
Индивидуальная фармацевтика: мифы и реальность

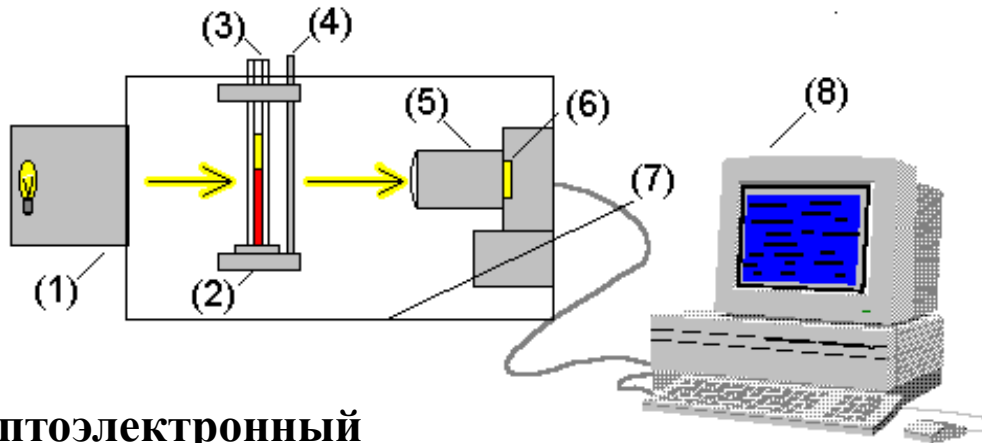


С.Э. Кондаков

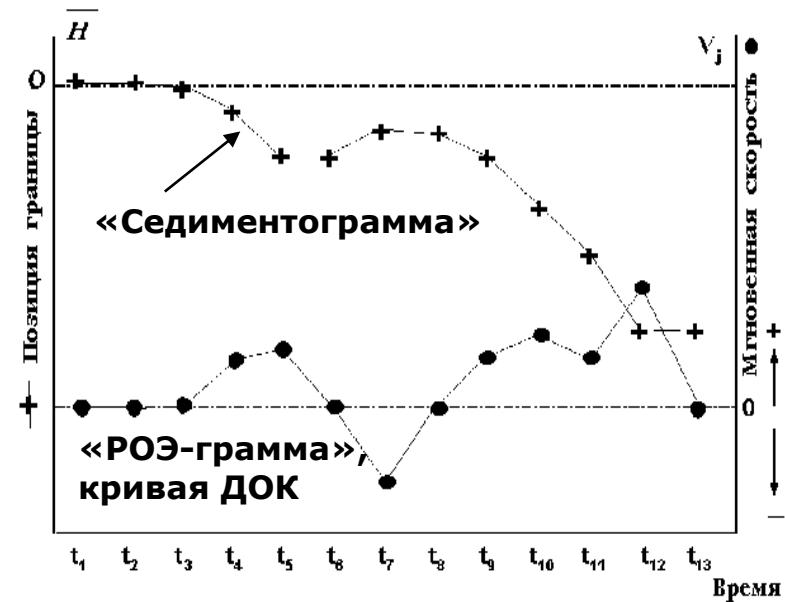
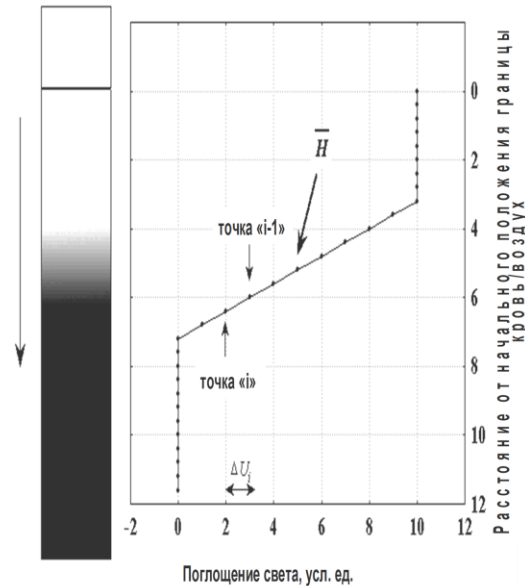
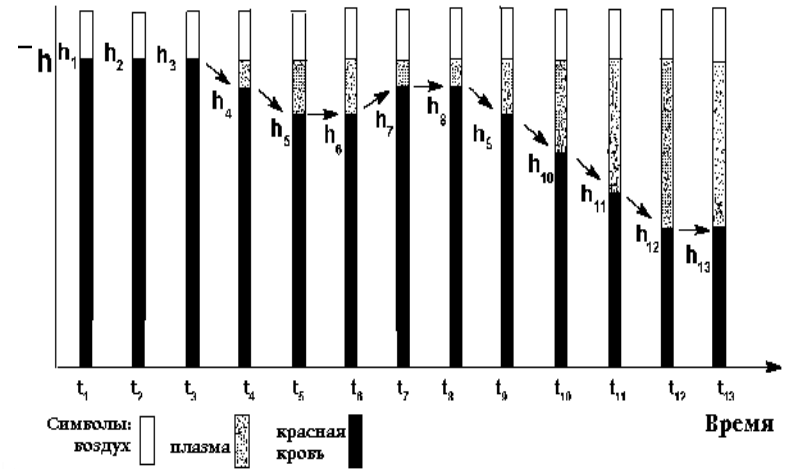
Химический факультет МГУ им.
М.В. Ломоносова

Разработка аппаратуры для получения скорости оседания эритроцитов в динамике.

Пат. РФ №2128945 и РФ №2129266



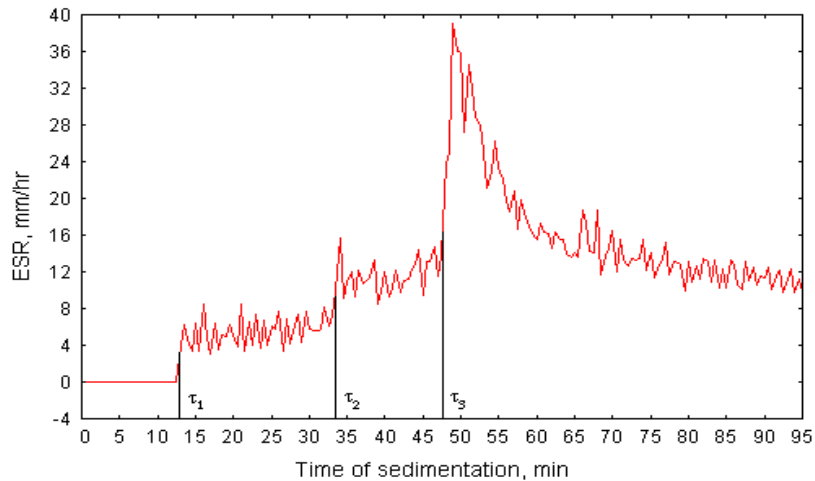
Оптоэлектронный прибор для автоматической регистрации оседания красной крови с разрешением во времени от 5 сек и в пространстве от 10 мкм, позволяющий одновременно снимать показания с 10 образцов



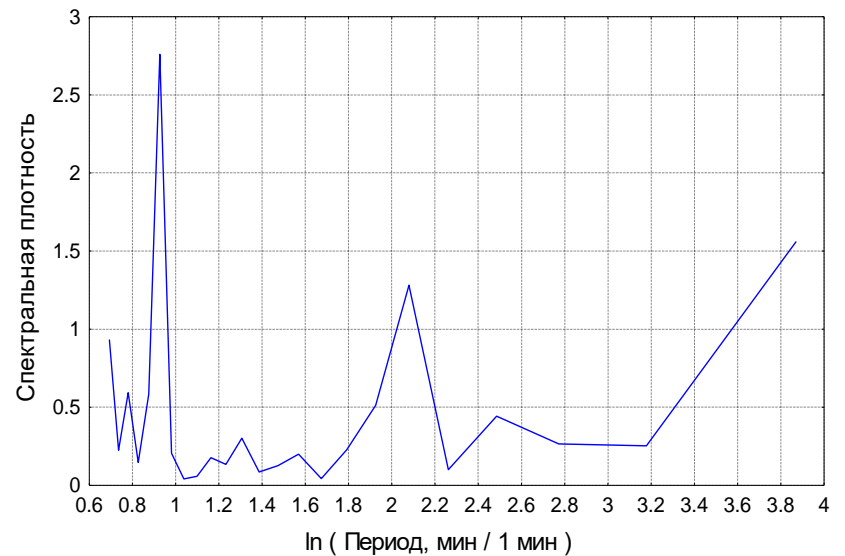
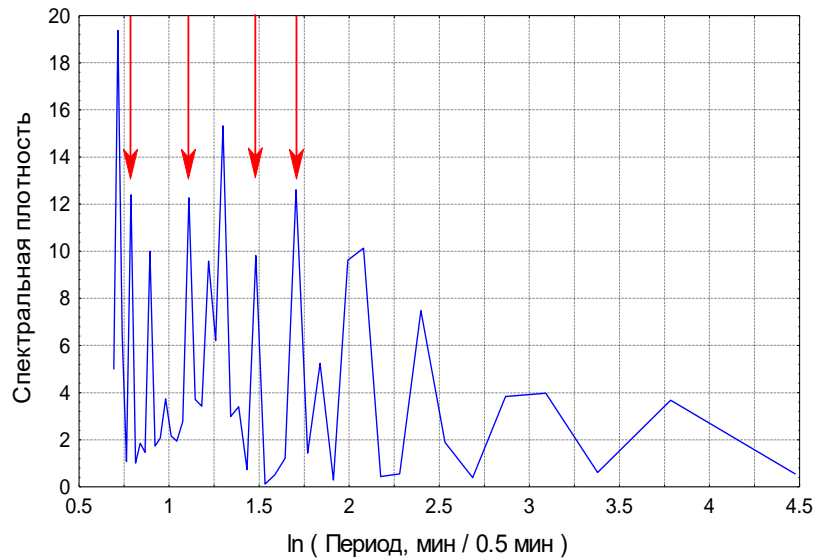
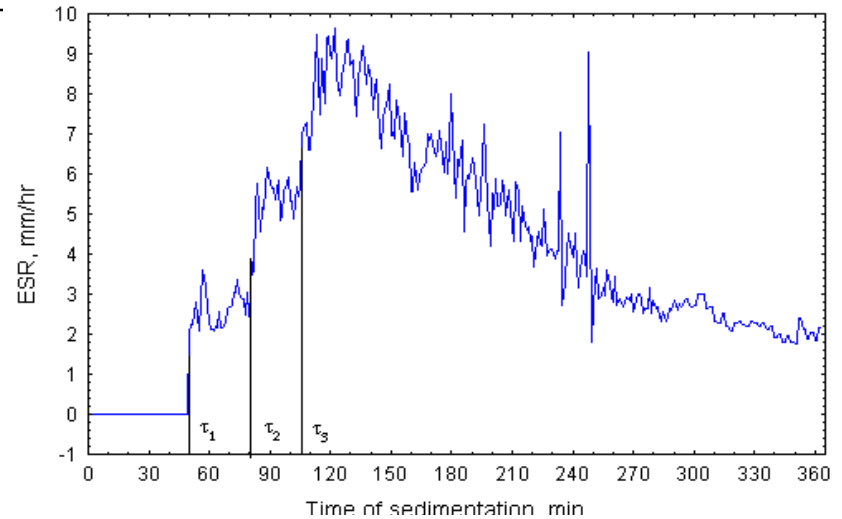
Изучение действия биологических факторов

(Фурье анализ кривых ДОК. Выявление характерных частот.)

