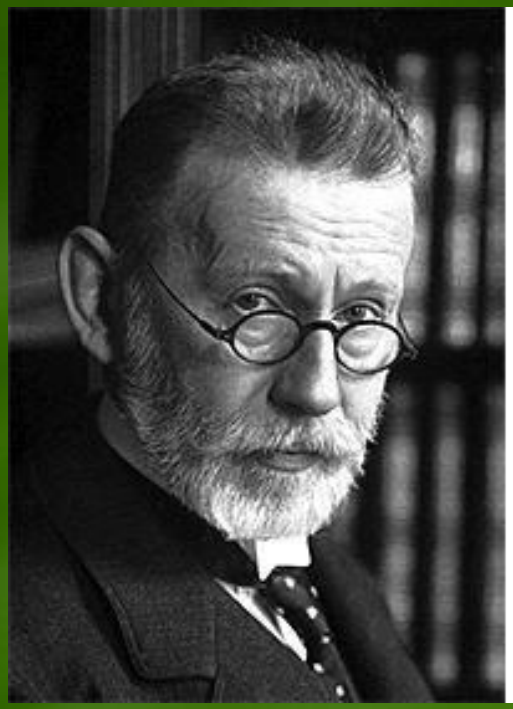
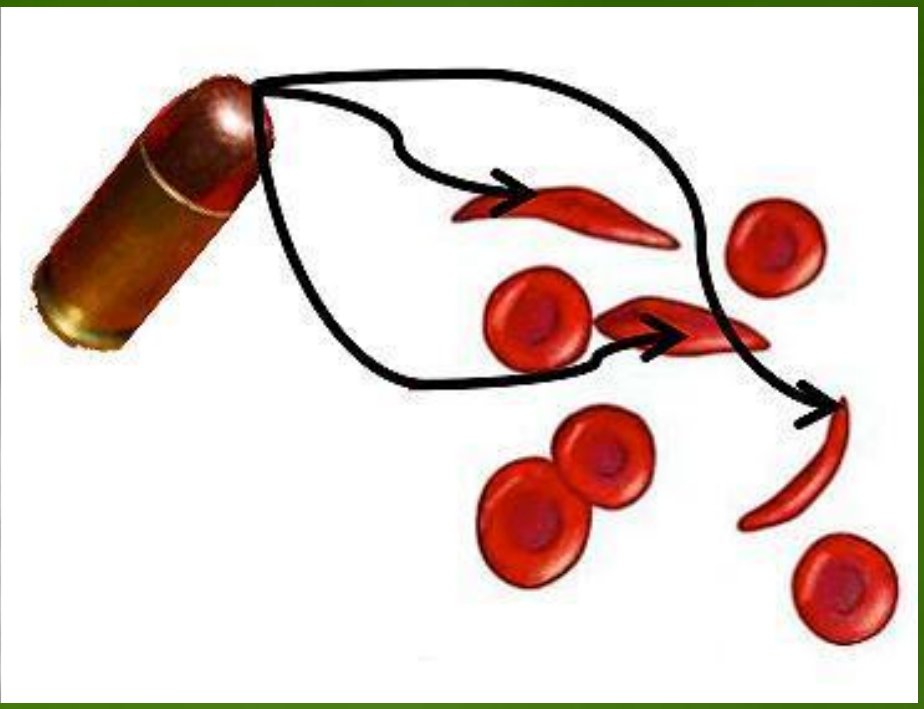
«Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств»

Выполнила:	**Мухтарханова Д., «Терапия», 617-2**
Проверила:	**Ассистент кафедры Гуламова Г.М.**





Пауль Эрлих и его «волшебная пуля»

- Drug design
- Drug delivery

- **Мишень** — это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию, и на которую необходимо совершить определенное воздействие.

- **Лекарство** — это химическое соединение, специфически взаимодействующее с мишенью и модифицирующее клеточный ответ, создаваемый мишенью.

Цель

- Обеспечение контроля над процессом поступления лекарственного вещества в организм с возможностью влияния и/или управления этим процессом для поддержания эффективной концентрации лекарственного вещества в плазме крови или тканях в течение длительного времени.

Задачи

- Повышение биодоступности лекарственных средств;
- Обеспечение пролонгированного терапевтического эффекта лекарственного средства;
- Обеспечение целенаправленной доставки лекарственного средства к фармакологической мишени.

