

**ТЕХНОЛОГИЯ
ПРИГОТОВЛЕНИЯ
ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ФОРМ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ И ИХ
ПРИМЕНЕНИЕ**

НЕ ДОСТИГНУТЫЙ «ИДЕАЛ» ДОСТАВКИ:

- ПРОСТОТА ПРИГОТОВЛЕНИЯ
- СТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ ХРАНЕНИИ И ПРИЕМЕ
- ОТСУТСТВИЕ ТОКСИЧНОСТИ И АЛЛЕРГЕННОСТИ
- ВЫСОКАЯ ЕМКОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ КО МНОГИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ
- ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЗАЩИТЫ ЛВ ОТ ДЕГРАДАЦИЙ
- АККУМУЛИРОВАНИЕ ПРЕПАРАТА В МЕСТЕ ДЕЙСТВИЯ И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЕГО В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЕ
- БИОДЕГРАДИРУЕМОСТЬ ПРИ МИНИМАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

СИСТЕМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ВЕЩЕСТВ МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ НА ДВЕ ГРУППЫ:

- ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ОСМОТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛВ В ЖКТ (ПЕРОРАЛЬНЫЕ И РЕКТАЛЬНЫЕ)
- ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕННЫЕ СИСТЕМЫ (ВАГИНАЛЬНЫЕ, ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ, ИНЪЕКЦИОННЫЕ, ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ И ДР.)

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ НАПРАВЛЕННЫЕ СИСТЕМЫ:

- МИКРОКАПСУЛЫ –ВНУТРИСОСУДИСТОГО ВВЕДЕНИЯ ВБЛИЗИ ОПРЕДЕЛЕННОГО ОРГАНА ИЛИ ТКАНИ
- МИКРОСФЕРЫ – для ВНУТРИСОСУДИСТОГО ВВЕДЕНИЯ. НАНОКАПСУЛЫ. НАНОСФЕРЫ. ИЗГОТАВЛИВАЮТ ИХ НА ОСНОВЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ
- НАНОКАПСУЛЫ – ПОЛУЧАЕТСЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЕЙ МИЦЕЛЛ
- НАНОСФЕРЫ – ЭТО МАТРИЧНЫЕ ЛИПИДНЫЕ СИСТЕМЫ С АДСОРБИРОВАННЫМ ВЕЩЕСТВОМ
- НИОСОМЫ – ЭТО ОСМОТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПУЗЫРЬКИ (ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ЛВ)
- ЛИПОСОМЫ –для ВНУТРИСОСУДИСТОГО, ВНУТРИПОЛОСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮТ РАЗЛИЧНЫЕ ЛВ

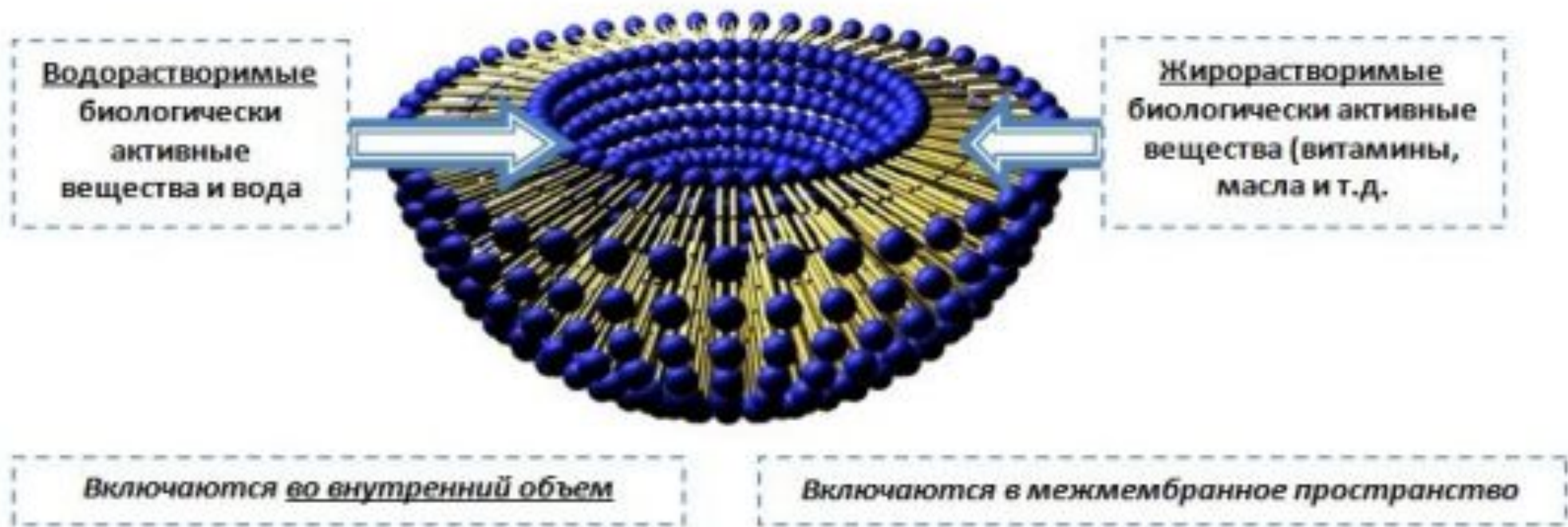


Рисунок 1. Структура липосомы.

