Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов   
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_ г.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ**

**для лабораторного занятия**

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

**Тема занятия:** Лекарственные средства пролонгированного и направленного действия

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

О.М. Хишова, заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор

Витебск, 2025 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Закрепление знаний о лекарственных средствах пролонгированного действия и с модифицированным высвобождением действующих веществ.
2. Оценка знаний студентов о лекарственных средствах пролонгированного и направленного действия.

**Развивающие цели:** Формирование у студентов внимательности, наблюдательности при рассмотрении теоретических вопросов занятия.

**Воспитательные цели**: Формирование у студентов ответственности за порученное дело, аккуратности в выполнение теоретической части занятия, исполнительности, добросовестности, понимания значимости профессии.

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

1. основные понятия: лекарственные средства с немодифицированным и модифицированным высвобождением, лекарственные средства первого, второго и третьего поколения; терапевтические системы: матричные (биодеградируемые и не биодеградируемые), мембранные, осмотические, системы целенаправленной доставки действующих веществ, трансдермальные терапевтические системы (ТТС), классификация ТТС по технологическому и фармакокинетическому принципу, лекарственные средства направленного действия, модель Рингсдорфа и ее компоненты: полимерный носитель, солюбилизатор, лекарственное средство, вектор (нацеливающее устройство), липосомы, характеристика, классификация, однослойные и многослойные липосомы, липосомы термочувствительные и рН-чувствительные, вспомогательные вещества для получения липосом, природные фосфолипиды, способы получения липосом, получение липосом с помощью ультразвука, включение в липосомы лекарственных средств, направленный транспорт липосом, эритроциты как носители лекарственных средств, методы введения лекарственных средств в эритроциты, направленный транспорт лекарственных средств с помощью магнитного поля, ферриты, ферромагнитные жидкости, магнитоуправляемые липосомы, микрокапсулы, эритроциты, их характеристика.

**научиться:**

1. современной номенклатуре систем доставки: антитела моноклональные, гликопротеиды, эритроциты.

**отработать:**

вопросы, которые касаются технологии получения лекарственных средств с модифицированным высвобождением.

**Практические навыки, формируемые при проведении занятия, в том числе с использованием симуляционных технологий обучения:**

1. Практический навык: технологии получения новых лекарственных средств с использованием симуляционных технологий.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на определение лекарственные средства с немодифицированным и модифицированным высвобождением, разработку лекарственных средств с модифицированным высвобождением. Обратить внимание на современную классификацию лекарственных средств, а, именно лекарственные средства первого, второго, третьего поколения, их характеристика. Особое внимание обратить на характеристику лекарственных средств третьего поколения.

Выбор лекарственной формы, пути ее введения в организм – важнейшая задача фармакотерапии. Неправильно выбранная лекарственная форма может стать причиной повышенной или ослабленной активности и даже полной ее неэффективности. В настоящее время перед фармацевтической промышленностью стоит задача разнообразить выпуск готовых лекарственных средств и расширить возможности врача в выборе необходимой лекарственной формы.

Согласно биофармацевтической классификации все лекарственные средства (ЛС) подразделяют на две группы с:

- немодифицированным высвобождением;

- модифицированным высвобождением.

ЛС с немодифицированным высвобождением содержат в своем составе вспомогательные вещества и для них используются способы получения, которые не меняют скорости высвобождения, растворения и всасывания действующего вещества (ДВ). Простым примером формы немодифицированного высвобождения является раствор. Такая форма иначе называется конвенциональной. Для этой формы применяется термин «быстро высвобождающая».

ЛС с модифицированным высвобождением характеризуются пролонгированным (медленным) высвобождением. Для их производства применяются вспомогательные вещества и способы получения, позволяющие изменить место, время и скорость высвобождения ДВ. Они включают дозированные ЛС с пролонгированным, замедленным и прерывистым высвобождением.