Наличие характерных частот при ИБС.

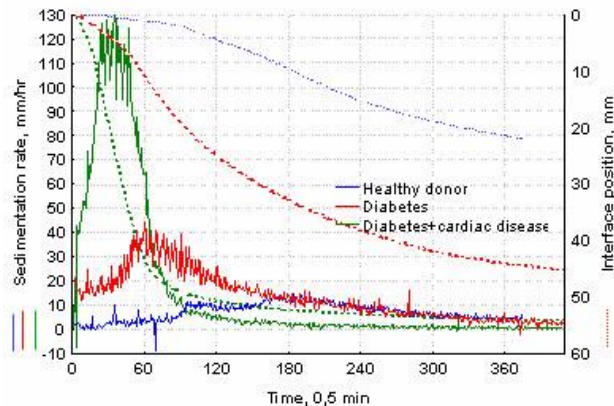


Характерные частоты «условно здорового» донора

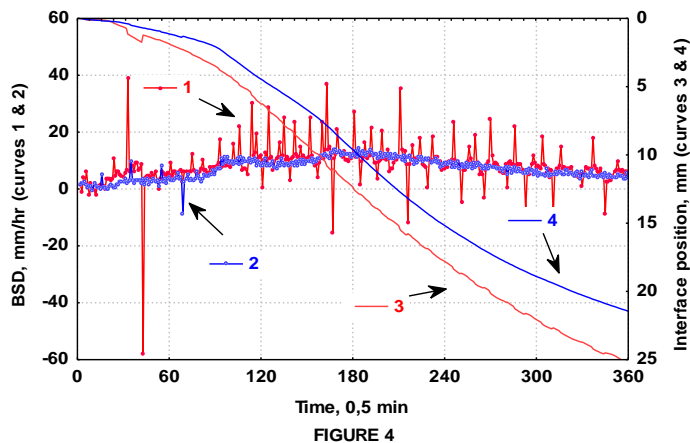


Динамика оседания клеточной массы как когерентный процесс.

Оценка состояния здоровья доноров



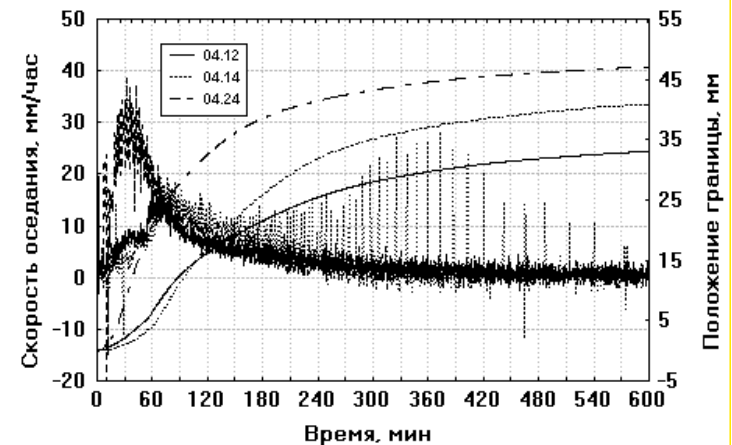
Влияние геомагнитной обстановки.



Изучение влияния:

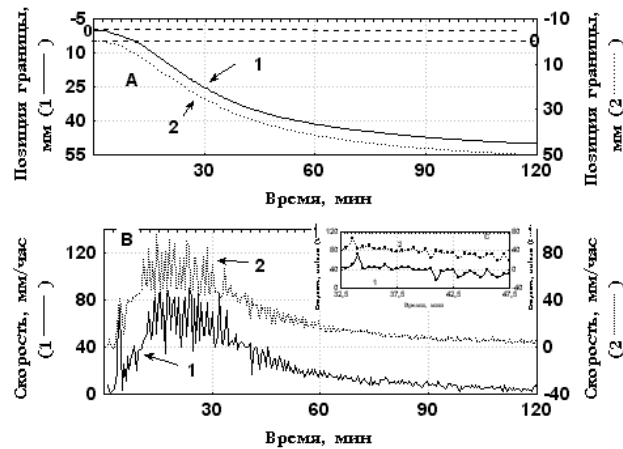
- магнитного поля
- температуры
- истории образца
- радиации
- заболевания
- воспроизводимости

Изменения в процессе заболевания

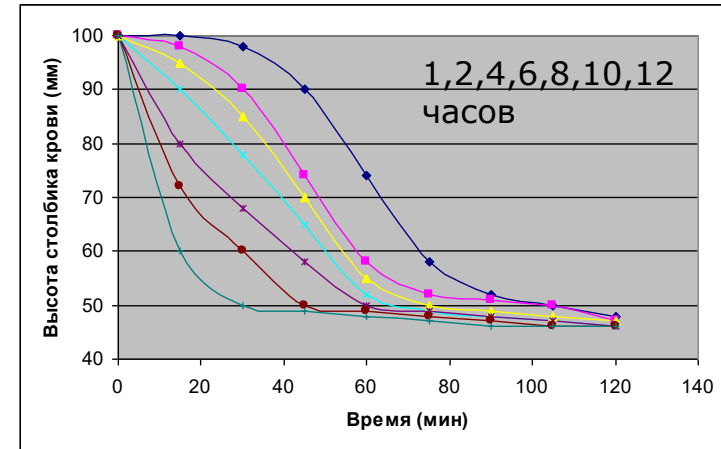


Изучение действия биологических и физико-химических факторов

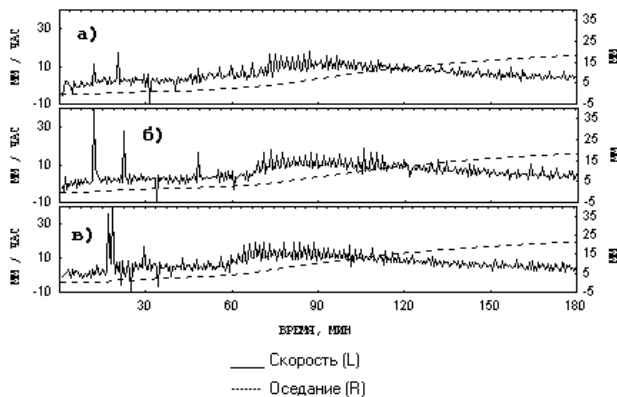
Параллельная постановка одного образца.



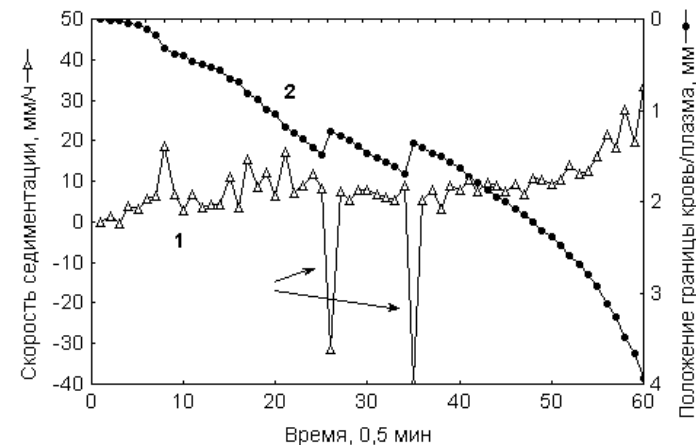
Изменение свойств биосенсора в процессе Хранения образца крови



Измерения образца крови одного донора
а) 27.04.99; б) 24.09.99; в) 18.10.99.



Отрицательная скорость седиментации



Модели РОЭ

(CALC) Простейшая модель основанная на законе Стокса

(CALC) Модель оседания оседания конгломератов (Чижевский, 1954)

(CALC) Модель вязкого потока (Регирер, 1990)

Модель 3D-эритроцитарной сети (Балаховский, 1923)

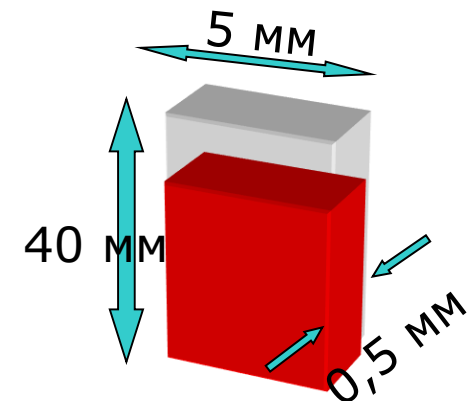
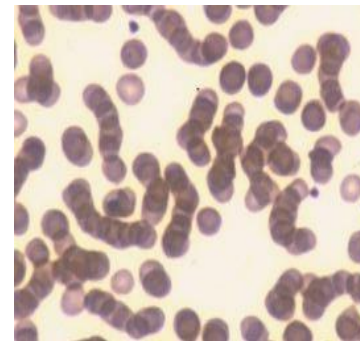
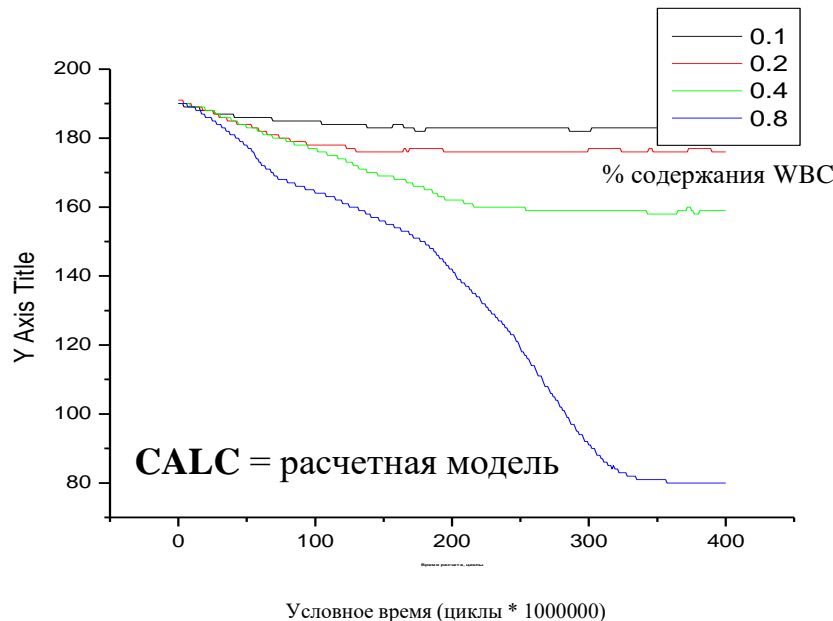
Фазовая модель фибриногенового клея (Воейков, 2003)

(CALC) Фрактальная модель диффузии плазмы (КУО, 1998).