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

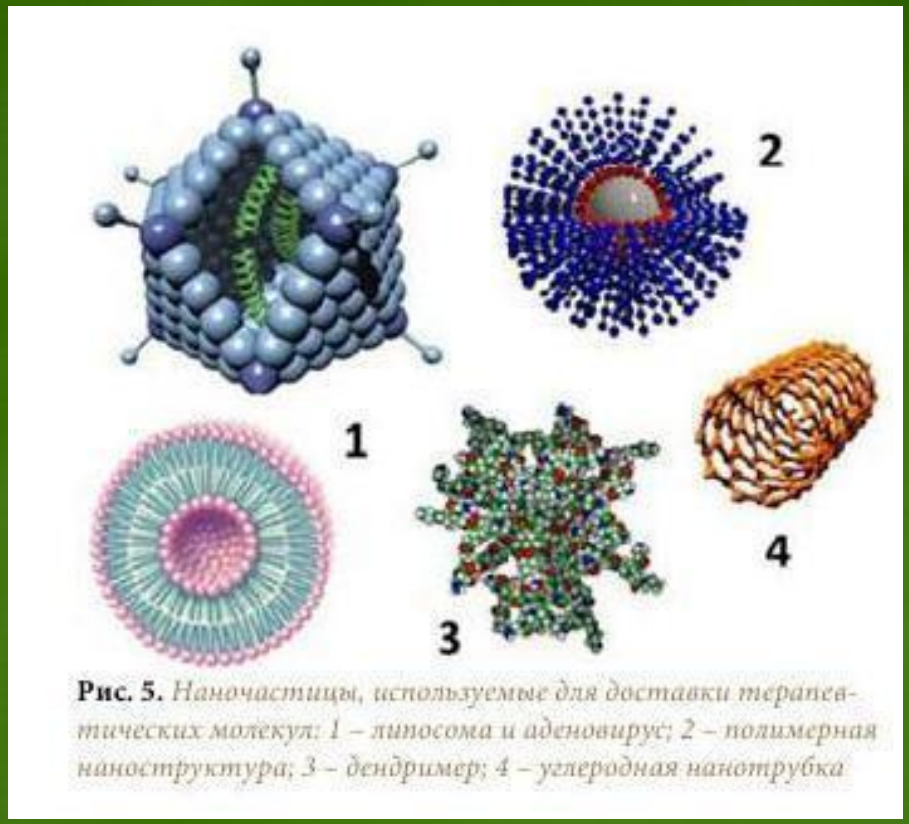
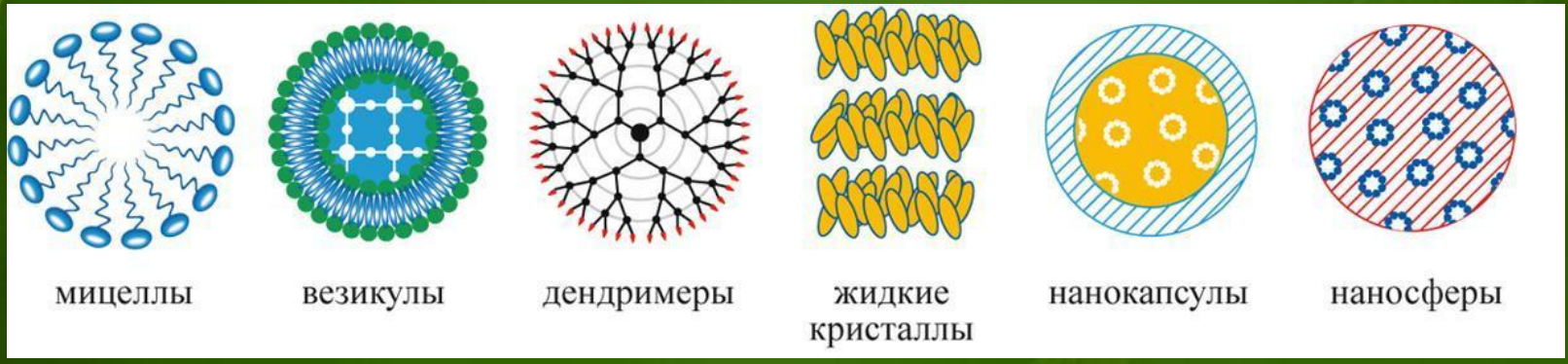


Рис. 5. *Наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул: 1 – липосома и аденовирус; 2 – полимерная наноструктура; 3 – дендример; 4 – углеродная нанотрубка*



Терминология

- СДЛС – это пролонгированные лекарственные формы, в которых лекарственное вещество растворено или диспергировано в массе носителя, защищено оболочкой или интегрировано в виде прибора.