Липосомы - наноразмерные коллоидные сферы, которые состоят из липидного слоя, окружающего активное ЛВ

ФОСФОЛИПИДЫ ЛИПОСОМ:

- - ФОСФОЛИПИДЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ
 - - МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ ИЗ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ
 - - ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ФОСФОЛИПИДЫ
- ✓ **ФОСФАТИДИЛХОЛИН (PC),**
 - ✓ **ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИН (PE)**
 - ✓ **ФОСФАТИДИЛСЕРИН (PS)**
 - ✓ **ФОСФАТИДИЛГЛИЦЕРИН (PG)**

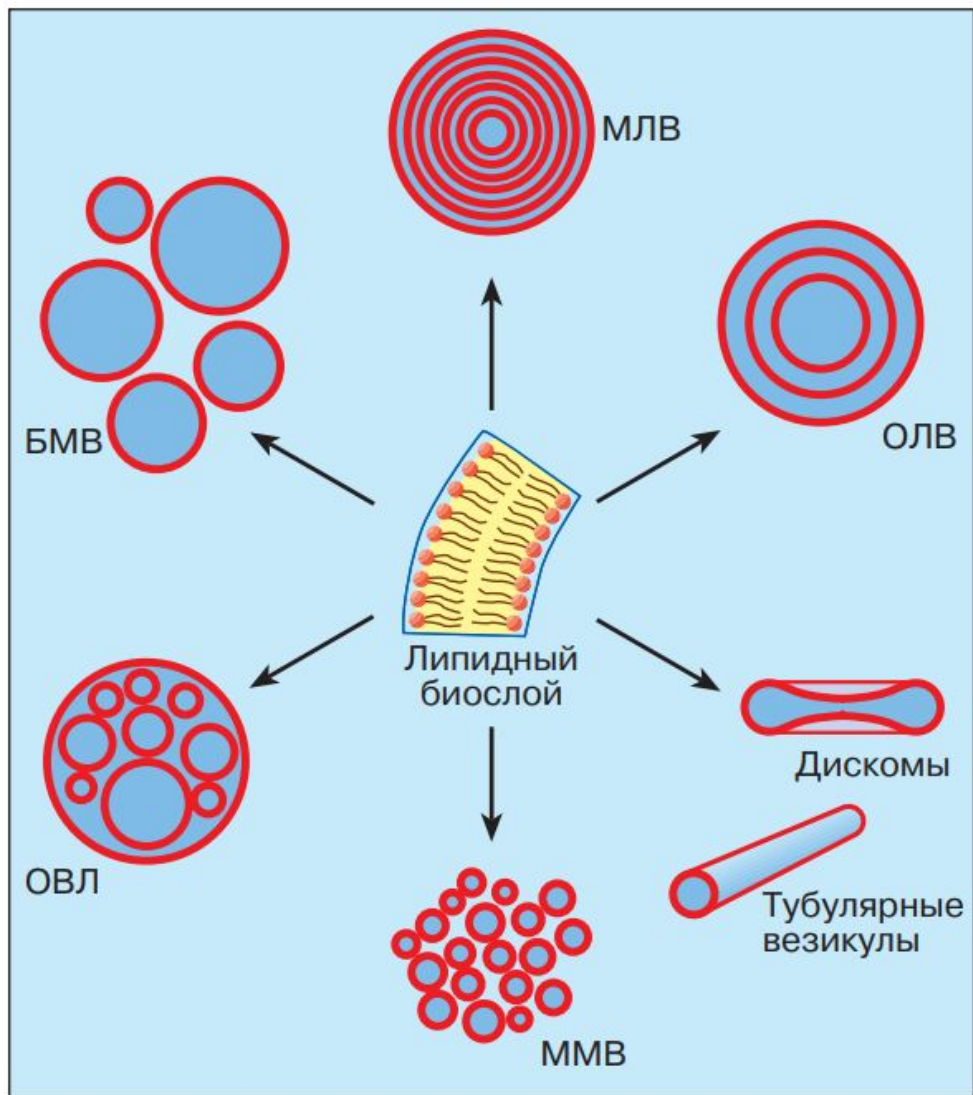


Рис. 2. Различные виды липосом: мультиламеллярные везикулы (МЛВ), большие моноламеллярные везикулы (БМВ), олиголамеллярные везикулы (ОЛВ), олиговезикулярные липосомы (ОВЛ), малые моноламеллярные везикулы (ММВ), дискомы – дискообразные липосомы, тубулярные трубчатые везикулы