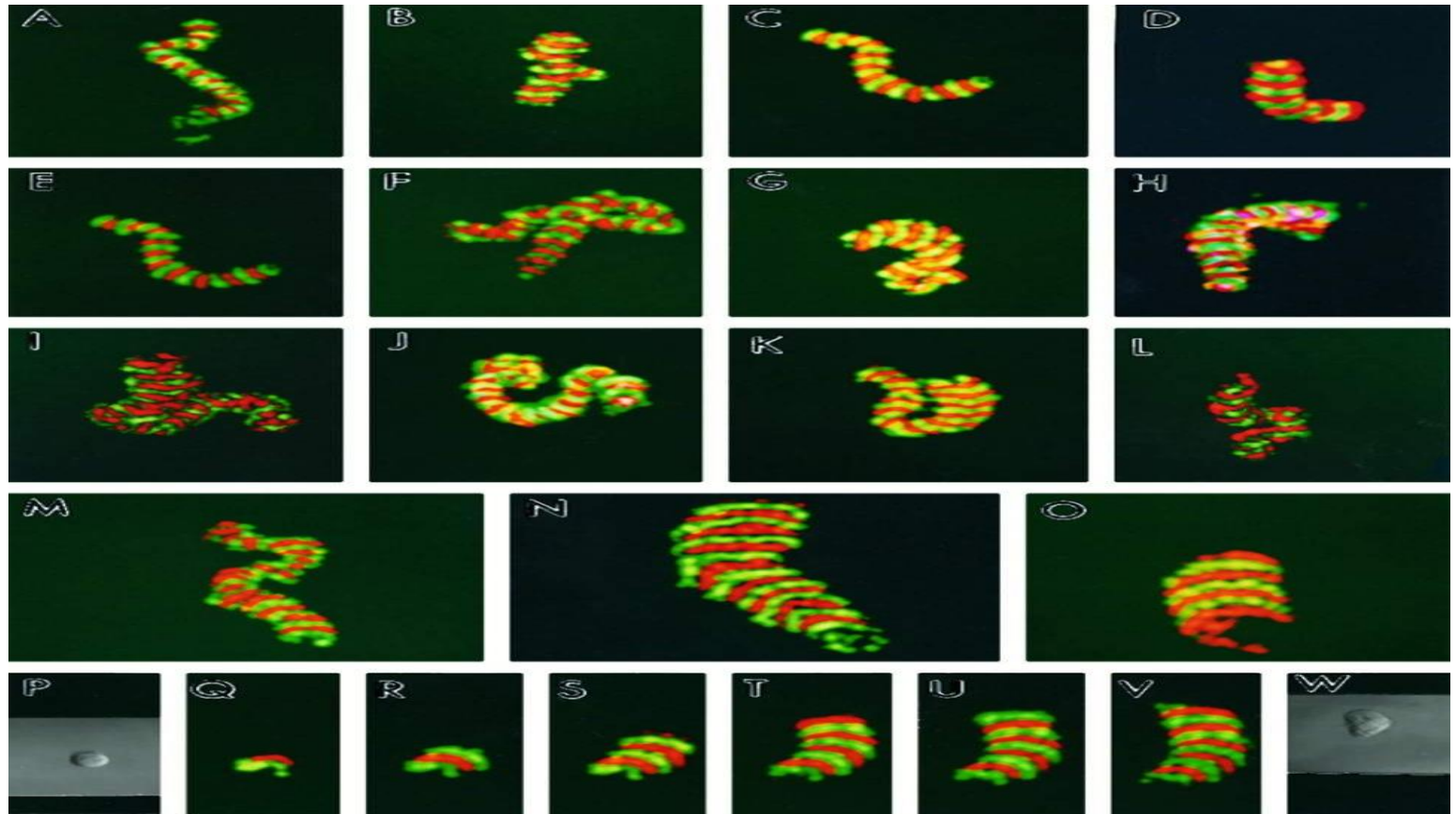
(CALC) Модель активного коллоида (Токарев, Кондаков, 2004)

- РОЭ (скорость оседания эритроцитов) зависит от насыщения клеток кислородом.
- РОЭ зависит от взаимодействия лейкоцитов (WBC) и эритроцитов (RBC) (агломератов эритроцитов).
- WBC могут получить кислород только из плазмы.
- RBC выделяют кислород в плазму под действием ферментных систем WBC (контактное взаимодействие)
- Эритроциты (RBC) агрегируют, образуя «монетные столбики» и конгломераты, которые образуются и распадаются в процессе оседания в зависимости от степени насыщения RBC кислородом.

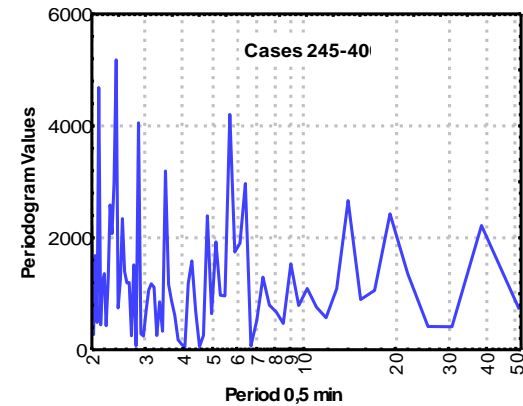
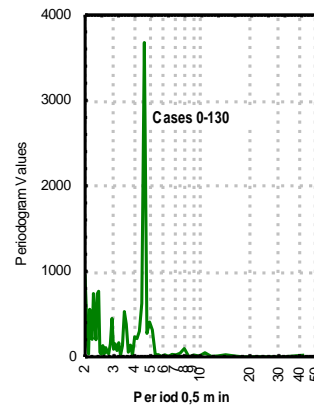
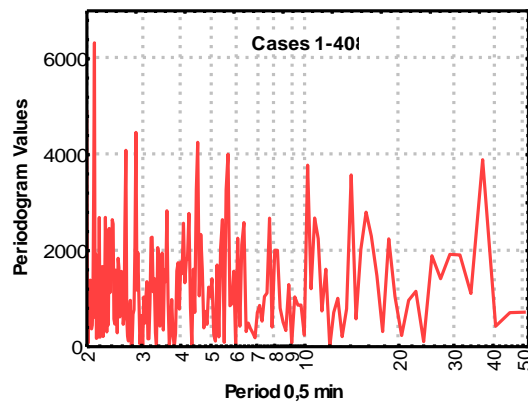
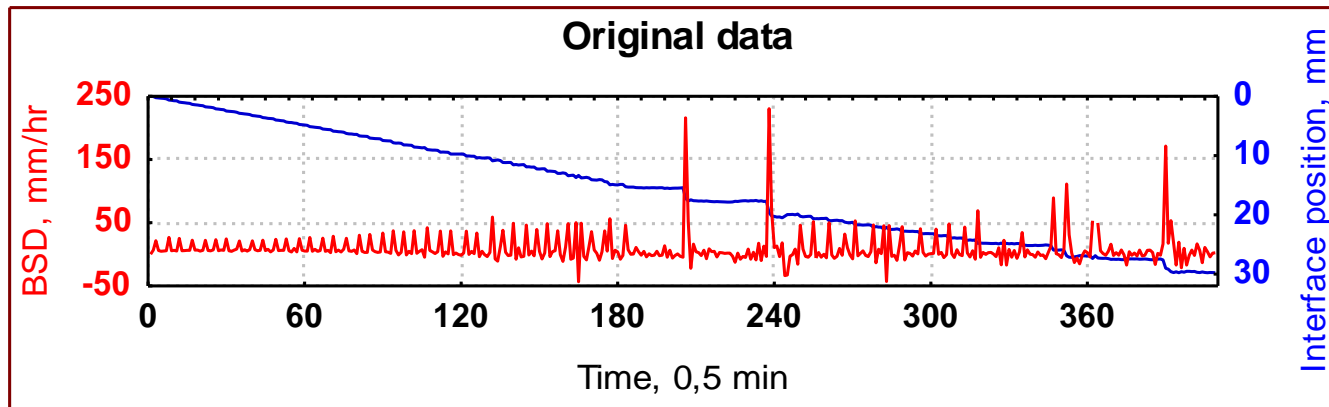
Варьирование доли WBC



Поведение нейтрофилов в агаровом геле. Движение по градиенту концентрации кислорода.