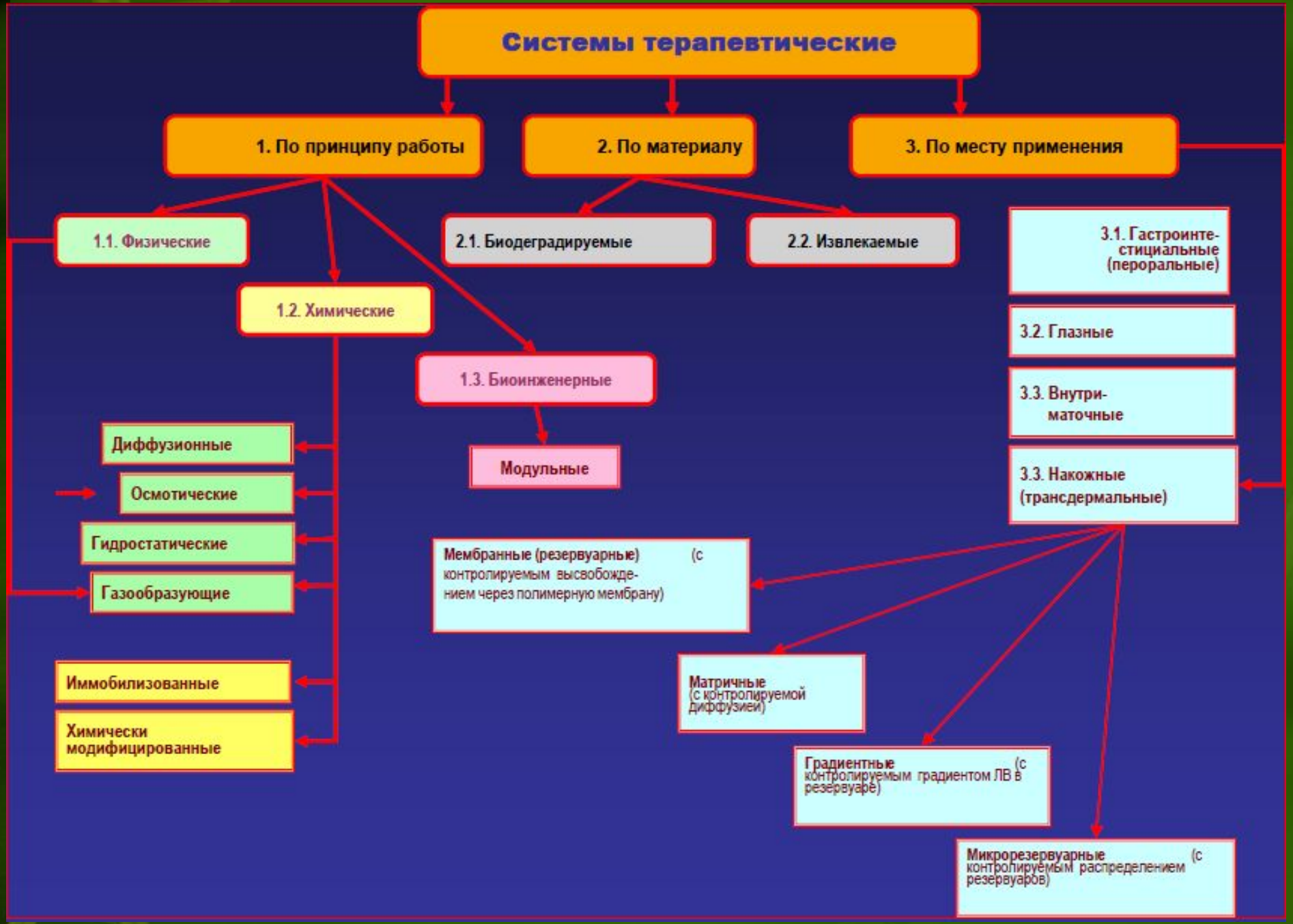
- Лекарственная форма пролонгированного (дюрантного) действия – ЛФ, обладающая более продолжительным терапевтическим действием.

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

- Разрабатываются дополнительные специальные технические средства и устройства: дозирующие насосы и устройства, автоматические портативные системы введения, микроиглы, микроинжекторы.

Критерии классификации ЛФ с модифицированным высвобождением:

- Технология создания
- Механизм высвобождения
- Характеристика используемых носителей
- Фармакокинетическая и терапевтическая характеристика


Системы терапевтические
1. По принципу работы
2. По материалу
3. По месту применения
1.1. Физические
1.2. Химические
1.3. Биоинженерные
Диффузионные
Осмотические
Гидростатические
Газообразующие
Иммобилизованные
Химически модифицированные
Модульные
2.1. Биодеградируемые
2.2. Извлекаемые
3.1. Гастроинте-стициальные (пероральные)
3.2. Глазные
3.3. Внутри-маточные
3.3. Накожные (трансдермальные)
Мембранные (резервуарные) (с контролируемым высвобожде-нием через полимерную мембрану)
Матричные (с контролируемой диффузией)
Градиентные (с контролируемым градиентом ЛВ в резервуаре)
Микрорезервуарные (с контролируемым распределением резервуаров)

Основные методы модификации высвобождения и доставки ЛС:

I. Физические:

- Использование вспомогательных веществ, изменяющих растворимость, всасывание, распределение и элиминацию;
- Использование физических явлений: диффузии, осмоса, гидродинамики, аэродинамики;

II. **Химические**:

- Образование солей, комплексов;
- Добавление или замена функциональных химических групп в молекулу лекарственного вещества;
- Конъюгация с веществом-носителем;
- Создание пролекарств;