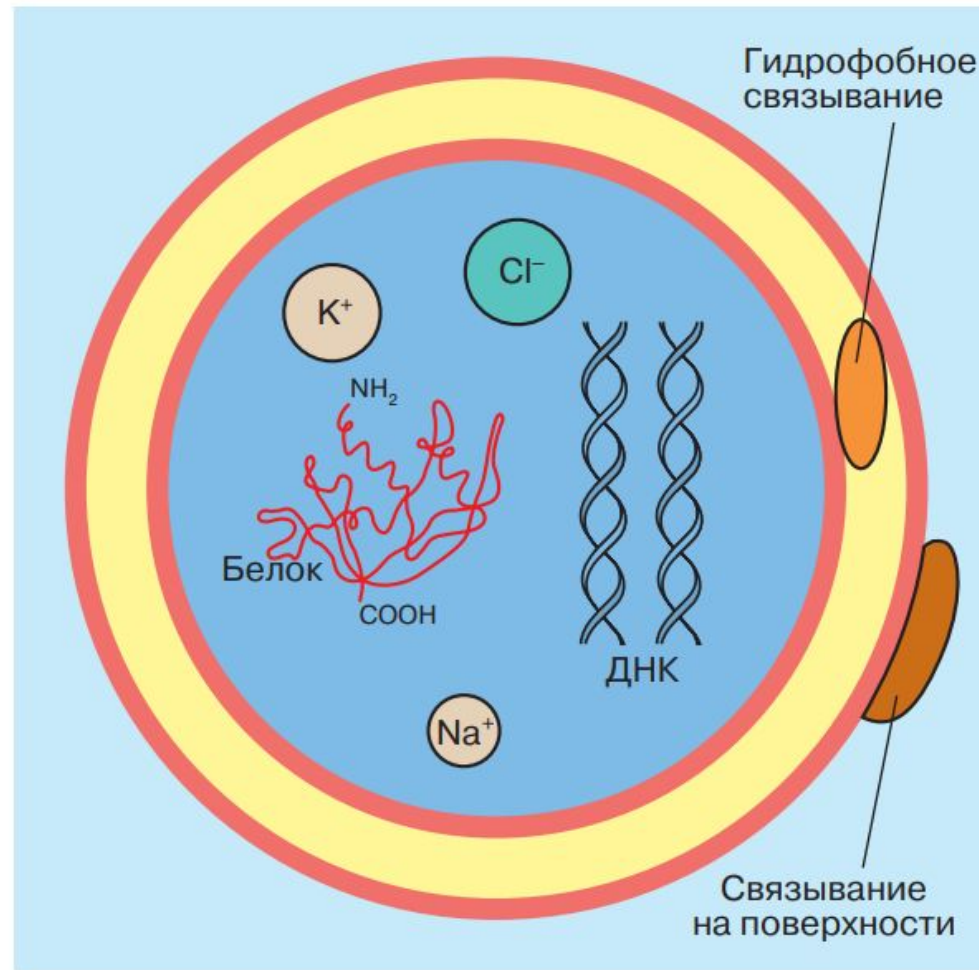


Рис. 3. Способы включения различных веществ в липосомы. Водорастворимые вещества включаются во внутренний водный объем липосом. Наличие в бислое достаточно протяженной углеводородной области позволяет вводить в него гидрофобные молекулы. На поверхности бислоя можно адсорбировать различные вещества, а также химически связывать их с липидами или другими компонентами мембраны

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ТИПА:

- 1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ МАЛЫХ МНОГОСЛОЙНЫХ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ВЕЗИКУЛ (МЛВ), РАЗМЕР ОТ 500 ДО 10,000 НМ. (ПЛЕНОЧНЫЙ МЕТОД).
- 2. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЬШИХ ОДНОСЛОЙНЫХ ВЕЗИКУЛ (БОВ), МЕТОД ЭКСТРУЗИИ ЧЕРЕЗ МЕМБРАННЫЕ ФИЛЬТРЫ.
- 3. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГИГАНТСКИХ ЛИПОСОМ. РАЗМЕР ОТ 10,000 ДО 100,000 НМ. ОНИ МОГУТ БЫТЬ ОДНОСЛОЙНЫМИ ИЛИ МНОГОСЛОЙНЫМИ.
- 4. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ МАЛЫХ ОДНОСЛОЙНЫХ ВЕЗИКУЛ (МОВ). РАЗМЕР ОТ 50 ДО 200 НМ. (УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ОЗВУЧИВАНИЕ, ЭКСТРУЗИЯ ЧЕРЕЗ МЕМБРАННЫЕ ФИЛЬТРЫ)

ОСНОВНЫЕ ПРОМЫШЛЕННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМ:

- *ПЛЕНОЧНЫЙ МЕТОД*
- *МЕТОД ОЗВУЧИВАНИЯ*
- *МЕТОД ОБРАЩЕНИЯ ФАЗ*
- *ДЕТЕРГЕНТНЫЙ ДИАЛИЗ*
- *МЕТОД ЗАМОРАЖИВАНИЯ И ЭКСТРУЗИИ*
- *МЕТОД ГОМОГЕНИЗАЦИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ*

ПЛЕНОЧНЫЙ МЕТОД

- МУЛЬТИЛАМЕЛЛЯРНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ
- ГИДРАТАЦИЯ ТОНКОЙ ЛИПИДНОЙ ПЛЕНКИ, ПОЛУЧЕННОЙ УПАРИВАНИЕМ СПИРТОВЫХ РАСТВОРОВ ЛИПИДОВ
- ЛИПОСОМЫ ГЕТЕРОГЕННЫ И ПО РАЗМЕРУ И ПО КОЛИЧЕСТВУ БИСЛОЕВ

МЕТОД ОЗВУЧИВАНИЯ

- **МАЛЫЕ ОДНОЛАМЕЛЛЯРНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ**
- **ОБРАБОТКА УЛЬТРАЗВУКОМ ДИСПЕРСИИ ЛИПИДОВ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ ВЫШЕ ФАЗОВОГО ПЕРЕХОДА**
- **УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ВАННА ИЛИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ПРИБОР С МЕТАЛЛИЧЕСКИМ НАКОНЕЧНИКОМ**
- **РСПЕДСТВИЕ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ**

МЕТОД ОБРАЩЕНИЯ ФАЗ

- Большие одноламеллярные везикулы
- Ультразвук - эмульсия типа вода/масло (раствор липидов в органическом растворителе и водный раствор препарата)
- Стерильном исполнении
- Воздействие ультразвука может привести к химической деградациии липидов и препаратов

ДЕТЕРГЕНТНЫЙ ДИАЛИЗ

- **МОВ**
- **ДЛЯ ЛВ, СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ С БИСЛОЙНОЙ МЕМБРАНОЙ**
- **ДЕТЕРГЕНТЫ В ИХ КРИТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ РАСТВОРЕНИЯ ЛИПИДОВ И УДАЛЕНИЯ МИЦЕЛЛ**
- **ДЕТЕРГЕНТЫ УДАЛЯЮТ ПУТЕМ ДИАЛИЗА.**
- **СЛЕДЫ ДЕТЕРГЕНТОВ В ЛИПОСОМАХ И**

