

Лекция № 6

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

План

1. Общие подходы к направленной доставке лекарств.
2. Носители лекарственных веществ первого, второго, третьего поколения.
3. Характеристика липосом.
4. Магнитные лекарственные носители.
5. 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 (рис.1). 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 фенобарбиталом, диазепамом, 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 Нанокпсулы	Липосомы Наносферы Нанокпсулы 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, нанокпсулы, наносферы и т.д. (табл.2).

ТАБЛИЦА 2. ШКАЛА РАЗМЕРОВ ЧАСТИЦ-НОСИТЕЛЕЙ

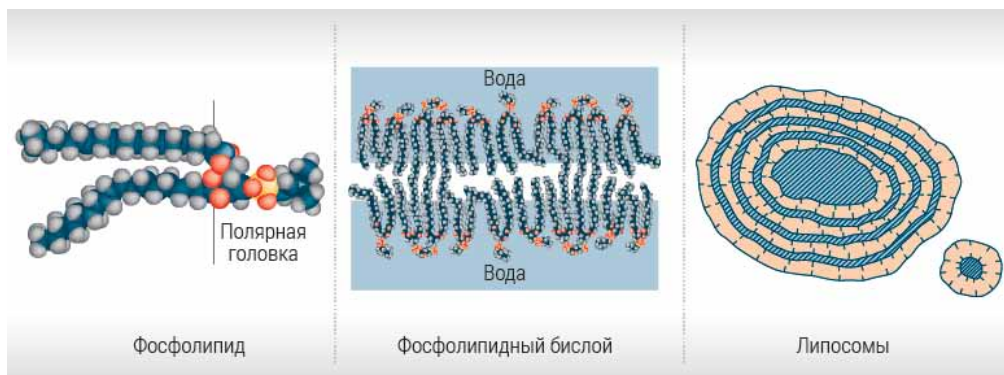
Частицы	Размер, нм
Микрокапсулы	500–100 000
Эмульсии	1000–100 000
Микроэмульсии	200–30 000
Микросферы	200–30 000
Многослойные липосомы	200–35 000
Однослойные липосомы	25–200

Частицы	Размер, нм
Нанокapsулы	50–200
Наночастицы, наносферы	10–200
Наноэмульсии	20–100
Липопротеины низкой плотности	20–25
Мицеллий	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) весьма напоминают мембраны клеток и липосомы сразу же стали важным инструментом для их изучения. Следующее исследование показало, что фосфолипиды, являющиеся основными компонентами клеточных мембран, способны самопроизвольно образовывать в воде замкнутые оболочки. Эти оболочки захватывают в себя часть окружающего водного раствора, а



Липосома и ее составляющие

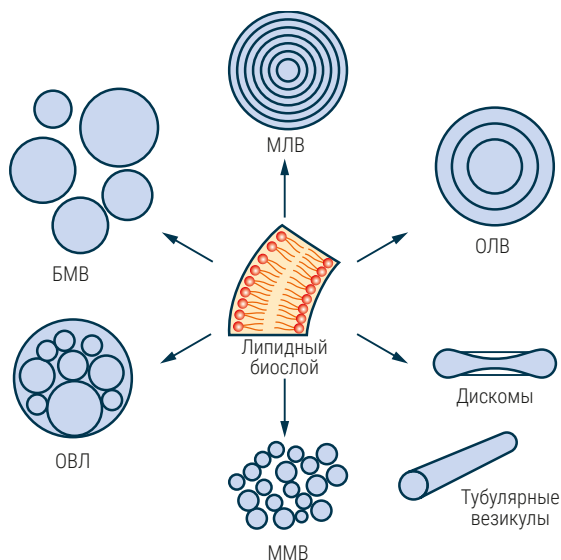
образующая их фосфолипидная мембрана обладает свойствами полупроницаемого барьера, легко пропускающего воду, но препятствующего проникновению растворенных в ней веществ.

С 1971 г. эти чудо-пузырьки стали использоваться в медицинских целях как средство доставки лекарственных препаратов. Липосомы помогают дольше сохранять высокий уровень концентрации лекарственных препаратов в крови и в клетках, а также способствуют лучшему проникновению препаратов в те области, куда без липосом они попасть не могут. Водорастворимые (гидрофильные) лекарственные вещества могут быть заключены во внутреннее водное пространство липосом, а жирорастворимые (гидрофобные) — в бислойную липидную мембрану.

