Эффективность лечения возрастает на порядок, а дозы ЛВ и сроки лечения сокращаются.

Наночапсулы получают полимеризацией мицелл. Размер варьирует от 10 нм до 1000 нм. Наиболее распространённым механизмом связывания ЛВ является адсорбция на осаждённых частицах. При определённых условиях (температура, pH среды, скорость перемешивания) солубилизованный раствор ЛВ взаимодействует с полимером. Используют биоразрушаемые полимеры: полисорбат-90, полиалкилцианакрил, полиизобутилцианакрил, декстраны, альбумины сыворотки крови, желатин и др.

Однако, последние три полимера могут вызывать анафилактический шок при многократном введении. В организме ЛВ выделяется из наночастиц в результате десорбции с поверхности, диффузии из полимерной матрицы, а также в результате эрозии (биodeградации) матрицы. Препараты на основе таких частиц являются достаточно стабильными, их можно стерилизовать и хранить в лиофилизированном виде. В настоящее время разработаны наночапсулы с инсулином, фенобарбиталом, антибиотиками, доксорубицином и др.

Группа ученых из Вашингтонского Университета использует наночастицы, нагруженные цитостатиком, для фиксирования на них протеинов (5...50 нм), выделенных из вновь образующихся капилляров в солидных опухолях. Наночастицы циркулируют в кровотоке и прикрепляются к кровеносным сосудам, содержащим их комплиментарный протеин. После прикрепления химиотерапевтический препарат высвобождается через базальную мембрану в опухолевую ткань. Наночастицы, циркулирующие в кровотоке, могут определить место нахождения дополнительных раковых клеток, которые распространяются в другие ткани.

Нанотехнологии можно также применять для улучшения свойств контрастного вещества, используемого в ядерно-магнитной резонансной томографии (ЯМРТ). Используя фуллерены для инкапсулирования

контрастного вещества, такого как гадолиний, «Luna Innovations» утверждает, что традиционное изображение может быть улучшено в 50 раз. Это позволяет использовать магнитное поле более низкой частоты и меньшее количество контрастного вещества, что снизит риск аллергических реакций.

Фуллерены (или Buckyball) являются природными полыми сферами диаметром 1 нм, состоящими из 60 атомов углерода, формирующих сферу, напоминающую футбольный мяч. Фуллерены образуют уникальную платформу для доставки не только лекарственных препаратов, но и радиоактивных атомов непосредственно в опухолевые клетки. Активные молекулы присоединяются к их поверхности в трёхмерном направлении. При этом сама фуллереновая матрица способна запускать внутриклеточные свободнорадикальные процессы при световом (в частности, лазерном) воздействии, т. е. является фотосенсибилизатором. Подобные препараты разрабатываются для одного из современных методов лечения опухолевых заболеваний, называемого фотодинамической терапией.

Далее, фуллерены могут выступать в качестве контраста для визуализирующих диагностических систем на основе ЯМРТ, особенно при введении в молекулу фуллерена ионов металлов (так называемые металлофуллерены). Это позволяет наглядно удостовериться в адресности доставки лекарства. Механизм описанных эффектов фуллеренов не совсем понятен, однако, предполагается, что дело заключается в наличии непарных электронов.

Магнитные лекарственные формы используют для транспорта и локальной доставки ЛВ в орган-мишень под воздействием внешнего магнитного поля. Одновременно снижается общая доза вводимого ЛВ. Магнитные жидкости (МЖ) – коллоидные растворы магниточувствительных материалов. В качестве дисперсионной среды используют воду для инъекций, водные растворы ЛВ. Дисперсная фаза представлена мелкодисперсными частицами железа (3...5 нм) или магнетита (закись-окись железа Fe_3O_4 , диаметр около 10 нм), стабилизированными в дисперсионной среде поверхностно-активными веществами (ПАВ). В качестве ПАВ применяют альбумин, желатин, поливинол, реополиглокин.

В процессе доставки МЖ к органу-мишени по кровеносному руслу происходит ее размывание кровью. Мелкодисперсные частицы магнитной фазы, покрытые слоем ПАВ, распределяются по всему руслу. Попытки дальнейшей локализации магнитных частиц в желаемую мишень обречены на неудачу. Каплю МЖ можно удержать магнитным полем как единое целое до момента её растворения, смешивания с кровью. Для закрытия аневризмы сосудов головного мозга в нее катетером вводят МЖ вместе с фибринолитиком. МЖ удерживают внешним магнитным полем.