Особый интерес представляет разработка ЛС с модифицированным высвобождением для орального применения. Достичь модификации высвобождения можно путем введения ЛС в набухающую или нерастворимую матрицу, покрытия таблеток оболочками, с использованием процесса микрокапсулирования.

Разработка ЛС с модифицированным высвобождением для орального применения является актуальной, так как данный способ введения наиболее распространен в клинической практике.

Определенный интерес представляет трансдермальное введение ЛС. С этой целью применяются трансдермальные терапевтические системы (ТТС), которые характеризуются контролируемым высвобождением ЛС. На сегодняшний день это самые безопасные системы, так как ЛС первоначально находится вне организма пациента и поступает с контролируемой скоростью. Высвобождение ЛС может быть прекращено после удаления такой системы с кожных покровов.

Таким образом, ЛС с модифицированным высвобождением характеризуются изменением механизма и характера высвобождения ДВ и могут вводиться различными путями, включая оральный, парентеральный, трансдермальный и др.

Для производства ЛС используют субстанции синтетического, природного, биотехнологического происхождения. Основной задачей при разработке ЛС является повышение их биологической доступности и снижение побочных эффектов. Этого можно достичь путем улучшения биофармацевтических свойств известных субстанций.

С этой целью широко используется процесс микрокапсулирования. Микрокапсулирование – это заключение твердых, жидких или газообразных субстанций в оболочки из полимерных или других материалов.

На сегодняшний день для получения микрокапсул применяется ряд методов. Одним из наиболее широко используемых методов микрокапсулирования является метод диспергирования в системе «жидкость-жидкость». Исследования по созданию микрокапсул ЛС данным методом показали, что их микрокапсулирование обеспечивает не только пролонгирование действия, но и стабильность лекарственной формы. В 1998 году группой исследователей Института Макса Планка был предложен новый способ получения микрокапсул - послойная (Layer-by-Layer) электростатическая самосборка (ElectrostaticSelf-Assembly) противоположно заряженных полиэлектролитов на коллоидных частицах микронных и субмикронных размеров. Предложенная технология позволяет получать микрокапсулы определенной формы и размера, которые зависят от используемых матриц-ядер. Оболочка микрокапсул обеспечивает требуемые каталитические или аффинные свойства, проницаемость, стабильность, совместимость и регулирование высвобождения внутреннего материала капсулы. Еще одним из наиболее распространенных методов микрокапсулирования является простая и сложная коацервация. Такими методами получены микрокaпсулы нaтрия сaлицилата, фeнитоина натрия, кeтопрофена мeтодом коацeрвации с использованием в качестве материала оболочки жeлатина и аравийской камеди. Методом фазового разделения получены биоразлагаемые микрокапсулы пентамидина, каптоприла, дилтиазема, метопролола. В технологическом процессе микрокапсул могут применяться поверхностно-активные вещества (ПАВ).

Для стабилизации эмульсий при получении микрокапсул применяют такие ПАВ, как фосфолипиды, простые и сложные эфиры сорбитана, поливиниловый спирт, полиглицериды кислот жирного ряда.

В составе оболочек микрокапсул применяют различные вспомогательные вещества. Эти вещества могут образовывать гидрофильные и гидрофобные оболочки.

Для формирования оболочек применяют высокомолекулярные соединения животного и растительного происхождения. Их номенклатура представлена декстранами, белками, альгинатами, пектинами, природными смолами, производными целлюлозы, синтетическими полимерами. Из синтетических полимеров применяют поливиниловый спирт, полиолефины, полиамиды, поливинилацетат, полилактиды, полигликолиды.

Для формирования гидрофобных оболочек применяют гидрированные растительные масла (хлопковое, кукурузное, арахисовое), растительные масла (кокосовое, пальмовое), моноглицериды и диглицериды этерифицированных жирных кислот, гидрированные жирные кислоты.