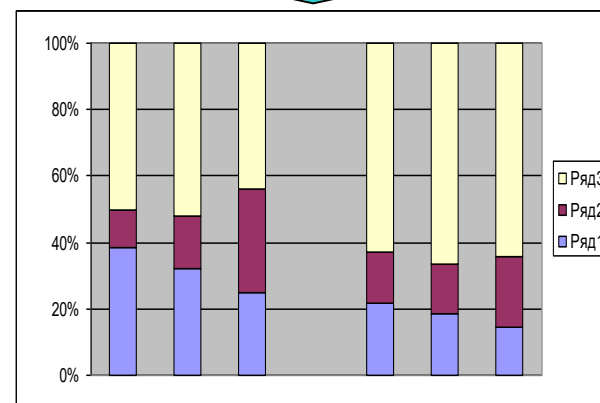
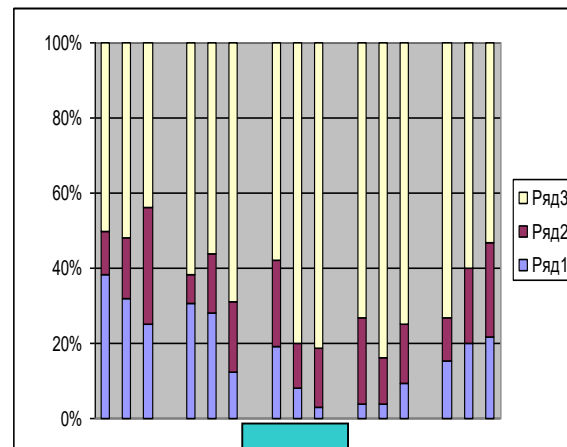
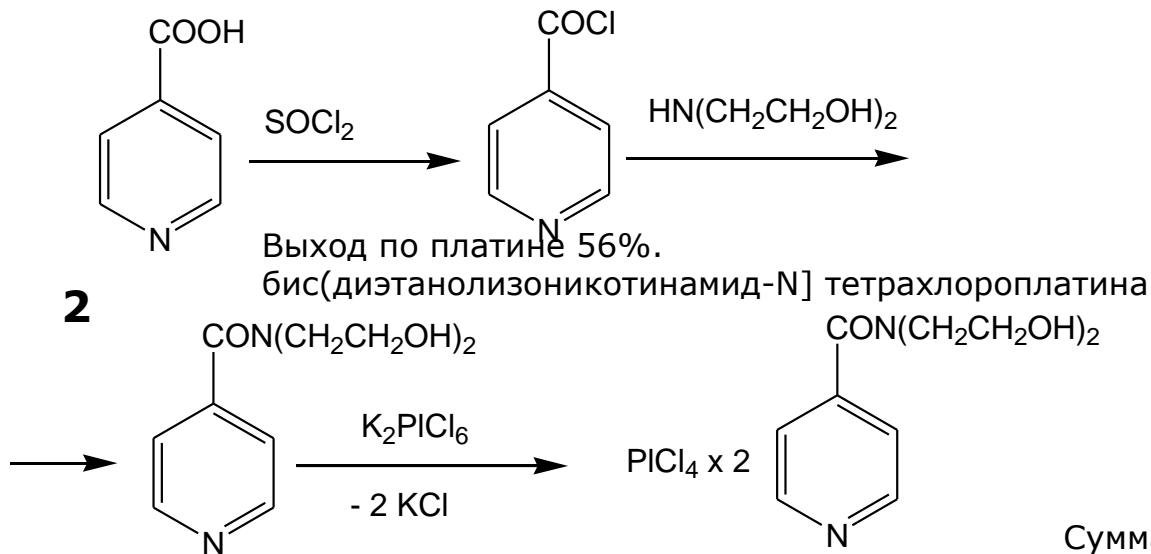
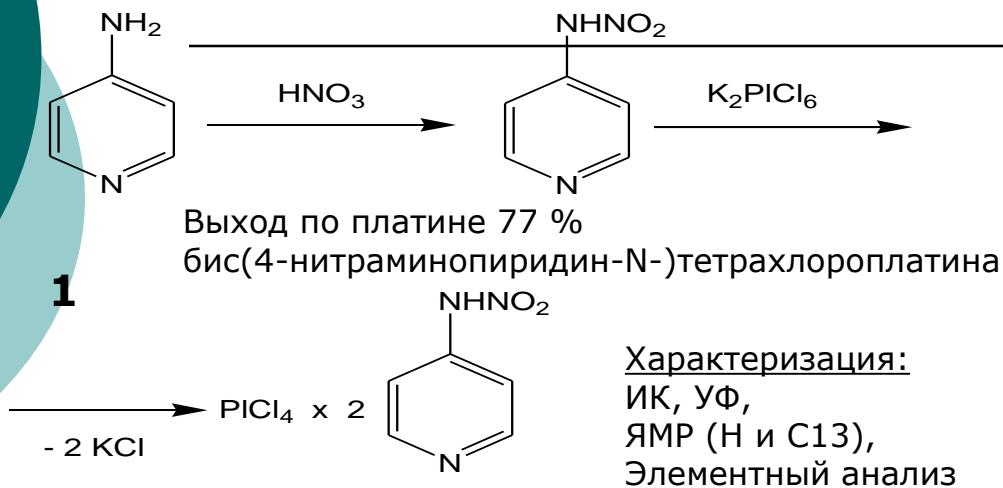
Разбавление крови физраствором



Применение методологии неспецифических биосенсоров при конструировании новых противоопухолевых препаратов на основе комплексов платины.

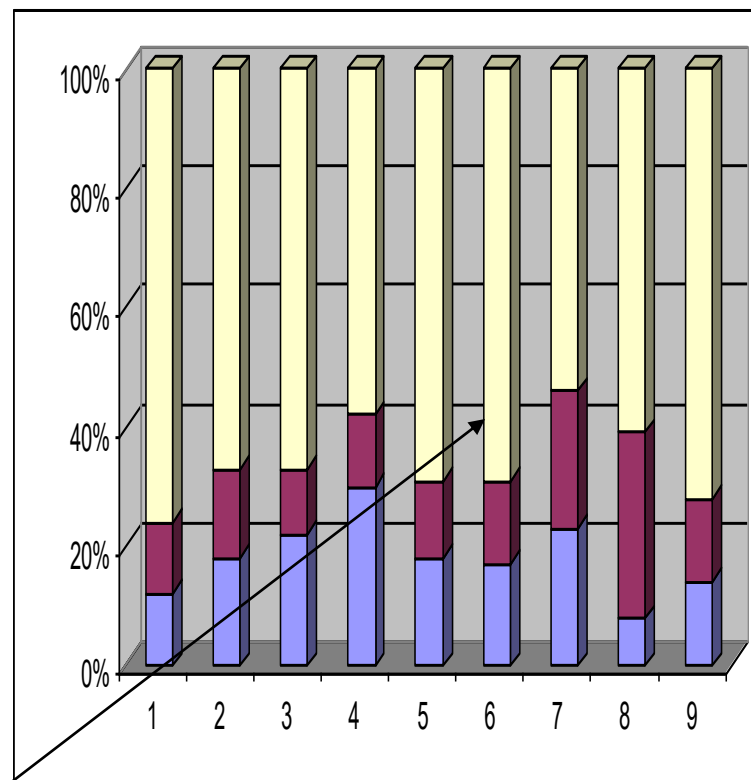
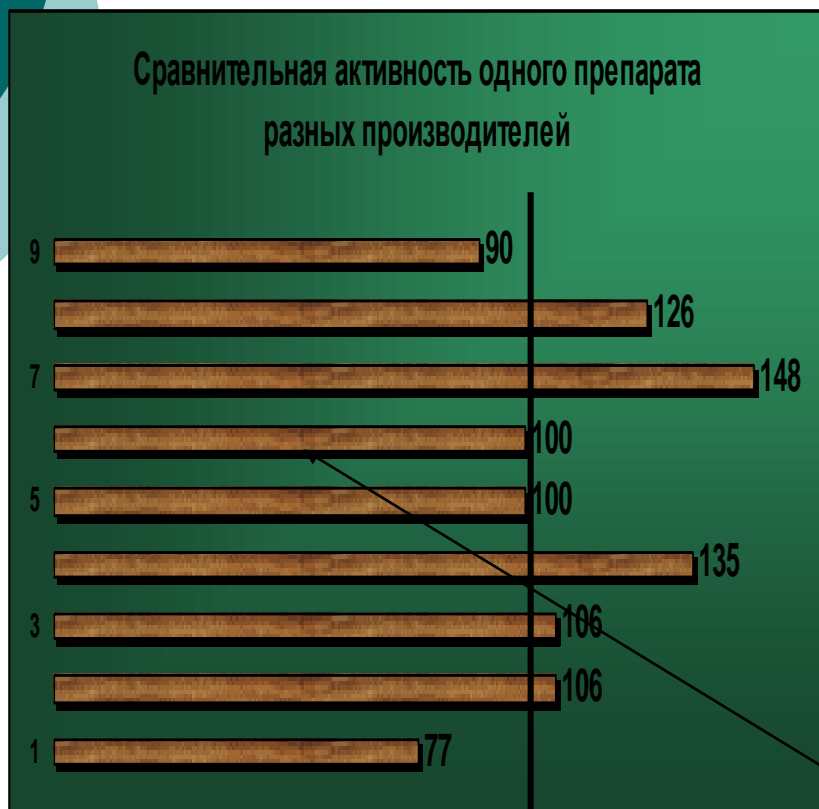
(Соединения Pt(4+))

Дополнительный скрининг с K_2PtCl_6
Биоматериал: кровь с СОЭ > 15 мм/час.



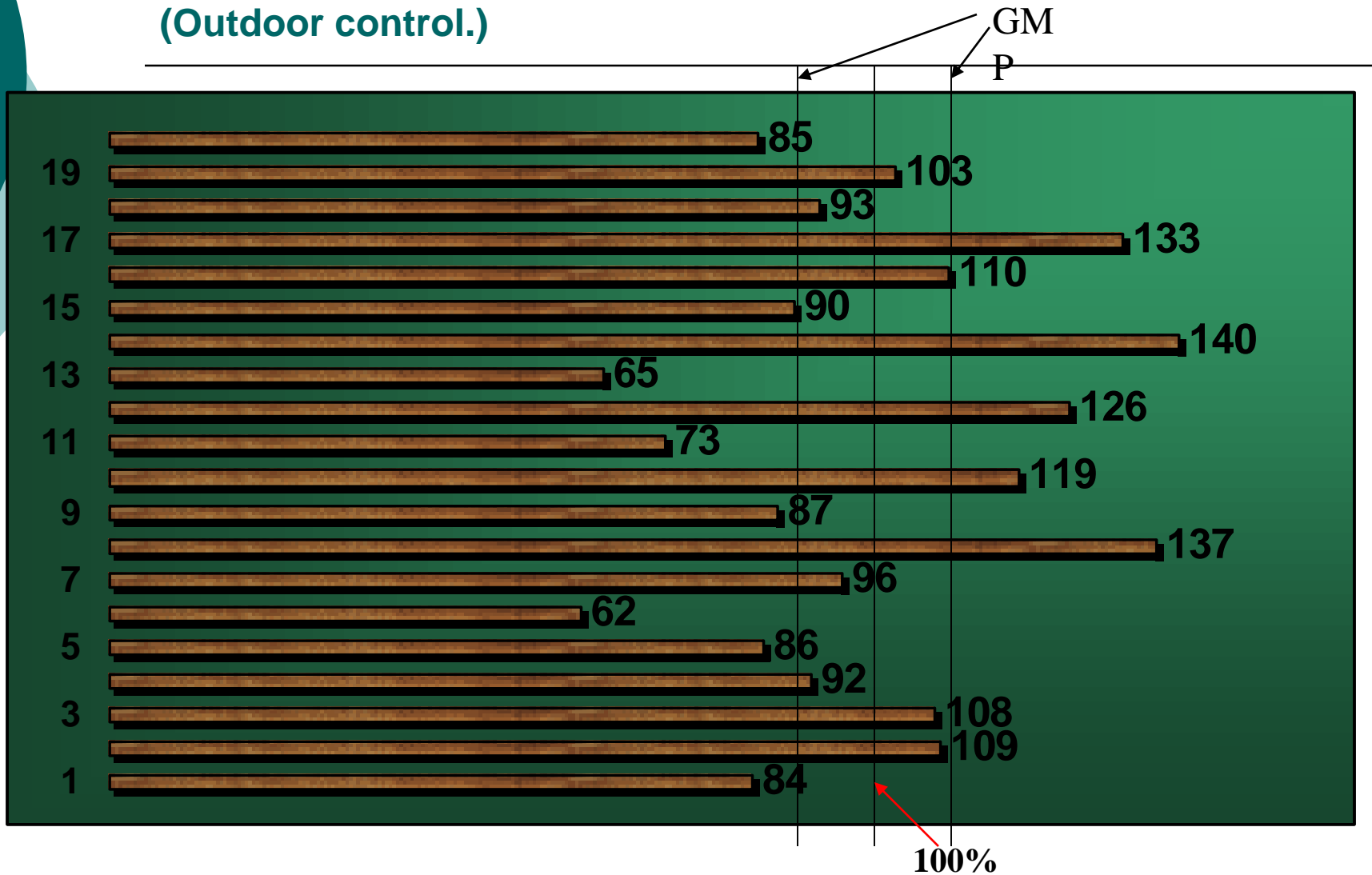
Суммарная реактивность
(K_2PtCl_6 1,2). Max C, Все концентрации.