Магнитные микрокапсулы (микросферы) представляют микроконтейнеры, в которые вместе с ЛВ инкапсулированы магнетиты. Оболочка сформирована из декстрана, альбумина, поливинола и др. В качестве контейнеров используют липосомы и тени эритроцитов. В гипотоническом физиологическом растворе эритроциты становятся более проницаемы и в них открываются поры в сотые доли микрометров. Затем эритроциты помещают в нормальный изотонический раствор, содержащий ЛВ и магнетиты. При этом эритроциты восстанавливают свои функции, форму и целостность оболочки мембраны.

Выход миорелаксантов из магнитоуправляемых липосом можно регулировать, изменяя «жесткость» бислоя липосом, варьируя соотношение фосфатидилхолина-холестерина (7 : 2, 5 : 2, 1 : 1). С увеличением содержания холестерина в липосомах выход ЛВ снижается.

С 2005 года лекарственные системы допускают не только внешний контроль, но и саморегулирование при участии сенсоров за счёт гормонов, углеводов, ферментов, значения рН («интеллектуальные» системы). Так, разработано мембранное устройство, способное изменять проницаемость для инсулина в ответ на реакцию между глюкозой и глюкозооксидазой. Фермент глюкозооксидаза иммобилизован в сшитой полиакриламидной мембране, которая соединена с мембраной из линейного сополимера диэтиламиноэтилметакрилата и 2-оксипропилметакрилата. В результате взаимодействия глюкозооксидазы с глюкозой образуется глюконовая кислота, которая протонирует аминогруппы. Мембраны набухают вследствие отталкивания аминогрупп. Повышение набухания коррелирует с повышением транспорта инсулина.

3.2.2. Лиганды, гликопротеиды, антитела

К 3-му поколению систем целевой доставки ЛВ (табл. 9) можно отнести использование различных антител, прикрепленных к наночастицам с помощью ковалентных связей. На одном носителе можно адсорбировать до двух тысяч молекул антител. На поверхности злокачественных клеток присутствуют опухолевые антигены, отсутствующие в здоровых клетках, которые вступают во взаимодействие с моноклональными антителами. Наступает специфическое взаимодействие антител, выступающих как лекарственные вещества, с антигенами.

Многообещающим в проблеме направленного транспорта является конструирование липосом, специфичных к структурам клеток-мишеней. Предполагается связывание с поверхностью липосомы или включение в её мембрану молекул, узнаваемых специфическими рецепторами плазматической мембраны клеток. Такими векторными молекулами могут служить иммуноглобулины. Поверхность липосом может быть покрыта мо-

ноклональными антителами (МКА), специфичными к определенным антигенам на поверхности клетки, – это иммунолипосомы. Различают три типа иммунолипосом: А, В, С. МКА в иммунолипосомах типа А ковалентно связаны с обычными липосомами посредством короткого якоря. Тип В – это уже пегилированные липосомы, в которых МКА также ковалентно связаны с ними посредством короткого якоря. Тип С – это липосомы, стерически стабилизированные полиэтиленгликолем (ПЭГ), в которых МКА прикреплены к дистальному терминальному концу ПЭГ.

С помощью липосом типа А было убедительно продемонстрировано, что иммунолипосомы более эффективно доставляют лекарства в клетки-мишени по сравнению с обычными липосомами в тестах как *in vitro*, так и *in vivo*. Однако связывание иммунолипосом с клетками-мишенями *in vivo* было более сложным. Прикрепление к липосомам антител усиливало их захват клетками СМФ. Эффективность связывания иммунолипосом с клетками-мишенями зависела от плотности антител на поверхности липосом.

Захват иммунолипосом клетками СМФ и эндотелиальный барьер, разделяющий сосудистое русло от опухолевой ткани, побудили исследователей к созданию нового типа липосом. Это привело к конструированию стерически стабилизированных иммунолипосом с удлиненным периодом циркуляции в крови.