Основной задачей процесса микрокапсулирования является пролонгирование действия при оральном применении с одновременным снижением максимального уровня концентрации ДВ в организме. Микрокапсулирование позволяет уменьшить число приемов ЛС, снизить раздражающее действие на ткани.

В настоящее время микрокапсулирование применяется как технология иммобилизации микроорганизмов как альтернативный вариант включения в гель. Преимущество этого метода заключается в более высокой клеточной нагрузке, а это является необходимым критерием обеспечения эффективности ЛС пробиотиков при оральном применении.

Микрокапсулирование также приводит к увеличению устойчивости пробиотиков к агрессивным факторам ЖКТ – низкому pH среды желудка, действию ферментов и желчи.

Одним из перспективных направлений микрокапсулирования является включение в микрокапсулы антибактериальных антибластомных соединений. Преимуществом микрокапсул является то, что их можно имплантировать в нужное место, например, в непосредственной близости от опухоли, достичь постепенное высвобождение ДВ и избежать системного токсического действия на организм.

В фармацевтической практике микрокапсулирование применяют для иммобилизации ферментов.

Разработаны вакцины и ферменты на основе микрокапсул для медицинского применения. Такие вакцины и ферменты не вступают в прямой контакт с внешней средой (желудочный сок, кровь). Они имеют оболочку, которая предотвращает вредное воздействие на белки и форменные элементы крови. Иммобилизованные ферменты, полученные микрокапсулированием, могут применяться для очистки крови от мочевины, лечения некоторых злокачественных опухолей, ферментной недостаточности, так как, не вызывая иммунологических реакций, воздействуют на вещества, проникающие внутрь.

Применение ферментов в виде микрокапсул позволяет предохранять их от инактивации в результате образования антител-иммуноглобулинов при парентеральном введении.

Разработаны также вакцины, антигены, гормоны, заключенные в биодеградируемые оболочки.

Определенный интерес вызывает применение микрокапсул в инъекционных лекарственных средствах, а также в глазных каплях и в составе таблеток для имплантаций.

Микрокапсулирование открывает перспективы использования ряда ЛС, по сравнению с их использованием в виде обычных лекарственных форм. Применение микрокапсул не ограничивается целью только медикаментозной терапии. Перспективным направлением в области технологии является получение микрокапсул с экстракционными лекарственными средствами и тонко измельченными растительными порошками.

Проанализировав ассортимент отечественных ЛС, можно сказать, что в отношении лекарственных форм фитокомпонентов исследований немного, особенно это касается пролонгированных структур, в частности, сегодня микрокапсулированных ЛС природного происхождения просто нет, в том числе и на фармацевтическом рынке Республики Беларусь и Российской Федерации.

ЛС на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) характеризуется непродолжительным сроком годности в результате потери при хранении биологически активных веществ (БАВ). При этом происходит снижение фармакологической активности этих ЛС. Сухие экстракты на основе ЛРС являются гигроскопичными веществами, способными поглощать влагу из окружающей среды, в результате они теряют сыпучесть и происходит потеря БАВ. Повысить биологическую доступность синтетических и природных субстанций можно, используя микрокапсулирование.

На основе микрокапсул разрабатываются различные лекарственные формы. Предложены суспензии с микрокапсулами с диаметром 200-800 нм, используемых для орального применения и высвобождающие модифицированный амоксицилин из ЖКТ в течении продолжительного времени. Разработаны таблетки, содержащие микрокапсулы аспирина и диосмина, полученные прессованием под давлением.

Включение микрокапсул в состав лекарственных форм позволяет улучшить их свойства, добиться регуляции скорости высвобождения ЛС. Определенный интерес представляют такие лекарственные формы, как спансулы, медулы, таблетки типа «ретард», ректальные капсулы.

Спансулы – твердые желатиновые капсулы с крышечкой, заполненные микрокапсулами с жировой оболочкой. В желатиновые капсулы помещают смесь микрокапсул с оболочками разной толщины, высвобождение ЛС из которых осуществляется на протяжении всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Спансулы являются лекарственной формой пролонгированного действия.