III. Технологические:

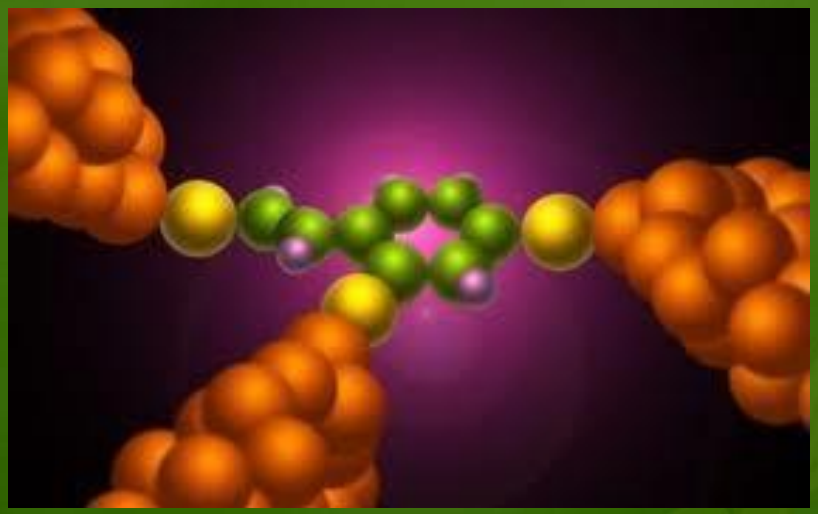
- Создание матриц, однослойных или многослойных оболочек, резервуаров, микросфер, липосом, плёнок, пластырей;
- Микрогранулирование и микрокапсулирование;
- Объединение частиц лекарственного вещества с разной скоростью высвобождения;
- Иммобилизация, адсорбция, дисперсия в матриксах и на носителях;
- Создание лекарственных терапевтических систем.

IV. Физиологические

- Охлаждение тканей в месте инъекции
- Повышение давления в кровеносных сосудах
- Блокирование почечных канальцев
- Получение микрокристаллических суспензий в тканях

Материал

- Биодеградируемые
- Извлекаемые



Размер

- Макроскопические
- Микроскопические
- Наноскопические

Способ введения

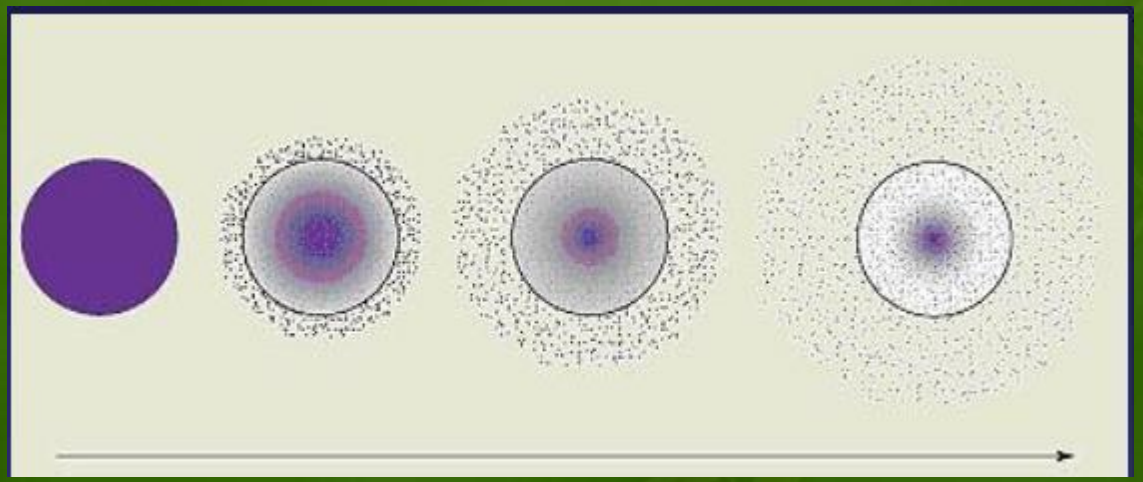
- Имплантируемые
- Оральные
- Ректальные
- Буккальные
- Пластырные
- Инъекционные

Технология создания

- Монолитные (матриксные)
- Резервуарные (мембранные)
- Насосные (осмотические)