МЕТОД ЗАМОРАЖИВАНИЯ И ЭКСТРУЗИИ

- **МОНОЛАМЕЛЛЯРНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ**
- **МИНИ-ЭКСТРУДЕР С ДВУМЯ МИКРОШПРИЦАМИ ТИПА «HAMILTON» И ПОЛИКАРБОНАТНЫМ ЯДЕРНЫМ ФИЛЬТРОМ МЕЖДУ НИМИ**
- **6-10 ЦИКЛОВ ЗАМОРАЖИВАНИЯ-ОТТАИВАНИЯ, ЗАТЕМ ПРОДАВЛИВАНИЕ ЧЕРЕЗ ШПРИЦЫ**
- **СРЕДНИЙ РАЗМЕР ВЕЗИКУЛ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ДИАМЕТРОМ ПОР ФИЛЬТРА, А ТАКЖЕ ЗАВИСИТ ОТ СОСТАВА ЛИПИДОВ И ИХ КОНЦЕНТРАЦИИ**

МЕТОД ГОМОГЕНИЗАЦИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

- **МЕТОД ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ПРОДАВЛИВАНИИ ДИСПЕРСИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ В 280 КПА В ТЕЧЕНИЕ 2 – 5 МИН. ЧЕРЕЗ ФОРСУНКУ**
- **ПОДХОДИТ ДЛЯ ЛИПОСОМ С ГИДРОФОБНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ВЕЩЕСТВОМ.**

СТАБИЛЬНОСТЬ ЛИПОСОМ

- ДЛЯ ВЕЗИКУЛ ХАРАКТЕРНА ФИЗИЧЕСКАЯ ЛАБИЛЬНОСТЬ (СПОСОБНОСТЬ К АГРЕГАЦИИ, СЛИЯНИЮ И ВЫТЕКАНИЮ ИНКАПСУЛИРОВАННОГО ВЕЩЕСТВА) И ХИМИЧЕСКАЯ ЛАБИЛЬНОСТЬ (ПОДВЕРЖЕННОСТЬ РЕАКЦИЯМ ГИДРОЛИЗА И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ)
- СТАБИЛИЗАЦИЮ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ДИСПЕРСИИ ПРОВОДЯТ С ПОМОЩЬЮ ЛИОФИЛИЗАЦИИ (СУБЛИМАЦИОННОЙ СУШКИ).

ПРИНЦИПЫ ЛИОФИЛИЗАЦИИ

- ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ УСЛОВИЕМ ЦЕЛОСТНОСТИ ВЕЗИКУЛ ПРИ ЛИОФИЛИЗАЦИИ И ХРАНЕНИИ СУХОГО ПРЕПАРАТА ЯВЛЯЕТСЯ НАЛИЧИЕ КРИОПРОТЕКТОРА
- ТРИ ОСНОВНЫЕ ФАЗЫ: ЗАМОРАЖИВАНИЕ, СУБЛИМАЦИЯ ЛЬДА (ОСНОВНАЯ СУШКА), УДАЛЕНИЕ СВЯЗАННОЙ ВЛАГИ ПРИ ТЕМПЕРАТУРЕ ВЫШЕ 0°C (ДОСУШИВАНИЕ).
- ПРИ ПРОМЫШЛЕННОМ (МЕДЛЕННОМ) ЗАМОРАЖИВАНИИ ТЕМПЕРАТУРА ЗАМОРАЖИВАНИЯ ПРОДУКТА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЭВТЕКТИЧЕСКОЙ ТОЧКОЙ РАСТВОРА

Методы загрузки лекарственных препаратов в липосомы.

