

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ
МОДИФИЦИРОВАННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ

Подготовила Федечко В.
В.
Группы 8403
По статье Савельевой Е.
И.

ПЛАН ПРЕЗЕНТАЦИИ

- ❖ Введение;
- ❖ 1. Рецептуры на основе наночастиц циклодекстринов;
- ❖ 2. Модифицированное высвобождение БАВ при интраназальном введении;
- ❖ 3. Стимул-ориентированные высвобождение/доставка БАВ;
- ❖ 4. Депо для парентерального введения БАВ;
- ❖ 5. Депонирование БАВ в поперечно-сшитых полимерных сетках;
- ❖ 6. Высвобождение БАВ «по требованию»;
- ❖ 7. Обеспечение целевой доставки БАВ;
- ❖ Заключение.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка модифицированных форм БАВ позволяет изменить их физико-химические свойства, поведение в процессах диффузии, осмоса, адгезии, проникновения через мембраны и депонирования в тканях.

Сравнительные исследования фармакокинетики нативных и модифицированных форм ЛС доказывают, что модифицированные формы отличаются от нативных не только скоростью абсорбции и временем существования в системном кровотоке, но и характером распределения в органах и тканях, что поддается манипуляциям разработчика.

1. РЕЦЕПТУРЫ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ

Промышленное производство и выход на рынок комплексов ЦД с БАВ начаты с 80 гг. XX века. Первым продуктом был простагландин E₂, включенный в бета-циклодекстрин, разработанный в форме таблеток в Японии.

Циклодекстрины (ЦД) – макроциклические олигомеры глюкозы, получаемые ферментативным путём из крахмала, состоят из остатков D-(+)-глюкопиранозы и объединены в макроциклы α -D-1,4-гликозидными связями. ЦД увеличивают растворимость малорастворимых веществ в воде, проникновение веществ через биологические мембраны, сам бета-ЦД эффективен при ожирении.

ЦД доступны по ценам и в мире производятся десятки тысяч тонн. Иногда ЦД называют циклоамилозами, цикломальтоолигосахаридами, цикломальтодекстринами.

1. ПРИМЕРЫ НАНОСИСТЕМ

Изучаются свойства и применение наносистем (агрегированные частицы ЦД, включающие БАВ) с целью повышения растворимости, стабильности, обеспечения целевой доставки БАВ.

Например, в насыщенном растворе гидрокортизона образуются микроагрегаты инклюзивных комплексов альфа- и бета-ЦД, содержащих гидрокортизон, с их подтвержденной метастабильностью, показано, что с повышением температуры и при добавлении этанола происходит уменьшение их размеров.

Включение глибенкламида в бета-циклодекстрин происходило с образованием целой сети водородных связей, при этом растворимость глибенкламида повышалась в 150 раз.

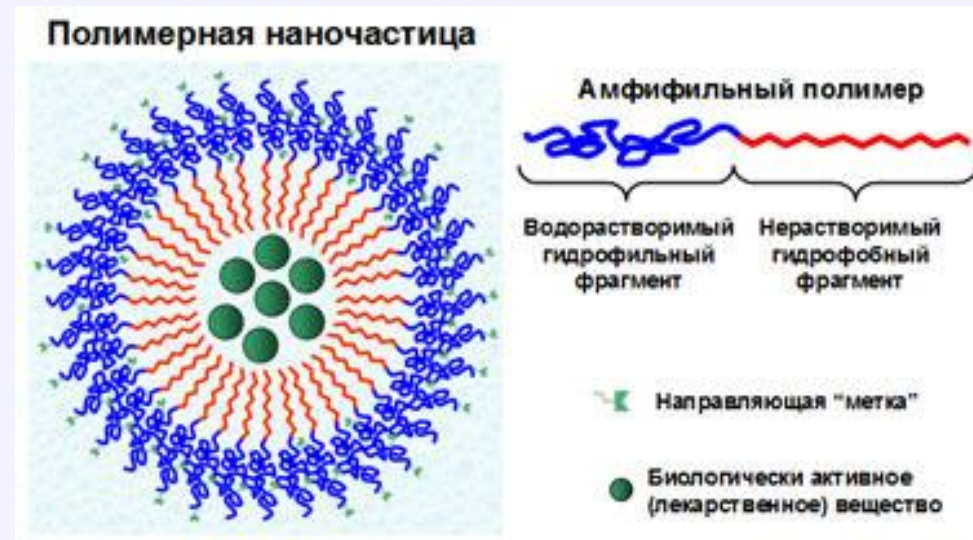
1. ПЕРСПЕКТИВЫ ЦД

Это дает возможность более редких приемов БАВ и повышения биодоступности гидрофобных БАВ, в том числе и в сублингвальных формах, поскольку наночастицы на основе ЦД проявляют совершенно иную скорость высвобождения, способность проникать через биомембраны и прикрепляться к ним, поступать в системный кровоток, транспортироваться клеточными мембранами и т. д. в сравнении с БАВ в молекулярной форме.