Липосомы в зависимости от размера частиц и числа образующих их липидных слоев (рис. 3) разделяют на:

- 1) малые мономеллярные, образованные одиночным липидным бислоем (диаметр 20–50 нм);
- 2) крупные мономеллярные, образованные также одиночным бислоем (диаметр 50–200 нм и выше);
- 3) многослойные (мультиламеллярные), насчитывающие до нескольких десятков и даже сотен липидных бислоев (диаметр до 5000–10 000 нм).

В ходе изучения липосом выявлено, что пустующее пространство внутри липосомы может быть заполнено любыми веществами. Липосомы могут быть заполнены антибиотиками, гормонами, ферментами, иммуномодуляторами, ци-

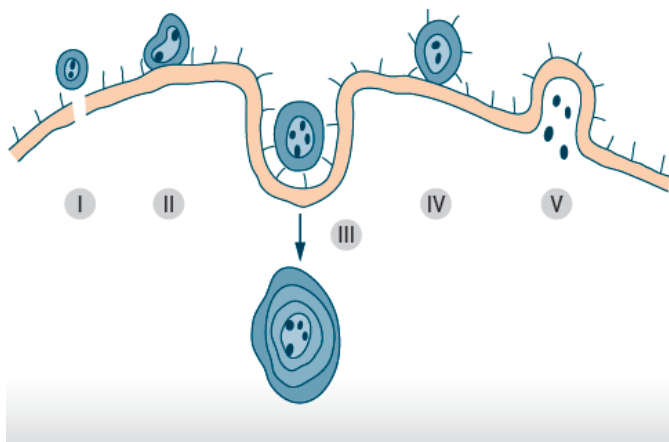


Виды липосом (МЛВ — мультиламеллярные везикулы, БМВ — большие мономеллярные везикулы, ОЛВ — Олиголамеллярные везикулы, ММВ — малые мономеллярные везикулы).

тостатиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами, витаминами, вакцинами, веществами метаболического действия и даже генетическим материалом.

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.



Механизм взаимодействия липосомы с клеткой

- I – образование дополнительных каналов;
- II – адсорбция;
- III – поглощение липосомы клеткой;
- IV обмен липидами;
- V – слияние.

- Эффект пассивного нацеливания: направленная доставка и накопление медикаментозных препаратов в очагах воспаления, ишемии, опухолях и других патологически измененных областях.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИПОСОМ

По оценке американских специалистов, в ближайшее время продажа липосом на мировом рынке составит 20–25% средств доставки лекарственных препаратов. Ведущее положение в исследованиях и разработках липосомальных форм введения лекарственных средств занимают три американские компании — «The Liposome Company» (TLC), «Liposome Technology Inc.» (LTI), «Vestar». Благодаря их исследованиям на рынок уже введены липосомальный амфотерицин В для лечения системных микозов, противоопухолевые липосомальные препараты — даунорубицин («Vestar»), доксорубицин (TLC — Dox 99), цисплатин (TLC). 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.

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.

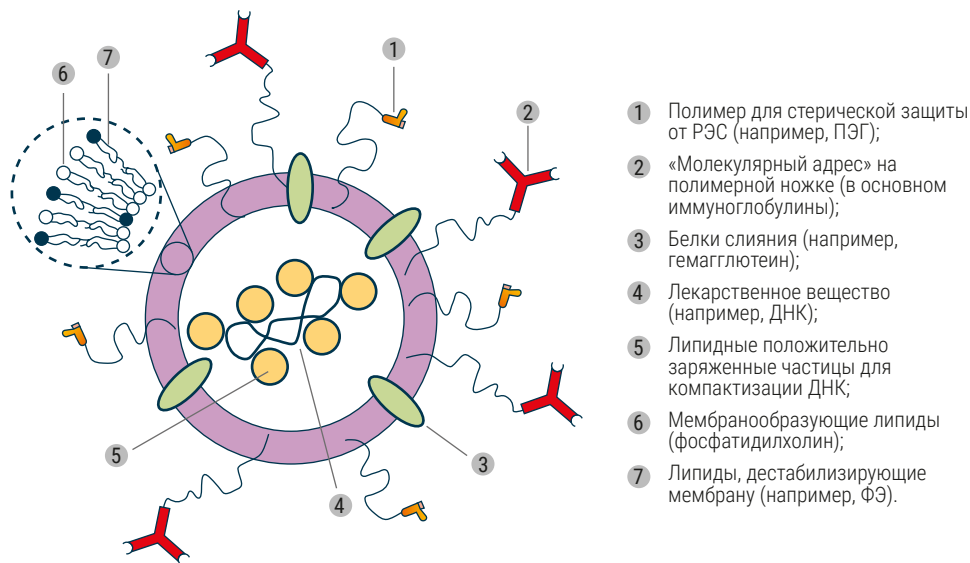
ОГРАНИЧЕНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ ЛИПОСОМ