Медулы–твердые желатиновые капсулы с крышечкой, заполненные микрокапсулами с пленочной оболочкой, растворяющейся в зависимости от рН среды, или нерастворимой. Медулы также являются пролонгированной лекарственной формой.

Таблетки типа «ретард» получают прессованием микрокапсул или микродраже с твердым ядром, иногда с примесью микрокапсул с жидким ядром в количестве не более 15% на таблеточных машинах.

Ректальные капсулы получают обычным путем и заполняют их микрокапсулами размером 5-50 мкм в тонких желатиновых капсулах, содержащих поверхностно-активные вещества, что улучшает их всасывание в прямой кишке.

Таким образом, микрокапсулирование является актуальным и современным методом получения ЛС с модифицированным высвобождением и позволяет изменить подходы к лечению отдельных социально значимых заболеваний.

Наибольшее внимание среди лекарственных форм с регулируемой скоростью высвобождения ЛС заслуживают терапевтические системы (ТС), представляющие собой приспособленную или дозированную лекарственную форму, которая высвобождает ЛС с контролируемой (запрограммированной) скоростью через определенные промежутки времени.

В зависимости от механизма высвобождения ДВ и от путей проникновения ЛС в организм терапевтические системы с контролируемым высвобождением делят на группы. Их классифицируют на пассивные, активные, самопрограммирующиеся.

В пассивных системах силы, вызывающие высвобождение ДВ, возникают внутри системы за счет диффузии и осмоса. Активные системы высвобождают ДВ за счет сил, возникающих в результате набухания или биодеструкции в организме.

В самопрограммирующих системах высвобождение ДВ происходит по эндосигналу; например, инсулин содержащие системы реагируют на уровень глюкозы в крови.

На сегодняшний день существует три основных типа контролируемого высвобождения:

- 1-й тип обеспечивает поддержание постоянной концентрации ДВ в течение заданного промежутка времени.

- 2-й тип обеспечивает циклическое высвобождение ДВ в течение длительного периода.

- 3-й тип обеспечивает контролируемое высвобождение ДВ под действием изменений в организме или каких –либо других внешних факторов. Например, при лечении диабета важно, чтобы выделение инсулина происходило только после того, как содержание глюкозы в крови достигнет определенного критического уровня. Этот тип систем должен иметь в своем составе чувствительные к концентрации глюкозы курьеры, которые будут регулировать высвобождение инсулина в кровоток.

В зависимости от путей введения ТС классифицируют на пероральные и защечные, трансдермальные (ТТС), офтальмологические, внутриполостные и системы различного типа. К пероральным относятся оральные системы контролируемого высвобождения; осмотические системы для высвобождения ДВ в желудочно-кишечном тракте; коллоидные системы; системы с обратной связью; системы с пульсирующей подачей активного компонента; системы с мгновенным растворением ЛС; буккальные таблетки; адгезивные пластыри. Примером ТТС являются накожные пластинки с высвобождением ДВ в течение 1-7 дней; системы «Azone»; накожные системы с «пульсирующей» подачей ДВ (мази, кремы, лосьоны, аэрозоли, пластыри). Офтальмологические системы представлены системами с введением ЛС под веко, пролонгированными глазными системами; пленками; глазными вставками. Среди внутриполостных систем разработаны вагинальные терапевтические системы, ректальные и вагинальные суппозитории и таблетки, осмотические мини-насосы для ректального введения, системы для введения ЛС через нос. Системы различного типа представлены инфузионными и имплантируемыми

системами, наружными осмотическими насосами; стоматологическими системами и т.д.