ЦД имеют гидрофильную поверхность макроциклов и гидрофобные полости внутри структуры и способны образовывать комплексы с гидрофильными пептидами (предпочтительно короткие до 400 Да), антимикробная активность которых в составе комплекса не снижалась.

1. ОГРАНИЧЕНИЯ ЦД

В качестве недостатков инклюзивных комплексов БАВ с ЦД отмечены ограничения по введению высокой дозы БАВ, а также нефротоксичность кристаллических ЦД. Путь преодоления перечисленных проблем – повышение растворимости инклюзивных комплексов.



2. МОДИФИЦИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ БАВ

Для БАВ белковой и пептидной природы интраназальный путь введения уже давно применяется в качестве неинвазивной альтернативы инъекциям.

При интраназальном введении для облегчения проникновения высокомолекулярных БАВ через слизистую оболочку применяют усилители абсорбции, представленные биосовместимыми полимерами.

Из низкомолекулярных соединений в роли усилителя интраназальной абсорбции хорошо зарекомендовал себя N-ацетилцистеин.

В качестве модели на крысах исследовали кальцитонин из лосося и применяли различные порошки в качестве филлеров (носителей): гидрогенизированное касторовое масло, карбонат кальция, кристаллическая целлюлоза и *этилцеллюлоза*. Причем была показана эффективность филлеров для высокомолекулярных БАВ, а не только низкомолекулярных, как ранее.

2. АЦЦ И ЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА

Механизм повышения биодоступности БАВ пептидной природы усилителем абсорбции, как ацетилцистеин, иммобилизованный на частицах этилцеллюлозы, состоит в достижении повышенной концентрации БАВ именно в сайтах абсорбции.

Сначала происходит адгезия ацетилцистеина и БАВ на микрочастицах этилцеллюлозы. Затем частицы попадают в микрополости слизистой оболочки, где ацетилцистеин растворяется в ее секрете и понижает вязкость секрета за счет разрыва дисульфидных мостиков в протеинах.

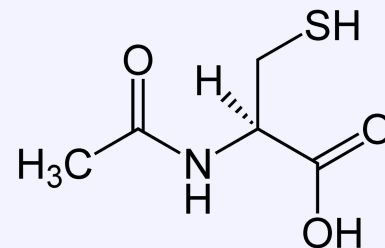
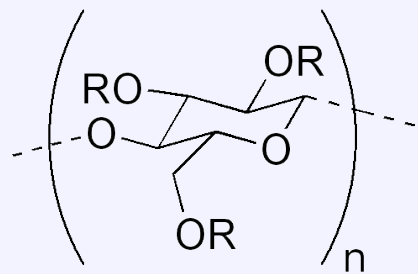
В менее вязком назальном секрете БАВ быстрее растворяется, его диффузия через эпителий усиливается, а за счет протеолиза пептидных и белковых БАВ потери снижаются, активные центры ферментов насыщаются быстрее.

2. АЦЦ И ЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА

Известно, что в кислой среде эффективность протеолиза снижается, а ацетилцистеин как раз снижает pH среды.

Использование этилцеллюлозы в качестве загустителя жидких форм или для изготовления микрокапсул ЛС для перорального или интраназального применения является сложившейся практикой.

Способность филлеров к поглощению влаги снижает мукоадгезию БАВ. Этим можно объяснить предпочтительность в качестве филлера этилцеллюлозы, не способной сорбировать воду.



3. СТИМУЛ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ/ДОСТАВКА БАВ

Модификация высвобождения/доставки БАВ ставит целью обеспечение действия БАВ в нужном месте в нужный момент времени.

Мицеллы, наногели, гидрогели, наноконтейнеры и другие материалы для контролируемых высвобождения/доставки БАВ часто разрабатываются на основе полипептидов.

Синтетические полипептиды – модификаторы БАВ, должны быть биосовместимыми, биоразлагаемыми и иметь активные сайты, имитирующие рецепторы природных белков.

Полипептиды-модификаторы чаще всего синтезируют путем полимеризации N-карбоксиальдегидов альфа-аминокислот, инициируемой аминами.