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. Кратковременность пребывания липосом в кровотоке связана с взаимодействием липосом с белками плазмы — опсонинами, которые их метят и делают мишенями для клеток РЭС. Поэтому липосомы, попадая в кровоток, как правило, становятся добычей макрофагов и не доходят до цели.

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. Такие липосомы постепенно накапливаются в тех местах, где кровеносные сосуды имеют дефекты, т.е. повреждены, обладают повышенной проницаемостью или плохо развиты, что характерно для опухолей и окружающих их тканей, а также инфекционных и воспалительных процессов. Необычные свойства полиэтиленгликольсодержащих липосом получили образное название

липосомы-невидимки (stealth liposomes) аналогично известному самолету-невидимке «стелс».

Таким образом, постепенно складывается модель «идеальной» липосомы (рис. 5.), как средства направленной доставки лекарственного вещества в клетку. Такая липосома содержит во внутреннем объеме лекарственное вещество, например, ДНК в случае генной терапии, на ее поверхности иммобилизованы гибкие цепи полимера для уменьшения поглощения клетками РЭС, молекулярный адрес, в мембрану инкорпорированы белки слияния. Кроме того, мембрана состоит не только из обычных фосфолипидов, образующих бислой (чаще фосфатидилхолина), но и липидов, способствующих слиянию с мембраной клетки (например, диолеилфосфатидилэтаноламина).



Кроме того, возникают вопросы, связанные со способом введения липосом. Внутривенное введение липосом может вызвать опасность закупорки сосудов (эмболии). Меньше опасений вызывают внутримышечное и подкожное их введения, и особенно — через рот, так как из сказанного выше понятно, что в ряде случаев липосомы с заключенными в них веществами способны проходить через стенки желудочно-кишечного тракта.

Серьезную проблему представляет стерилизация липосом. Пока что наиболее приемлемым способом следует считать стерилизацию липосом с помощью таких

фильтров, поры которых пропускают только молекулы липидов и задерживают микроорганизмы.

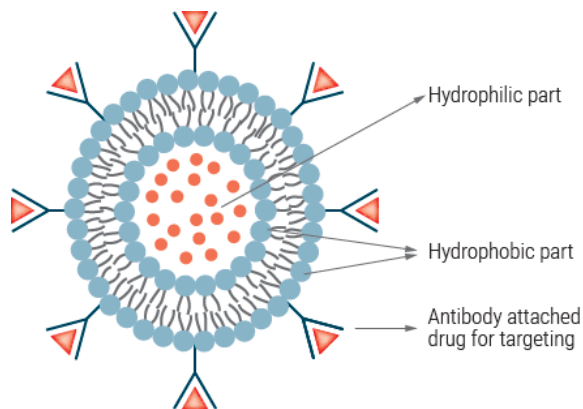
Весьма существенны также сроки хранения липосом после их приготовления. Пока они невелики. Но, видимо, и эта проблема вскоре будет решена, так как недавно найден способ сушки предварительно замороженных липосом. Такие высушенные липосомы, содержащие лекарственные вещества, способны храниться достаточно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

ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, НАХОДЯЩИЕСЯ В СТАДИИ РАЗРАБОТКИ

Препарат	Страна-разработчик	Назначение
5-фторурацил	Турция/Нидерланды	Противоопухолевый
6-фтор-2-дезоксифуридин	Швейцария/Германия	Цитостатик
IN-гамма Lp	Япония	Рекомбинантный у-интерферон противоопухолевый
Вакцина против гриппа	США/Канада	Вакцина противовирусная
Вакцина против меланомы	США	Вакцина противоопухолевая
Вакцина против чесотки	США	Вакцина антипаразитарная
Гемоглобинсодержащие препараты	Германия	Кровезаменитель
Гентамицин	США	Противоинфекционный
Индометацин	Турция	НПВС
Инсулин	Франция/США	Противодиабетический
Метапротеренол	США	Противоастматический
Миноксидил	США	Для лечения облысения
Нистатин	США	Противогрибковый
Кромоллин	США	Для лечения сухости глаз
Ацикловир	США	Противовирусный
Пилокарпин	США	Офтальмологический