Основной технологический способ получения пероральных терапевтических систем (ПТС) – покрытие их оболочками и инкорпорирование*.* Они представляют собой таблетки, покрытые оболочкой, с отверстиями. Их еще называют элементарными осмотическими насосами. Среди ПТС, полученных путем инкорпорирования, интерес представляют матричные таблетки. Как правило, матричные таблетки получают прямым прессованием из смеси ЛС и вспомогательных веществ; микрогранул и микрокапсул или сухого гранулята с использованием полимера.

Вспомогательные вещества в матричных таблетках образуют непрерывную сетчатую структуру (матрица), в которой равномерно распределены ДВ. В зависимости от природы вспомогательных веществ матрицы подразделяют на гидрофильные, гидрофобные, инертные и неорганические.

Гидрофильные - производные целлюлозы, альгиновой кислоты, агар-агар и др.

Гидрофобные – натуральные воски (карнаубский) или синтетические триглицериды жирных кислот: миристиновой, пальмитиновой, стеариновой.

Инертные – нерастворимые полимеры – поливинилхлорид, полиэтилен, сополимеры винилацетата, винилхлорида.

Неорганические – нерастворимые вещества: двух замещенный кальция фосфат, аэросил, бентонит и т.д.

Матрица медленно растворяется в ЖКТ или выводится из организма в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. Такие таблетки еще называют скелетными или каркасными. Матрица также является барьером, который ограничивает контакт ЛС с жидкостями в ЖКТ и контролирует его высвобождение.

Выпускают матричный тип таблетки «Орос», выполняющий функции осмотического насоса. «Орос» состоит из ядра с водорастворимыми ЛС и вспомогательными веществами, а также из полупроницаемой мембраны, в которой с помощью лазера делается отверстие. С проникновением воды через мембрану ДВ в ядре медленно растворяется. Образующийся насыщенный раствор всасывает под действием осмотического давления новую порцию жидкости, проникающую через мембрану. И непрерывно выдавливает раствор с ДВ через отверстие наружу (в желудок или кишечник). Преимущества данной ТС заключается в том, что введение ДВ не зависит от рН среды и от возможности точного расчета высвобождения. Пока в системе находится ЛС в нерастворимой форме, высвобождение идет с постоянной скоростью.

ЛС для орального применения, могут оказывать раздражающее действие на ЖКТ и приводят к его заболеваниям. Введение же ЛС в кровь с помощью инъекций, хотя и предотвращает их вредное влияние на ЖКТ, но не может обеспечить их контролируемое высвобождение.

С этой целью разрабатываются ЛС дозированного, непрерывного введения ДВ в кровоток через кожный покров, миную ЖКТ и избегая недостатков инъекционного введения. Это трансдермальные терапевтические системы (ТТС).

ТТС представляет собой дозированную лекарственную форму небольшого размера, как правило, круглую пленку диаметром 1,8 см и площадью 2,5 см2. Приклеивается она в области наименее ороговевших участков кожных покровов, например, за ухом.

На сегодняшний день существует несколько моделей ТТС. Самая простая форма ТТС состоит из основной мембраны, лекарственного резервуара для растворения, хранения и высвобождения ЛС, мембраны, обеспечивающей скорость высвобождения ЛС, клея для удержания системы на коже и защитной пленки для хранения системы.

Основная мембрана предотвращает высвобождение ЛС в окружающую среду и попадание влаги из вне. В таких моделях ТТС каждая функция обеспечивается отдельно одним из компонентов, перечисленных выше. Эти системы, известные как «равиоли», получают путем введения раствора или геля с ЛС в пространство между основной мембраной и резервуаром с ЛС. Далее термоспособом их сваривают с мембраной, контролирующей уровень высвобождения ЛС, по периметру покрывают клеем, склеивающимся при надавливании и защитной пленкой.