Сравнительная активность одного фармацевтического
препарата разных производителей на основе общей субстанции.
(масса активной субстанции одинакова!)



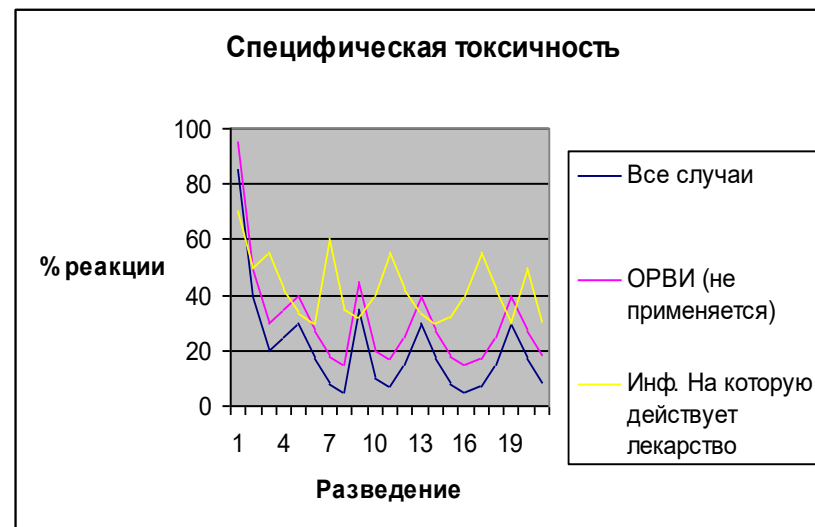
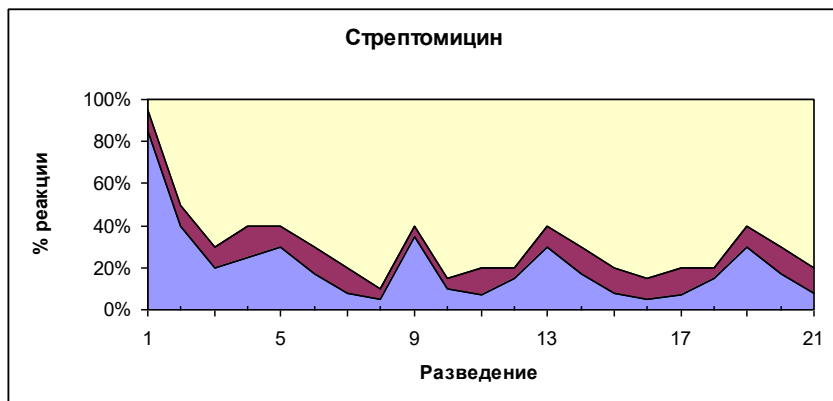
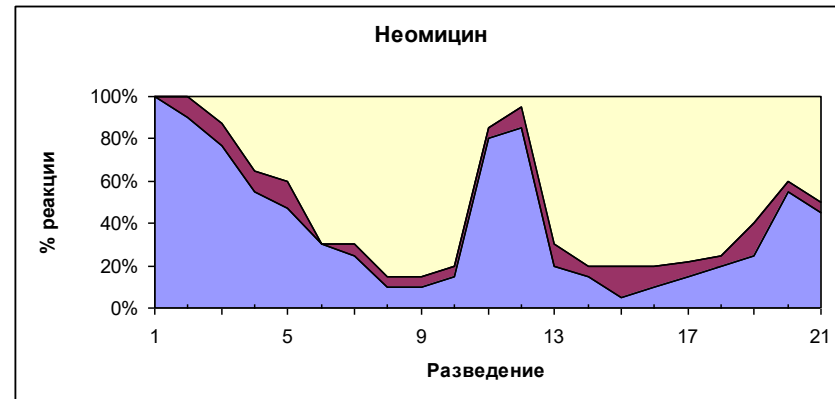
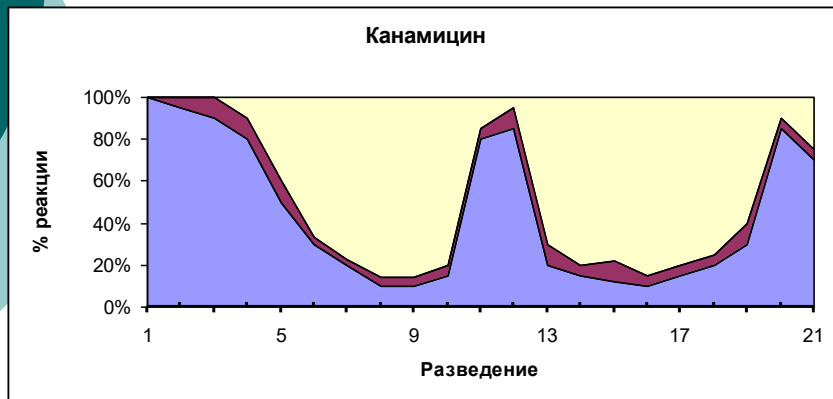
Чистая субстанция
препрепарата (№6)

Исследование активности разных партий фармацевтического препарата одного производителя.
(Outdoor control.)

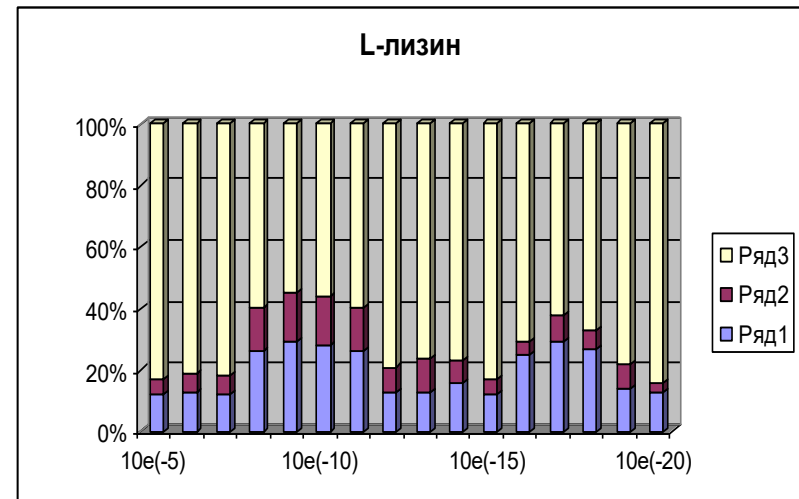
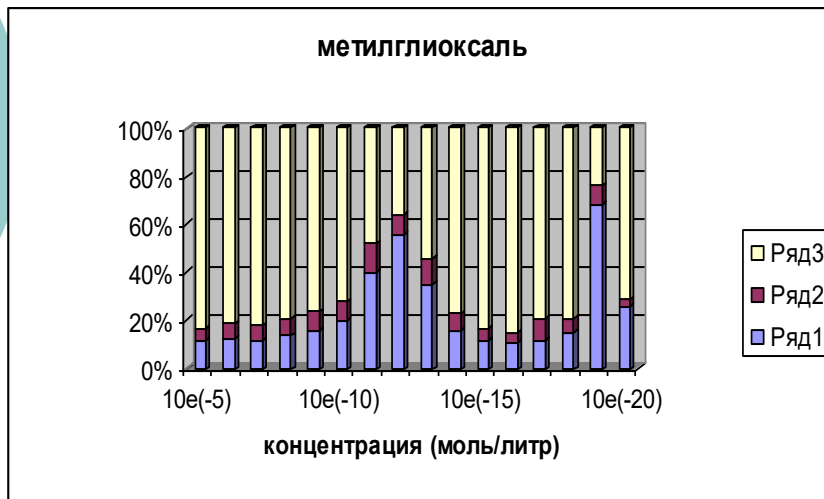


ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕЙ И ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

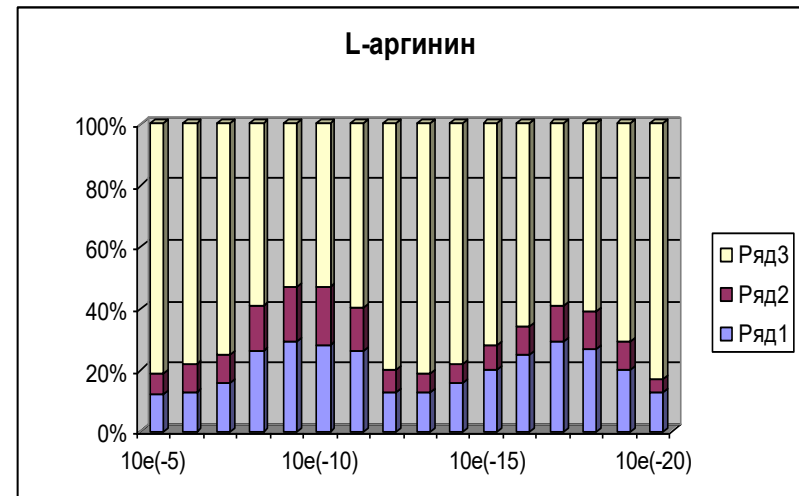
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ



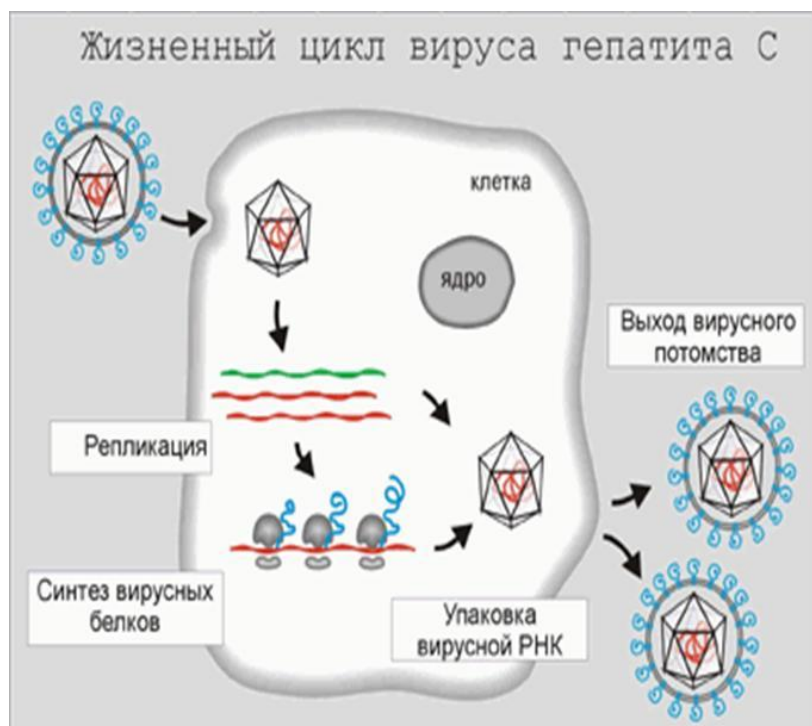
Применение клеток крови для изучения биологической активности веществ в низких концентрациях



Идея – использовать неспецифические биосенсоры для определения активной концентрации действующего начала в новых фармпрепаратах.