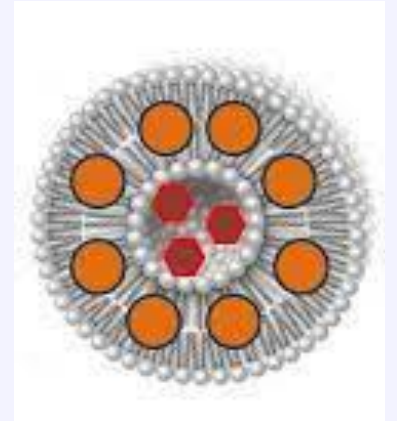
3. КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ БАВ ИЗ ПОЛИПЕПТИДОВ

Полипептиды разнообразны по физико-химическим свойствам, биосовместимости и способности к структурным/конформационным изменениям под действием стимулов: свет, *повышение или понижение температуры, рН*, ионной силы, действие ферментов.

Они способны к самоагрегированию и хорошо распознаются биологическими сигнальными системами.

Чувствительность полипептидов к изменению рН основана на их способности к протонированию/депротонированию. Это полимеризованные лизин и глутаминовая кислота, способные к самоструктурированию в «пептидные щетки» —линейные или разветвленные цепочки, связанные с поверхностью концевыми группами.

3. pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПЕПТИДЫ



Ткани раковой опухоли имеют повышенную кислотность ввиду накопления в них молочной кислоты и снижения скорости окислительного фосфорилирования.

На этом основана система доставки ЛС в раковую опухоль с помощью pH-чувствительных пептидов.

Гибридные pH-чувствительные агрегаты пептидов (пепсомы) доставляют доксорубицин в форме г/х в ткань опухоли, поскольку имеют гидрофильное ядро полимера глутаминовой кислоты, удерживающее доксорубицин.

Они стабильны при pH 7, но при pH 5, имитирующем лизосомальные или эндосомальные условия, гибридные пепсомы нестабильны, происходит высвобождение г/х доксорубицина.

3. ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ

С другой стороны, «закисление» тканей за счет накопления молочной кислоты, при экстремальных физ. нагрузках может быть стимулом для высвобождения ЛС при разработке препаратов для повышения толерантности к физ.нагрузкам.

Изменение температуры также может быть стимулом. Термочувствительные полипептиды представлены волокнами гидрогелей, мицеллами, поперечно сшитыми, сетчатыми полимерами.

Например, ковалентные связи между ответвлениями олигоэтиленгликоля и полилизинном. Температура обратимо воздействует на конфигурацию спирали полимера в мицеллы под влиянием как внешнего, так и внутреннего фактора.

Стимул-ориентированное высвобождение БАВ предполагает *формирование депо*, в котором БАВ находится до воздействия стимула.

4. ДЕПО ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ БАВ

В основе механизма формирования депо лежат *4 процесса*:

- 1. Отсроченное контролируемое растворение.** Лимитирующая стадия - растворение БАВ в ЛФ и в биологической жидкости, контактирующей с ЛФ. Пример: труднорастворимые формы налоксона и бупринона или макрокристаллы эфиров тестостерона для в/м введения.
- 2. Адсорбция.** Применяется для фиксации вакцин на частичках гидроксида алюминия для длительного присутствия антигена в кровотоке и временного периода, достаточного для формирования необходимого количества антител.

4. ОСНОВЫ МЕХАНИЗМА ФОРМИРОВАНИЯ ДЕПО

- 3. Капсулирование.** Для него используются биосовместимые и биоразлагаемые материалы: желатин, декстран, фосфолипиды, длинноцепочечные жирные кислоты. Микрокапсулы изготавливаются в соответствии с желаемым эффектом: повышенной или пониженной способностью проникать через мембраны, прикрепляться к мембранам, диффундировать в потоках биожидкостей и тд.
- 4. Этерификация.** Применяется в разработке антипсихотических лекарств длительного действия. ЛС в этих случаях применяется в виде эфира длинноцепочечной жирной кислоты и вводится парентерально в виде масляного раствора. Образуются внутримышечные масляные депо, из которых лекарство постепенно выделяется в системный кровоток, где быстро гидролизует и превращается в нативную форму. Пример: инъекции масляных растворов эфиров тестостерона и др. стероидных гормонов.

5. ДЕПОНИРОВАНИЕ БАВ В ПОПЕРЕЧНО-СШИТЫХ ПОЛИМЕРНЫХ СЕТКАХ

Сетчатые конструкции из поперечно-сшитых полимеров эффективны для контролируемого высвобождения гидрофильных макромолекул. Эти сетки могут синтезироваться *in situ* (в месте их действия) в ходе реакций с участием свободных радикалов.

