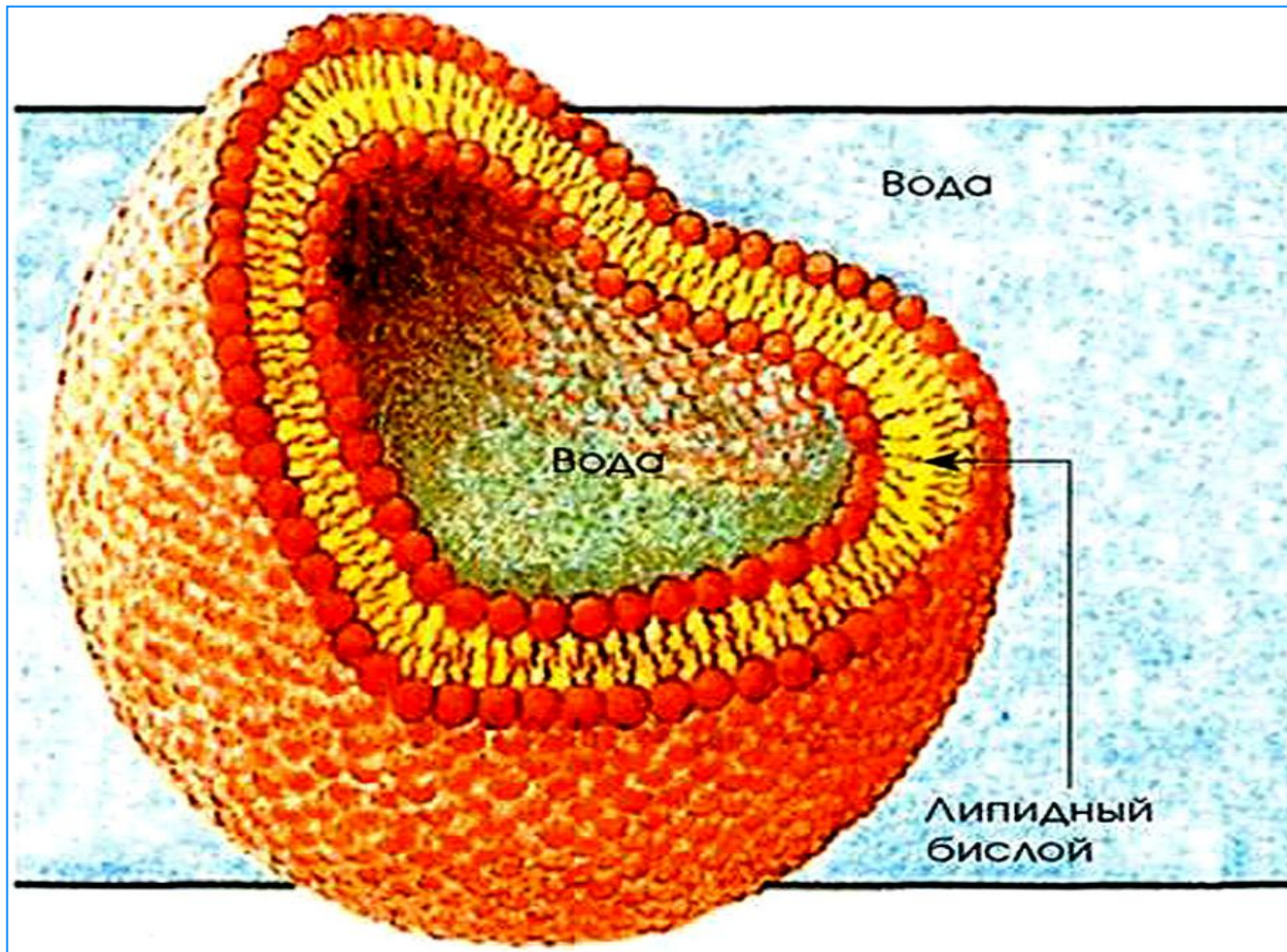


Использование полимерных
капсул для доставки
лекарственных препаратов.

Строение липосомы



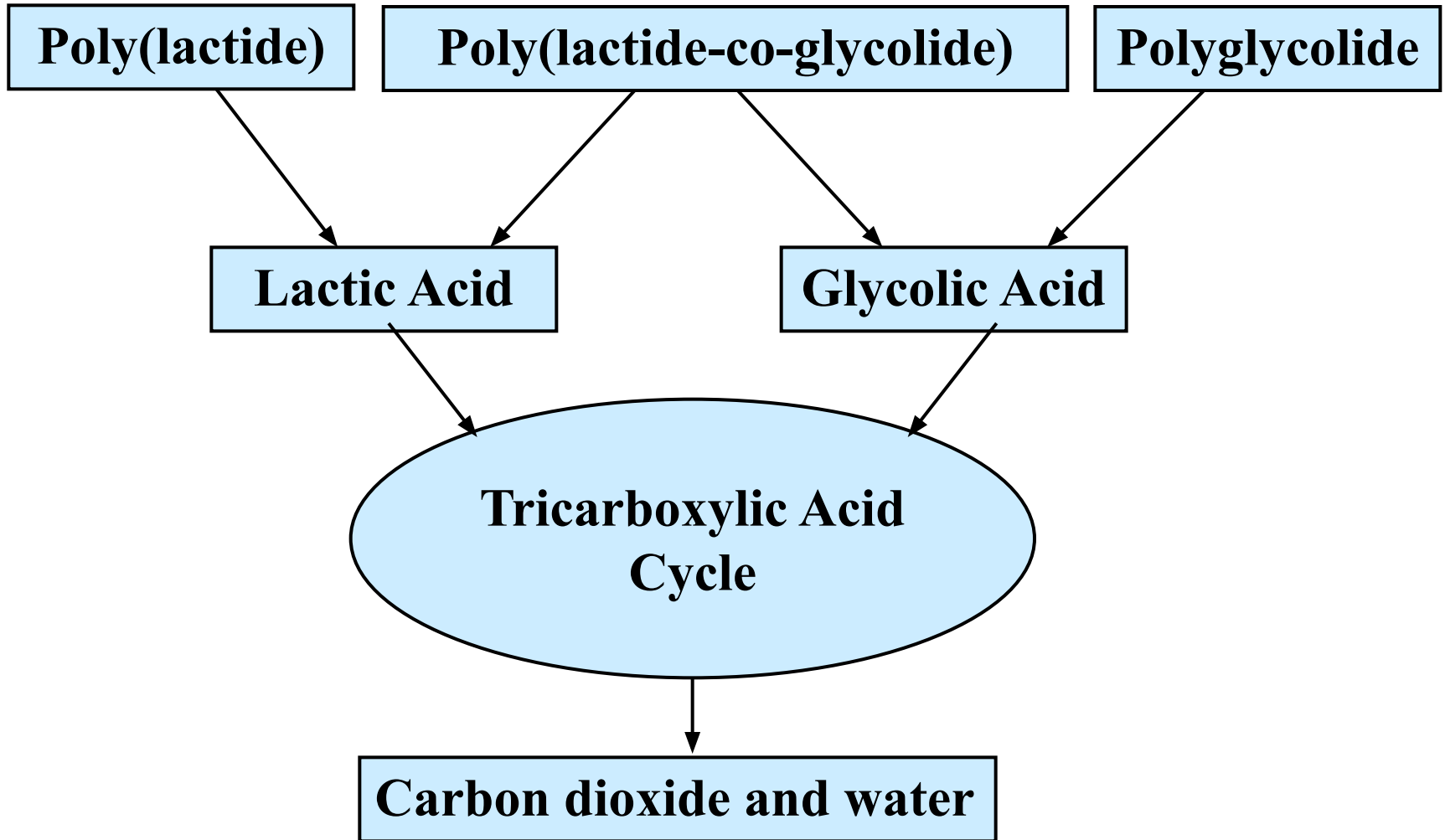
BIODEGRADATION OF LACTIDE/GLYCOLIDE POLYMERS

POLYMER	FORMULE	APPROXIMATE TIME OF BIODEGRADATION*, months
Poly(<i>DL</i> -lactide)	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{OCH}-\text{C}- \end{array} \right)_n$	12÷16
Poly(glycolide)	$\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{OCH}_2-\text{C}- \end{array} \right)_n \text{OH}$	2÷4
50 : 50 (<i>DL</i> -lactide-co-glycolide)	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{OCH}-\text{C}- \end{array} \right)_x \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{OCH}_2-\text{C}- \end{array} \right)_y$	2
85 : 15 (<i>DL</i> -lactide-co-glycolide)	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{OCH}-\text{C}- \end{array} \right)_x \left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{OCH}_2-\text{C}- \end{array} \right)_y$	5