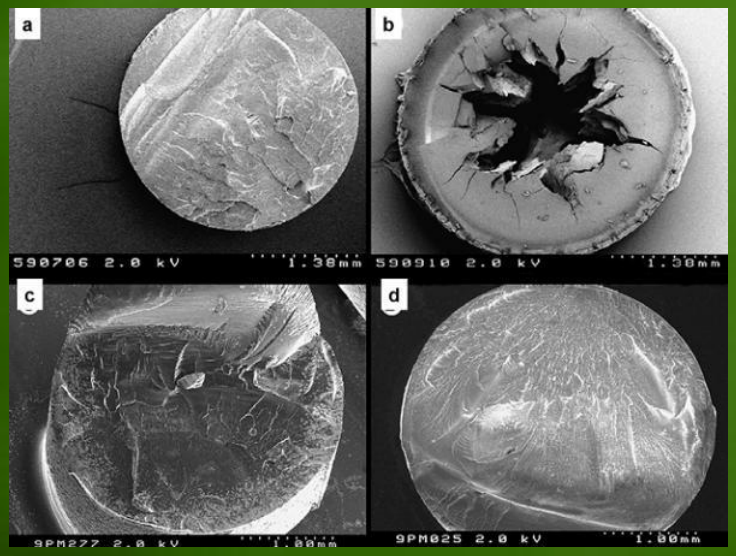
Монолитная система

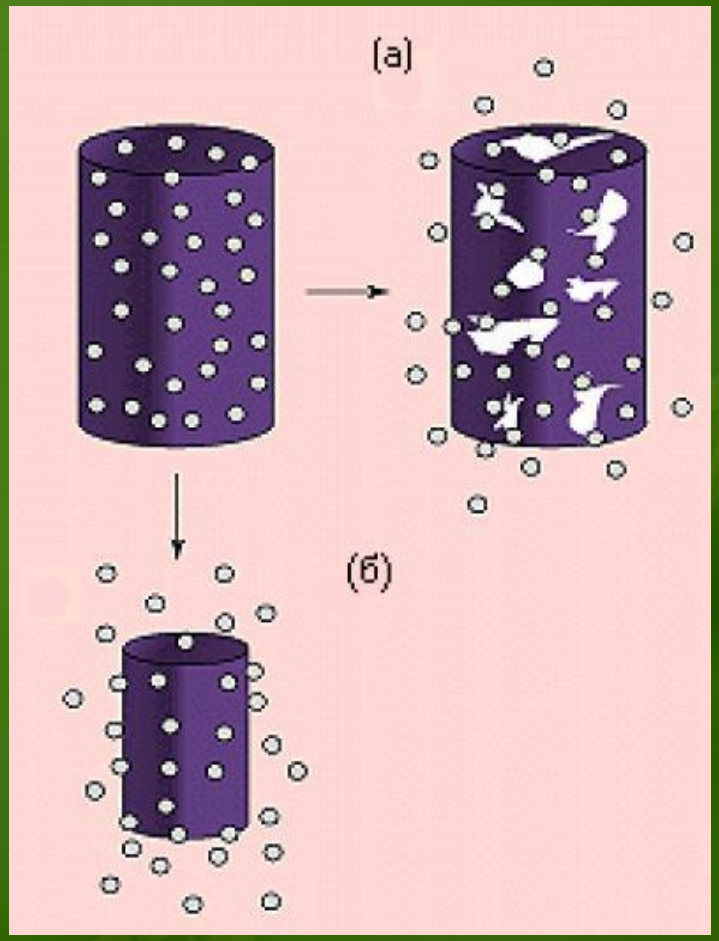
- Основа – матрикс (инертные вещества-комплексоны, полимерные материалы: полиэфиры молочной и гликолевой кислот).
- Гидрофильный и гидрофобный (набухающий в жидкости) кристаллический матрикс.
- Водорастворимые – прием внутрь.
- Растворимые путем биодеградации – подкожные/имплантационные.
- Нерастворимые – имплантационные.



Механизм действия

I. Пассивная диффузия
II. Биодеградация
- Биодеструкция
- Биоэрозия
- Биорезорбция

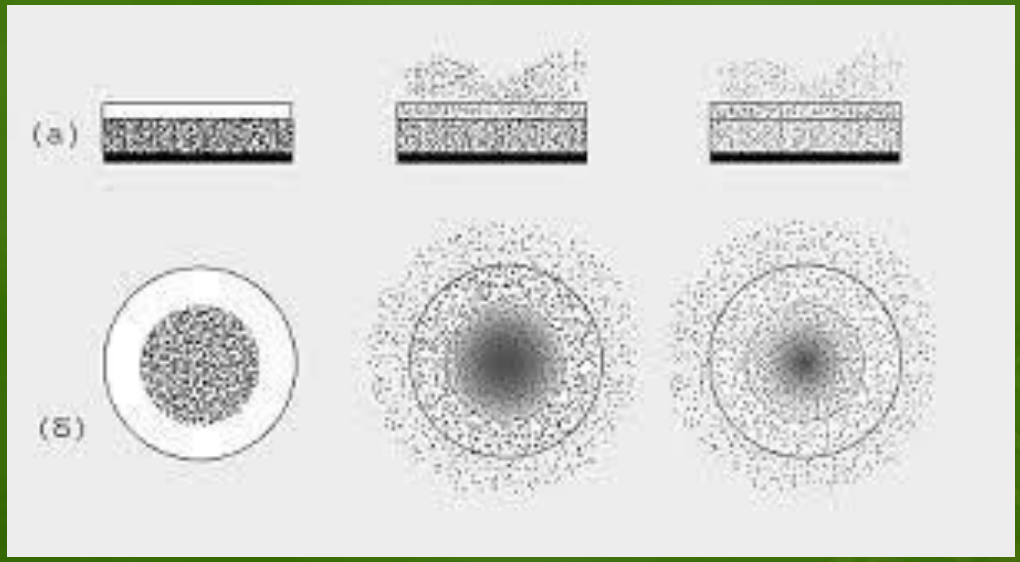




Микрочастицы из сополимера молочной и гликолевой кислоты

Резервуарные СДЛС

- Оболочка – резервуар, окруженный полимерной мембраной
- Ядро- лекарственное вещество