Метаболитный препарат нового поколения



Гипотеза.

- ▶ Вирус оставляет на поверхности пораженной клетки **низкомолекулярную** метку.
- ▶ Метка вырабатывается внутри пораженной клетки за счет нарушения метаболизма.

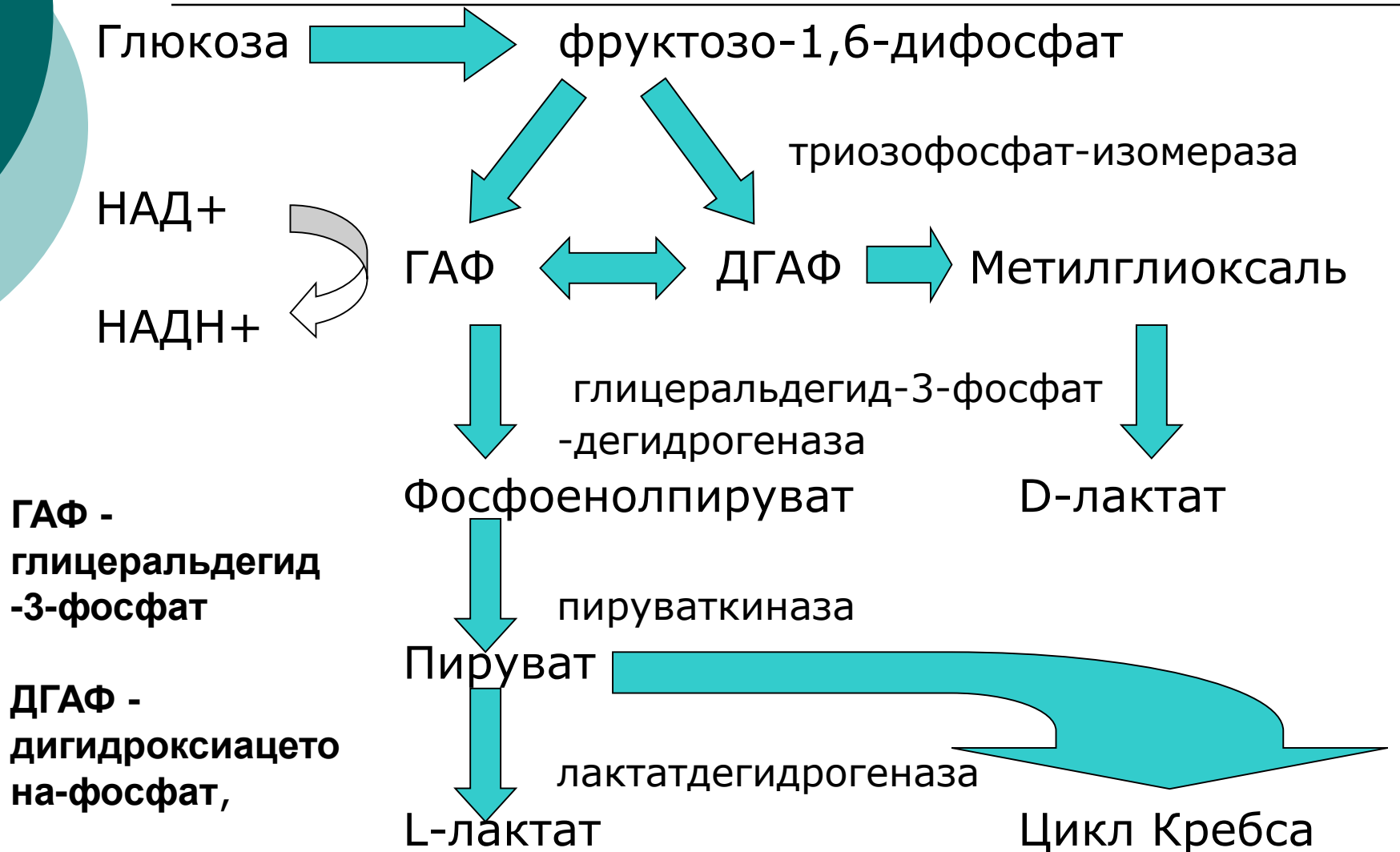
Правила вирусологии

- ▶ Вирус одного типа 2 раза в одну клетку не заходит.
- ▶ Иммунный ответ начинается только при превышении определенной концентрации вирусов в крови.

Из жизни вирусов



Изменение биологической трансформации глюкозы при вирусном поражении



Ветеринарное лекарственное средство (ЛС) «Эльвита-Удивит»

«Эльвита-Удивит» - зарегистрированное (рег.уд. №ПВР-2-10.8/002341) и промышленно выпускаемое ЛС средство для иммуномодуляции и усиления неспецифической резистивности у животных и птиц.

Препарат эффективен при лечении

- Вирусных лейкозов
- ОРВИ
- Опухолевых процессов вирусной природы
- Бронхопневмоний
- Маститов у коров
- Артритов и бурситов
- Герпесного поражения

Это целеуказатель для
иммунной системы
на клетки пораженных вирусом!

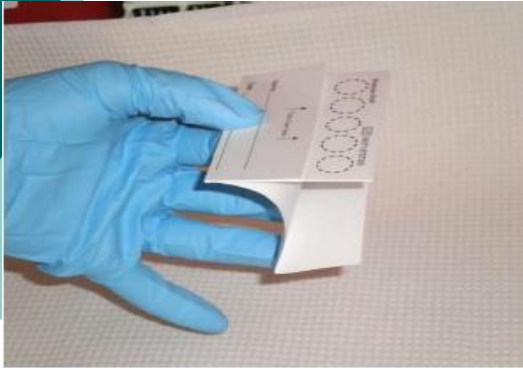


Области применения

- При бронхо-легочных заболеваниях животных
- Усиление иммунитета любых вирусных заболеваниях типа герпес, вирусный гепатит и т.д.
- Длительное применение препарата в течение месяца снижает титр специфических антител при вирусных лейкозах
- Экспериментально доказанное повышение длительности жизни кошек и собак удаления опухолей молочных желез при применении Эльвиты.
- Доказанная остановка!!! (не исчезновение) роста метастазов.
- Доказанное снижение токсических эффектов при химио и лучевой терапии в сочетании с применением Эльвиты
- Усиление эффективности применения антибиотиков при совместном применении с Эльвитой.

Исследование нового формата пробоотбора в виде DBS (биоматериала) для целей лабораторной диагностики.

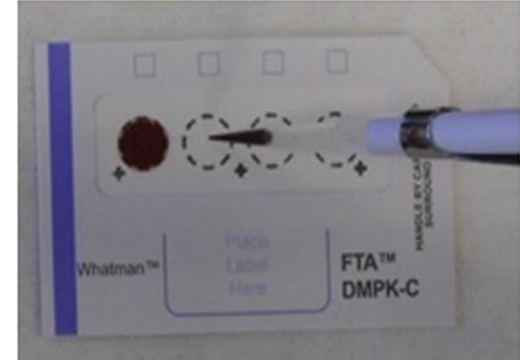
1. Подготовка мембраны



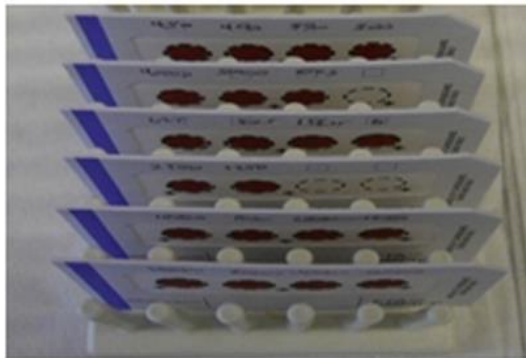
2. Отбор пробы



3. Нанесение образца



4. Высушивание



5. Отделение части мембраны с образцом



6. Проведение анализа



Обязательное проведение анализа крови у новорожденных для диагностики гипотериоза и фенилкетонурии (РФ и мир с 60х годов). Стандартная процедура использования технологии DBS (Dried Blood Spot) для неонатального скрининга.

Преимущества технологии DBS

- Минимальный объем анализируемого образца
- Снижение травмируемости пациента
- **Отсутствие холодной цепи при транспортировке биологических жидкостей**
- **Снижение стоимости хранения больших количеств образцов**
- Снижение стоимости и повышение доступности лабораторных и диагностических услуг для населения
- Возможность пересылки биообразцов в специализированных почтовых отправлениях.