В первых работах по созданию долго циркулирующих иммунолипосом, к стерически стабилизированным липосомам, содержащим фосфолипиды с головными группами, модифицированными ПЭГ, МКА, были прикреплены через короткий гидрофильный якорь близко к поверхности липосом (липосомы типа В). Эти липосомы сохраняли свойство долговременной циркуляции, но взаимодействие с клетками-мишенями было угнетено по тому же механизму, как и угнетение их захвата мононуклеарами СМФ вследствие блокады, обусловленной ПЭГ. Позже МКА были прикреплены к дистальным концам цепей ПЭГ, связанных с липосомами (липосомы типа С). Это привело к сохранению способности стабилизированных липосом специфически связываться с клеточной поверхностью клеток-мишеней и быть защищенными от захвата мононуклеарами СМФ.

Сравнение эффективности специфического связывания и захвата мононуклеарами СМФ этих трех типов иммунолипосом, проведенное К. Магуата на модели МКА 34А к рецепторам поверхностного эпителия лёгких показало, что 42,5 % липосом типа А накапливаются в лёгких, небольшое количество выявляется в крови и печени. При введении липосом типа С специфически связываются 56,6 % от введенной дозы липосом. В крови и печени накапливалось меньше препарата (7 %), чем

при инъекции липосом типа А. Липосомы типа В показали низкий уровень специфического связывания и около 60 % препарата от введенной дозы долго циркулировало в крови. Таким образом, наиболее перспективными являются липосомы типа С.

В настоящее время для ковалентного прикрепления МКА к терминальным концам ПЭГ, с целью получения стабильной связи антител с ПЭГ, используют три метода: связывание через серу, амидные группировки и гидразоны.

К антителам, используемым в конструировании иммунолипосом, предъявляют определенные требования. МКА должны сохранить свою специфичность при конъюгации с липосомами, иметь аффинность, достаточную для связывания низкой концентрации иммунолипосом, обладать низкой иммуногенностью. С этой целью используют человеческие МКА без примеси мышинового белка, а также Fab-фрагменты антител без Fc-фрагментов.

К антигену, являющемуся мишенью для иммунолипосом, также имеются определенные требования. Он должен сильно и гомогенно экспрессироваться в опухолевой ткани, быть жизненно важным для опухолевой клетки и не исчезать с клеточной поверхности. Антиген должен минимально слущиваться с поверхности опухолевой клетки во избежание связывания иммунолипосом с растворимым антигеном или усиления клиренса. Комплекс антиген–иммунолипосома должен пиноцитироваться опухолевой клеткой.

Связь антител с липосомами должна быть стабильной в крови. Якорь не должен связываться с распознающим местом на молекуле антител и быть иммуногенен, должен быть нетоксичен и избегать опсонизации, не должен влиять на препарат в липосоме, на стабильность липосомной мембраны.

Эффективное связывание иммунолипосом с клетками-мишенями происходит лишь тогда, когда мишени находятся в сосудистом пространстве или когда иммунолипосомы проходят сквозь слабую сосудистую стенку. В литературе рассматриваются два анатомических подхода. Первый – это уже существующие внутрисосудистые места, такие как поверхностный эндотелий сосудов, клетки крови или тромбы. Второй – менее доступные места, такие как солидные опухоли, места инфекции или воспаления, в которых сосудистые структуры слабы.

Доказано, что капиллярная проницаемость эндотелиального барьера во вновь васкуляризируемых опухолях значительно выше, чем в нормальных тканях. Нормальные ткани выстланы нефенестрированным сосудистым эндотелием, и прохождение макромолекул или липосом в ткань затруднено. Кроме того, в опухолевой ткани практически отсутствует дренирование

лимфатической системой, поэтому макромолекулы и липосомы накапливаются в опухолевой ткани и остаются там длительное время. В различных опухолевых моделях на мышцах было убедительно доказано, что липосомы диаметром 100...200 нм накапливаются в опухолевой ткани.

Большое значение для фиксации антител на иммунолипосоме имеет их соотношение с липидами. Так, при весовом соотношении 1 : 50 к одной липосоме присоединялось 24 молекулы моноклональных антител, а при соотношении 1 : 1 – 935 молекул антител.

Липосомальная вакцина против гепатита А включает, кроме антигена (вирусный капсид), ещё белки, способствующие слиянию липосом и клеток, в данном случае гемагглютинин вируса гриппа. Для таких препаратов используют термин «виросомы». Виросома повторяет естественный путь вирусной частицы, в результате чего на поверхности антигенпрезентирующей клетки оказывается экспонированным фрагмент антигена в составе с МНС-II, то есть в том виде, который узнаётся Т-хелперами.