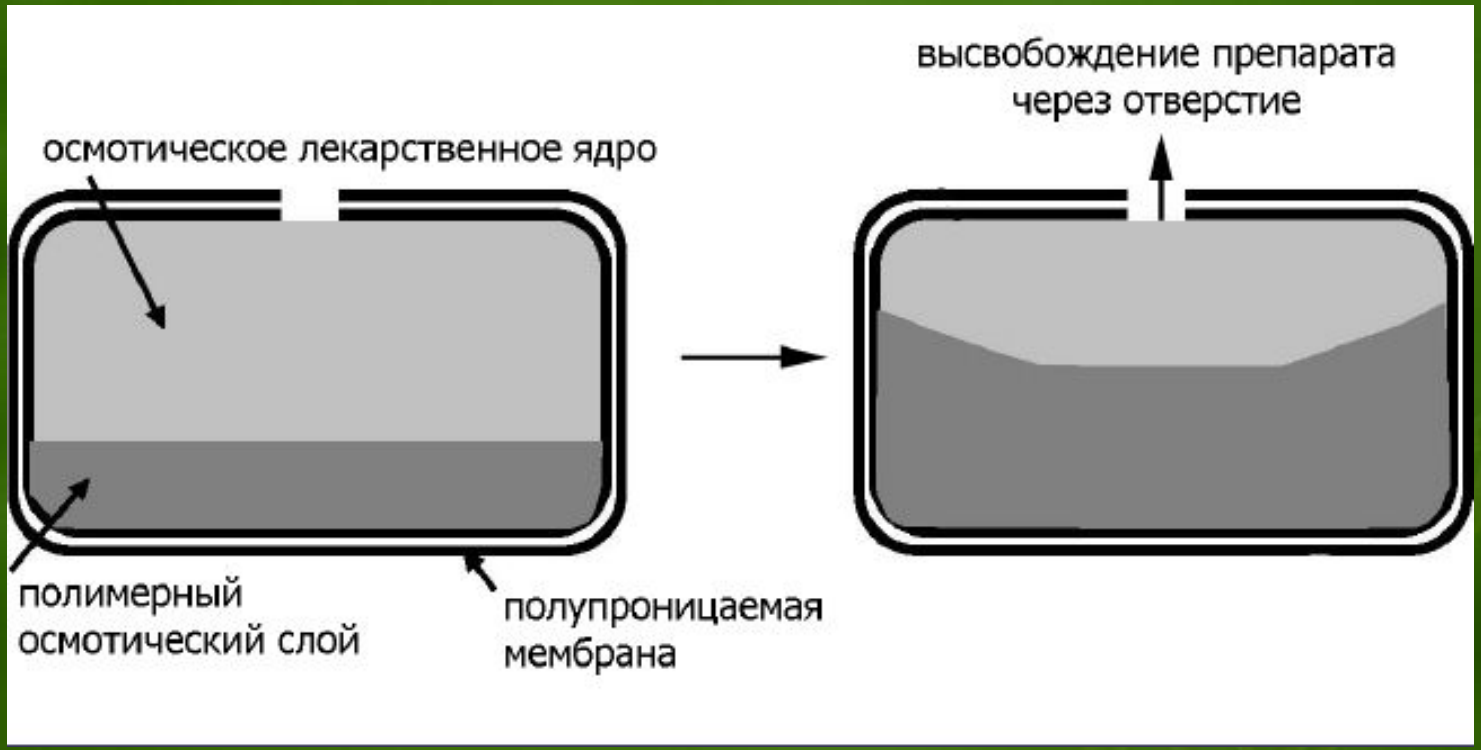


а – трансдермальная
б – имплантируемая

Резервуар
для препарата
Внешняя
оболочка
Мембрана контроля скорости
высвобождения препарата
Склеивающая полоска
Защитная полоска