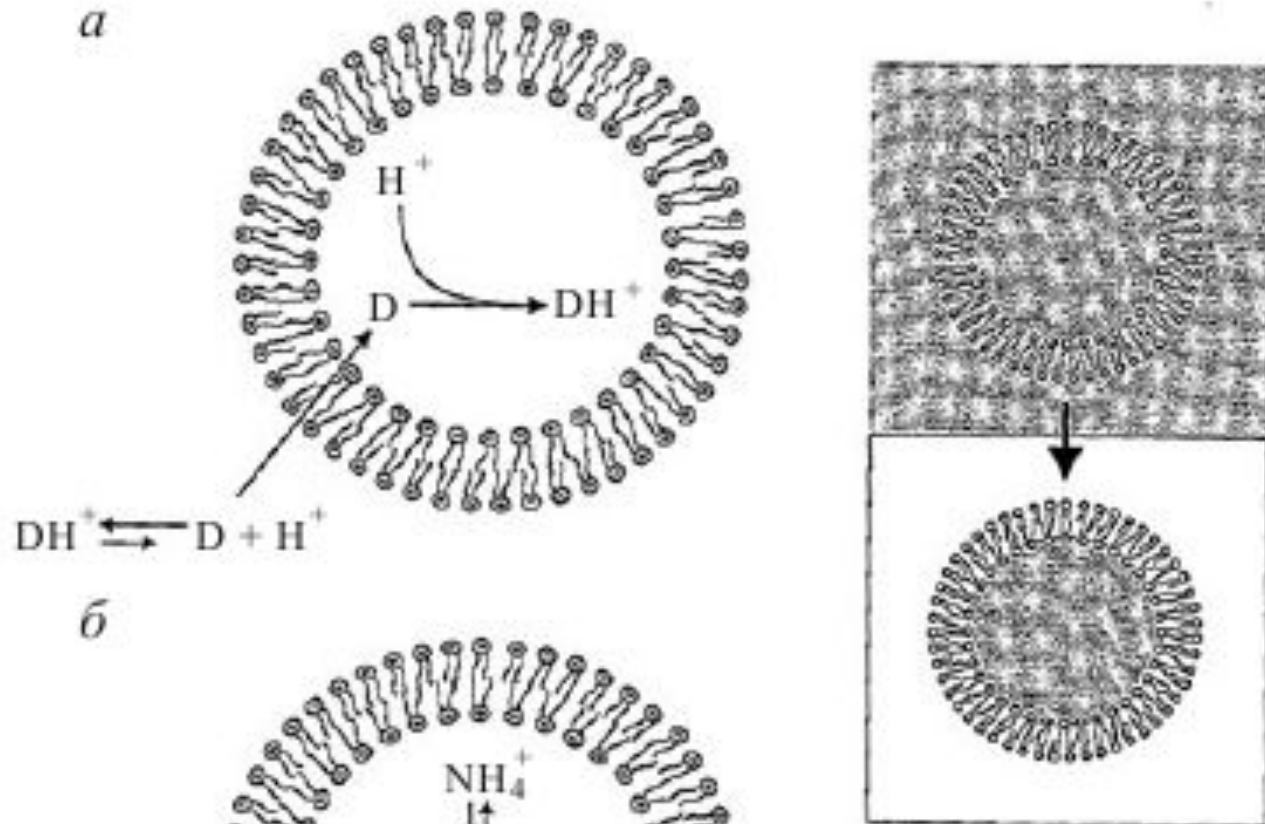
Пассивная загрузка

- Инкапсулирование жирорастворимых веществ
- эффективность инкапсулирования гидрофильных веществ меняется от 5 % до 20 %
- Результативность ПЗ липофильных соединений зависит от самого загружаемого ЛВ и свойств среды (Пример: ДВ-67 — липофильный камптотецин - 75 % при pH 4 и около 15 % при pH 9,5)
- Недостатки — гетерогенные размеры везикул, их затрудненная стандартизация и низкая воспроизводимость

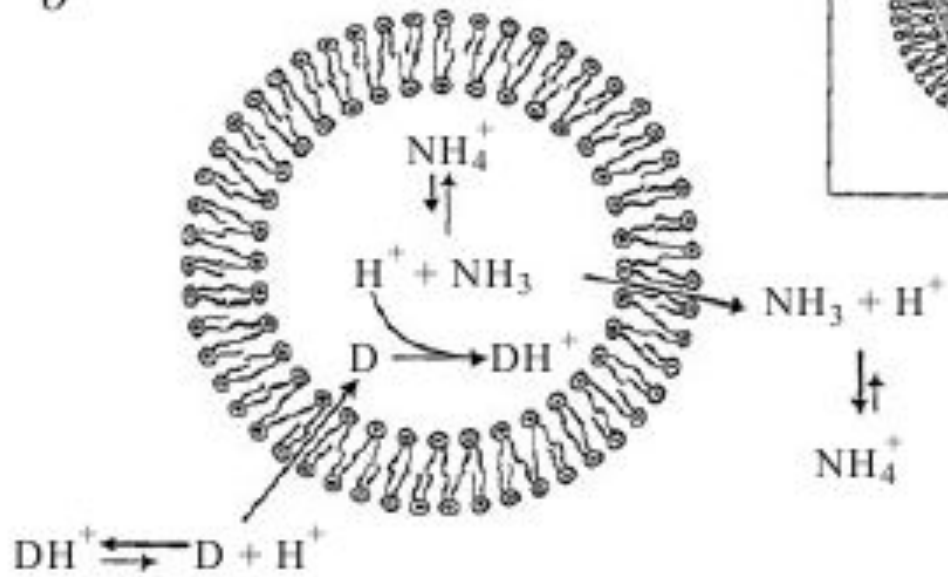
АКТИВНАЯ ЗАГРУЗКА

- ЛВ ИНКАПСУЛИРУЮТСЯ В УЖЕ ГОТОВЫЕ ВЕЗИКУЛЫ С ПОМОЩЬЮ ОПРЕДЕЛЕННОГО **ТРАНСМЕМБРАННОГО ГРАДИЕНТА**
- ДЛЯ АМФИФИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
- 4 МЕТОДА: С ОБРАЗОВАНИЕ ТРАНСМЕМБРАННОГО pH-ГРАДИЕНТА (ЗА СЧЕТ ЦИТРАТНОГО БУФЕРА, СУЛЬФАТА АММОНИЯ ИЛИ ИОНОФОРОВ), ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ГРАДИЕНТА ИОНА ПЕРЕХОДНОГО МЕТАЛЛА

a

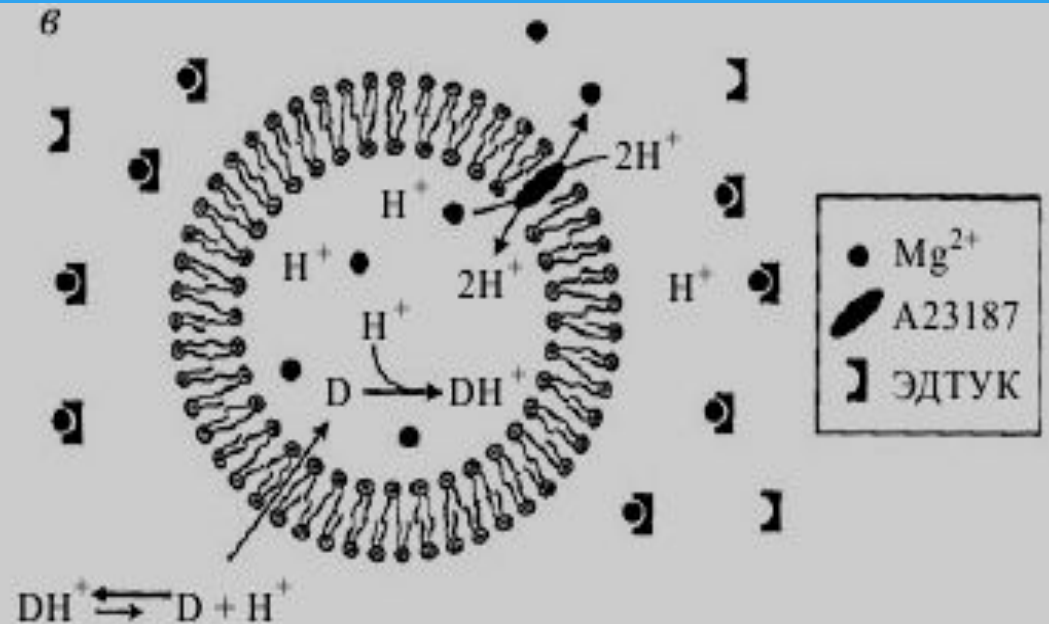


б



- СХЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ ЗАГРУЗКИ ПРЕПАРАТА В ЛИПОСОМЫ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСМЕМБРАННЫХ PH-ГРАДИЕНТОВ.