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. Количество этанола (менее 40%) — способствует уменьшению размеров и увеличению пенетрации, влияет на поверхностный заряд. Возможно включение гидрофильных и гидрофобных веществ. Используются для местного и системного действия

Трансферсомы — ультрадеформируемые везикулы, проявляющие сходство с бислойными 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. Получают из липосом добавлением кальция. 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.

Исходя из степени дисперсности частиц железа, среди описанных в литературе препаратов типа А, можно выделить золи — коллоидные растворы магнитного материала, стабилизированные добавками поверхностно-активного вещества (ПАВ). Их называют магнитными жидкостями (МЖ) или феррожидкостями.

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 намагнитченностью отдельного домена по сравнению с металлическим железом) различных структур — феррошпинели, феррогранаты, гексаферриты, ортоферриты. От вида магнитного материала, входящего в состав препарата, зависят магнитные характеристики последнего. 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.

Препараты типа А и В применяются для магнитоуправляемого рентгеноконтрастирования.

По типу дисперсной системы магнитных форм выделяют:

- ▶ Магнитные жидкости.
- ▶ Магнитореологические суспензии.
- ▶ Магнитные мази.
- ▶ Магнитные микрокапсулы.
- ▶ Магнитные суппозитории или магнитные пластыри.

НАНОТЕХНОЛОГИИ В ДОСТАВКЕ ЛЕКАРСТВ

Идеи применения нанотехнологий в медицине были упомянуты еще Ричардом Фейнманом в его знаменитой лекции «Там внизу есть много места» в 1959 году. Тогда он говорил о возможности химических манипуляций на атомарном уровне и предположил, что когда-нибудь пациент будет просто «глотать хирургическую машину». Современная фармацевтическая наука уже может похвастаться целым рядом успешных примеров использования достижения нанотехнологии как при создании лекарственных средств с направленной доставкой, так и при их анализе.

На мировом фармацевтическом рынке намечается постоянный тренд роста инновационной научно-исследовательской активности. В отличие от макро- и микрокапсул (размером 10–500 мкм), например желатиновых, 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.

Нанотехнология — это область прикладной науки и техники, которая занимается изучением объектов и разработкой устройств 10^{-9} или 10 нм.

Уровень	Объект	Размер
Макро	Дерево	10 м
	Человек	1,7 м
	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 медицине 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.
- ▶ Наноземulsion.
- ▶ 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, изменение поверхностных свойств (покрытие ПЭГ, ПЭО), инкапсулирование.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ (WIESBADEN, 2004)

- ▶ Нанопористые твердые тела.
- ▶ Наночастицы.
- ▶ Нанотрубки и нановолокна.
- ▶ Нанодисперсии.
- ▶ Наноструктурные поверхности и пленки.
- ▶ Нанокристаллические материалы.

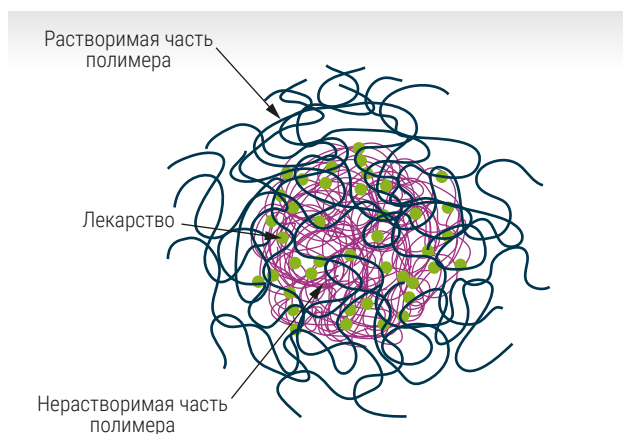
Нанокристаллы. При переходе от обычных порошков к нанокристаллам происходит увеличение биодоступности (Нр, нанокристаллы рентгеноконтрастных веществ позволяет вести наблюдение несколько десятков минут).