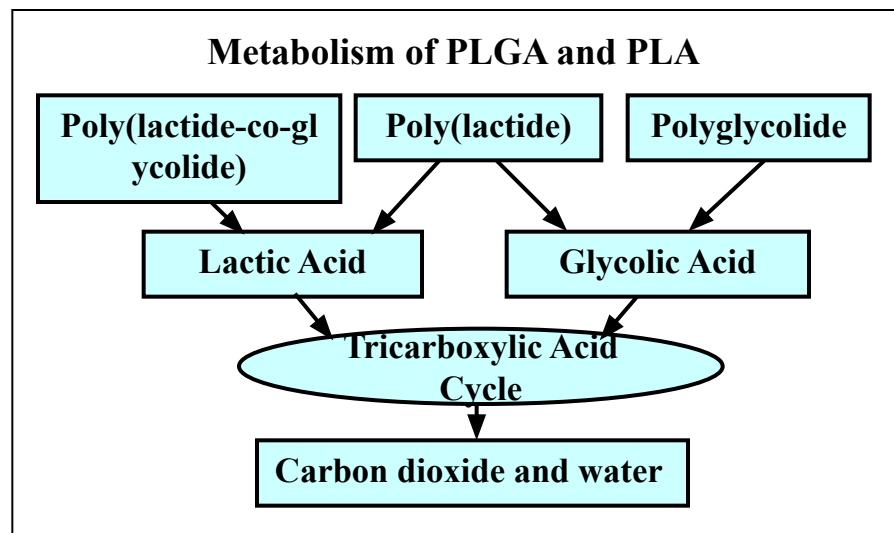
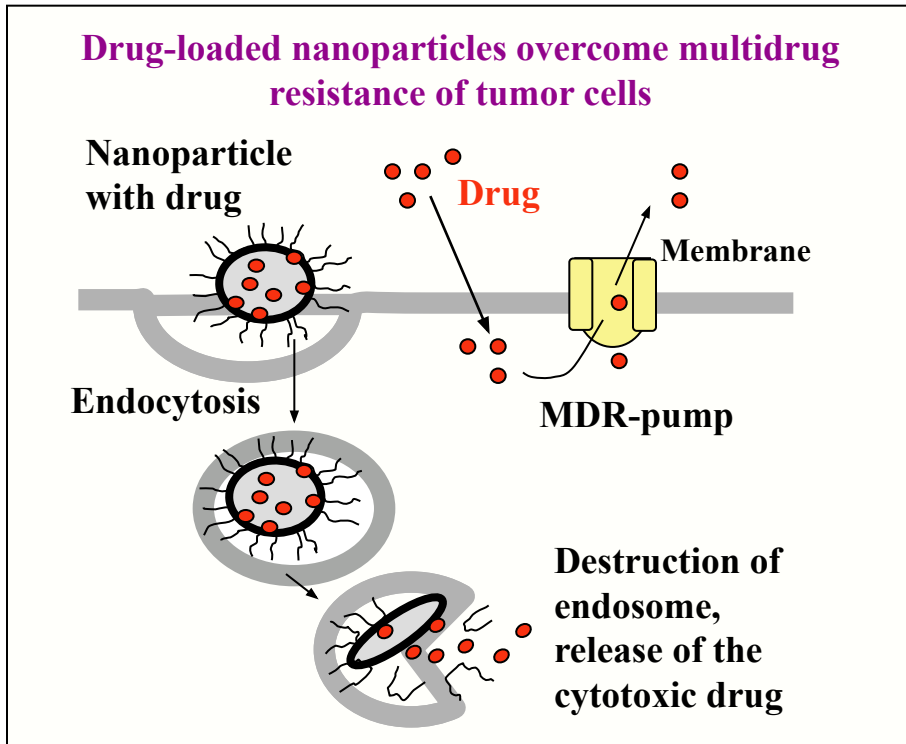
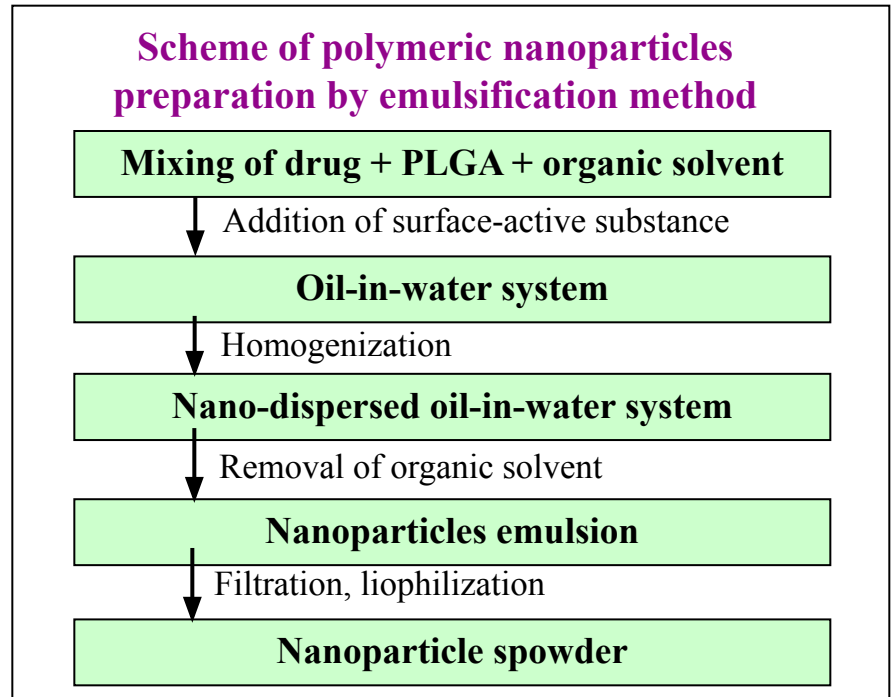
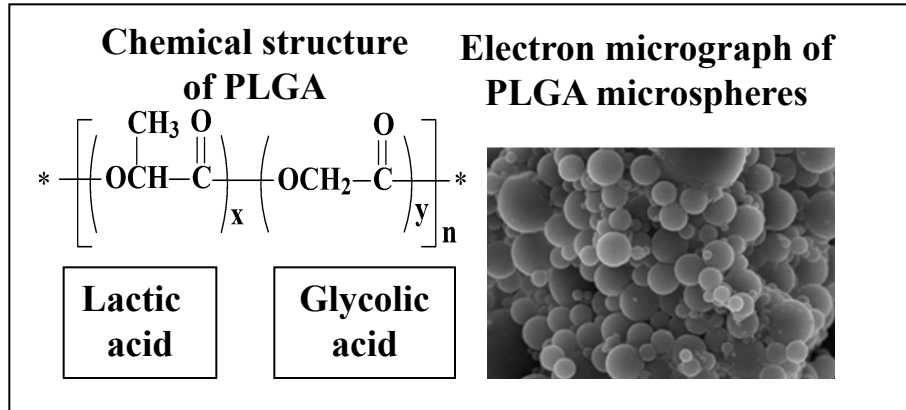
* Biodegradation time depends on muplant surface, porosity and polymer Mw

"Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems" Ed. M. Chasin, R. Langer (1990)

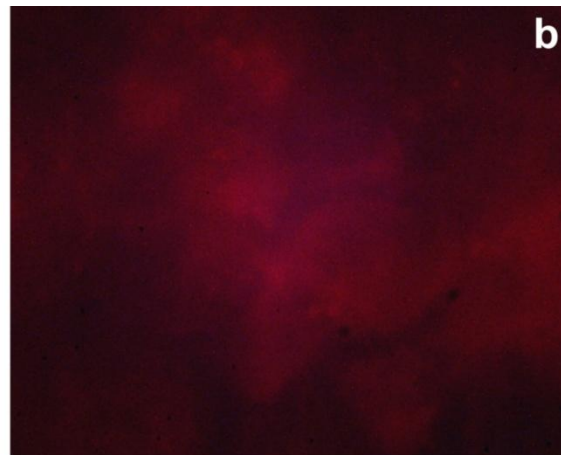
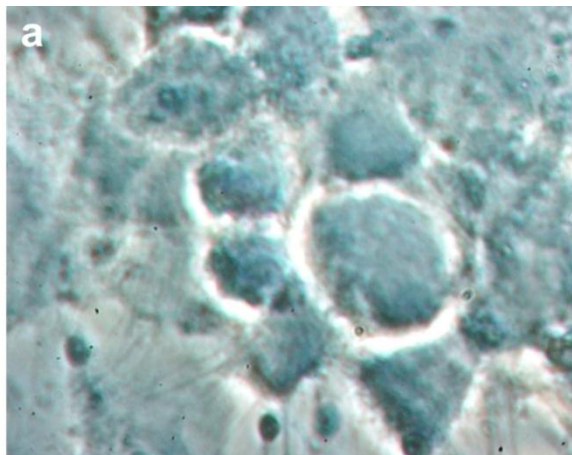
Метаболизм PLGA и PLA в организме человека



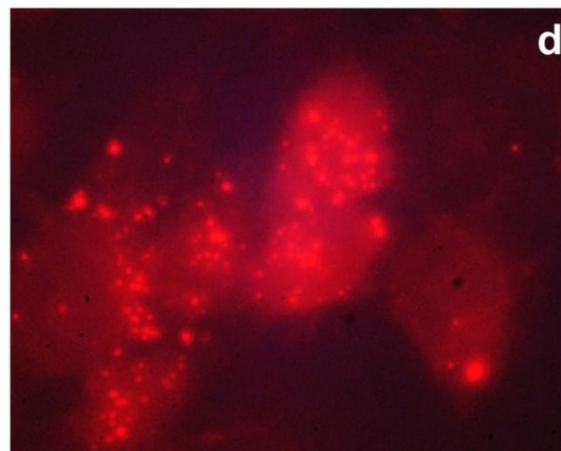
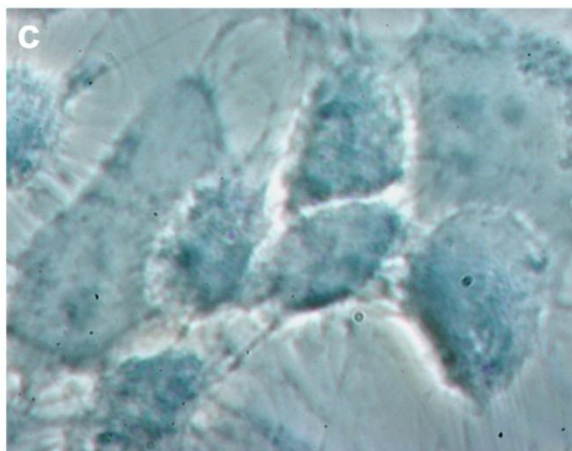
DESIGN OF TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS ON THE BASE OF NANOPARTICLES



Накопление доксорубицина в составе наночастиц и свободного препарата в цитоплазме резистентных опухолевых клеток