В настоящее время получают матриксные системы. В их составе имеется клей, склеивающий при надавливании и выполняющий функции прилипания, хранения, высвобождения ЛС и осуществляющий контроль за их высвобождение. Процесс получения таких систем прост и получаемый пластырь тонкий. Однако иногда очень сложно найти клей, который на протяжении времени действия ТТС может растворить ЛС и обеспечить его высвобождение без кристаллизации или фазы сепарации. Более того, растворение и высвобождение ЛС могут снизить силу склеивания и сцепления с кожей.

Направления в исследованиях по разработке ТТС проводятся в плане поиска новых полимерных материалов, расширения номенклатуры растворителей и ассортимента ЛС.

Предъявляется ряд требований к ЛС, вводимых в организм с помощью ТТС. Они должны:

- обладать достаточной проницаемостью через кожу, чтобы достигать кровотока в необходимых количествах;

- быть высокоэффективными, т.е. в малых дозах оказывать терапевтическое действие;

- обладать хорошей толерантностью к коже;

- быть пригодными для профилактического, длительного применения или для заместительной терапии.

В качестве подложки, на которой крепится вся ТТС, используют ткани, бумагу, полимерные пленки, металлизированные покрытия, т.е. вещества, непроницаемые для ЛС и воды. Резервуар – слой, в котором находится ДВ, состоит из носителя, в качестве которого используют различные полимерные материалы. Применяют этанол, метиловый эфир этиленгликоля, глицеринмоноолеат в качестве веществ, способствующих растворению ЛС. В качестве мембран применяют различные полимерные пленки, полученные из полипропилена, сополимера этилена винилацетата, силиконовые смолы и др.

Преимуществом трансдермальной доставки ЛС в сравнении с оральным способом является возможность обеспечить их более быстрое действие и при этом избежать проблем, связанных с инактивацией и снижением активности ДВ в результате первого пассажа и желудочного метаболизма.

Трансдермальная доставка обеспечивает постоянную концентрацию ЛС в крови, без колебания концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций. При применении ТТС возможно снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы ЛС в более продолжительный период времени, улучшается комплаентность пациентов (легкий способ применения ЛС), уменьшение необходимой дозы ЛС, так как снижаются его потери, связанные с метаболизмом.

Однако имеются и ограничения в применении ТТС. Возможно раздражение или контактная сенсибилизация кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей. Необходимо также больше времени для начала действия ЛС по сравнению с инъекционными лекарственными формами. Трансдермальная система доставки ЛС может быть использована только для сильнодействующих ЛС, требующих небольших доз, и для ЛС, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в кожу в терапевтических количествах.

Большой интерес представляет разработка ТТС с ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия таких заболеваний, как стенокардия и гипертония обычно длится в течение многих лет.

При лечении этих заболеваний очень важно комплаентность пациентов, поэтому применение ТТС в таких случаях обосновано. Нитроглицерин используется уже более века, но его короткий период полувыведения требует частого назначения. Трансдермальное назначение нитроглицерина позволяет поддерживать необходимую системную концентрацию в крови в течение 12-14 ч.

Другим сердечно-сосудистым ЛС в форме ТТС является клонидин, который используется для лечения умеренной гипертонии. Оральное назначение клонидина требует 2-3 разового приема, а его трансдермальная форма позволяет назначать один пластырь на 7 дней.

Возможность контролируемого высвобождения ЛС в течение продолжительного периода делает привлекательными ТТС для пациентов, страдающих от хронических состояний, особенно для терапии хронических болей у инкурабельных онкологических больных, а также для лечения астмы. Кроме того, эти системы могут использоваться для гормональной заместительной терапии и контрацепции.

Следует отметить, что на сегодняшний день большое внимание уделяется разработке систем направленного транспорта ЛС. Важная роль при их разработке отводится поиску носителя.

В настоящее время носители, применяемые для целенаправленной доставки, делят на три группы:

- первого поколения (микрокапсулы, микросферы);

- второго поколения (пассивные коллоидные носители – липосомы, наносферы, нанокапсулы);

- третьего поколения (коллоидные носители с моноклональными антителами в качестве вектора, с молекулярной подложкой и др.).