Широкое распространение в качестве наночастиц получили **липосомы**. Фосфолипидные наночастицы являются коллоидальными переносчиками лекарств. При этом используются природные переносчики. Они нетоксичны, биodeградируемы, не вызывают аллергических реакций, имеют высокое сродство клеток, высвобождают ЛВ внутрь клеток.

Инкапсуляция при помощи наноносителя позволяет улучшить фармакокинетику и снизить побочные эффекты. Системы доставки на основе полимерных наночастиц имеют очевидные преимущества:

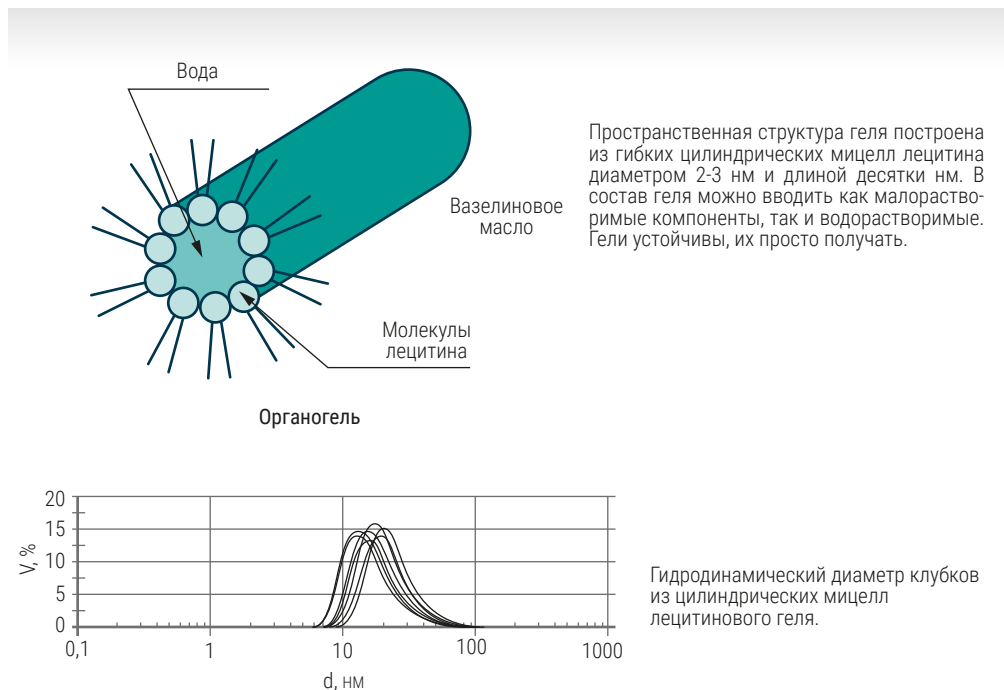
- ▶ Обладают стабильностью.
- ▶ При создании систем доставки ЛС на основе полимерных наночастиц необходимо стабилизировать их поверхность путем нанесения слоя неионных ПАВ или полимерных макромолекул.
- ▶ Присутствие поверхностно-активных веществ (Pluronic, Tetronic) снижает опсонизацию, межчастичную агрегацию.
- ▶ Влияние на десорбцию ЛВ и его распределение в организме, продолжительность пребывания в плазме.

Строение мицеллия



Полимерные мицеллы — системы доставки гидрофобных молекул для улучшения растворимости и адресной доставки. Мицеллы, полученные самоорганизацией амфифильных двойных и тройных полимерных блоков, имеют наноразмер

Наноструктурированные лецитиновые гели



и полую структуру, термодинамически стабильны, незначительно захватываются РЭС, т.к. стенки мицелл гидрофильные, поэтому ниже клиренс и элиминация из организма.

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

Мицеллы, нагруженные моноклональными антителами, называют иммуномицеллием. 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.