Доксорубицин



**Нано-
доксорубицин**

**Световой
микроскоп**

**Флуоресцентный
микроскоп**

Время инкубации препарата с клетками 24 часа

EXCIPIENT UPDATE

Новые уникальные наполнители для доставки лекарственных препаратов

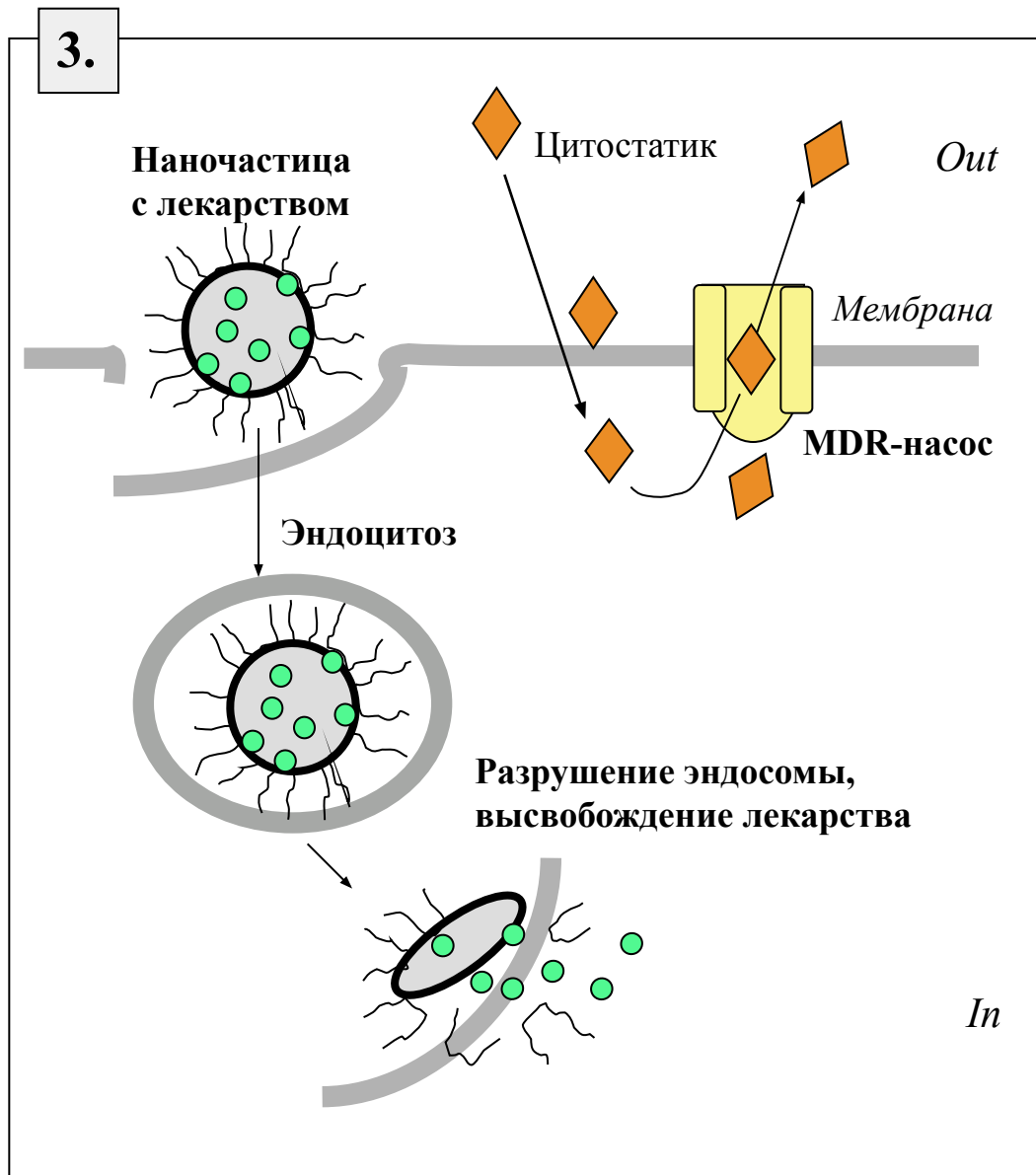
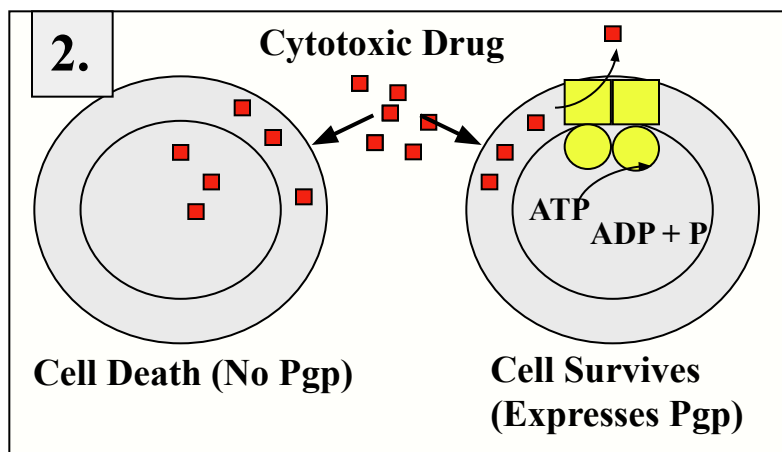
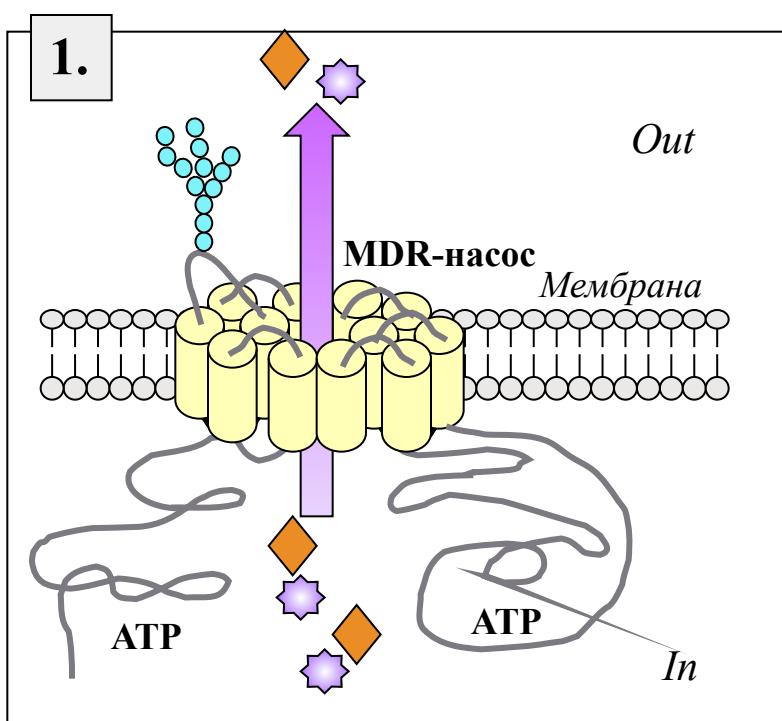
Poly lactides/Glycolides – Excipients for Injectable Drug Delivery & Beyond

Прошедшие FDA и продаваемые лекарственные препараты на основе биodeградируемых полимеров (в 2002 году продано на 3 миллиарда долларов)

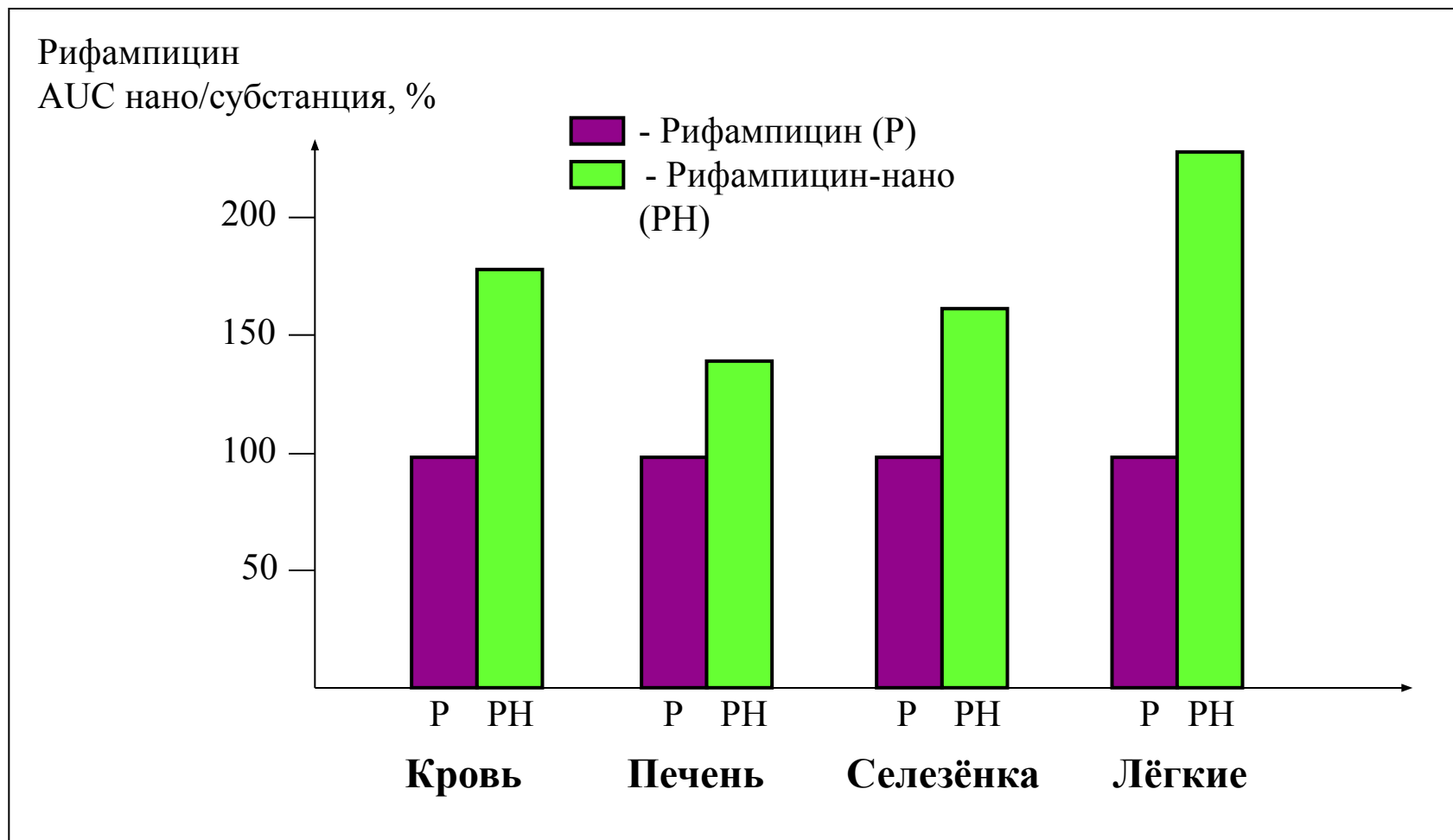
Table 2. *Examples of marketed PLA and PLGA microparticulate drug delivery systems.*

Product	Drug / polymer	Indication	Company
Arestin®	minocycline / PLGA	periodontitis, powder administered into periodontal pocket	OraPharma
Decapeptyl® Depot	triptorelin / PLGA	prostate cancer, endometriosis, i.m.	Ferring
Decapeptyl® SR	triptorelin / PLA, PLGA	prostate cancer, endometriosis, i.m.	Ipsen
Lupron Depot®	leuprolide / PLA, PLGA	prostate cancer, endometriosis, i.m.	TAP
Nutropin®	human growth hormone / PLGA	treatment of growth failure, s.c.	Genetech
Risperdal® Consta™	risperidone / PLGA	schizophrenia, i.m.	Janssen-Cilag
Sandostatin® LAR	octreotide / PLGA-glucose	acromegaly, i.m.	Novartis
Somatuline® PR	lanreotide / PLGA	acromegaly, i.m.	Ipsen
Suprecur® MP	buserelin / PLGA	endometriosis, i.m.	Sanofi-Aventis
Trelstar™ LA / Depot	triptorelin / PLA	prostate cancer, i.m.	Pfizer
Vivitrol®	naltrexone / PLGA	alcohol dependence treatment, i.m.	Alkermes
Atridox	PLA	Doxycycline hyclate	Periodontal disease
Zoladex	PLA	Goserelin acetate	Prostate cancer, Endometriosis

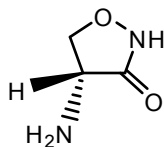
ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕХАНИЗМА РЕЦЕПТОРОПОСРЕДОВАННОГО ЭНДОЦИТОЗА



ОТНОСИТЕЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РИФАМПИЦИНА В СОСТАВЕ НАНОЧАСТИЦ И СВОБОДНОГО ПРЕПАРАТА ПО ОРГАНАМ МЫШЕЙ BALB/c

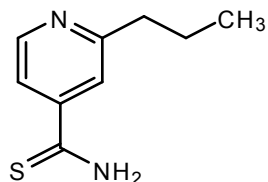


СУБСТАНЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧЕННЫЕ В НАНОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЕ



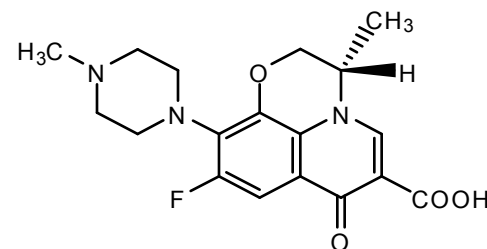
Cycloserine

Cycloserin 12.5 %
 PLGA-COOH (50/50) 50 %
 Particle Size 309 ± 67 nm



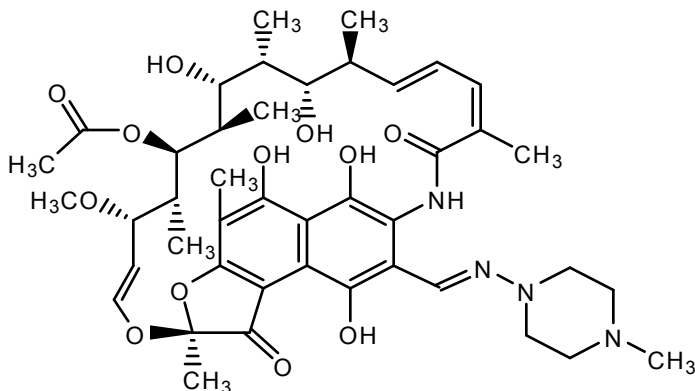
Protionamide

Protionamide 8.4 %
 PLGA (50/50) 59 %
 Particle Size 367 ± 70 nm



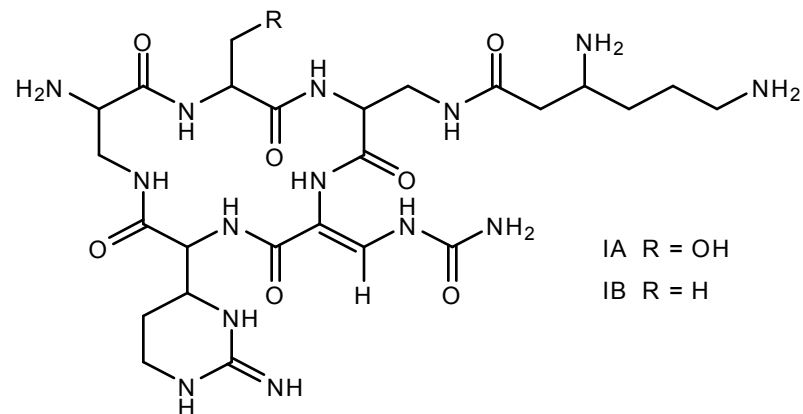
Levofloxacin

Levofloxacin 8.4 %
 PLGA (50/50) 59 %
 Particle Size 339 ± 40 nm



Rifampin

Rifampicin 8.5 %
 PLA 59 %
 Particle Size 300 ± 71 nm

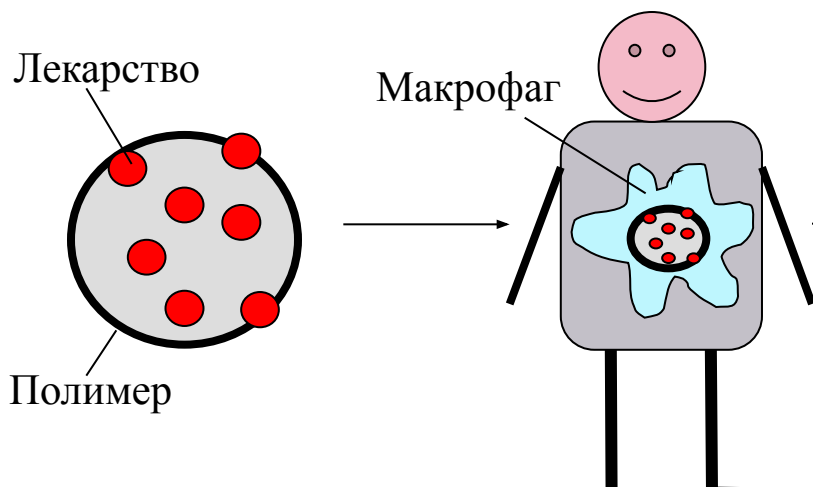


Capreomycin

Capreomycin 8.5 %
 PLGA (50/50) 59 %
 Particle Size 358 ± 55 nm

IA R = OH
 IB R = H

ПОМЕЩЕНИЕ ЛЕКАРСТВ В НАНОЧАСТИЦЫ



Увеличение эффективности действия противотуберкулезных нанопрепаратов по сравнению с обычными происходит **более чем в 100 раз**

Закупка противотуберкулезных препаратов	Кол-во производителей МНН-дженериков	Сумма продаж, USD				
		2008 кв. 1	2008 кв. 2	2007	2006	2006 - 2008
Рифабутин	4	373 407	415 891	1 107 473	6 197 638	8 094 409
Рифампицин	11	296 095	487 335	1 696 336	2 352 706	4 832 472
Аминосалициловая кислота (ПАСК)	4	357 004	467 547	1 084 390	6 914 058	8 822 999
Пиразинамид	7	117 465	190 546	699 774	1 242 565	2 250 350
Этамбутол	8	18 411	55 938	444 508	822 659	1 341 516
Циклосерин	4	319 427	388 353	1 208 534	2 694 627	4 610 941
Капреомицин	7	194 731	448 912	1 062 688	2 779 346	4 485 677
Протионамид	4	86 130	73 620	438 465	775 414	1 373 629
Фтивазид	2	88 289	17 568	104 458	118 835	329 150
Всего порядка 36 млн.						

Лекарственные препараты с использованием полимеров молочной и гликолевой кислот (PLGA), представленные на фармацевтическом рынке

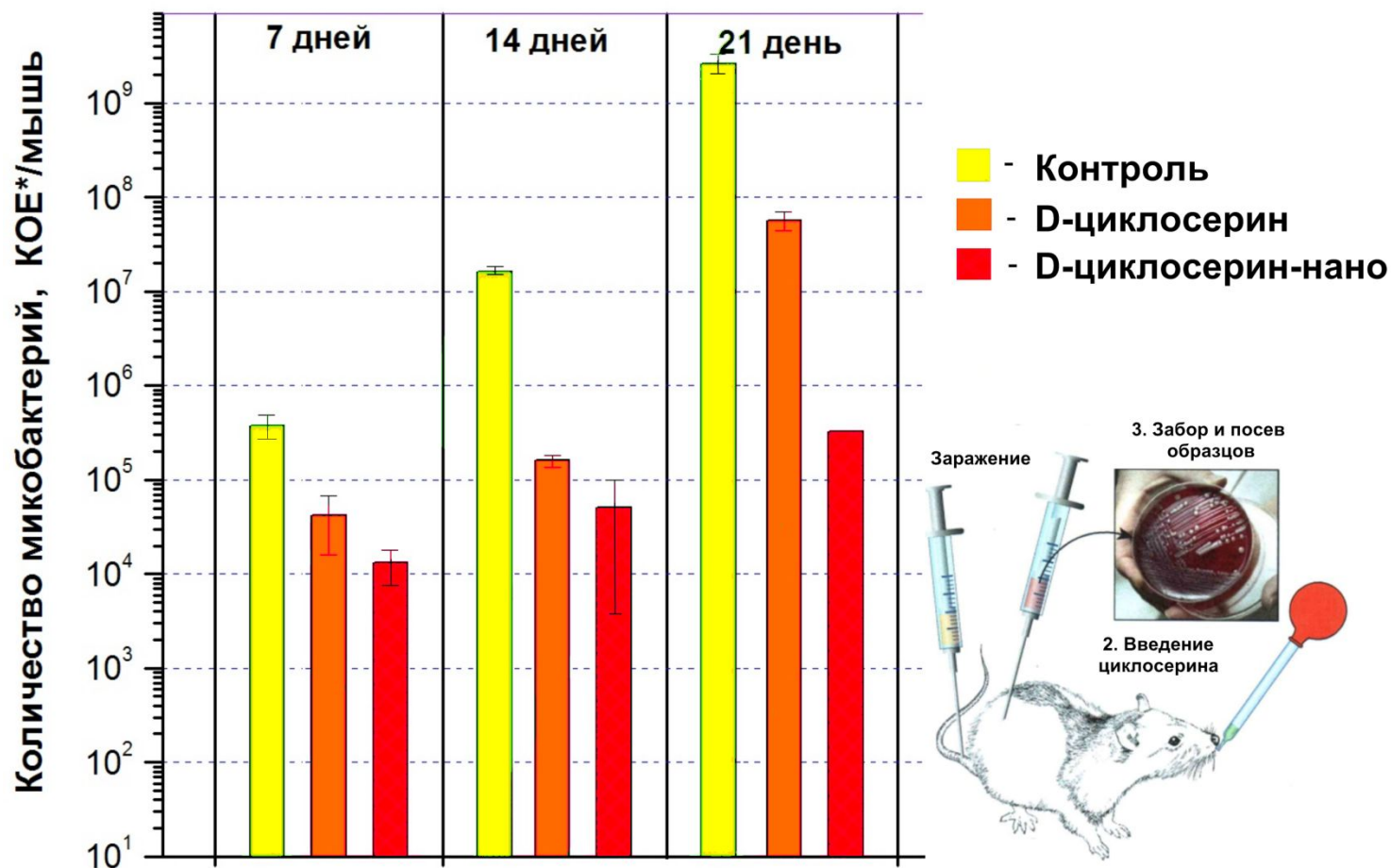
Действующее вещество	Название препарата	Производитель
I. Гормональная терапия (гормоны и их аналоги)		
1. Трипторелин синтетический аналог гондотропин-релизинг гормона (ГРГ). Терапия рака предстательной железы, эндометриоза	Трельстар-депо (трипторелина памоат) Декапептил-депо (трипторелина ацетат) Декапептил (Decapeptyl SR) (трипторелина ацетат)	Pfizer, Watson-Pharma Ferring Pharmaceuticals Ipsen
2. Лейпрорелин (лейпролида ацетат) синтетический аналог гондотропин-релизинг гормона (ГРГ). Терапия рака предстательной железы, эндометриоза	Люкрин-депо Люпрон-депо Элигард (Eligard) Люпрогель (имплант)	Abbot TAP Sanofi-Aventis MediGene AG
3. Бусерелин (бусерелина ацетат) синтетический аналог гондотропин-релизинг гормона (ГРГ). Терапия рака предстательной железы, эндометриоза	Бусерелин-депо Superfact-depot Profact depot, SupercurMP	ЗАО Фарм-Синтез Sanofi-Aventis –(Canada) Sanofi-Aventis (на 2010 год - нет в списке выпускаемых препаратов)
4. Гозерелин (гозерелина ацетат) синтетический аналог лютеинизирующего гормона-релизинг гормона (ЛГРГ). Терапия рака предстательной железы	Золадекс (имплант)	AstraZeneca
5. Октреотид Синтетический аналог соматостатина Лечение акромегалии	Сандостатин ЛАР	Novartis
6. Ланреотид Синтетический аналог соматостатина Лечение акромегалии	Somatulin-depot	Ipsen Pharma Biotech
7. Соматотропин рекомбинантный соматотропный гормон Педиатрия: лечение детей с недостаточной эндогенной секрецией гормона роста	Nutropin-depot	Genentech & Alkermes (выпуск депо-формы приостановлен в 2004 г.)