SYNCHROMED II
8637-20

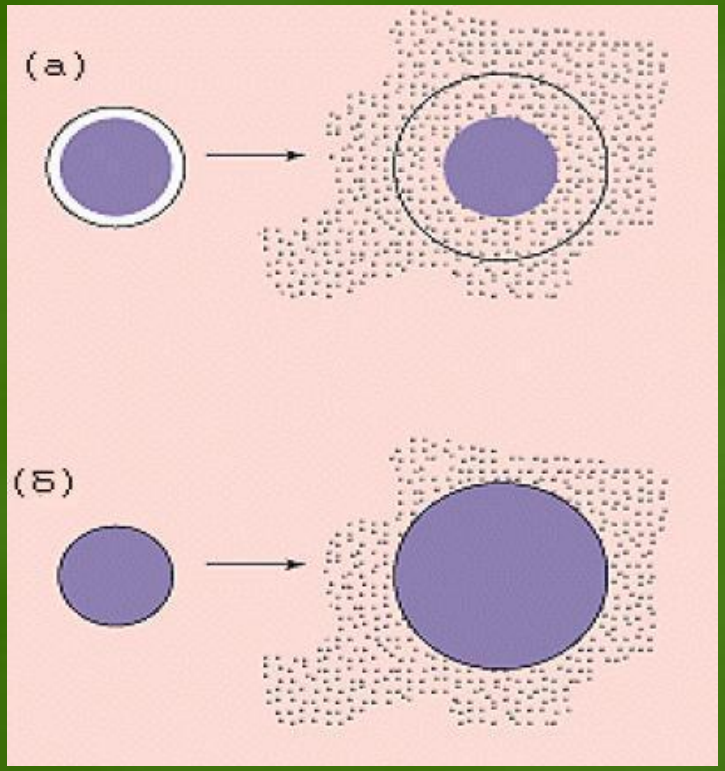
Осмотическая СДЛС



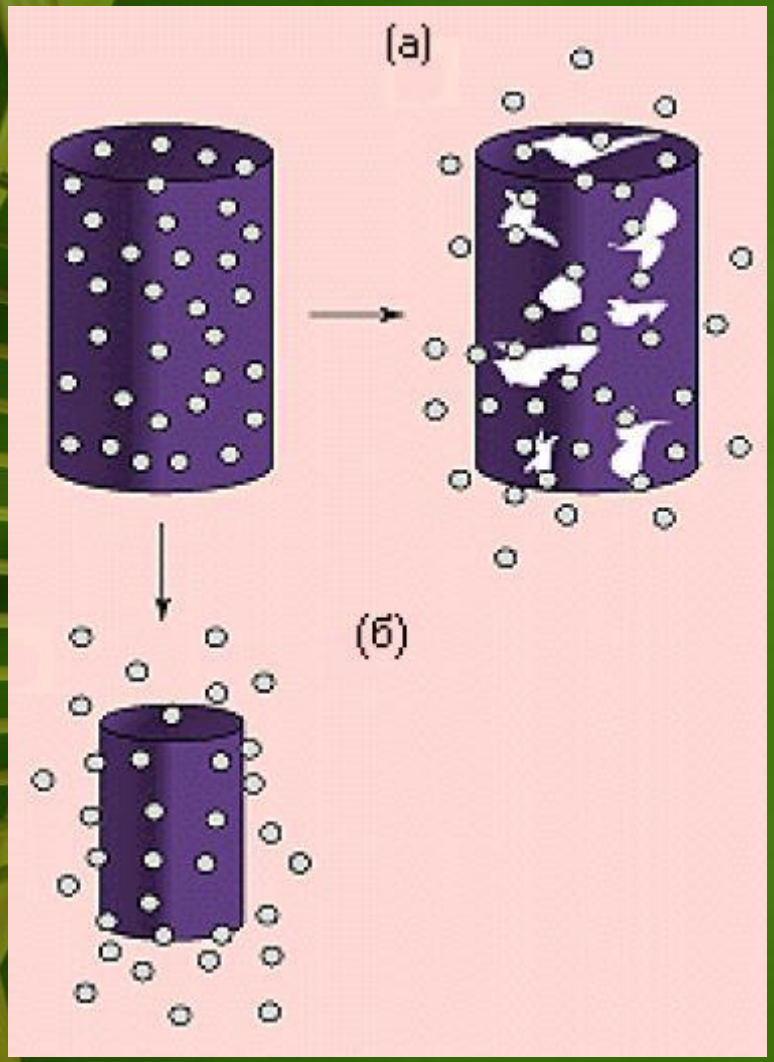
Кинетика выделения

- Диффузионно – контролируемые
- Активируемые растворителем
- Химически-контролируемые
- Самопрограммируемые («интеллигентные»)