ПРИМЕРЫ ПОЛИМЕРНЫХ МИЦЕЛ, КАК НОСИТЕЛЕЙ ЛВ

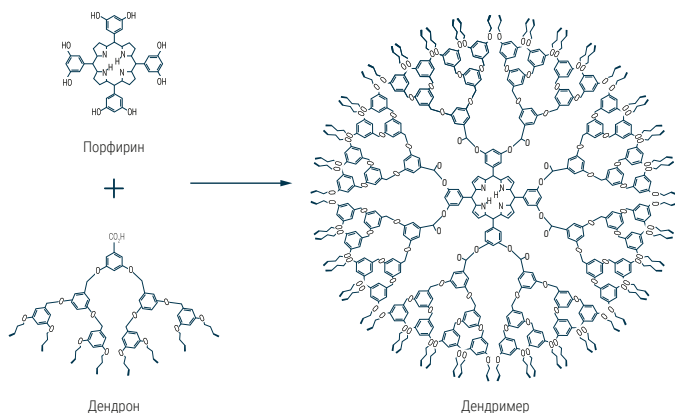
Лекарственное вещество	Сополимер	Способ введения	Размер, нм
Доксорубин (противораковое)	PEG-PBLA	солюбизация	≈30
	PEG-P(Asp)	химическое связывание	17–42
Амфотерицин В (антибиотик, противогрибковое)	PEG-PBLA	солюбизация	≈26
Индометацин (противовоспалительное)	PEG-PCL	солюбизация	145–165
	PEG-PBLA	солюбизация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

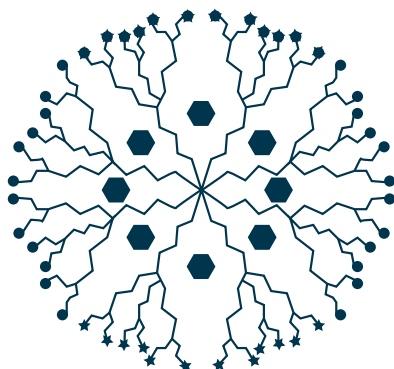
Полимеры: поли-(бензил-L-аспартат) — PBLA; поли-(D,L-молочная кислота) — PDLLA; поли-ε-капролактон — PCL; поливинилпирролидон — PVL; полиэтиленгликоль — PEG; полипропиленоксид — PPO.

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

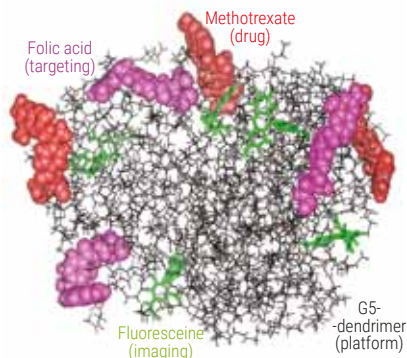
СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ ДЕНДРИМЕРОВ

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.

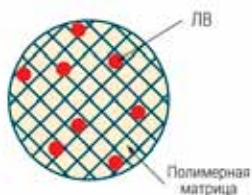




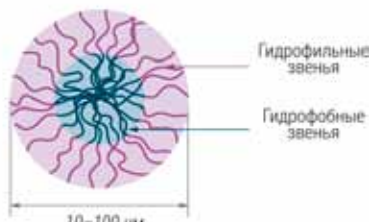
Дендример с включенным ЛВ



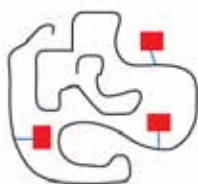
Полимерные наноструктуры



Иммобилизация ЛВ в полимерной матрице



Полимерные мицеллы



Конъюгаты ЛВ-полимер



Дендримеры

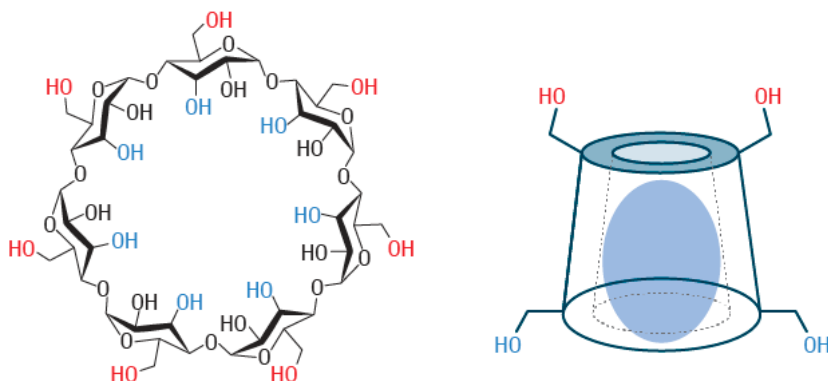
Наиболее изученными к настоящему времени и безопасными являются полимерные мицеллы и конъюгаты полимер-лекарственное вещество