Сравнение размеров наночастиц, полученных из различных полимеров с включенными в них лекарственными субстанциями

POLYMER	DRUG	SIZE,nm	Ref.
PLGA	Doxorubicin	200	[88]
PLGA	Rose Bengal	150	[103]
PLGA	Triptorelin	335 743	[92]
PLGA	Procaine hydrochloride	164 ± 1.1 209.5 ± 2.7	[57]
PLGA	Insulin	> 1000	[52]
PLGA	Hemagglutinin	250	[6]
PLGA	Haloperidol	800	[47]
PLGA	Estrogen	100	[53]
PLGA	U-86983	144 ±37 88 ±41	[46]
PLGA	Paclitaxel	< 300	[67]
PLGA	Paclitaxel	>200	[94]
PEO-PLGA	Paclitaxel	150 ± 25	[45]
PLGA-mPEG	Cisplatin	133.5 ±3.7 163.3 ±3.6	[130]
PLGA/PLA/PCL	Isradipine	110-208	[59]
PLA-PEG-PLA	Progesterone	193 - 335	[129]
PLA	Tetnus toxoid	>200	[97]
PLA	Savoxepine	- 300 - 700	[60]
PLA	PDGFRb tyrphostin inhibitor	123 ± 23	[106]
PLA	N-cyclopentyladenosine	210 ±50 390 ± 90	[91]
PECA	Amocicillin	320 ± 12	[85]
Poly(butyl cyanoacrylate)	Dalargin	250	[83]

**PLGA - poly(lactide-co-glycolide);
 PLA - poly(lactic acid);
 PCL - poly(epsilon-caprolactone);
 PEO - poly(ethylene oxide);
 PEG - poly(ethylene glycol);
 PECA - polyethylcyanoacrylate**

Антибактериальная активность in vivo D-циклосерина в составе наночастиц и свободного препарата



На 21-е сутки антибактериальная активность D-циклосерина-нано приблизительно в 100 раз превышает активность свободного препарата

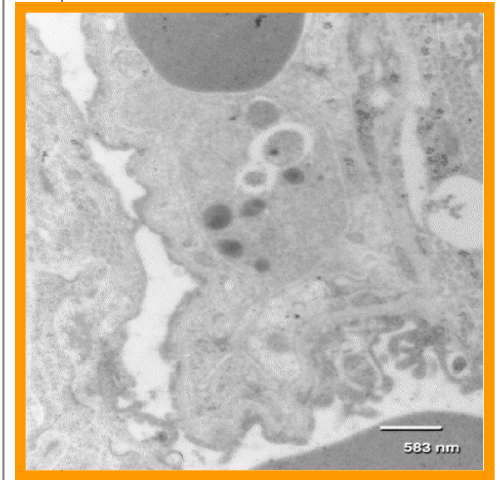
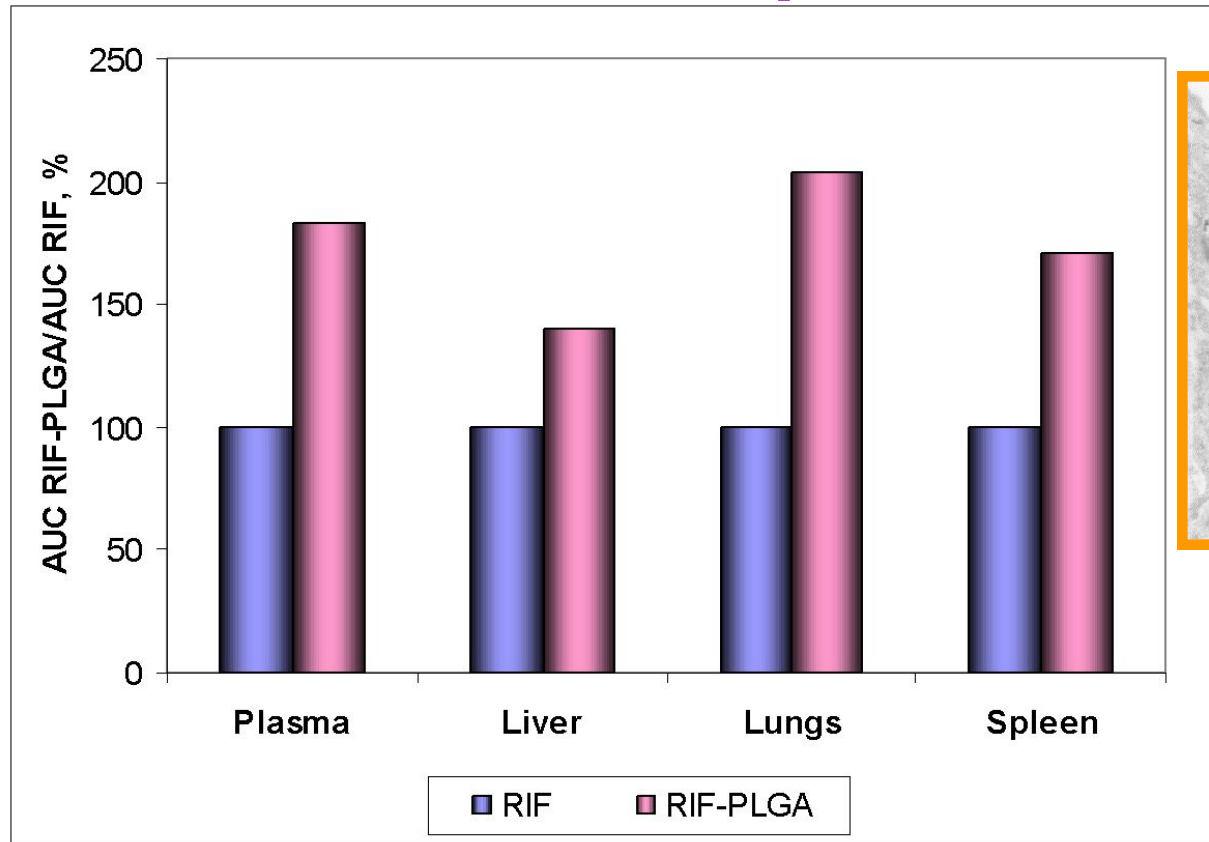
Лекарственные препараты с использованием полимеров молочной и гликолевой кислот (PLGA), представленные на фармацевтическом рынке (2)

II. Антибиотики		
8. Миноциклина гидрохлорид антибиотик тетрациклинового ряда Стоматология: терапия периодонтита	Arestin	OraPharma
9. Доксициклина хиклат антибиотик тетрациклинового ряда Стоматология: терапия периодонтита	Atridox (PLA-имплант)	CollaGenex
III. Лечение психических расстройств		
10. Рисперидон антипсихотическое средство Лечение шизофрении	Рисполепт Конста (RISPOLEPT CONSTA)	JANSSEN-CILAG AG Johnson & Johnson
IV. Лечение алкогольной зависимости		
11. Налтрексон (налтрексон гидрохлорид) опиоидный антагонист лечение алкогольной зависимости	Вивитрол	Alkermes (В ноябре 2009 г успешно завершена III фаза клинических испытаний для лечения наркотической зависимости)
V. Лечение авитаминоза (ветеринария)		
12. Витамин B12 (гидроксокобаламин гидрохлорид) Применяется в ветеринарии	SmartShotB12	Stockguard Labs

Основные исследования последних лет, посвященные включению доксициклина в PLGA микрокапсулы и наночастицы

Источник	Основные параметры	
<i>Mundargi et al., 2007</i> [21]	микрокапсулы	размер 90 – 200 мкм; инкапсуляция – до 24%; эффективность подтверждена <i>in vivo</i> при терапии периодонтальных карманов пациентов
<i>Patel et al., 2008</i> [22]	микрокапсулы	10 – 25 мкм; инкапсуляция – до 86%; эффективность подтверждена <i>in vitro</i> на <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Misra et al., 2009</i> [23]	наночастицы	230 – 360 нм; эффективность включения лекарства – до 70%; эффективность подтверждена <i>in vitro</i> на <i>Escherichia coli</i>

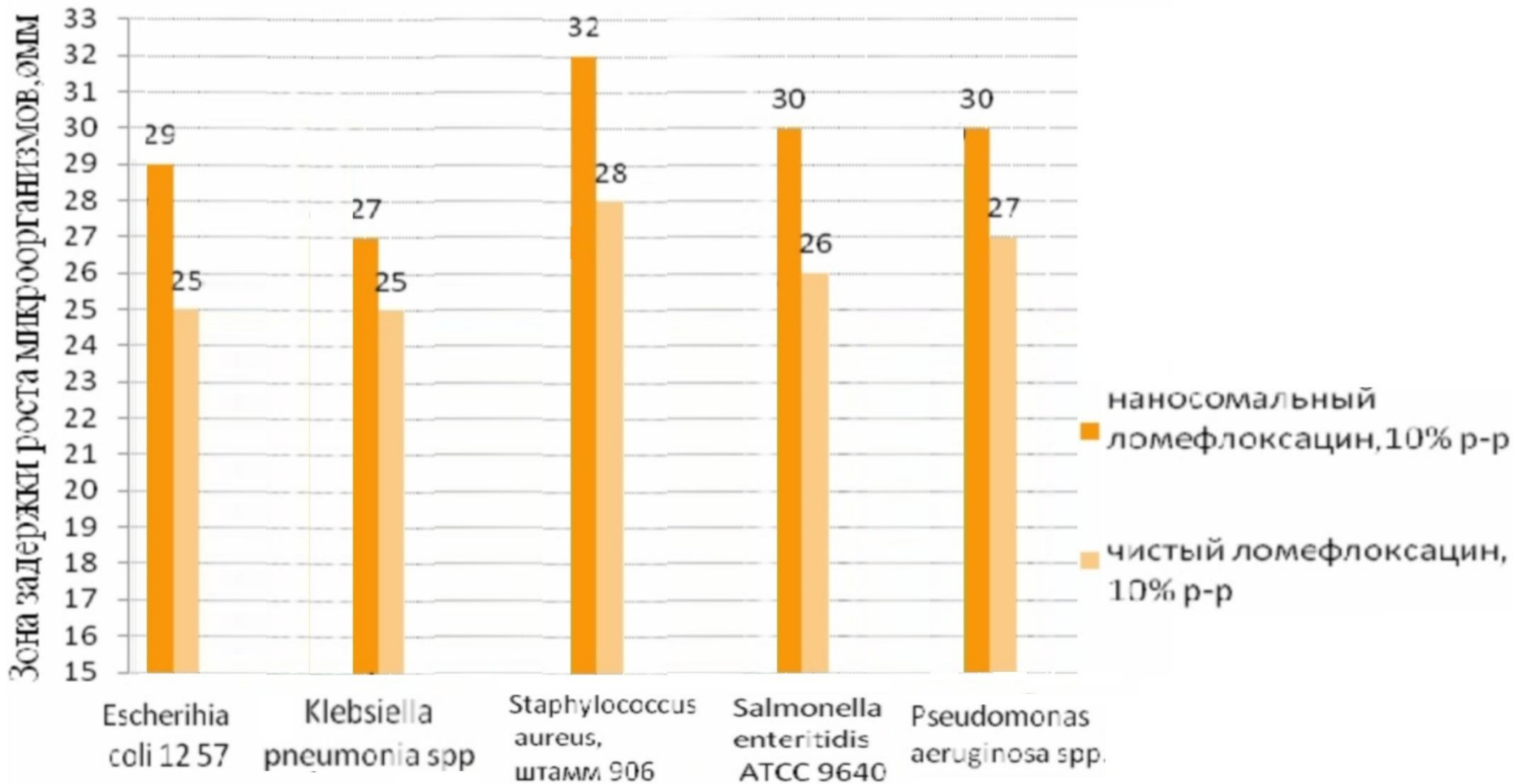
Biodistribution of Nanoparticulate Rifampin