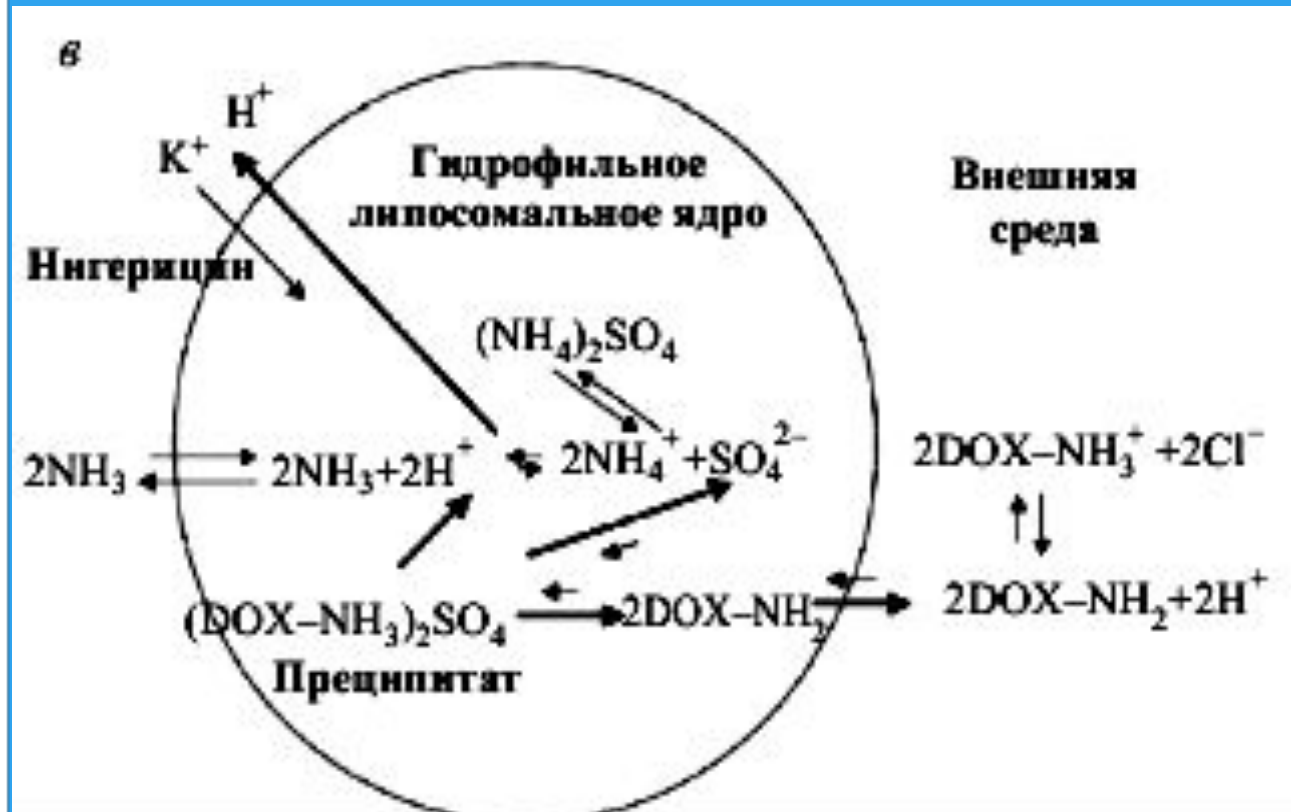
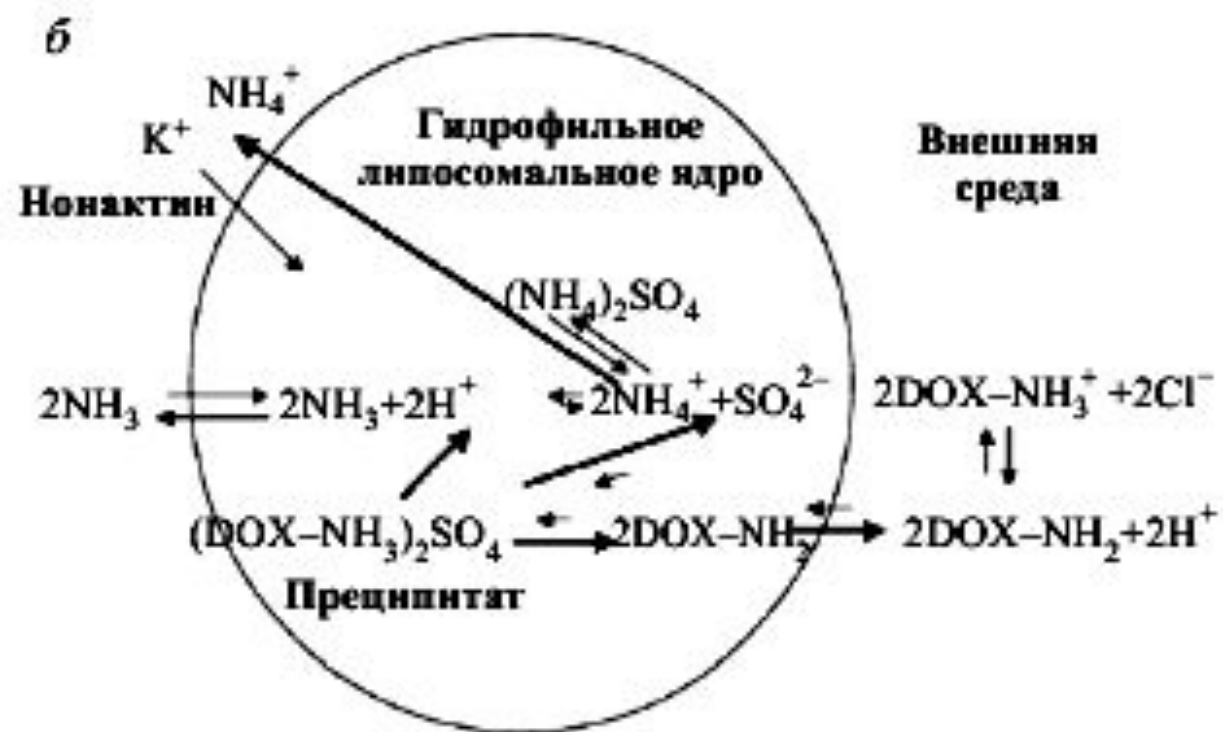
в