МЕДИЦИНА (70%)

- Массовый скрининг населения (в том числе дистанционный) (Программы WHO в африке и азии - спид, эбола, гепатит, H5N1 и др)

ФАРМАЦЕВТИКА (20%)

- Доклинические исследования новых фармацевтических препаратов

ВЕТЕРИНАРИЯ (3%)

- Выявление и предупреждение распространения особо опасных заболеваний животных

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ ВЕДОМСТВА И СЛУЖБЫ (7%)

- Создание банков генетических данных

Современное состояние

МИРОВОЙ РЫНОК

Ведущие производители мембранных изделий (технология DBS – сухие пятна крови):

1. Компания WHATMAN, США
2. Компания PERKIN ELMER, США
3. Компания FITZCO, США
4. Компания ARRAYIT, США

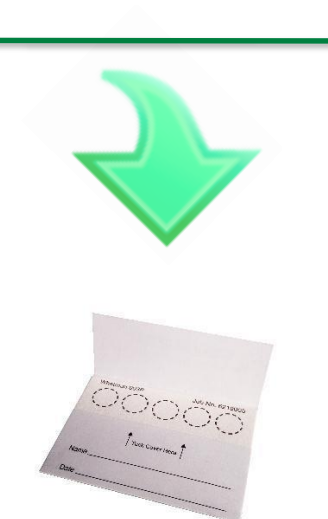


-
- Годовой объем продаж – более 470 млн. мембран
 - Области применения – медицина, фармацевтика

РОССИЯ

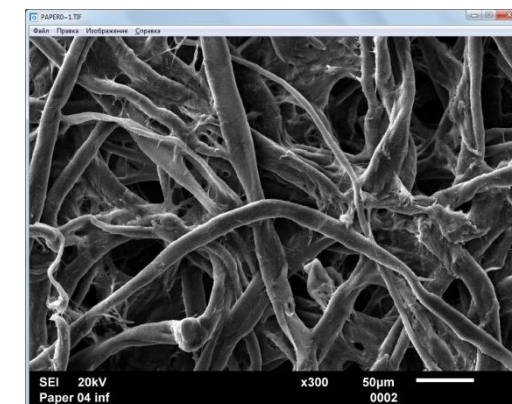
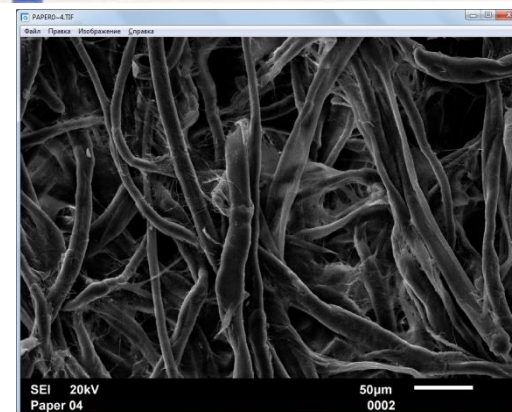
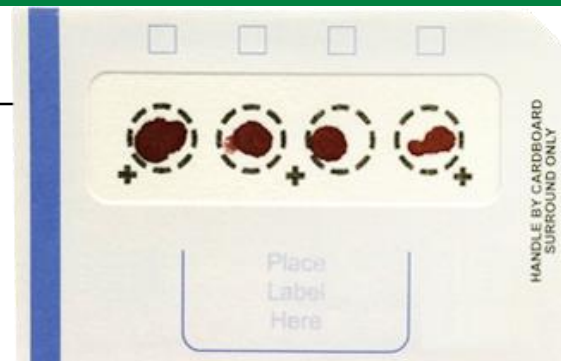
100% импорт зарубежных мембранных изделий

- Годовой объем закупок – более 2 млн. мембран
- Области применения – медицина (неонатальный скрининг), создание банка генетических данных (ФСИН России)



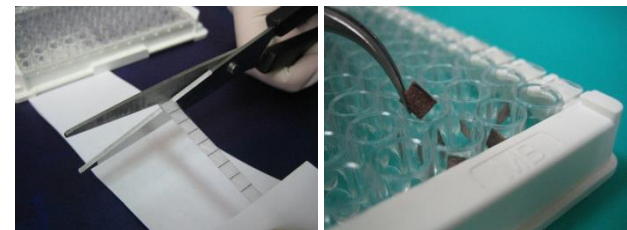
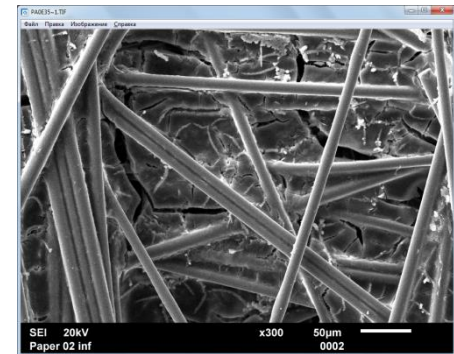
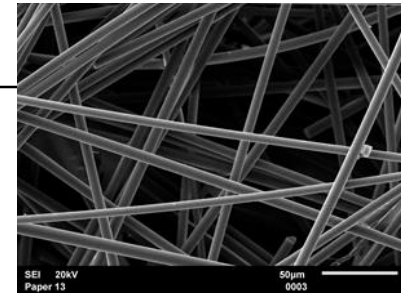
Недостатки используемых систем на основе целлюлозы

1. **Неравномерность впитывания крови (сильное влияние гематокрита), влияющее на возможность проведения количественного анализа**
2. **Плохие механические свойства (гибкость и разрыв мембран при намокании)**
3. **Специфическая структура волокон хлопка, способствующая адсорбции компонентов биологических жидкостей внутри волокон, и приводящая к неполной десорбции компонентов и трудностям при проведении количественного анализа**
4. **Необходимость точного позиционирования пятна биоматериала в конкретной области мембраны**

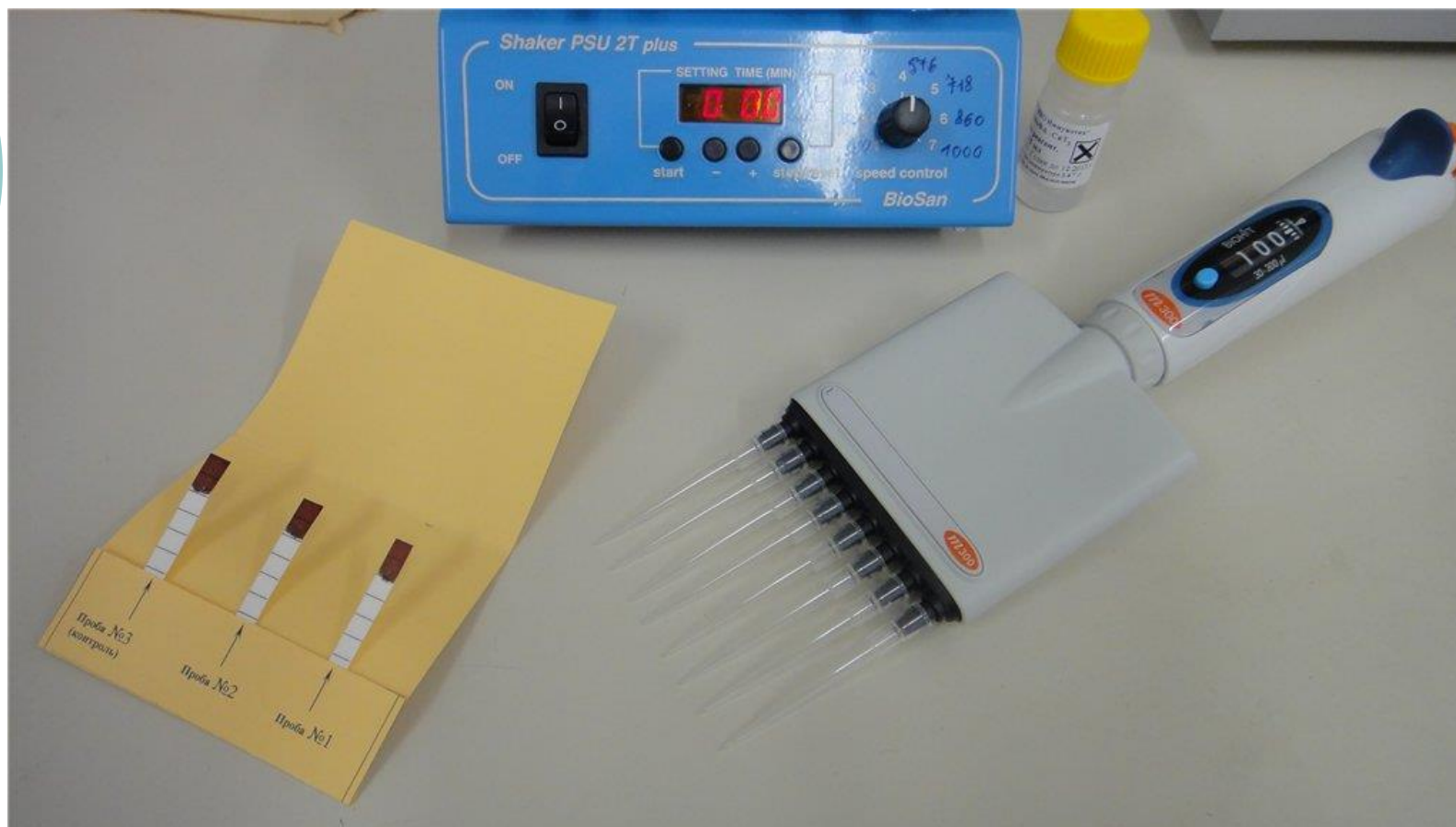


Преимущества стекловолоконного мембранного носителя в виде полосок

1. **Высокая и равномерная смачиваемость**
2. **Высокая пористость и стандартизованная удельная емкость (70 мг/см²)**
3. **Полоска из пористой мембраны легко впитывает жидкость за счет капиллярных сил, т.е. выступает в качестве микродозатора, удерживающего в порах строго определенный объем жидкости, не зависящий от гематокрита**
4. **Возможность проведения количественного анализа, так как кровь или сыворотка не проникает в структуру волокон носителя и после высушивания жидкости остается в виде сухих включений в порах носителя и полностью перерастворяется при добавлении воды**
5. **Легкость дозирования разных объемов образца при отрезании сегмента полоски разной площади**



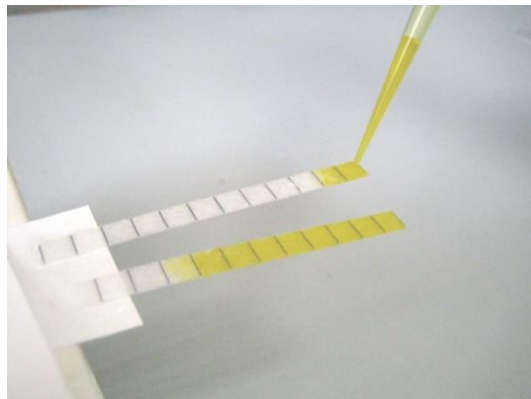
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ КАРТОЧКА для отбора, хранения и транспортирования сухих образцов биологических материалов



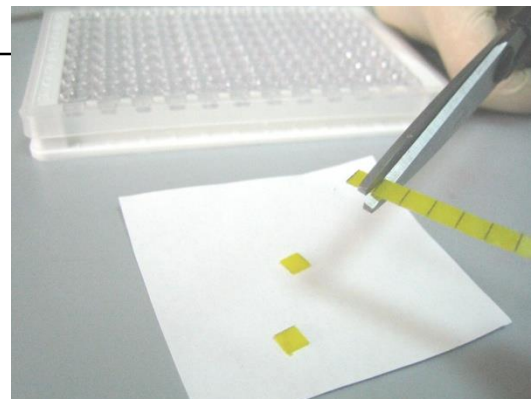
Устройство для получения, хранения и транспортировки сухих образцов жидкостных объектов, предназначенных для последующего проведения лабораторного анализа.

Патент РФ № 2519030

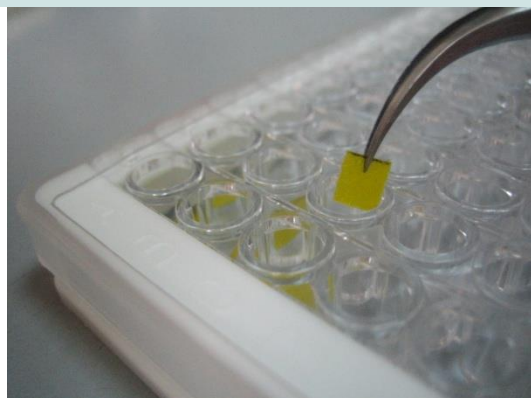
Схема проведения ИФА образцов сыворотки крови в виде сухих пятен



1. Нанесение образца (стандарта) на мембрану и высушивание



2. Отделение части мембраны с образцом (стандарта)



3. Перенос части мембраны с образцом (стандарта) в лунку планшета



4. Проведение ИФА

Определения вируса лейкоза коров в сухих пятнах крови методом ПЦР

Стадии проведения анализа

Выделение и очистка нуклеиновых кислот



Проведение реакции ПЦР ДНК вируса лейкоза крупного рогатого скота



Визуализация результатов ПЦР методом горизонтального электрофореза

Данные ветеринарной лаборатории

ПЦР, жидкие образцы

ПЦР, сухие образцы

Данные ветеринарной лаборатории	+	+	+	+	+	-	-	-	+
ПЦР, жидкие образцы	+	+	+	+	+	-	-	-	+
ПЦР, сухие образцы	+	+	+	+	+	-	-	-	+

Жидкие образцы

Сухие образцы

номер образца

1 2 3 4 5 6 7 8 K+ K-



номер образца

1 2 3 4 5 6 7 8 K+ K-



Мембранные системы пробоподготовки в ИФА пищевой аллергии (индивидуальный подбор питания и промышленных кормов для домашних животных)

Клиент <-> Клиника -> Доставка -> Лаборатория

←
Результат по E-майл

Выявление скрытой и явной пищевой аллергии у животных при помощи иммунологического анализа (IgG и IgE) с использованием антигенов пищевых монопродуктов и промышленных кормов.



Частота и интенсивность реакций на промышленные корма не совпадает с реакциями на входящие в состав корма моно продукты.

Вывод: универсальных гипоаллергенных кормов не бывает!

Клинический эффект зависит от коррекции питания или смены корма по результатам анализа: в 70% случаев наблюдается стойкое улучшение состояния **безмедикаментозно!**

Набор для получения, транспортировки и хранения биологических жидкостей в виде сухих пятен «Иммуновед-НСП»

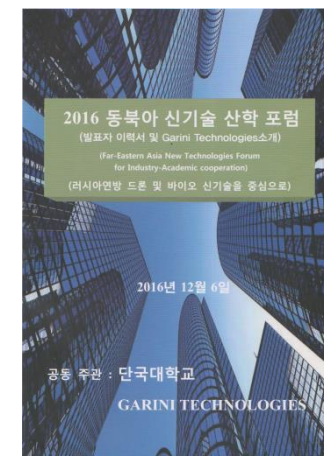


Независимая оценка результатов работ

Результаты работы, представленные на XVI и XVII Всероссийских Агропромышленных выставках «Золотая осень- 2015 и 2016» и Международном конгрессе организаций стран ЕАЭС (Тамбов, 2016) , отмечены золотыми медалями и почетными дипломами.



Результаты работы, доложенные на первом азиатском форуме по научно-промышленной кооперации вызвали большой интерес в странах АСЕАН. Сеул - 2018



Фармпринтер

PharmPrint



Продукт: аналог струйного принтера, который печатает на впитывающем листе фармсубстанцию в заданной концентрации.

Позволяет изготавливать готовые лекарственные формы препаратов индивидуально под каждого пациента, снижая вероятность неправильного выбора концентрации до минимума.

Патентная защита: патентный мировой приоритет

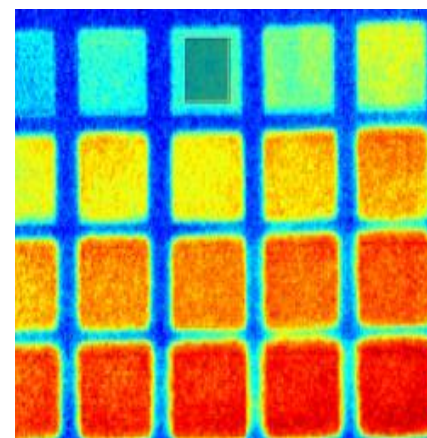
Проект PharmPrint основан на результатах работ в области DBS (Dry Blood Spots) и уникальных компетенциях коллектива в области анализа пористых материалов на предмет их способности абсорбировать, сохранять и высвободить биологические жидкости.

Разработка
выполняется на базе
химического
факультета МГУ
им.М.В.Ломоносова



Технические преимущества

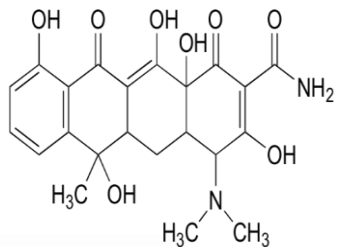
- Существенно снижается риск передозировки в результате неточного деления таблетки
- Возможность печати несколькими активными субстанциями с градиентной концентрацией, создавая персональный лечебный курс.
- Возможность печати дозы прямо на препарате как на принтере другим цветом или градиентом цвета
- Существенно сокращается риск принятия не той дозы лекарства не в тот день (для препаратов, принимаемых курсом по дням).
- Отсутствие вспомогательных веществ в готовой лекарственной форме



Экономически преимущества

- Позволяет изготавливать препараты индивидуальной дозировки под заказ без массового производства
- Не требует приобретения дорогостоящего оборудования для начала производства готовых пероральных лекарственных форм
- Фармацевтической компании необходимо производить только «чернила» - раствор действующего вещества необходимой концентрации. Все остальное сделает PharmPrint.





На данный момент исследовано нанесение витаминов:

С и группы В,

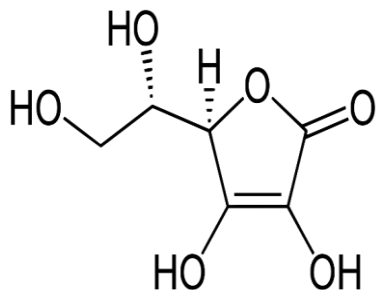
ряда субстанций антибиотиков:

- **Ампициллин**
 - **Тетрациклин**
- И нестероидных анальгетиков
- **Ибупрофен**



Получены положительные результаты в экспериментах с пищевыми красителями и ароматизаторами

Результаты показали что технология позволяет наносить жидкие субстанции на носитель с достаточной для практического применения точностью



Исследуемые сейчас области применения

- **Гормональные препараты**

Печать противозачаточных препаратов с цифровой индикацией даты приема. Пациенту нужно только отрезать нужный квадрат с нанесенным препаратом от общей пластины

- **Кардиопрепараты (α и β блокаторы)**

Стандартная доза – 10мг, но часто необходимы меньшие дозы по 1мг, которые практически невозможно получить делением таблетки

- **Педиатрия**

Точная дозировка антибиотиков в зависимости от веса ребенка

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28



Пластыри и повязки

С помощью технологии PharmPrint можно автоматизировать производство

индивидуальных пластырей, печатая как клеевой состав, так и слои лекарственных препаратов



Создание многослойных пластырей с несколькими веществами, разделенными прослойками инертного вещества, позволять наносить на рану целые лекарственные комплексы с контролируемым по времени поступлением препаратов

Косметология и космецевтика



PharmPrint позволяет создавать персональные профессиональные косметические маски в зависимости от конкретных результатов анализа кожи

С данной технологией на маску можно наносить разные субстанции в разных концентрациях – в зависимости от того, на какую область лица будет ложиться тот или иной участок маски.

Можно на одно полотно наносить разные по концентрации и веществам составы для области глаз, губ, щек и т.д.





Некоторые вещества производятся только для крупных животных и при необходимости дозирования для мелких питомцев возникают проблемы.



Во время печати препарата можно параллельно «впечатывать» в него нужные компоненты (аттрактанты, ароматизаторы и т.д.) – так чтобы не приходилось насильно заставлять животное принимать лекарство



Единственный **прямой аналог** – Aprecia Pharmaceuticals с технологией ZipDose Technology

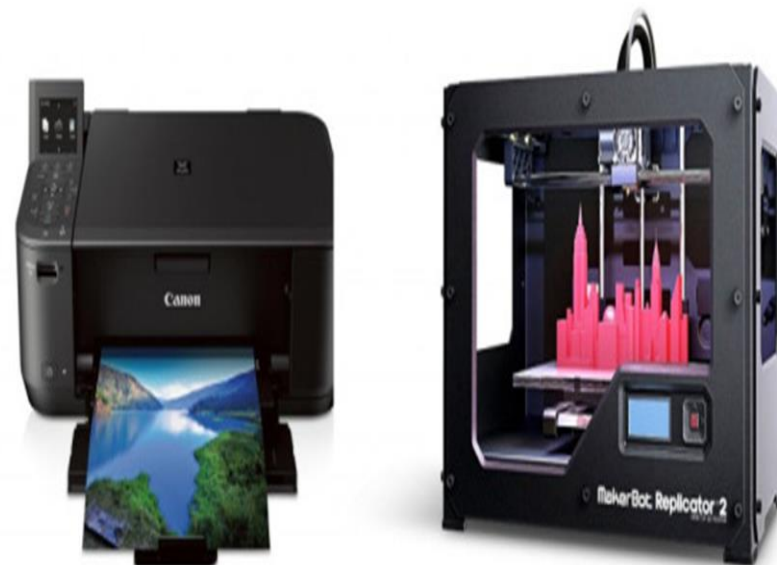
(одобрена FDA в начале 2016 года для 3D печати препарата от эпилепсии SPRITAM)

Данная технология проигрывает нашей разрабатываемой, так как:

- Не пригодна для индивидуального дозирования;
- Принтер слишком дорогой;
- Больше имиджевая и мало пригодна для прикладного использования.

Технология 2D печати имеет ряд преимуществ перед 3D:

- 2D – более зрела и лучше проработанная технология
- Устройства для 2D-печати стоят существенно дешевле, обладают высокой отказоустойчивостью и их легче обслуживать
- В настоящий момент 2D печать быстрее и точнее



Манящее далеко...

- Исследование в области индивидуальной непереносимости ЛС и их дозировки.
- Создания новых транспортных форм фармацевтических препаратов
- Внедрение разработанных препаратов в клиническую практику и ветеринарную фармацию
- Создание новой гибкой технологической платформы персонифицированной аптечной печати (доктор – блокчейн – аптека изготовитель)

Спасибо за внимание