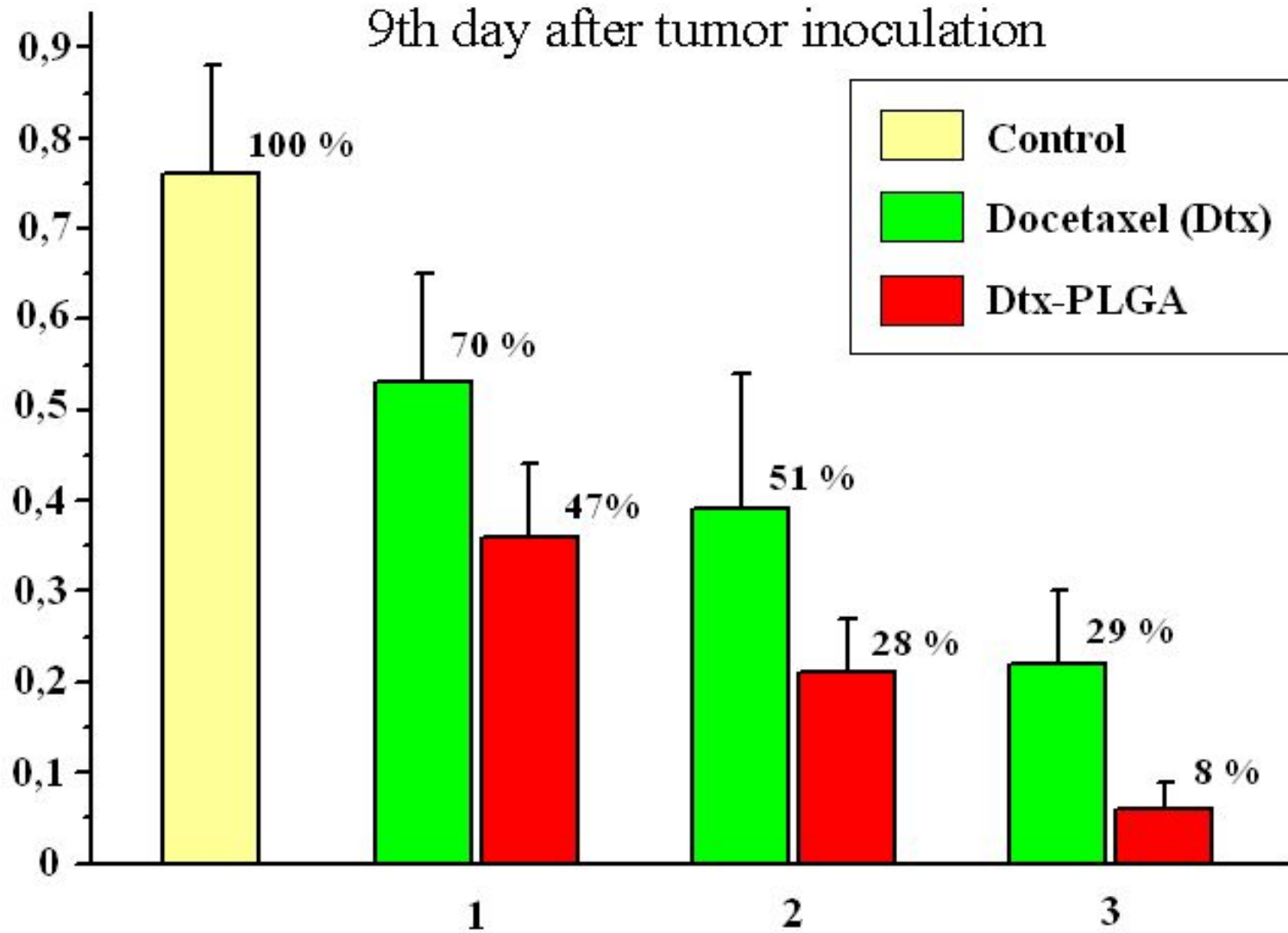
**Enhanced accumulation of nanoparticulate rifampin in MPS organs
(iv injection in mice, n = 6)**

Gelperina S.E., Bud'ko A.P., et al. Trans. 31st CRS Meeting, Honolulu, 2004

Сравнение антибактериальной активности наносомального ломефлоксацина и его свободной формы



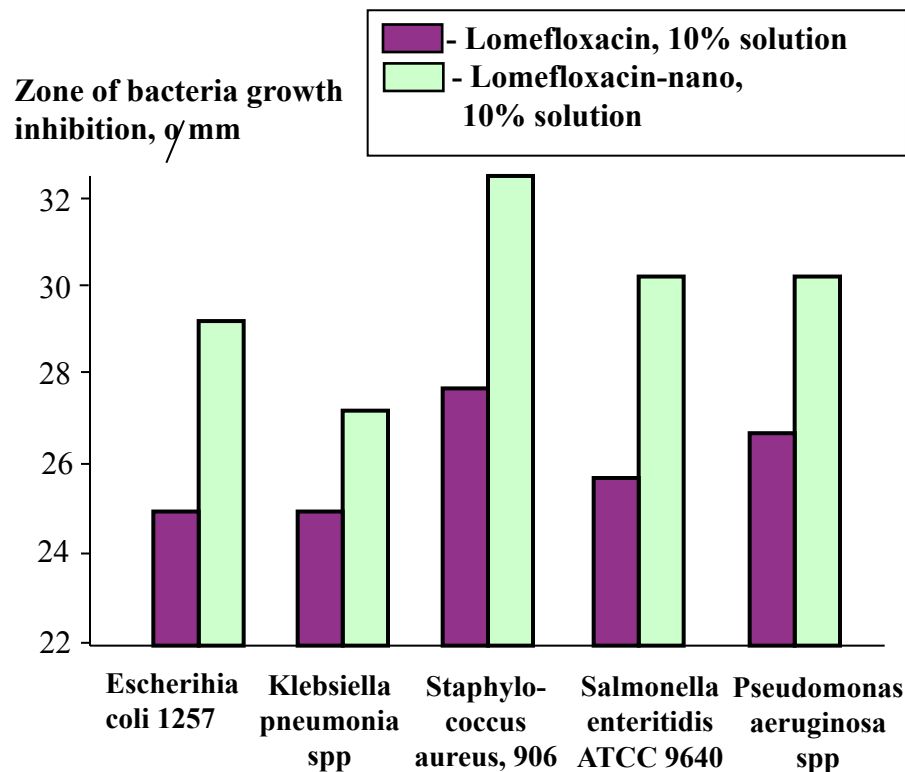
Dose dependence of tumor size (breast adenocarcinoma Ca755) after mice treatment by free docetaxel or docetaxel in PLGA nanoparticles (Dtx-PLGA).



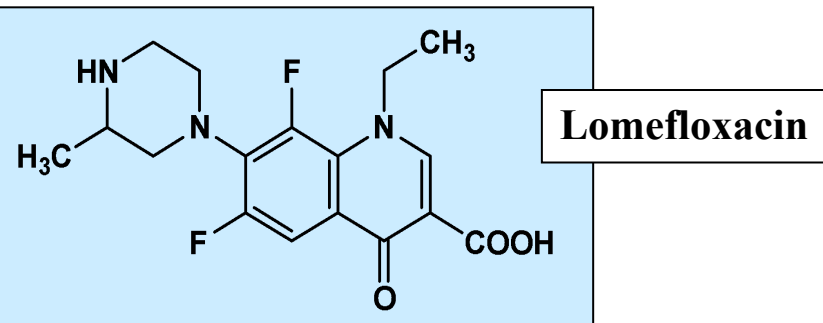
Drugs were injected once on the 2nd day after tumor inoculation.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND PHARMACOKINETICS OF LOMEFLOXACIN-LOADED PLGA NANOPARTICLES

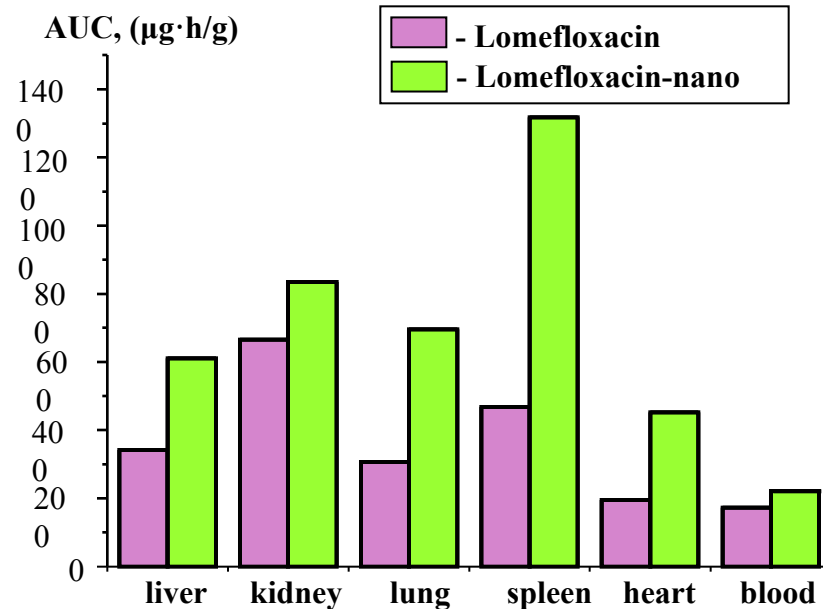
Antibacterial activity of lomefloxacin and lomefloxacin-nano



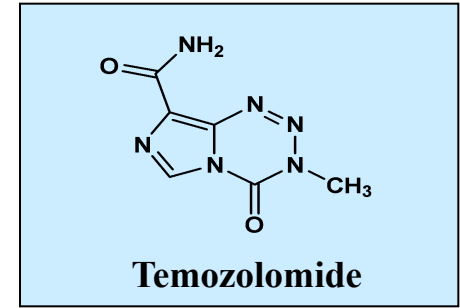
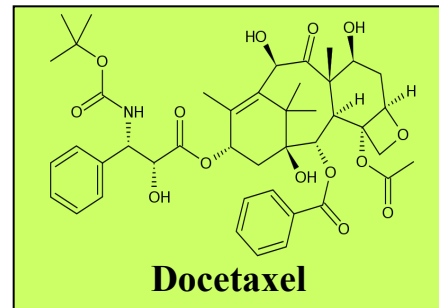
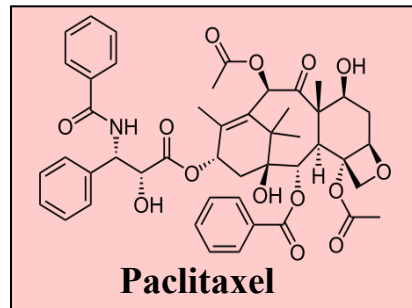
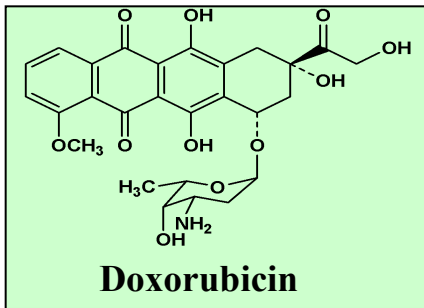
Antibacterial activity of lomefloxacin-nano was greater as compared to free form of lomefloxacin



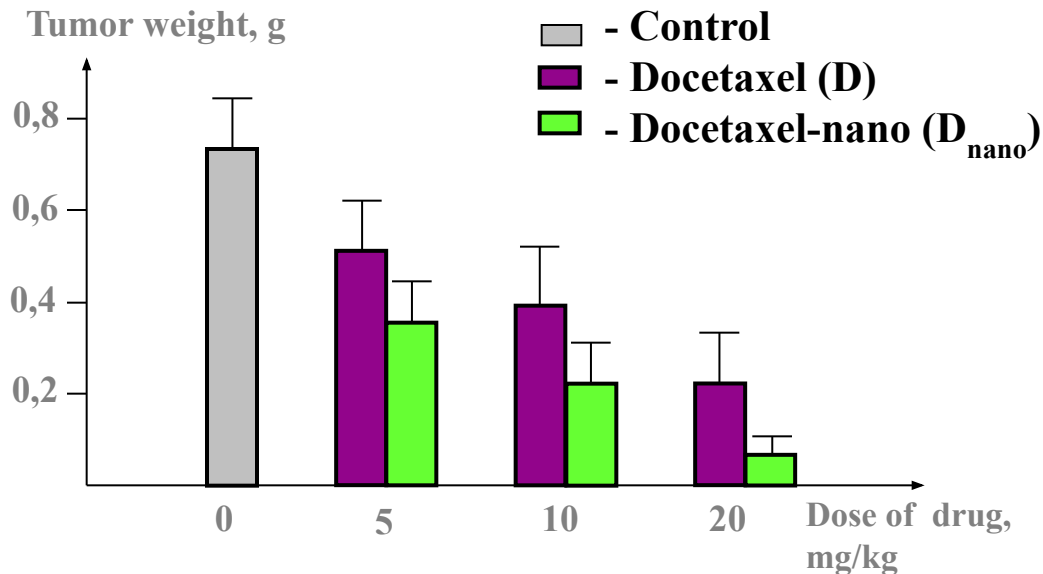
Biodistribution of lomefloxacin and lomefloxacin-nano in organs of rats after oral administration