Диффузионно – контролируемые СЛДС



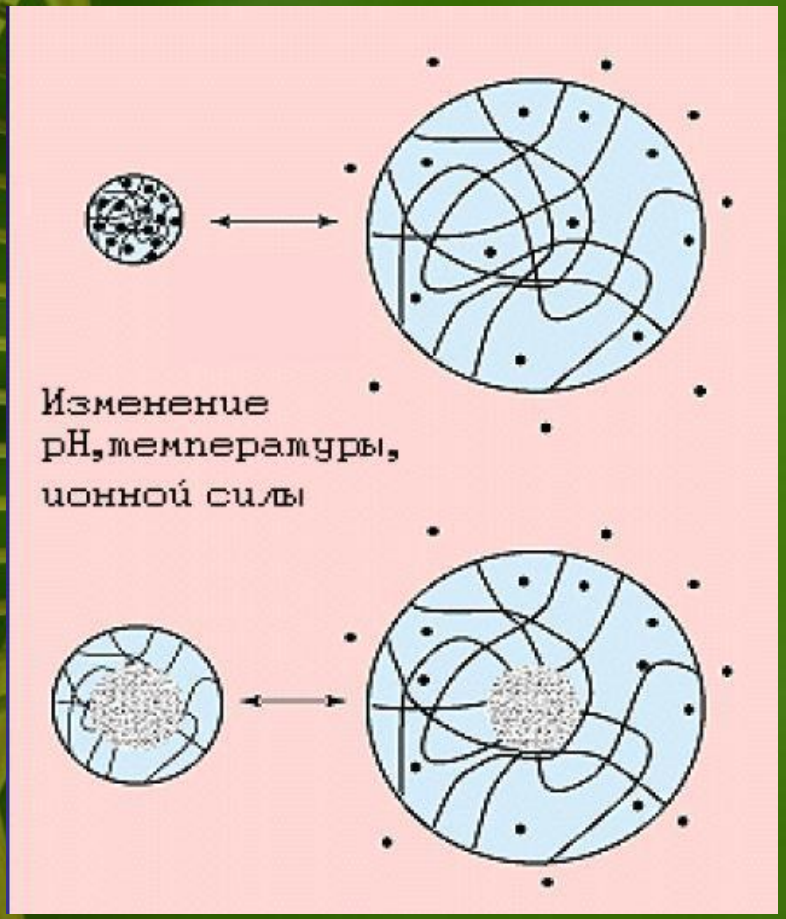
а – резервуарный тип
б – матричный

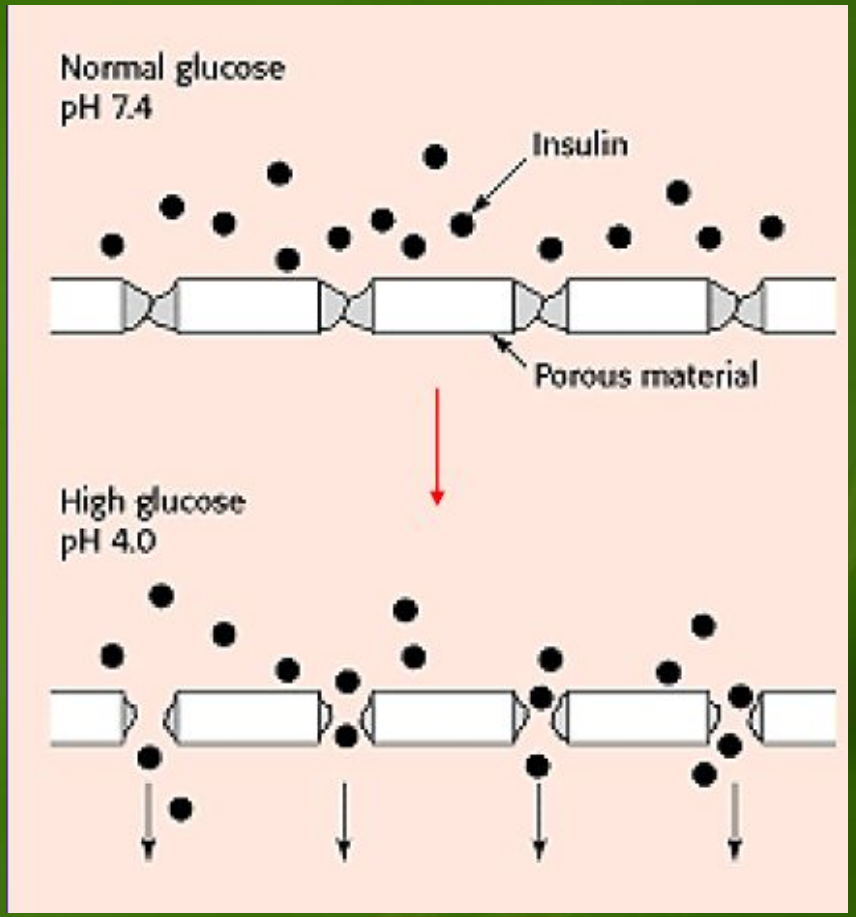


- Активируемые растворителем

  Химически – контролируемые

«Интеллигентные» СДЛС





Стимул	Система	Механизм работы
pH	Кислые или основные гидрогели	Изменение pH - 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 иммобилизированными ферментами	Наличие субстрата – конверсия фермента – образование продукта, вызывающего набухание геля - выделение лекарства
Магнитное поле	Магнитные частицы, диспергированные в альгинатных микросферах	Магнитное поле – расширение пор – набухание геля – выделение лекарства
Температура	Термочувствительные гели Поли(N-зопропилакриламид)	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

Системы носители для целенаправленной доставки ЛС

- Доставка ЛС к специфической камере (анатомической, фармакокинетической, фармакодинамической)
- Доставка к недоступным ранее местам действия
- Предупреждение нежелательного распределения ЛС и его преждевременного метаболизма
- Защита от нежелательных поочных эффектов, связанных с широтой распределения
- Контроль скорости высвобождения и действия ЛС на уровне фармакологической мишени.

Виды частиц носителей

- Липосомы – однослойные и многослойные фосфолипидные микрокапсулы, содержащие водную камеру (резервуарные СЛДС).
- Ниосомы – микрокапсулы, образованные амфифильным сурфактантом, содержащие водную камеру (резервуарные СЛДС).

- Наночастицы (монолитные СЛДС).
- Микрочастицы монолитного типа – полимерные частицы, содержащие ядро (полимерный матрикс).

- Эмульсии
- Полимерный мицелий – сеть из комплекса амфифильных кополимеров, образующих наноконтейнер для переноса ЛС, нерастворимых в воде, в его ядре.

Заключение

- Каждый год ученые создают все более эффективные системы доставки и формы лекарственных средств, удобные и безопасные в применении.
- Данная отрасль науки развивается стремительно, однако существует еще очень много проблем и задач, которые нуждаются в решении.
- Прочная связь с другими отраслями науки, помимо медицины, замедляет процесс, так как существует зависимость от развития и уровня других научных сфер.

Список литературы

- Коржавых Э., Румянцев А., «Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием», 2003.
- Benson H.A.E.? “Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques”, 2005.
- Chlen Y.W., “Rate-control drug delivery systems: controlled release vs sustained release”, 1989.
- Grassf G., “Mathematical modeling and controlled drug delivery: matrix system”, 2005.
- http://biomolecula.ru/
- http://clinvest.ru/
- http://www.ispms.ru/