НЕДОСТАТКИ

- ЛИПИДЫ ПОДВЕРГАЮТСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ КИСЛОЙ СРЕДЫ С НИЗКИМ ЗНАЧЕНИЕМ $\text{pH} \approx 4$, КОН, КОТОРЫЕ ВЫЗЫВАЮТ ГИДРОЛИЗ ЛИПИДОВ
- НЕОБХОДИМА ОЧЕНЬ ВЫСОКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛИПИДОВ
- ДЛЯ ЗАГРУЗКИ ТРЕБУЕТСЯ МНОГО ВРЕМЕНИ И ВЫСОКАЯ ТЕМПЕРАТУРА, ЧТО ТАКЖЕ ПРИВОДИТ К ГИДРОЛИЗУ ЛИПИДОВ И/ИЛИ ДЕЗАКТИВАЦИИ ПРЕПАРАТА
- ПОЛУЧАЕМЫЕ ЛИПОСОМЫ НЕСТАБИЛЬНЫ

- **МЕХАНИЗМ ЗАГРУЗКИ ДОКСОРУБИЦИНА С ПОМОЩЬЮ ТРАНС-МЕМБРАННОГО ГРАДИЕНТА СУЛЬФАТА АММОНИЯ.**



- УДЕРЖИВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИПОСОМАМИ ЗАВИСИТ ОТ МЕТОДОВ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ
- ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ С РАЗНЫМИ АНИОНАМИ, КОТОРОЕ ПРИВОДИТ К ОБРАЗОВАНИЮ ПРЕЦИПИТАТОВ
- ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ ЗАВИСИТ ОТ СТЕПЕНИ ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, ОСОБЕННО ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ, КОТОРЫЕ ДЕЙСТВУЮТ ТОЛЬКО В ОПРЕДЕЛЕННОЙ ФАЗЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗМЕРОВ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ВЕЗИКУЛ

- ЗАВИСИТ ОТ МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ, СОСТАВА ЛИПИДОВ, ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ ВКЛЮЧАЕМОГО ЛВ
- ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ
- ЛАЗЕРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ РАССЕЯНИЯ
- СПЕКТР МУТНОСТИ
- ДЛЯ ОЦЕНКИ РАЗМЕРОВ, ТОЛЩИНЫ БИСЛОЯ И ВНУТРЕННЕГО ОБЪЕМА ЛИПОСОМ ПРИМЕНЯЮТ РЕФРАКТОМЕТРИЮ И ИК-СПЕКТРОМЕТРИЮ

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОСОМ

- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН
- ИСКУССТВЕННЫЕ БЕЛКОВО-ЛИПИДНЫЕ СТРУКТУРЫ – ПРОТЕОЛИПОСОМЫ
- МОДЕЛИРОВАТЬ ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ, ТРАНСПОРТНЫЕ И РЕЦЕПТОРНЫЕ ФУНКЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН
- ❖ КОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛВ И ГЕНОВ (ИЛИ ФРАГМЕНТОВ ДНК)
- ❖ ВКЛЮЧЕНИЕ ЛВ В ЛИПОСОМЫ МОЖЕТ ИЗМЕНИТЬ ФАРМАКИНЕТИКУ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА, ПРОВОДЯЩЕЕ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ И СНИЖЕНИЮ ТОКСИЧНОСТИ
- ❖ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ОНКОЛОГИИ, ОФТАЛЬМОЛОГИИ, КАРДИОЛОГИИ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПАССИВНАЯ ДОСТАВКА

- ПАССИВНАЯ ДОСТАВКА ВЕЩЕСТВ В ОПУХОЛИ МОЖЕТ ПРОИСХОДИТЬ ЗА СЧЁТ ЭФФЕКТА ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И НАКОПЛЕНИЯ (ППН).
- ЭФФЕКТ ППН ПРИВОДИТ К ПАССИВНОМУ НАКОПЛЕНИЮ МАКРОМОЛЕКУЛ И НАНОЧАСТИЦ В СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ, ПОВЫШАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ИНДЕКС И УМЕНЬШАЯ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.
- ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДОВ ОПУХОЛИ ЗАВИСИТ ОТ ПРОГРЕССА ОПУХОЛИ, ЕЁ ТИПА И АНАТОМИЧЕСКОГО РАСПОЛОЖЕНИЯ.