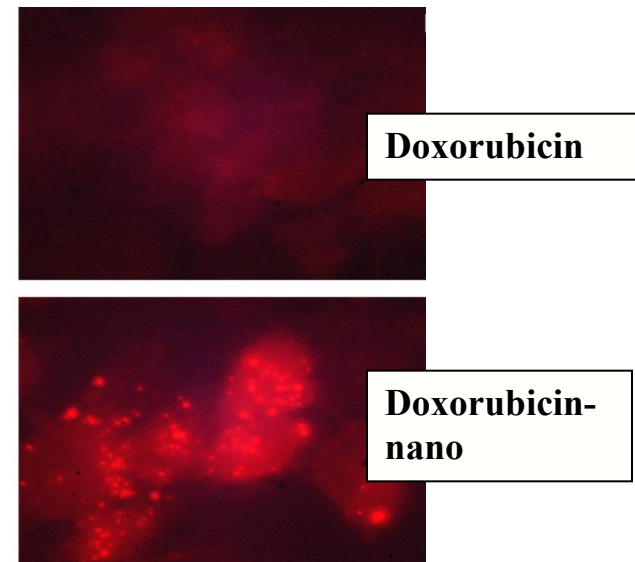
ANTICANCER AGENTS FOR PREPARATION OF DRUG-LOADED PLGA NANOPARTICLES



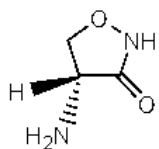
Effects of Docetaxel and Docetaxel-nano on the weight of mouse tumor (murine mammary adenocarcinoma Ca755 model)



Uptake of Doxorubicin and Doxorubicin-nano in human mammary adenocarcinoma resistant cells MCF-7Adr

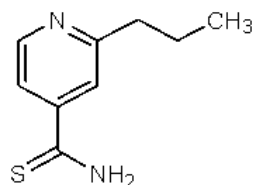


ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN NANOPARTICLES



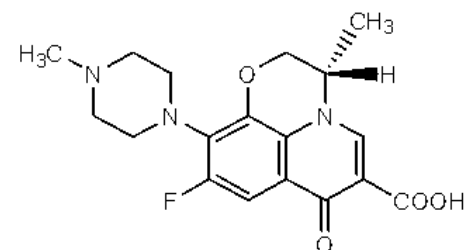
Cycloserine

Cycloserin 12.5 %
 PLGA-COOH (50/50) 50 %
 Particle Size 309 ± 67 nm



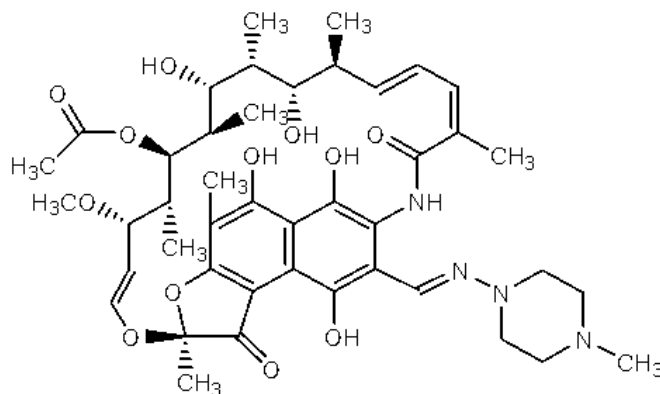
Protonamide

Protonamide 8.4 %
 PLGA (50/50) 59 %
 Particle Size 367 ± 70 nm



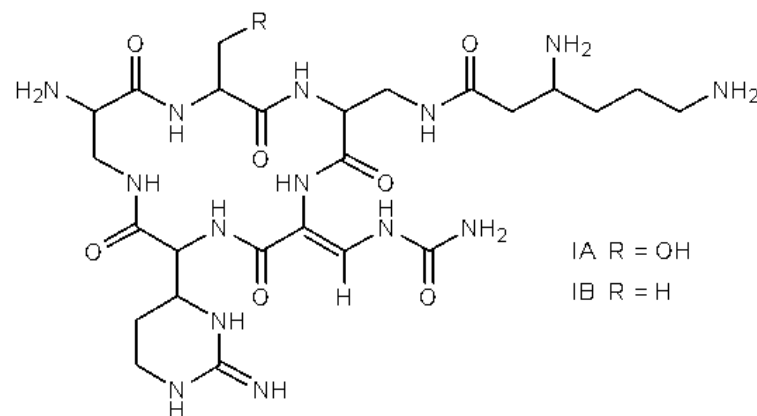
Levofloxacin

Levofloxacin 8.4 %
 PLGA (50/50) 59 %
 Particle Size 339 ± 40 nm



Rifampin

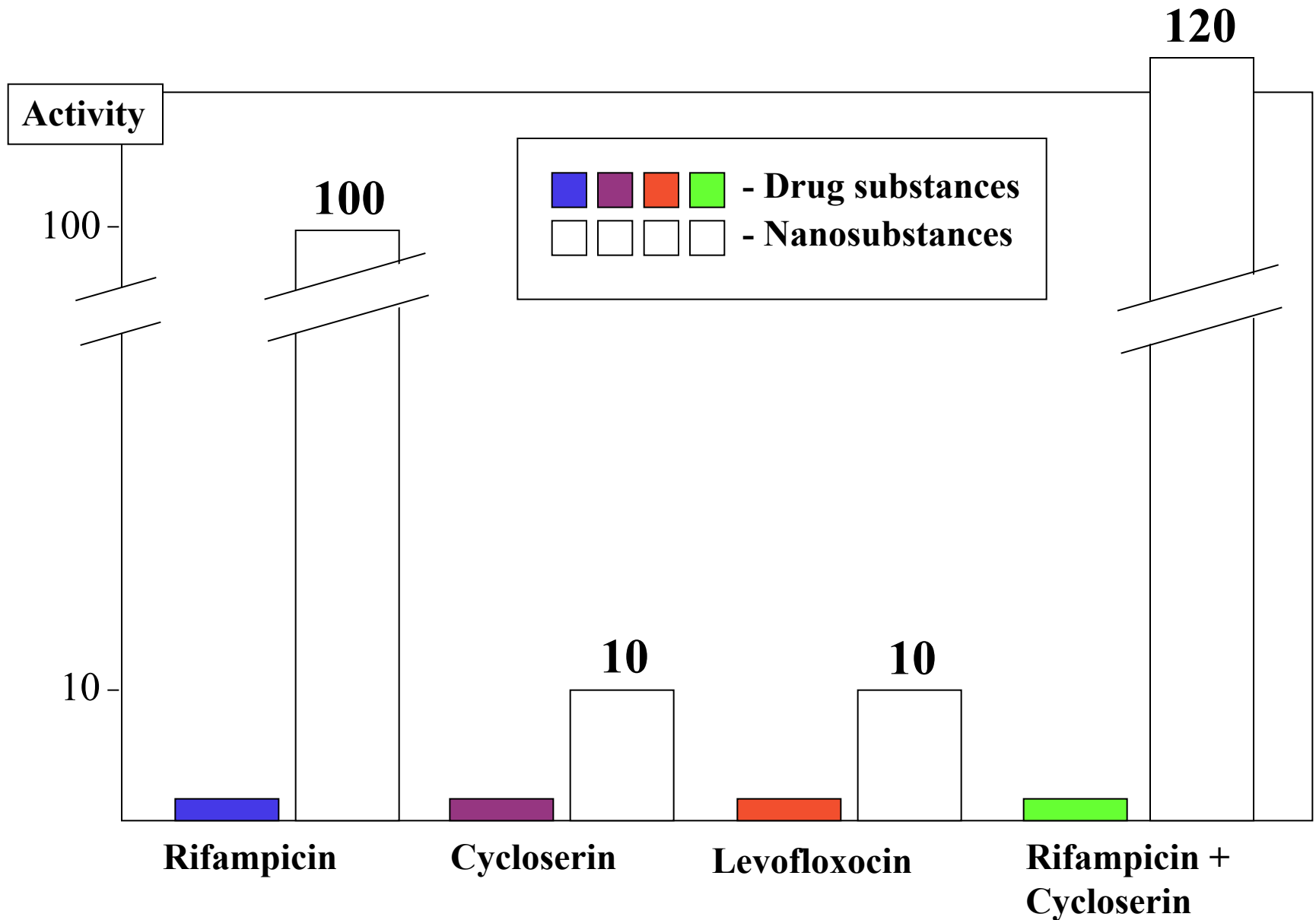
Rifampicin 8.5 %
 PLA 59 %
 Particle Size 300 ± 71 nm