В настоящее время ведутся исследования с антигенами, специфичными для раковых клеток, свойственными (характерами чтобы липосомы транспортировали свой груз непосредственно к клеткам опухоли, не вызывая побочных явлений. Предварительные результаты показали, что клетки опухоли обычно аккумулируют значительно больше лекарств, доставляемых с помощью липосом, чем окружающие их здоровые ткани. Дальнейшие исследования на крысах и тканях человека показали, что липосомы можно использовать для доставки клеткам печени недостающих ферментов. Поскольку липосомы имеют тенденцию к скоплению в лимфатических узлах, где они подвергаются интенсивному воздействию со стороны макрофагов, их можно использовать для доставки вакцин или других веществ, стимулирующих повышение иммунитета.

В США разработана технология получения микроскопических латексных сфер, обладающих сходными функциями. Эти шарики (диаметром 300...20 тыс. Å) покрывают антителами, которые направляют их к специфическим клеткам. Проведены успешные исследования на эритроцитах, Т- и В-лимфоцитах. Эта методика в сочетании с техникой меченых атомов или применением красителей может стать прекрасным исследовательским инструментом.

Ученые из Университета Мичиган занимаются разработкой наноразмерных образцов, которые могут быть использованы в ЯМРТ. наночастицы с магнитным ядром прикрепляются к антителу, которое взаимодействует с раковыми клетками. Наночастицы также несут краситель, который хорошо визуализируется ЯМРТ. Когда эти нанообразцы оказываются на опухолевых клетках, они могут быть определены с помощью ЯМРТ. Затем раковые клетки можно разрушить при помощи лазерного облучения.

Лиганды (интерполимерные комплексы) – атомно-молекулярные частицы, координируемые центральным атомом (ионом) комплексообразователя. Лиганды, включающие остатки сахаров, узнаваемы клетками: галактоза – гепатоцитами, манноза – макрофагами. В Московской медицинской академии (1989 г.) получено свыше семидесяти соединений N-гликозидов сульфаниламидов, которые содержат в качестве агликонов различные сульфаниламидные препараты, а также углеводные фрагменты: D-глюкозу, D-галактозу, D-маннозу, D-ксилозу, D-рибозу. Экспериментально установлено, что гликозилирование усиливает антибактериальную активность агликона и способствует активизации защитных сил организма. Бактериостатическая активность N-гликозилированных сульфаниламидов зависит от структуры молекулы углевода и связана с транспортными особенностями углеводных остатков в кровь и бактериальные клетки. Причём токсичность лекарственных средств значительно снижается при гликозилировании сульфаниламидов остатками D-глюкозы и D-галактозы, так как N-гликозиды и N-галактозиды при всасывании достигают энтероцитов в негидролизованном состоянии. Авторы синтезировали биокоординационные соединения Co^{2+} , Si^{2+} , Zn^{2+} и других металлов с некоторыми N-гликозидами сульфаниламидов.

Эффективность действия введённых в организм микроэлементов, связанных с лекарственным средством, зависит от природы центрального атома, характера и прочности связи металл–лиганд, исходного содержания вводимых (в виде биокомплексов) микроэлементов в кровь, печень и пораженные органы при конкретной патологии, влияния указанных микроэлементов на рост бактерий, вызывающих патологию. Так, например, для роста ряда микробов необходимы ионы железа. Микробы синтезируют особые соединения – сидерохромы, которые обеспечивают образование хелатных комплексов с металлами и перенос железа внутрь микробов.

Комплексные соединения железа с N-гликозидсульфаниламидом оказывают сильное антимикробное действие. Проникновению в микробную клетку комплексов железа трехвалентного с N-гликозидсульфаниламидом способствуют транспортные особенности углеводных фрагментов и способность микробной клетки усваивать ионы железа трёхвалентного, необходимые для её роста. Но, получая ионы железа, микробная клетка одновременно получает и сульфаниламид, препятствующий её жизнедеятельности. Усиление бактериостатической активности сульфаниламидов при гликозилировании и комплексообразовании – это результат их суммарного действия с преимущественным влиянием структуры углеводного фрагмента и природы центрального атома.

Гликопротеиды – сложные белки, представляющие ковалентные соединения белков с углеводами. Углеводная часть придаёт белку специфичность. Гликопротеиды взаимодействуют с рецепторами, локализующимися в гепатоцитах, ретикулоцитах, макрофагах, фибробластах, лейкоцитах и других клетках.