Из носителей второго поколения практический интерес представляют липосомы. Широкое применение как носители нашли три вида липосом:

- многослойные везикулы с диаметром 0,2 - 10 мкм;

- большие однослойные везикулы с диаметром 0,05 – 0,2 мкм;

- малые везикулы с диаметром 0,02 – 0,05 мкм.

Для получения перечисленных липосом используют три технологии. Две первые технологии осуществляются солюбилизацией липидов в органических растворителях или ПАВ, которые затем удаляются. Третья технология основана на прямой экструзии, которая осуществляется под давлением до 5,5 МПа через фильтры с размером пор около 0,03 мкм. Последним способом получают большие однослойные везикулы.

Малые однослойные везикулы получают методом ультразвуковой обработки, но такие липосомы нестабильны.

Неоспоримое достоинство липосом, которое определяет перспективность их применения, является возможность изменять свойства фосфолипидной мембраны путем встраивания или ковалентного присоединения к ним тех или иных биологических полимеров или химических соединений. Для осуществления целенаправленного транспорта к липосомам можно «пришить» антитела.

К преимуществам липосом можно также отнести возможность включения токсических веществ для доставки к органу, ткани, клетки-мишени для лечения онкологических заболеваний. В этом случае исключается их воздействие на организм в целом.

Из носителей третьего поколения интерес представляют антитела и гликопротеиды. Они позволяют обеспечить высокий уровень избирательности и направленности действия.

Разрабатываются вирусные генетические системы доставки. Способность вирусов внедряться и высвобождать свои гены в клетки-хозяева может быть использована при доставке терапевтических генов. Эта система доставки генов называется «вектор». Их получение основано на том, что из генома вируса удаляются гены, которые отвечают за заболевание. Затем они заменяются терапевтическими генами. После проникновения вектора в целевую клетку происходит высвобождение генетического материала.

Для ЛС плохо растворимых в ЖКТ, при разработке оральных систем доставки, применяют микроэмульсии. Микроэмульсии – это двухкомпонентные системы и представлены водной фазой масляных капель микро- и наноразмеров. Они обладают амфифильными свойствами и их можно использовать для повышения растворимости и всасывания для высоко липофильных ЛС, которые плохо растворимы в ЖКТ, а также гидрофильных ЛС, которые характеризуются плохой проникающей способностью через клеточные мембраны. В состав микроэмульсий входят фосфолипиды, сурфактантоподобные вещества, галактолипиды. Галактолипиды более стабильны, не несут заряд, образуют капли размером менее 20 мкм, и за счет этого создают поверхности большой площади. Галактолипиды применяют в качестве липидного матрикса для ЛС с плохой всасываемостью в ЖКТ. К таким ЛС относят противовирусные, химиопрепараты, цитостатики.

В качестве современных носителей ЛС для орального применения рассматриваются полимерные наночастицы размером 15 – 150 нм. К ним относятся наносферы, нанокапсулы, наноэмульсии. Они характеризуются высокой стабильностью и способностью защищать инкапсулированные ЛС от факторов в ЖКТ. Такие системы разрабатываются для ЛС белковой природы и гормонов.

Для получения систем доставки применяются частицы – носители из природных и синтетических материалов, биоинженерные и нанотехнологии.

Нанотехнологии являются основой для целенаправленной доставки и высвобождения ЛС в ЖКТ. Нанотехнологии основаны на применении систем носителей для ЛС: микро/наночастиц, модифицированных липосом, микроэмульсий, циклодекстранов.

В качестве этих носителей используют современные полимерные материалы, которые могут определять физико-химические свойства наночастиц (гидрофильность, заряд), биологическое поведение (внутриклеточное проникновение, биоадгезия, целенаправленный транспорт), а также характер высвобождения ЛС. На поверхности наночастиц могут располагаться лиганды и другие ПАВ. Нанотехнологии позволяют обеспечить доставку и высвобождение ЛС на клеточном и субклеточном уровне. Такие нанотехнологии разрабатываются для оральных систем доставки инсулина и гепарина.