Высвобождение БАВ из депо происходит диффузией через сетку и усиливается при эрозии сетки.

В форме основания БАВ высвобождается быстрее, чем в форме соли (из-за гидролиза в присутствии щелочи).

В основе формирования депо *in situ* лежат разные процессы: осаждение полимера, термически индуцированное загущение (желирование), образование различных микросфер, органелл и т. д.

6. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ БАВ «ПО ТРЕБОВАНИЮ»

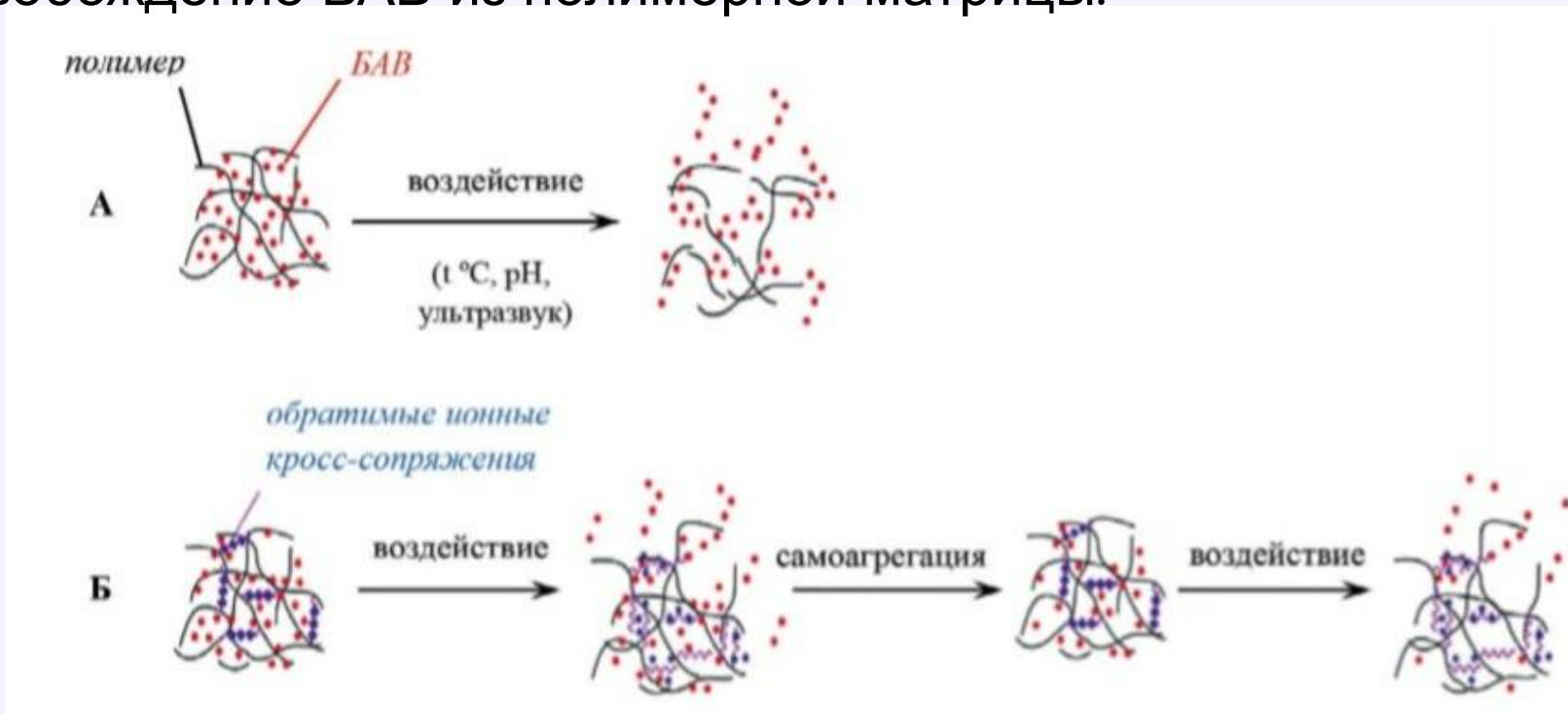
В последние годы усилия исследователей сосредоточены на разработке технологий высвобождения БАВ «по требованию».

Высвобождение БАВ из депо может быть ответом на внешние стимулы: ультразвука; электрического поля; магнитного поля; химических активаторов.

В качестве последних могут выступать малые молекулы, инициирующие обратимые или необратимые конформационные изменения в полимерной матрице депо.

Активация высвобождения БАВ под действием ультразвука особенно привлекательна для контролируемого трансдермального введения препаратов.

На рисунке изображено разовое (А) и многократное (Б) высвобождение БАВ из депо под действием стимула. В первом случае структура полимера разрушается необратимо. Во втором случае по окончании действия стимула за счет восстановления сшивки (кросс-сопряжения) полимера депо восстанавливается, и при следующем воздействии стимула снова происходит высвобождение БАВ из полимерной матрицы.



6. МАГНИТНЫЕ И ЭЛЕКТРИЧЕСКИ СТИМУЛЫ

Магнитные наночастицы и липосомы обладают хорошей биосовместимостью, а воздействие магнитного поля рассматривается как относительно безопасное.

Высвобождение БАВ из феррогеля может как непосредственно инициироваться действием магнитного поля, так и через индуцированное магнитным полем повышение температуры.

Слабые электротоковые стимулы эффективны для высвобождения БАВ из полиэлектrolитных депо.

Воздействие электрического поля на матрицу полиэлектrolита нарушает его структуру вследствие потери воды, что и приводит к высвобождению БАВ.

6. ХИМИЧЕСКИЕ СТИМУЛЫ

Высвобождение БАВ, инициируемое химическим стимулом, имеет ряд преимуществ:

- в отличие от физических воздействий, химический стимул может быть легко доставлен током крови к мишеням;
- не требуется применения оборудования, поскольку вещество-стимул можно принять в любом месте и в любое время.

В то же время, вещество-стимул необходимо рассматривать как ЛС с учетом возможных побочных эффектов, фармакологического взаимодействия, фармакокинетики и т. д.

7. ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЦЕЛЕВОЙ ДОСТАВКИ БАВ

Важной тенденцией в фармразработке является обеспечение доставки БАВ сразу в органы-мишени: мозг, глаза, легкие, слизистая оболочка носа, кожа.

Эволюцию в разработке средств контролируемого высвобождения БАВ можно проследить на примере антипаразитарного препарата *ивермектина*:

1. Изначально был разработан препарат ивермектин, включенный в полимерную матрицу для длит. действия. Путь введения - инъекционный.
2. Разработка образующихся *in situ* микроимплантатов на основе биоразлагаемого полимера и биосовместимого растворителя. Путь введения - инъекционный.

7. ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЦЕЛЕВОЙ ДОСТАВКИ БАВ

3. Подтверждение возможности трансдермального введения ивермектина и его аналогов.
4. Создание самоимплантируемых микроигл для контролируемой трансдермальной доставки ивермектина. Ивермектинин капсулирован в микрочастицы. Микрочастицы включены в игольчатые волокна, которые могут быть самостоятельно введены в требуемых локациях с помощью простейшего миниатюрного устройства.



7. УЛЬТРАЗВУК

В 2019 году была доказана возможность доставки БАВ в определенное место сосудистой стенки при помощи ультразвука.

В качестве «контейнеров» для доставки были использованы микропузырьки воздуха. Сфокусированное воздействие ультразвука обеспечивало управляемое движение микропузырьков вдоль стенки искусственного кровеносного сосуда, а при увеличении амплитуды колебаний ультразвуковых волн пузырьки лопались.

Таким образом, достигались как целевая доставка БАВ, так и высвобождение «по требованию» в нужный момент времени. Представлена модель, имитирующая кровотоки и не учитывающая всех сложностей, возникающих при ее воплощении в терапии. Обеспечивая быструю целевую доставку ЛС, можно «сконцентрировать» токсическое действие. Формирование депо, воздействие стимула могут расцениваться как вмешательства, последствия которых, необходимо исследовать.

Delivering Drug Therapy with Laser-Activated **Microrobots**

Caltech

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные тенденции развития процессов управляемых высвобождения/доставки БАВ отвечают запросам на менее инвазивные способы введения, целевые по локации и времени реализации биологические эффекты.

По мере совершенствования таких технологий «умные лекарства», способные распознавать и устранять проблему в очаге ее возникновения, из области маркетинговых деклараций будут перемещаться в реальность.

При этом важно отметить, что повышая растворимость, биодоступность, селективность БАВ, изменяя их распределение в органах и тканях, добиваясь снижения известных негативных побочных эффектов, мы можем оказаться перед проблемами, которые не были предсказаны.



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!**