ТЕМА 4. ХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОЛОНГИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Получение лекарственных форм длительного действия при помощи химических методов основано на увеличении времени сохранения молекул ЛВ за счет:

- 1) ковалентного связывания с полимером (так изготавливают препарат стрептодеказу);
- 2) образования труднорастворимых комплексов;
- 3) адсорбции на ионообменных смолах (тема 3);
- 4) использования лекарств вне активной формы в виде пролекарств;
- 5) создания твёрдых дисперсных систем (ТДС).

4.1. Ковалентное связывание фермента с полимерным носителем

Связывая фермент с полимерным носителем, добиваются пролонгации действия стрептокиназы и получают иммобилизованный препарат стрептодеказу. Стрептокиназу выделяют из культуры β -гемолитического стрептококка группы С. Препарат малостабильный, может вызывать побочные эффекты.

Для иммобилизации фермента приливают раствор декстрана с молекулярной массой 60 000, называемого окисленным полиглюкином ($pH = 8,7$), перемешивают в течение 1 часа, охлаждают до $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Аминогруппы стрептокиназы и альдегидные группы окисленного полиглюкина взаимодействуют с образованием азометиловой связи. К реакционной массе добавляют натрия боргидрат, перемешивают при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Макромолекула полимера обволакивает молекулу стрептокиназы с образованием шести–десяти связей. Фермент заключён в диальдегиддекстрановую оболочку, имеющую вид петель, и хорошо проницаемую для высокомолекулярных субстратов. Определяют фибринолитическую активность и концентрируют раствор ультрафильтрацией. Фильтруют через мембранный фильтр $0,22\text{ }\mu\text{m}$ и подвергают лиофильной сушке. Выпускают во флаконах по $1 \dots 1,5$ млн фибринолитических единиц.

Препарат вводят однократно, внутривенно, струйно, растворяя в изотоническом растворе натрия хлорида. Лучший результат достигается при

введении через 2–3 дня после образования тромба. Оказывает пролонгированное фибринолитическое действие в течение 2–3 суток, превращая неактивный плазминоген, находящийся в плазме крови, в активный плазмин, инактивируя его ингибиторы (рис. 18). Частично окисленный декстран (диальдегиддекстран) разлагается до нетоксичных продуктов.

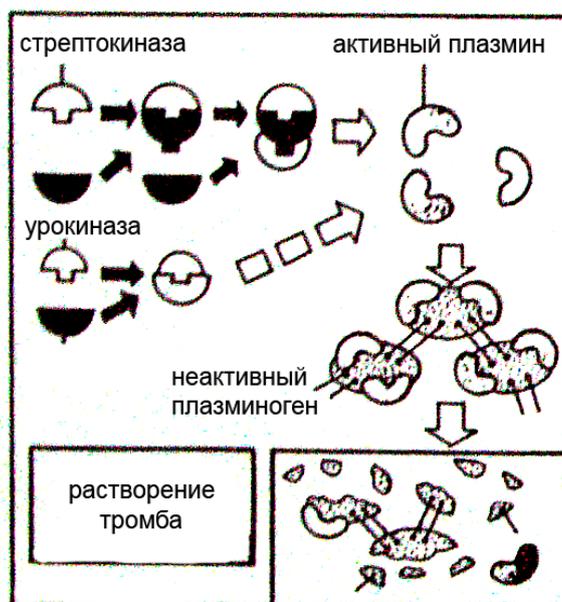


Рис. 18. Растворение тромбов под действием стрептокиназы и урокиназы

4.2. Создание пролекарств

В настоящее время в виде пролекарств за рубежом выпускают свыше ста наименований препаратов: с транквилизаторами, антиконвульсантами, антибиотиками, стероидными гормонами, витаминами, простагландинами и др. Пролекарство – химическая модификация биологически активного соединения, которая в организме подвергается ферментации и высвобождает ЛВ в нативной форме. Пролекарство содержит в молекуле высокополярные гидрокси- или аминогруппы, связанные с физиологически малоактивным соединением, которое под влиянием ферментов или вследствие химической нестабильности комплексного соединения высвобождает активное ЛВ.