Следует отметить огромное практическое значение системы доставки в лечении онкологических и сердечно - сосудистых заболеваний, болезней Альцгеймера и Паркинсона. Системы доставки используются для антимикробных, противовоспалительных, генных ЛС, нуклеиновых кислот и вакцин.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Лекарственные средства пролонгированного и направленного действия. Классификация лекарственных средств по времени действия и характеру распределения действующих веществ в организме человека.

1. Лекарственные средства кратковременного периодического действия и, как правило, системного распределения (лекарственные средства первого поколения).
2. Лекарственные средства длительного пролонгированного действия и системного распределения (лекарственные средства второго поколения).
3. Лекарственные средства длительного и направленного действия (лекарственные средства третьего поколения).
4. Способы пролонгации действия лекарственных средств: уменьшение скорости выделения из организма, замедление биотрансформации, торможение и длительность всасывания.
5. Иммобилизация лекарственных средств на неорганических и органических носителях. Методы иммобилизации лекарственных средств: физические (адсорбция, включение в гель, микрокапсулирование), физико-химические (образование соединений включения, твердых дисперсий) и химические (ковалентное связывание лекарственного средства с полимерным носителем, сшивка молекул лекарственного средства с полимером при помощи бифункциональных реактивов и др.).
6. Терапевтические системы: матричные (биодеградируемые и не биодеградируемые), мембранные, осмотические, системы целенаправленной доставки действующих веществ.
7. Трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Классификация ТТС по технологическому и фармакокинетическому принципу.
8. Лекарственные средства направленного действия. Модель Рингсдорфа и ее компоненты: полимерный носитель, солюбилизатор, лекарственное средство, вектор (нацеливающее устройство). Современная номенклатура систем доставки: антитела моноклональные, гликопротеиды, эритроциты.
9. Липосомы, характеристика, классификация. Однослойные и многослойные липосомы. Липосомы термочувствительные и рН-чувствительные.
10. Вспомогательные вещества для получения липосом. Природные фосфолипиды. Способы получения липосом. Получение липосом с помощью ультразвука. Включение в липосомы лекарственных средств. Направленный транспорт липосом.
11. Эритроциты как носители лекарственных средств. Методы введения лекарственных средств в эритроциты.
12. Направленный транспорт лекарственных средств с помощью магнитного поля. Ферриты, ферромагнитные жидкости, магнитоуправляемые липосомы, микрокапсулы, эритроциты, их характеристика.

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Принципы классификации лекарственных средств. Классификация лекарственных средств по времени и характеру распределения действующих веществ в организме.

2. Новые лекарственные формы. Общая характеристика и классификация.

3. Пероральные терапевтические системы. Матричный тип таблеток «Орос».

4. Трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Классификация ТТС по технологическому и фармакокинетическому принципу.

5. Внутриполостные терапевтические системы.

6. Глазные терапевтические системы.

7. Имплантационные терапевтические системы.

8. Системы доставки (системы направленной доставки) ЛС к органам, ткани, клеткам-мишени. Их устройство. Подходы, используемые при создании систем доставки. Классификация.

9. Липосомы. Характеристика. Классификация.

10. Системы твердые дисперсные. Магнитоуправляемые системы.

11. Микрокапсулы. Нанокапсулы. Характеристика. Способы получения.

12. Прогнозирование развития лекарственных форм.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
      2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
      3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
      4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
      5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
      6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
      7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
      8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.
      9. Электронный учебно-методический комплекс «Промышленная технология лекарственных средств» (ДО УО «Витебский государственный медицинский университет», номер госрегистрации №3761711868 от 01.06.2017 г.).

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
      2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
      3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова