

Лекция № 4

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ.
СОВРЕМЕННЫЕ СИСТЕМЫ
НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВ**

План

1. Общие подходы к направленной доставке лекарств.
2. Характеристика липосом.
3. Магнитные лекарственные носители.
4. Нанотехнологии в доставке лекарств.

В связи с тем, что заболевания поражают отдельные органы и ткани очень важно, чтобы лекарственные препараты действовали в очаге поражения. Актуальным это становится особенно в тех случаях, когда применяются токсичные препараты, эффективные в отношении самого заболевания, но не обладающие селективностью. Для того, чтобы препарат достиг органа-мишени, ткани или клетки мишени необходим носитель — система доставки.

Препарат, введенный в организм в составе традиционных лекарственных форм, распределяется в нем равномерно и в клетки-мишени поступает в значительно меньших количествах, чем это требуется. Это приводит к использованию доз, значительно превышающих необходимые. Целенаправленный транспорт лекарственных веществ позволяет снизить побочные эффекты, повысить терапевтическую эффективность, сократить дозу препарата и кратность его введения.

Для обеспечения направленного действия лекарств используются следующие технологические подходы:

- 1) заключение лекарственных и вспомогательных веществ в оболочку или гранулу для защиты от преждевременного всасывания;
- 2) заключение молекулы лекарственного вещества в липосомы;
- 3) связывание субстанции с моноклональными антителами, получаемыми методами генной инженерии;
- 4) использование интраназальной системы доставки, когда белки вводят в кровяное русло через слизистую оболочку носа (например, инсулин);
- 5) введение пролекарств;
- 6) использование биodeградируемых систем доставки, состоящих из комплекса лекарственных и полимерных вспомогательных веществ, способных к биodeградации с заданной скоростью;
- 7) применение трансдермальных систем доставки (включая пластыри), действие которых основано на всасывании лекарственных веществ через кожу;
- 8) включение лекарственных веществ в природные и синтетические эритроциты; в этом случае лекарственные препараты достаточно долго находятся в кровотоке и эффективно доставляются к мишени.

Терапевтические системы с направленной доставкой лекарственных веществ принято подразделять на три группы (табл.1.):

- 1) носители лекарственных веществ первого поколения (микрокапсулы, микросферы) предназначены для внутрисосудистого введения вблизи определенного органа или ткани;
- 2) носители лекарственных веществ второго поколения (нано-капсулы, липосомы) размером менее 1 мкм объединяются в одну группу под названием коллоидных

носителей. Они распределяются преимущественно в селезенке и печени — тканях, богатых клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Разработаны методы получения нано-капсул с фенobarбиталом, diazepaмом, преднизолоном, инсулином, простагландинами; наносфер с цитостатиками, кортикостероидами; изучаются липосомы для доставки ферментов, хелатирующих и химиотерапевтических, противовоспалительных, противовирусных и белковой природы (инсулина) веществ;

- 3) носители лекарственных веществ третьего поколения (антитела, гликопротеиды) открывают новые возможности обеспечения высокого уровня избирательного действия и направленной их доставки.

ТАБЛИЦА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ НОСИТЕЛЕЙ ЛВ

Поколение носителей	I	II	III	
Мишень	Органы	Ткани	Клетки	
Размер, мкм	>1	<1	<1	
Носители	Микрокапсулы Микросферы Микроагрегаты	Липосомы Наносферы Нанокapсулы	Липосомы Наносферы Нанокapсулы Магнитные носители	Гаптены Лиганды Гликопротеиды МОА
Механизм доставки	Пассивный	Активный		
	Эмболизация	Захват РЭС	Экстракорпоральное внедрение	Изучается

Кроме того, носители в зависимости от размеров будут подразделяться на микрокапсулы, микросферы, липосомы, нанокapсулы, наносферы и т.д. (Табл.2).

ТАБЛИЦА 2. ШКАЛА РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ-НОСИТЕЛЕЙ

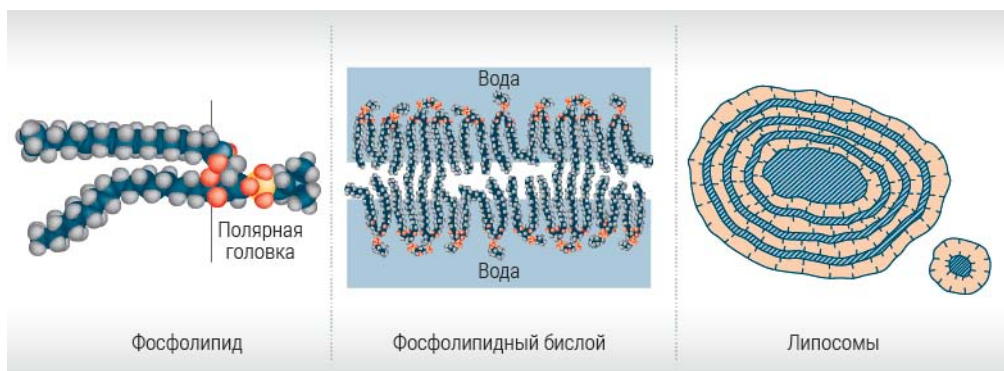
Частицы	Размер, нм
Микрокапсулы	500–100 000
Эмульсии	1000–100 000
Микроэмульсии	200–30 000
Микросферы	200–30 000
Многослойные липосомы	200–35 000
Однослойные липосомы	25–200

Частицы	Размер, нм
Нанокapsулы	50–200
Наночастицы, наносферы	10–200
Наноэмульсии	20–100
Липопротеины низкой плотности	20–25
Мицелий	5–50
Дендримеры	2–10
Циклодекстрины	Менее 1 нм

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОСОМ КАК НОСИТЕЛЕЙ

Липосомы (от греч. *lipos* — жир и *soma* — тело) — это микроскопические сферические частицы, заполненные жидкостью, оболочка которых состоит из молекул тех же природных фосфолипидов, что и клеточные мембраны.

Впервые на них обратил внимание английский исследователь Алек Бэнгхем (Bangham A.D.) с коллегами в 1965 году. Они заметили, что липосомы (это название утвердилось года три спустя) напоминают мембраны клеток. Фосфолипиды, являющиеся основными компонентами клеточных мембран, способны самопроизвольно образовывать в воде замкнутые оболочки, образуя своеобразный контейнер. С 1971 г. липосомы стали использоваться как средства доставки лекарственных препаратов.

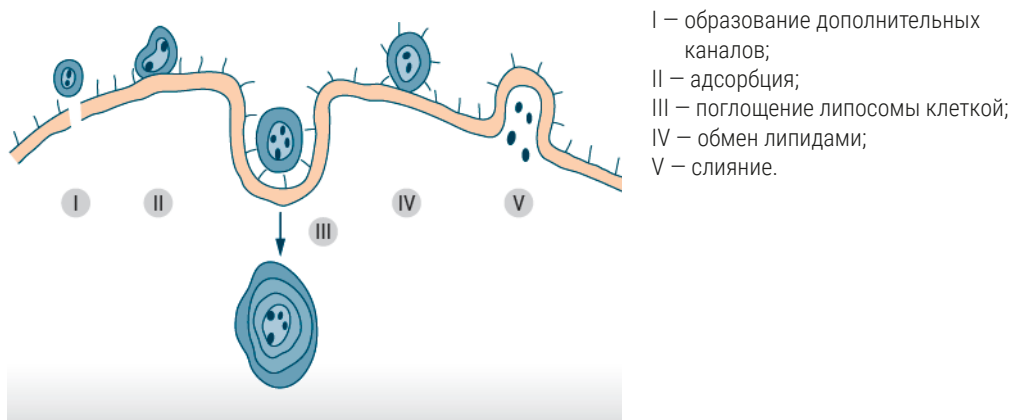


Липосома и ее составляющие

СВОЙСТВА ЛИПОСОМ

- ▶ Уникальная способность доставки лекарственных препаратов внутрь клеток (взаимодействия липосом с клетками).
- ▶ Биосовместимость: сродство с мембранами клеток (по химическому составу мембрана состоит из природных фосфолипидов, составляющих от 20 до 80% их массы).
- ▶ Отсутствие аллергических реакций: липосомы, лишённые свойств антигена, надёжно укрывают свой «груз» от контакта с иммунной системой.
- ▶ Защита лекарственного препарата от деградации в организме.
- ▶ Изменение фармакокинетики препаратов и повышение их терапевтической эффективности.
- ▶ Снижение общетоксического действия на организм: защита клеток от токсического действия лекарств, заключённых в липосомы.
- ▶ Универсальность: «адресная» доставка препарата к органу-мишени, что достигается путем прикрепления к поверхности липосом специфических молекул (например, Ig), обеспечивающих «узнавание» клетки.
- ▶ Биодоступность. Этот эффект липосом обеспечивается за счёт создания водорастворимых форм ряда лекарственных веществ.
- ▶ Способность к биodeградации. Липосомы сравнительно легко разрушаются в организме, высвобождая доставленные вещества.
- ▶ Эффект пассивного нацеливания: направленная доставка и накопление медикаментозных препаратов в очагах воспаления, ишемии, опухолях и других патологически изменённых областях.

МЕХАНИЗМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИПОСОМЫ С КЛЕТКОЙ



ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОСОМ

Как носители лекарств липосомы наиболее широкое применение получили в **экспериментальной онкологии**. Существующие препараты эффективно разрушают злокачественные клетки или тормозят их рост. Однако применить их в терапевтических целях не всегда возможно из-за их большой токсичности или плохой растворимости в воде. С помощью липосом эти трудности преодолеваются. Разработаны липосомальные формы широко применяемых в клинике химиотерапевтических средств: мелфалана (и его рацемата сарколизина), метотрексата и других препаратов.

Липосомы можно использовать и для борьбы с **инфекционными заболеваниями**. Весьма показательными в этом плане могут служить экспериментальные данные по лечению лейшманиоза — заболевания, широко распространенного в южных странах, где различными его формами страдает около 100 миллионов человек. Болезнь поражает печень, селезенку, костный мозг. Обычный лейшманиоз лечат препаратами сурьмы, которые весьма токсичны. Но когда их ввели экспериментальным животным с помощью липосом, то они стали подавлять размножение возбудителей болезни в клетках печени в сотни раз эффективнее, чем обычно.

Разработанный «Вектор-Фарм» ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» г. Новосибирска липосомальный генноинженерный альфа-2b интерферон (Липоферон) для энтерального применения (**для приема внутрь**) оказался эффективен при многих вирусных и ассоциированных с ними заболеваниях человека.

Гидразид никотиновой кислоты — основной противотуберкулезный препарат. Если упаковать его в липосомы, это позволит адресно доставлять лекарство к микобактериям туберкулеза.

Несмотря на неоднозначные результаты по пероральному применению липосомального инсулина при лечении **сахарного диабета**, исследования в этом направлении продолжаются, а некоторые фирмы предполагают наладить промышленный выпуск этого препарата.

Липосомы при лечении грибковых заболеваний. Амфотерицин В (АмВ) используется в клинической практике с 1959 года. Долгое время он являлся единственным препаратом для терапии тяжелых инвазивных микозов. Сейчас основной причиной применения АмВ в качестве препарата второго ряда или препарата резерва является его нефротоксичность и высокая частота инфузионных реакций. Липосомальные формы амфотерицина В, в частности липидный комплекс АмВ, липосомальный АмВ и коллоидная дисперсия АмВ, не имеют нежелательных реакций такого рода. Они должны полностью заменить обычный амфотерицин В в тех случаях, когда его использование опасно в силу высокого риска развития у пациента нефротоксичности или инфузионных реакций.

Многие препараты проходят завершающие стадии клинических испытаний — это и липосомальные вакцины против гриппа и меланомы, и противодиабетический

комплекс инсулин-липосомы, и противовирусные нуклеозиды для лечения СПИДа, и серия липосомальных бронхорасширяющих препаратов и т.д.

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, РАЗРЕШЕННЫЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Препарат	Производитель	Активное вещество	Структура	Показания
Амбисам/ AmBisome	Gilead (NeXstar)	Амфотерицин Б	Липосомы	Грибковые инфекции
Абелсет/ ABELSET	Gilead (NeXstar)	Амфотерицин Б	Липосомы	Грибковые инфекции
Dauno Xome	Gilead (NeXstar)	Даунорубин	Липосомы	Саркома Капоши
Доксил/ Doxil	Alza (Sequus)	Доксорубин	ПЭГ-липосомы	Саркома Капоши, рак яичников,
Келикс/ Caelyx	Schering-Plough	Доксорубин	ПЭГ-липосомы	рецидивирующий рак молочной железы
Мицет/ Myocet	Elan (TLC)	Доксорубин	Липосомы	рецидивирующий рак молочной железы
Алтраген/ Altragen		Ретиноевая кислота	Липосомы	Острый миелоцитарный лейкоз, неходжкинская лимфома, саркома Капоши, почечно-клеточная карцинома

ОГРАНИЧЕНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ ЛИПОСОМ

Несмотря на все преимущества липосом они имеют определенные ограничения. Липосомы не стабильны в крови. Время пребывания обычных липосом в кровотоке невелико (от нескольких минут до нескольких часов). После попадания в организм большая часть липосом поглощается клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), состоящей в основном из макрофагов, способных поглощать из крови посторонние частицы и уничтожать их. Повышению их устойчивости способствует введение в состав липосом холестерина. Кроме того, если эти везикулы соединены с антителами к белкам-адресатам, то большая часть липосом успевает прибыть к месту назначения раньше, чем произойдет их встреча с макрофагом. Для преодоления захвата липосом мононуклеарами РЭС были разработаны также липосомы-невидимки. Выяснилось, что клетки, вылавливающие липосомы из крови, можно обмануть, сделав поверхность липосом гидрофильной. С этой целью в липидный слой липосом встраивают полиэтиленгликоль (ПЭГ). Эти везикулы называются пегилированными липосомами, они невидимы для клеток РЭС и долгое время циркулируют в крови.

Существуют проблемы с тем, что при внутривенном введении липосом возможна закупорка (эмболия) сосудов. Меньше опасений вызывают внутримышечное и подкожное их введения, и особенно — через рот.

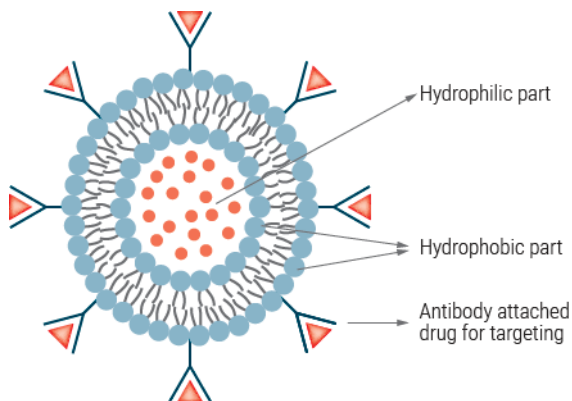
Серьезную проблему представляет также стерилизация липосом. До сих пор наиболее приемлемым способом следует считать стерилизацию липосом с помощью таких фильтров, поры которых пропускают только молекулы липидов и задерживают микроорганизмы.

Весьма существенны также сроки хранения липосом после их приготовления. Пока они невелики. Но, видимо, и эта проблема вскоре будет решена, так как недавно найден способ сушки предварительно замороженных липосом. Такие высушенные липосомы, содержащие лекарственные вещества, способны храниться достаточно долго: месяцы и годы.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ЛС

Ниосомы (200–800 нм) — везикулы, образованные бислоем амфифильного неионизированного сурфактанта, внутри которого водная камера для включения ЛВ.

Вводят ниосомы интраперитонеально, перорально, трансдермально. Получены ниосомы с противоопухолевыми, антимикробными лекарственными средствами, вакцинами.



Этосомы — везикулы, состоящие из фосфолипидов, этанола и воды. Фосфолипиды используются для создания формы, этанол обеспечивает эластичность и деформируемость частиц.

Трансферсомы — ультрадеформируемые везикулы, проявляющие сходство с бислойнными липосомами. Обладают более высокими эластическими свойствами и деформирующей способностью (проникновение в межклеточные поры)

Улиткообразные везикулы — многослойные микрочастицы везикулярного типа, образованные из слоя фосфатидилсерина и слоя кальция, имеющие улиткообразную форму. Внутренняя камера имеет большую протяженность, что позволяет

включать внутрь макромолекулярные ЛВ. Используются для доставки твердых, гидрофобных, полярных, имеющих заряд ЛВ, биоактивных НК, вакцин. Пригодны для перорального и парентерального применения.

МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Разновидность терапевтических систем, в основе которых лежит разработка специальных полимерных матриц и включение в них частиц различных металлов и неметаллов (Fe, Cr, C, Mn, Si и др.). Под действием внешнего магнитного поля осуществляется транспорт ЛВ к органу-мишени и активное их высвобождение.

Выделяют препараты **типа А**, в состав которых препаратов вводятся мелко-дисперсные магнитные материалы, главным образом металлическое железо и препараты В, представляющие собой ферриты.

Стремление получить препараты, обладающие сильными магнитными свойствами, привело к созданию и исследованию дисперсий ферромагнитных порошков металлического железа (препараты типа А). В этих препаратах в качестве дисперсионной среды использованы различные жидкие среды: вода, физиологический раствор, 25% раствор альбумина, дефибринизированная кровь животных и др. Дисперсная фаза представляла собой мелкодисперсные частицы медицинского или карбонильного железа.

Препараты типа А применяются для тромбирования, что основано на способности препаратов типа А затвердевать под действием магнитного поля с образованием пространственных структур типа цепей и кластеров. Это свойство магнитной жидкости используется для тромбирования кровеносных сосудов с целью последующего некроза опухоли, закрытия аневризм сосудов головного мозга.

В состав препаратов **типа В** входят мелкодисперсные частицы ферритов (материалы с меньшей намагниченностью отдельного домена по сравнению с металлическим железом). Препараты типа В используются для магнито-управляемого транспорта лекарственных средств. Создание «лекарственного депо» и увеличение избирательности лекарств требуют наличия препаратов, способных двигаться и удерживаться в определенных органах и тканях под действием внешних магнитных полей. В качестве переносчиков лекарств к органам-мишеням используют магнитные альбуминовые микросферы, включающие частицы ферритов, чаще всего Fe_3O_4 , и различные виды лекарственных веществ например: противоопухолевые препараты, миорелаксанты, антибиотики и др.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В ДОСТАВКЕ ЛЕКАРСТВ

Нанотехнология — это область прикладной науки и техники, которая занимается изучением объектов и разработкой устройств 10–9 или 10 нм. Современная

фармацевтическая наука уже может похвастаться целым рядом успешных примеров использования достижения нанотехнологии как при создании лекарственных средств с направленной доставкой.

В отличие от макро- и микрокапсул (размером 10–500 мкм), наноносители предназначены не только для перорального, но и для внутривенного (транспорт к органам-мишеням либо длительная циркуляция в кровяном русле), внутримышечного, инъекционного введения. Кроме того, возможно ингаляционное и интраокулярное введение наноносителей, а также интра- и трансдермальная подача лекарственных веществ с их помощью. Другими немаловажными достоинствами нанопрепаратов являются снижение токсического эффекта действующего вещества, уменьшение разовой дозы и развития резистентности. С использованием ряда наноносителей можно решить проблему биодоступности малорастворимых веществ.

Уровень	Объект	Размер
Макро	Дерево	10м
	Человек	1,7м
	Таракан	1 см (10^{-1} м)
Мезо	Муравей, песчинка	1 мм (10^{-2} м)
Микро	Яйцеклетка	100 мкм (10^{-4} м)
	Волос, биоклетка	10 мкм (10^{-5} м)
	Кишечная палочка, эритроцит	1 мкм (10^{-6} м)
Нано	Элементы больших интегральных систем	100 нм (10^{-7} м)
	Вирус, нанотрубка	10 нм (10^{-8} м)
	Молекула белка, диаметр спирали ДНК	1 нм (10^{-9} м)
	Диаметр атом углерода	1 А (10^{-10} м)

Нанотехнологии медицины и фармации имеют следующие направления:

- ▶ Наноаналитическая протеомика
- ▶ Биосенсорная диагностика.
- ▶ Наночастицы как средства доставки лекарств и новая форма лекарственных препаратов.
- ▶ Нанороботы.
- ▶ Наноинструменты и манипуляторы.

- ▶ Сканирующие зондовые микроскопы.
- ▶ Тканевая инженерия.

Наночастицы как средства доставки лекарств — это системы доставки лекарств, содержащие наноразмерные структуры (не менее 500 нм), которые обладают новыми свойствами. Особенно актуально создание наночастиц для слаборастворимых ЛВ с плохой всасываемостью, подвергающиеся метаболизму, образующих хелатные комплексы, разрушающихся в ЖКТ.

К наноносителям и наноконтейнерам относятся:

- ▶ Липосомы.
- ▶ Нанокристаллы.
- ▶ Полимерные наночастицы.
- ▶ Наноэмульсии.
- ▶ Мицеллы.
- ▶ Дендримеры.
- ▶ Наносферы.
- ▶ Нанотрубки.

Как в случае и с другими наноматериалами наночастицы будут обладать отличными от макрообъекта свойствами. Происходит изменение фармакокинетических и токсикологических свойств, связанных с размерами, растворимостью, зарядом поверхности, адсорбцией на поверхности белков, распознаванием наночастиц макрофагами и др. фагоцитами, изменением поверхностных свойств (покрытие ПЭГ, ПЭО), инкапсулирование.

Нанокристаллы. При переходе от обычных порошков к нанокристаллам происходит увеличение биодоступности (Нр, нанокристаллы рентгеноконтрастных веществ позволяет вести наблюдение несколько десятков минут).

Широкое распространение в качестве наночастиц получили и **липосомы**.

Инкапсуляция при помощи наноносителя позволит улучшить фармакокинетику и снизить побочные эффекты.

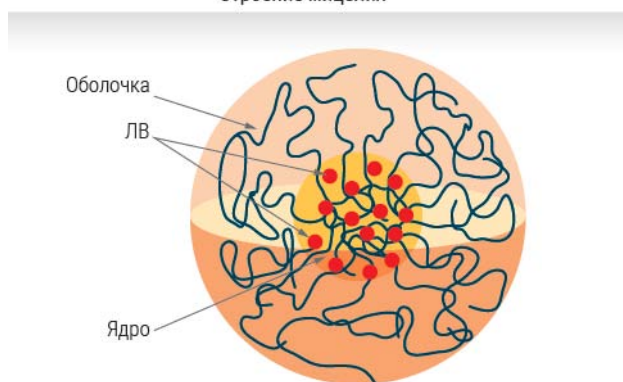
Полимерные мицеллы — системы доставки гидрофобных молекул для улучшения растворимости и адресной доставки. Мицеллы, полученные самоорганизацией амфифильных двойных и тройных полимерных блоков, имеют наноразмер и полую структуру, термодинамически стабильны, незначительно захватываются РЭС, т.к. стенки мицелл гидрофильные, поэтому ниже клиренс и элиминация из организма.

Мицелий — сферические наночастицы, спонтанно образованные из амфифильных сополимеров в водной среде в присутствии сурфактанта. Мицелий состоит из ядра, образованного гидрофобными фрагментами полимерных молекул (наноконтейнер для ЛС); короны (оболочки), образованной гидрофильными ветвями полимера, обращенными в водную среду.

СТРОЕНИЕ МИЦЕЛИЯ

Мицеллы, нагруженные моноклональными антителами, называют иммуно-мицелием. Получены пероральные, трансдермальные ЛФ на основе мицелл. Выпущены на основе мицелл как ситем доставки лекарств противоопухолевые препараты, амфотерицин, дигидротестостерон. Например, **доксорубицин** (мицеллы сополимера ПЭГ-полиаспарагиновой кислоты; мицеллы ПЭГ-ПМГК, обработанные фолиевой кислотой). При этом увеличивается период полувыведения и снижается клиренс.

Строение мицелия



ПРИМЕРЫ ПОЛИМЕРНЫХ МИЦЕЛ, КАК НОСИТЕЛЕЙ ЛВ

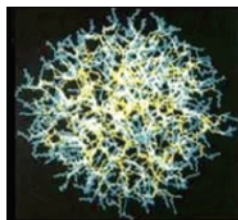
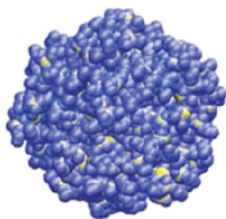
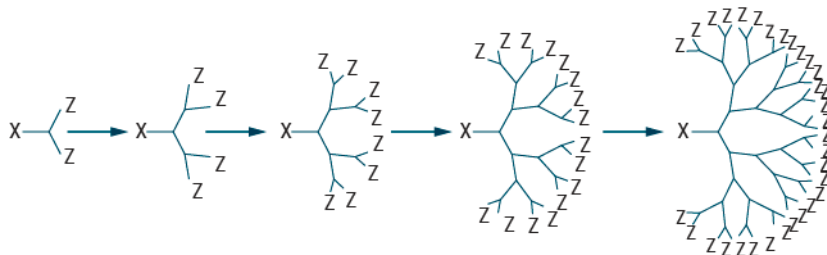
Лекарственное вещество	Сополимер	Способ введения	Размер, нм
Доксорубицин (противораковое)	PEG-PBLA	солюбизация	≈ 30
	PEG-P(Asp)	химическое связывание	17–42
Амфотерицин В (антибиотик, противогрибковое)	PEG-PBLA	солюбизация	≈ 26
Индометацин (противовоспалительное)	PEG-PCL	солюбизация	145–165
	PEG-PBLA	солюбизация	25–29
Галоперидол (психотропное)	PEG-PRO-PEG	солюбизация	15

Полимеры: поли-(бензил-L-аспартат) – PBLA; поли-(D,L-молочная кислота) – PDLLA; поли-капролактон – PCL; поливинилпирролидон – PVL; полиэтиленгликоль – PEG; полипропиленолсид – PPO.

Данные из патента RU 2308943 (перевод патента WO 02/00194) «Композиции полимерных мицелл», автор(ы): Леру Жан-Кристоф, Бенахмед Амина Соуад (CA).

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ ДЕНДРИМЕРОВ

Липосомы и мицеллы как самоорганизующиеся системы нестабильны при воздействии внешних сил и при сильном разбавлении системы. Альтернативой являются дендримеры, в которых ЛВ присоединены за счет ковалентных связей, имеют вид древовидной структуры, на концах которой расположены функциональные группы. Размер 2–10 нм.

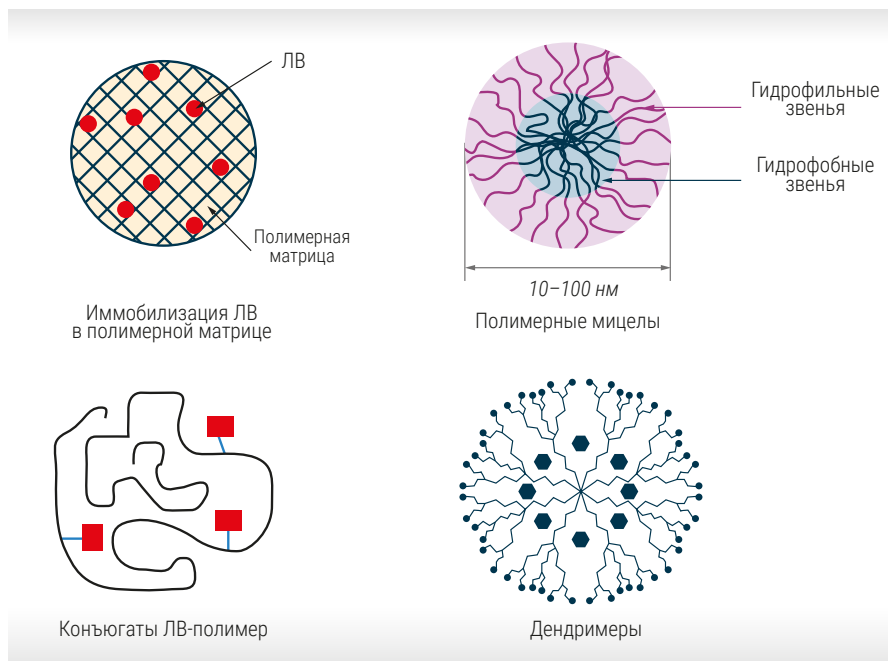


Строение дендримера: от дендрона к дендримеру



Дендример с включенным ЛВ

Полимерные наноструктуры

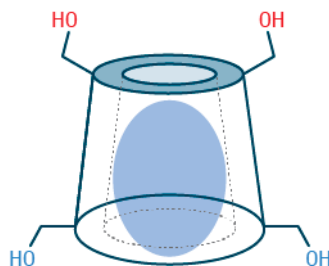
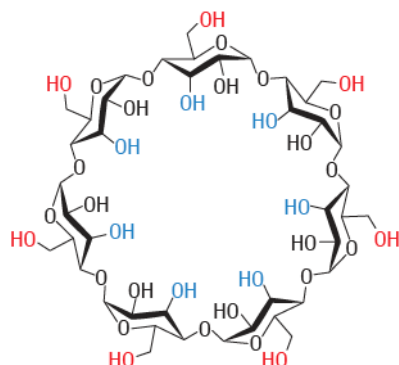


Наиболее изученными к настоящему времени и безопасными являются полимерные мицеллы и конъюгаты полимер-лекарственное вещество

Макромолекулы дендримеров предсказуемы, контролируемы, воспроизводимы. Они имеют каналы и поры с хорошо воспроизводимыми размерами, способны к избирательной инкапсуляции и иммобилизации низкомолекулярных веществ. Имеют упорядоченную трехмерную структуру, встраивание различных функциональных групп как внутри, так и на его поверхности позволяет делать молекулу гидрофильной и гидрофобной. Получены ЛП на основе дендримеров с цитостатиками, ДНК, гепарином.

ЦИКЛОДЕКСТРИНЫ

Это макромолекулярные носители (10 нм). По химическому составу — циклические олигосахариды. Имеют внутреннюю липофильную полость и гидрофильную наружную поверхность. Стабильны в щелочной среде, распадаются в кислой. Используются для повышения растворимости ЛВ, стабильности и биодоступности.



Циклодекстрин как система доставки лекарств

Использование циклодекстринов позволяет получить ЛП с немедленным, замедленным, модифицированным, целенаправленным высвобождением ЛВ. Получены ЛП на основе декстринов с глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными средствами, антибиотиками, противогрибковыми, противовирусными средствами, гормонами, пептидами, цитостатиками.

ТОРГОВЫЕ ЛФ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОДЕКСТРИНОВ

ТН	ЛВ	Цикло-декстрин	ЛФ
Prostavastatin	Алпростадил	α	в/в
Nicorette	Никотин	β	Сублингв
Mesulid	Нимесулид	β	Перор
Omebeta	Омепразол	β	Перор
Brexin	Пироксикам	β	Перор
Indocid	Индометацин	Дериват β	Глаз. капли

ФУЛЛЕРЕНЫ

Фуллерён — молекулярное соединение, принадлежащее классу аллотропных форм углерода и представляющее собой выпуклые замкнутые многогранники, составленные из чётного числа трёхкоординированных атомов углерода.



Схема строения фуллерена

Фуллерены C₆₀ (1 нм) с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами (60 атомов C), способными связываться с заранее выбранными биологическими мишенями. Большое внимание уделяется проблеме использования фуллеренов в медицине и фармакологии.

Нр, наносфера внутри содержит атом радиоактивного элемента, на поверхности группы, позволяющие прикрепиться к раковой клетке.

В НИИ экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) использовали аддукт фуллерена с поливинилпирролидон. Соединение растворимо в воде, полости близки по размерам к фуллеренам C₆₀, которым и заполняются. Образуется аддукт с высокой противовирусной активностью. В пересчете на доза составляет 5 мкг/мл, что ниже дозы ремантадина (25 мкг/мл). Обладает противовирусным действием в течение всего цикла размножения вируса.

Различные производные фуллеренов показали себя эффективными средствами в лечении вируса иммунодефицита человека: белок, ответственный за проникновение вируса в кровяные клетки — ВИЧ-1-протеаза, — имеет сферическую полость диаметром 10 Å, форма которой остается постоянной при всех мутациях. Такой размер почти совпадает с диаметром молекулы фуллерена.

Синтезировано производное фуллерена, которое растворимо в воде. Оно блокирует активный центр ВИЧ-протеазы, без которой невозможно образование новой вирусной частицы.

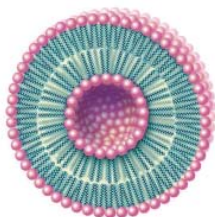
СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ НАНОТРУБОК

Нанотрубки — длинные, цилиндрические углеродные образования. Они характеризуются разнообразием форм: большие и маленькие, однослойные и многослойные, прямые и спиральные; уникальной прочностью, демонстрируют целый спектр самых неожиданных электрических, магнитных, оптических свойств. Нанотрубки можно использовать как микроскопические контейнеры для транспорта многих химически или биологически активных веществ: белков, ядовитых газов, компонентов топлива и даже расплавленных металлов.

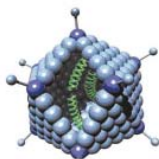
Например, Амфотерицин на углеводородной нанотрубке имеет основное преимущество — снижение токсичности в 4 раза (в дозе 10 мг/мл 40% клеток ткани гибнут, при использовании наносистемы повышение концентрации до 40 мг/мл).

Система доставки с метотрексатом на основе нанотрубок имеет низкая биодоступность и высокая токсичность. Углеводородные трубки, имеющие встроенный «молекулярный адрес» для раковых клеток, повышают биодоступность и снижают токсичность метотрексата

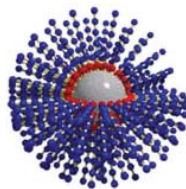
Наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул: 1 — липосома и аденовирус; 2 — полимерная наноструктура; 3 — дендример; 4 — углеродная нанотрубка



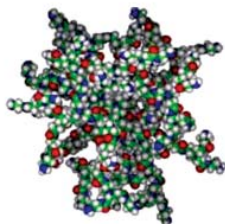
1



2



3



4