Примером естественного пролекарства является героин, представляющий собой морфин, в молекуле которого ацетилированы две гидроксильные группы. Это делает его менее полярным, чем морфин, и способствует быстрому прохождению через гематоэнцефалический барьер при внутривенном введении. В капиллярах мозга героин быстрее метаболизирует под влиянием холинэстеразы до моноацетилморфина и медлен-

нее – до морфина. Терапевтическая эффективность и способность вызывать привыкание обусловлены быстротой проникновения в мозг.

Ацетаминофен – пролекарство фенаcetина – образует токсичные продукты в результате метаболизма.

Для получения пролекарств синтезируют ЛВ, которые под действием ферментов переходят в активное состояние, чаще всего из третичных аминов в виде аммониевых солей. Пролонгированный эффект пролекарств состоит в замедленном гидролизе по лабильной углеродной или фосфамидной связи (циклофосфан) в присутствии ферментов. В качестве примера действия пролекарства можно привести препарат циклофосфамид (синоним – циклофосфан), рис. 19.

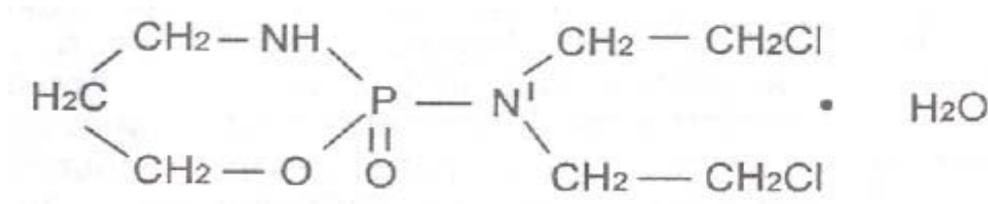


Рис. 19. Химическая структура циклофосфана:

N'-бис-(β-хлорэтил)-*N'*-*O*-триметиленовый эфир диамида фосфорной кислоты

Молекула препарата имеет две фосфамидные связи и одну фосфорноэфирную связь. Синтез проведён так, что циклофосфан обладает избирательной противоопухолевой активностью и находится в крови в неактивном состоянии. Циклофосфан выполняет «транспортную» функцию, доставляя активное вещество в опухолевые клетки, где под влиянием содержащихся в них в относительно большом количестве фосфатаз (фосфамидаз) метаболизирует до бис-(β-хлорэтил)-амина. Применяют как цитостатическое средство при раке яичников, молочной железы, лёгких.

4.3. Твёрдые дисперсные системы

Твёрдые дисперсные системы (ТДС), представляющие собой дисперсии одного или нескольких ЛВ в твёрдом носителе-матрице, получают методами плавления или растворения, а также при распылительной или сублимационной сушке. При отгонке растворителя или при стекловании сплава на поверхности раздела фаз происходит образование мономолекулярного слоя ЛВ, длительность существования которого зависит, в определённой степени, от скорости удаления растворителя и температуры стеклования, а также мольного соотношения компонентов ТДС.

Дисперсионная среда ТДС (образование которой происходит одновременно с дисперсной фазой) позволяет зафиксировать изолированное состояние конденсированных молекул ЛВ и избежать образования об-

ластей коллективного взаимодействия электронов. Имеет место физическая иммобилизация ЛВ на матрице-носителе, препятствующая возникновению и росту кристаллов. Установлено, что при получении ТДС соотношение дисперсионной среды и дисперсной фазы значительно изменяет скорость растворения ЛВ, содержащегося в ТДС.

Использование ТДС в фармацевтической технологии позволяет создать пролонгированные формы хорошо растворимых ЛВ (если дисперсионная среда будет представлена нерастворимой матрицей-носителем); повысить точность дозирования; снизить дозы ЛВ при сохранении интенсивности лечебного эффекта, а также увеличить скорость растворения трудно или ограниченно растворимых ЛВ, увеличить их биологическую доступность.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ ПРОВЕРКИ ЗНАНИЙ

Выберите один или несколько правильных ответов:

1. Основными способами пролонгирования действия лекарственных веществ являются:
 - А – физиологический;
 - Б – технологический;
 - В – биохимический;
 - Г – радиационный;
 - Д – химический;
 - Е – физический.
2. Преимущества лекарственных форм с регулируемым высвобождением лекарственных веществ:
 - А – быстрое достижение терапевтического эффекта;
 - Б – уменьшение курсовой дозы за счёт длительного удержания концентрации лекарственного вещества на постоянном уровне;
 - В – уменьшение проявления побочных эффектов, в том числе уменьшение раздражающего действия на желудочно-кишечный тракт;
 - Г – улучшение внешнего вида лекарственной формы;
 - Д – корригирование вкуса.
3. Основные цели иммобилизации лекарственных препаратов:
 - А – пролонгирование действия;
 - Б – стабилизация лекарственного вещества;
 - В – уменьшение дозы и частоты введения лекарственных веществ;
 - Г – адсорбция токсических веществ на матрице;
 - Д – индуцирование выработки интерферона.
4. К оральным лекарственным формам с регулируемым высвобождением лекарственных веществ относят всё, за исключением:
 - А – таблеток с ацидорезистентным покрытием;
 - Б – тритурационных таблеток;
 - В – матричных таблеток;
 - Г – таблеток «орос» ;
 - Д – спансул.
5. К оральным препаратам поддерживающего действия можно отнести таблетки:
 - А – дурулы;
 - Б – ретард;

- В – имплантационные;
Г – тритурационные;
Д – с дражированным покрытием.
6. Для снижения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта изготавливают «плавающие» таблетки на основе:
А – хитозана;
Б – силикагеля;
В – кальция сульфата.
7. Резинаты – лекарственная форма в виде капсул, таблеток или сиропа, в которой лекарственное вещество связано:
А – с ионообменной смолой с образованием нерастворимого комплекса;
Б – матрицей, с образованием непрерывной сетчатой структуры;
В – адгезионным полимером.
8. Пролонгирование действия лекарственных препаратов на основе коллагена в основном объясняется тем, что:
А – лекарственное вещество, попадая «в петли» молекул коллагена, образует соединения-включения типа клатратов;
Б – увеличивается вязкость;
В – ухудшается растворимость;
Г – быстро достигается терапевтический эффект.
9. Макромолекулярные терапевтические системы, регулирующие высвобождение лекарственных веществ за счёт осмотического давления:
А – буккальные таблетки «тринитролонг» ;
Б – маточная система «прогестезерт» ;
В – система «орос».
10. Капсулы «ретард», спансулы, таблетки «ретард» – пролонгированные лекарственные формы, содержащие:
А – порошки;
Б – мази;
В – микрокапсулы или микродраже.
11. К диффузионным терапевтическим системам относят системы:
А – маточную «Прогестезерт»;
Б – глазную «Окусерт»;
В – трансдермальную «Нико-Тинелл».

12. Матричные таблетки не рекомендуется назначать больным с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, так как:
- А – они химически и биологически инертны;
 - Б – не оказывают терапевтического эффекта из-за низкой концентрации лекарственного вещества;
 - В – возможно отравление организма вследствие передозировки лекарственного вещества.
13. Для пролонгирования действия инъекционных водных растворов возможно использовать вспомогательные вещества, увеличивающие вязкость раствора:
- А – крахмал;
 - Б – желатин;
 - В – аэросил;
 - Г – поливинилпирролидон;
 - Д – карбоксиметилцеллюлозу.
14. Пролонгировать действие глазных капель возможно, используя вспомогательные вещества:
- А – поливинол;
 - Б – производные целлюлозы;
 - В – рисовый крахмал.
15. Главный недостаток, имеющийся у глазной терапевтической системы «Окусерт»:
- А – длительность действия;
 - Б – бионерастворимость;
 - В – дискомфорт.
16. К носителям первого поколения лекарственных веществ относят:
- А – липосомы;
 - Б – гликопротеиды;
 - В – микрокапсулы;
 - Г – наносферы;
 - Д – микросферы.
17. Получать микрокристаллические суспензии для пролонгирования действия лекарственного вещества возможно:
- А – перегонкой с водяным паром;
 - Б – методом конденсации;
 - В – размолом твёрдой фазы в жидкой дисперсионной среде.
18. К носителям лекарственных веществ второго поколения принадлежат:
- А – липосомы;

- Б – микрокапсулы;
В – наносферы;
Г – микросферы;
Д – нанокапсулы.
19. Направленной доставкой лекарственных веществ к органу и ткани обладают:
- А – липосомы;
Б – нанокапсулы;
В – наносферы;
Г – микрокапсулы;
Д – микросферы.
20. К носителям лекарственных веществ третьего поколения принадлежат:
- А – липосомы;
Б – моноклональные антитела;
В – микросферы;
Г – гликопротеиды;
Д – микроагрегаты.
21. Сенсорное регулирование высвобождения лекарственных веществ в терапевтических системах осуществляется за счёт:
- А – гормонов, углеводов, ферментов, содержащихся в организме;
Б – значения рН;
В – соотношения глюкозы и гликогена.
22. Скорость диффузии в трансдермальных терапевтических системах зависит:
- А – от степени ионизации лекарственного вещества;
Б – размера молекул;
В – природы вспомогательных веществ.
23. Что обозначают термины: ретард, дурула, лонтаб, спансула?
- А – состав лекарственной формы;
Б – технологию изготовления;
В – способ применения.
24. Твёрдые дисперсии – системы, состоящие из лекарственного вещества, диспергированного в твёрдом носителе-матрице, и изготовленные:
- А – смешением порошков;
Б – сплавлением или растворением с последующим удалением растворителя;
В – конденсацией.

25. Физиологический метод пролонгирования основан:
- А – на охлаждении тканей в месте инъекции;
 - Б – адсорбции;
 - В – повышении давления в кровеносных сосудах;
 - Г – ковалентном связывании с полимерным носителем;
 - Д – блокировании почечных канальцев.
26. Медицинские капсулы можно вводить:
- А – орально;
 - Б – ректально;
 - В – инъекционно;
 - Г – вагинально;
 - Д – имплантационно.

Последовательно расположите их по скорости действия.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажгихин И.С., Гандель В.Г. Избранные лекции по курсу технологии лекарств заводского производства. – М., 1971. – С. 25–41.
2. Алексеев К.В., Гоготова М.В., Добротворский А.Е. и др. Новые лекарственные формы направленного действия и с регулируемым высвобождением лекарственных веществ // Обзорная информация ВНИИМИ. Медицина и здравоохранение. – М., – 1987. – Вып. 1. – 68 с. – (Фармакология и фармация).
3. Биохимическая фармакология. – М.: Высшая школа, 1982. – С. 327–329.
4. Блум Э.Я., Цеберс А.О. Магнитные жидкости. – М.: Знание, 1989. – 64 с.
5. Гендролис А. Ю. Глазные лекарственные формы в фармации.– М.: Медицина, 1988. – 254 с.
6. Корхов В.В. Контрацептивные средства: Руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит., 2000. – 156 с.
7. Марголис Л. Б., Бергельсон Л. Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками. – М.: Наука, 1986. – 240 с.
8. Рансбергер К., Ной С. Энзимы – ключ к здоровью и долголетию. – СПб: Некоммерческое Партнёрство издателей Санкт-Петербурга, 1999. – 192 с.
9. Технология лекарственных форм / под ред. Л. А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – Т 2. – С. 7–16, 197–200, 483–491.
10. Хоружая Т. Г. Транспортные терапевтические системы доставки лекарственных веществ. – Томск: ООО «Седиал», 2000. – 48 с.
11. Фолькер Бюлер. Коллидон: Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности: пер. с англ. / под ред. К. В. Алексеева. – 2001. – 310 с.
12. Boisseau P., Kiparissides C., Pavesio A., Saxl O. et al. Vision paper and basis for a strategic research agenda for nanomedicine // European Technology Platform in Nanomedicine – Nanotechnology for Health, Luxembourg, 2005. – 37 p.

Учебное издание

ХЛУСОВ Игорь Альбертович
ЧУЧАЛИН Владимир Сергеевич
ХОРУЖАЯ Татьяна Григорьевна

**ПРИНЦИПЫ СОЗДАНИЯ
И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ
СИСТЕМ ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебное пособие

Редактор	<i>О.Н. Свинцова</i>
Верстка	<i>Д.В. Сотникова</i>
Дизайн обложки	<i>О.Ю. Аршинова</i> <i>О.А. Дмитриев</i>

Подписано к печати 9.10.2008. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».
Печать Хегох. Усл. печ. л. 4,71. Уч.-изд. л. 4,26.
Заказ 825. Тираж 100 экз.



Томский политехнический университет
Система менеджмента качества
Томского политехнического университета сертифицирована
NATIONAL QUALITY ASSURANCE по стандарту ISO 9001:2000



ИЗДАТЕЛЬСТВО  ТПУ . 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.