ПАССИВНАЯ ДОСТАВКА ЛИПОСОМ

- СТЕРИЧЕСКИ СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ ЛИПОСОМЫ МОГУТ НЕ СЕЛЕКТИВНО И СЕЛЕКТИВНО НАКАПЛИВАТЬСЯ В МЕСТАХ ПОВЫШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СОСУДОВ, ЧТО ИМЕЕТ МЕСТО В ИНФИЦИРОВАННЫХ ТКАНЯХ (ТАКИХ КАК ОПУХОЛИ, ОБЛАСТИ ИНФЕКЦИЙ И ВОСПАЛЕНИЯ)
- ЛИПОСОМЫ ДИАМЕТРОМ 100 НМ ПРИ СРЕДНЕМ РАЗМЕРЕ ПОР 600 НМ – ВЫХОД ИЗ КРОВОТОКА И НАКОПЛЕНИЕ В ТКАНИ, ЧТО ПРИВОДИТ К ПОВЫШЕНИЮ ЛОКАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. ЛОКАЛИЗАЦИЯ МОЖЕТ СОСТАВЛЯТЬ ДО 10% ОТ КОЛИЧЕСТВА ВВЕДЕННЫХ ЛИПОСОМ.

АКТИВНАЯ ДОСТАВКА

- УВЕЛИЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВА В МЕСТЕ НАЗНАЧЕНИЯ ЗА СЧЁТ СПЕЦИФИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ:
- ❖ АНТИГЕН-АНТИТЕЛО, ЛОКАЛЬНО-НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ – ВОЗДЕЙСТВИЕ УЛЬТРАЗВУКОМ ИЛИ НАГРЕВАНИЕ
- ❖ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКОВЫХ КЛЕТОК: ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ АНТИГЕНОВ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИГЕНЫ РАКОВЫХ КЛЕТОК; БОЛЕЕ КИСЛАЯ СРЕДА ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВОЙ ТКАНИ
- **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ ВЕКТОРНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ КОНТЕЙНЕРОВ И АНТИГЕНАМИ ПРИВОДЯТ К СЕЛЕКТИВНОМУ НАКОПЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВА В ЦЕЛЕВОЙ ТКАНИ**
- АКТИВНАЯ ДОСТАВКА УСИЛИВАЕТ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.

АКТИВНАЯ ДОСТАВКА ЛИПОСОМ

- ПОВЫШЕННАЯ СЕЛЕКТИВНОСТЬ ИЛИ АФФИННОСТЬ ЛИПОСОМ К КЛЕТКАМ
- К ПОВЕРХНОСТИ ЛИПОСОМ КОВАЛЕНТНО ПРИШИВАЮТ ЛИГАНД, КОТОРЫЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ СПЕЦИФИЧЕСКОЕ СВЯЗЫВАНИЕ ТОЛЬКО С ОПРЕДЕЛЕННЫМ ТИПОМ КЛЕТОК.
- НЕОБХОДИМО ПРОНИКНОВЕНИЕ ЛИПОСОМ ИЗ СОСУДА В ТКАНЬ, ТО ЕСТЬ ПАССИВНАЯ ДОСТАВКА

- **ДОСТАВКА ПРЕПАРАТА В ЦИТОЗОЛЬ:**
 - ❖ РЕЦЕПТОР СНАРУЖИ - СЛИЯНИЕ МЕМБРАН ЛИПОСОМ И ЦЕЛЕВОЙ КЛЕТКИ
 - ❖ ЭНДОСОМАЛЬНЫЙ ЗАХВАТ
 - ❖ МЕМБРАННЫЕ БЕЛКОВЫЕ ДОМЕНЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ ПЕРЕНОС ЛИПОСОМЫ ВНУТРЬ ЦИТОЗОЛЯ
- **МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИПОСОМ С КЛЕТКАМИ:**
 - 1) ДЕГРАДАЦИИ ЛИПОСОМ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АКТИВНЫХ ЭНЗИМОВ И ФЕРМЕНТОВ В ПАТОГЕННОЙ ОБЛАСТИ.
 - 2) ПОГЛОЩЕНИЯ ФАГОЦИТАМИ ПАТОГЕННОЙ ОБЛАСТИ И ДИФФУЗИЯ ИЗ ФАГОЦИТОВ В НЕСВЯЗАННОМ ВИДЕ В КЛЕТКУ.
 - 3) МОДИФИКАЦИЯ ЛИПОСОМ ЛИПИДОПОДОБНЫМИ ПАВ, СПОСОБНЫМИ ИЗМЕНЯТЬ СВОЮ КОНФОРМАЦИЮ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ PH СРЕДЫ ПОЗВОЛЯЕТ СОЗДАВАТЬ PH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ, ВЫСВОБОЖДАЮЩИЕ ИНКАПСУЛИРУЕМОЕ СОДЕРЖИМОЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕФЕКТОВ В МЕМБРАНЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ КОНФОРМАЦИОННЫХ ПЕРЕСТРОЕК ЛИПИДОВ.

НЕДОСТАТКИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ КОНТЕЙНЕРОВ

- НИЗКАЯ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ
- ОГРАНИЧЕННАЯ ЁМКОСТЬ КОНТЕЙНЕРА
- ОТСУТСТВИЕ ВЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ
- ИММОБИЛИЗАЦИЯ ЛИПОСОМ НА ТВЕРДОМ НОСИТЕЛЕ ПРИВОДИТ К ИХ РАЗРУШЕНИЕМ С ОБРАЗОВАНИЕМ ПЛАНАРНЫХ ЛИПИДНЫХ БИСЛОЕВ И НЕКОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫХОДОМ ЛЕКАРСТВА