Макромолекулы дендримеров предсказуемы, контролируемы, воспроизводимы. Они имеют каналы и поры с хорошо воспроизводимыми размерами, способны к избирательной инкапсуляции и иммобилизации низкомолекулярных веществ с образованием супрамолекулярных конструкций «гость-хозяин». Классифицируют дендримеры в соответствии с числом генерации (чем выше, тем больше размер

дендримера). Имеют упорядоченную трехмерную структуру, встраивание различных функциональных групп как внутри, так и на его поверхности позволяет делать молекулу гидрофильной гидрофобной. Получены ЛП на основе дендримеров с цитостатиками, ДНК, гепарином.

ЦИКЛОДЕКСТРИНЫ

Это макромолекулярные носители (10 нм). По химическому составу — циклические олигосахариды. Существуют природные ($\alpha\beta\gamma$) и синтетические. 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

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

ФУЛЛЕРЕНЫ

Фуллерён (бакибёл или букибёл) — молекулярное соединение, принадлежащее классу аллотропных форм углерода и представляющее собой выпуклые замкнутые многогранники, составленные из чётного числа трёхкоординированных атомов



Схема строения фуллерена

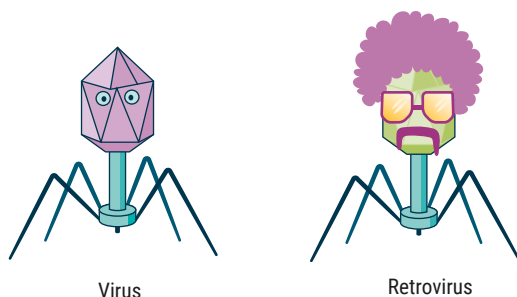
углерода. Фуллерены C_{60} (1нм) с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами (60 атомов C), способными связываться с заранее выбранными биологическими мишенями. Большое внимание уделяется проблеме использования фуллеренов в медицине и фармакологии.

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 дозу составляет 5 мкг/мл, что ниже дозы ремантадина (25 мкг/мл). Обладает противовирусным действием в течение всего цикла размножения вируса.

Обсуждается идея создания противораковых медицинских препаратов на основе водорастворимых эндоэдральных соединений фуллеренов с радиоактивными изотопами. (**Эндоэдральные соединения – это молекулы фуллеренов, внутри которых помещен один или более атомов какого-либо элемента**).

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



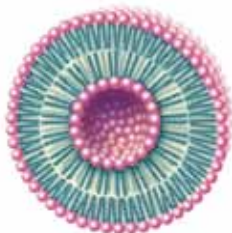
диаметром 10 Å, форма которой остается постоянной при всех мутациях. Такой размер почти совпадает с диаметром молекулы фуллерена. Синтезировано производное фуллерена, которое растворимо в воде. Оно блокирует активный центр ВИЧ-протеазы, без которой невозможно образование новой вирусной частицы.

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ НАНОТРУБОК

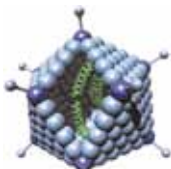
Нанотрубки – длинные, цилиндрические углеродные образования. Они характеризуются разнообразием форм: большие и маленькие, однослойные и многослойные. Углеродные трубки, имеющие встроенный «молекулярный адрес» для раковых клеток, повышают биодоступность и снижают токсичность метотрексата:

- ▶ Управление наночастицами осуществляется с помощью инфракрасного лазера, излучение которого вызывает плавление золота и высвобождение прикрепленного к поверхности лекарственного препарата.

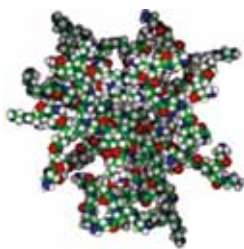
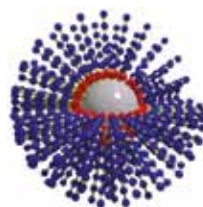
- Система используется, когда необходимо точно в заданные промежутки времени обеспечить ввод необходимого количества различных лекарственных препаратов строго в определенном месте тела пациента (онкозаболевания, СПИД).



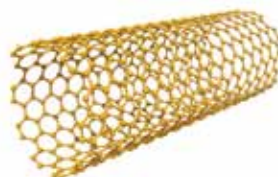
1



2



3



4

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