Capreomycin

Capreomycin 8.5 %
 PLGA (50/50) 59 %
 Particle Size 358 ± 55 nm

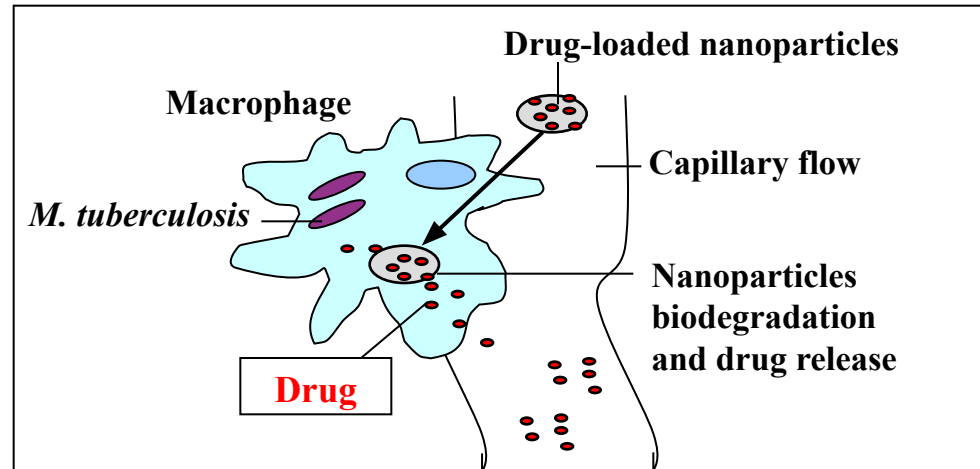
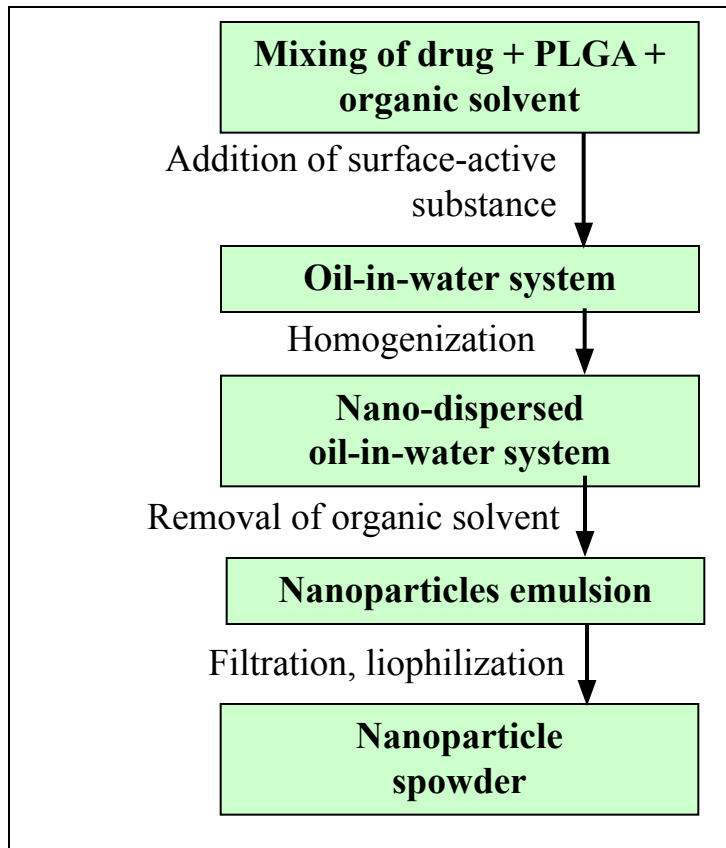
SPECIFIC ACTIVITY OF NANODRUGS



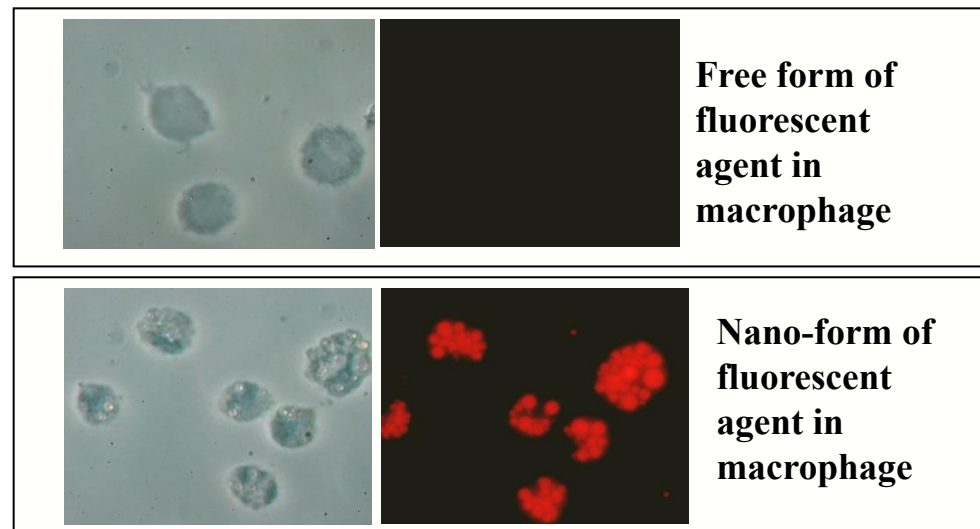
DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY FOR THE FORMULATION OF ANTITUBERCULOSIS DRUG-LOADED PLGA NANOPARTICLES

The capture of drug-loaded nanoparticles by macrophage, biodegradation and drug release

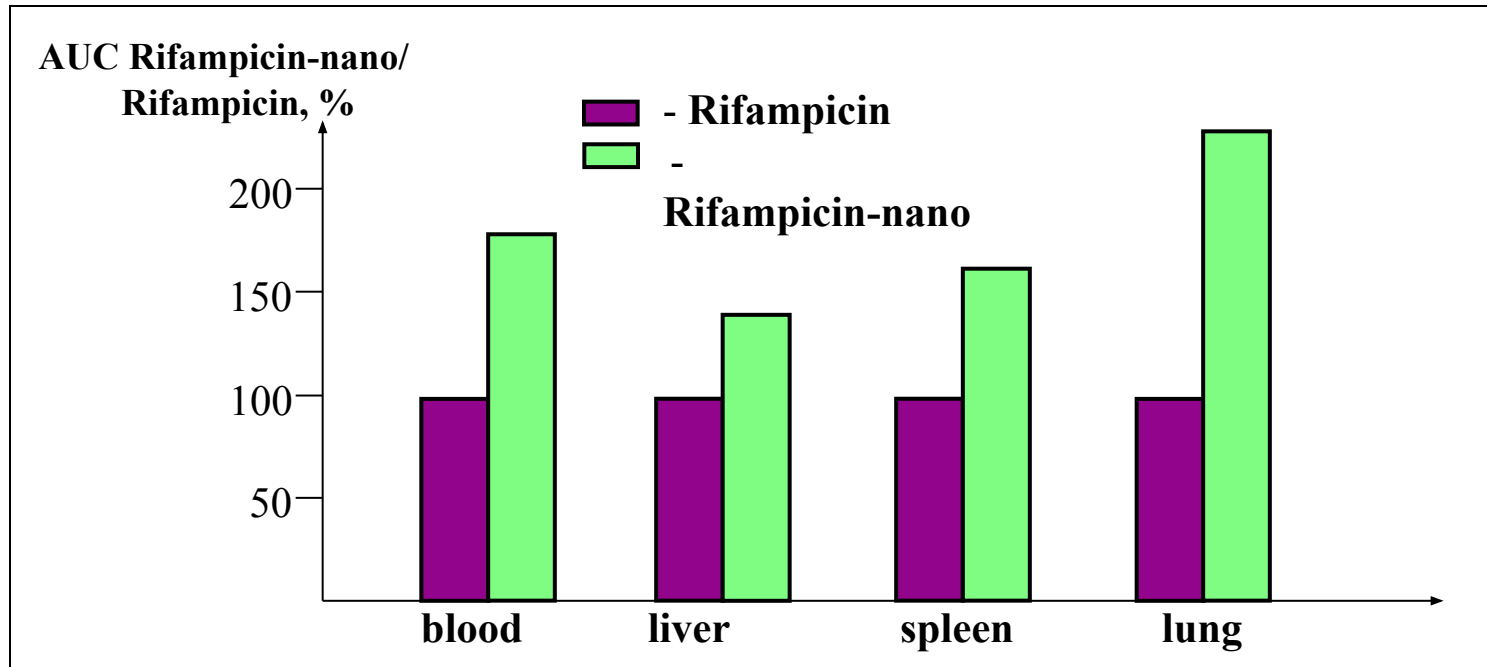
Scheme of polymeric nanoparticles preparation by emulsification method



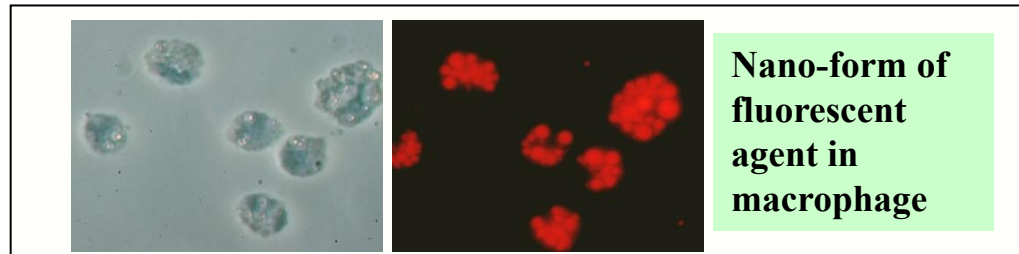
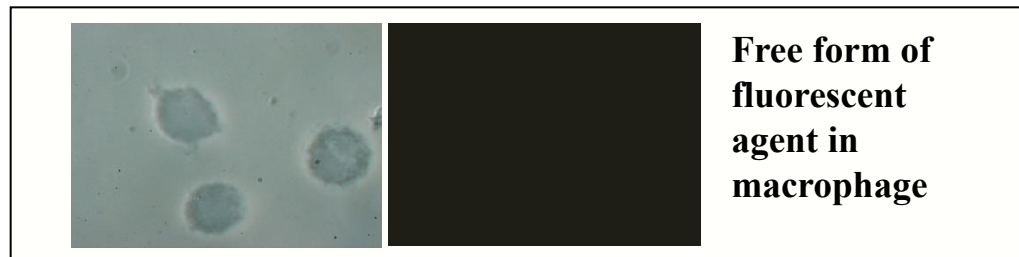
The accumulation of fluorescent nanoparticles in alveolar macrophages (data of light and fluorescent microscopy)



BIODISTRIBUTION OF DRUG-LOADED PLGA NANOPARTICLES IN ORGANS OF MICE

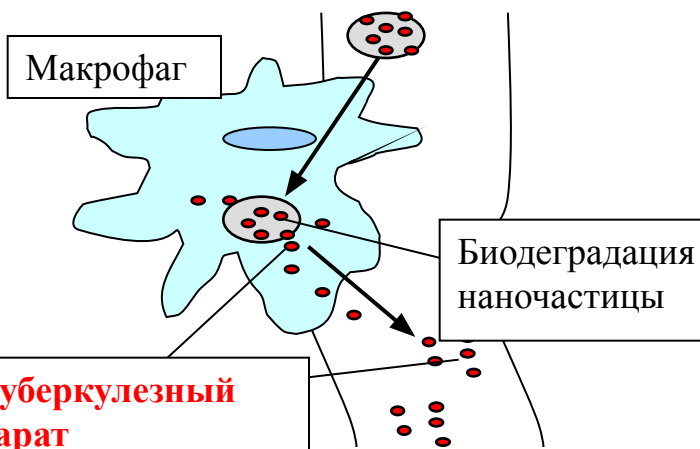


The accumulation of fluorescent nanoparticles in alveolar macrophages (data of light and fluorescent microscopy)

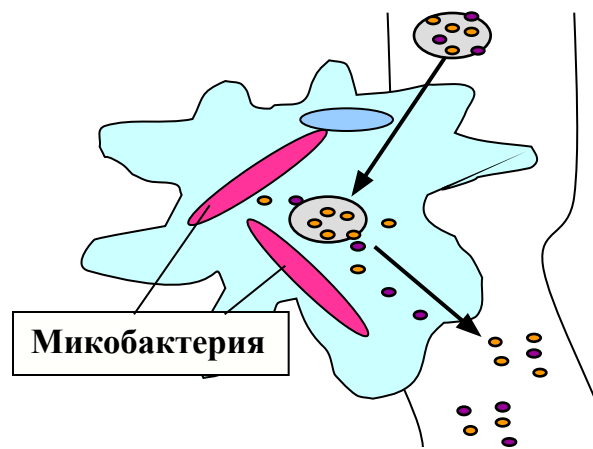


ДОСТАВКА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В МАКРОФАГ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСПОРТНОЙ НАНОСИСТЕМЫ

Захват наночастиц макрофагами,
внутриклеточное высвобождение препарата



Внутриклеточное высвобождение
препарата в инфицированном макрофаге



The accumulation of fluorescent
nanoparticles in alveolar
macrophages (data of light and
fluorescent microscopy)

