

СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время в мире повышаются требования к разработке новых систем доставки лекарственных средств в организм человека. Современные способы введения препаратов разрабатываются, прежде всего, для усиления терапевтической активности лекарственного средства и максимального снижения его побочных эффектов. Большое значение в этом вопросе в последние годы придается разработке нанотехнологий, как современных, инновационных методов, способствующих решению многих проблем в лечении пациентов. Статья посвящена рассмотрению различных нанотехнологических систем доставки лекарственных средств.

Ключевые слова: Системы доставки лекарственных средств, нанотехнологии.

Нанотехнологии считаются технологиями, расширяющими возможности лекарственной терапии на уровне молекул и атомов. Наноматериалы - материалы, содержащие структурные элементы, размеры которых в одном из измерений не превышают 100 нм. Нанотехнологии – это передовые, современные технологии. Ричард Фейнман впервые ввел понятие нанотехнологии, как будущего направления научных исследований (1).

В начале 70-х годов появляются предпосылки для возникновения новых управляемых способов доставки лекарственных препаратов в заранее определенные группы клеток организма, с заранее предопределенным временем доставки (2,3). Целевая доставка лекарства в пораженные ткани, например опухолевые, резко снижала бы их нежелательные побочные эффекты. Были созданы различные препараты (в том числе белковой структуры), которые воздействовали на больные ткани на патофизиологическом уровне, быстро выявляли патологию и воздействовали на клетки непосредственно на месте, оказывая шадящий эффект на физиологически здоровые клетки и ткани. Исследовательские группы использовали в разработках наноструктур синтетические и смешанные биоматериалы в масштабе микро- и наночастиц (4). Одними из новых наноструктур стали неорганические наночастицы, значительно отличавшиеся по химическим, биологическим и физическим свойствам от ранее известных препаратов. Они содержали в структуре оксид металла или композиции металлов и имели масштаб в нанометровом диапазоне.

Существует много методов подготовки синтеза наночастиц в производственном масштабе, значительно различающихся в зависимости от создавших их научно-исследовательских институтов. Наиболее традиционным методом является золь-гель способ, который включает приготовление раствора неорганического предшественника наноструктур и последующее контролирование роста частиц при определенных температурных условиях и значениях pH среды (5). Наиболее часто используемыми неорганическими предшественниками являются не только соли металлов, но и галогениды металлов, алкоксиды, а также оксиды металлов, синтезируемые путем реакции гидролиза и реакции конденсации в зависимости от видов металлов. Использование минерализаторов позволяет контролировать скорость реакции гидролиза и конденсации и последующего роста наноструктур.

Существует также способ получения наночастиц путем процесса создания микроэмульсии. Микроэмульсии создавались для синтеза наночастиц металлов, а также магнитных и сверхпроводящих наночастиц (6). Техника получения микроэмульсии проста и при ее проведении используется недорогое оборудование. Это приводит к большому выходу наночастиц с однородными размерами. Среди неорганических наночастиц интересными свойствами обладают также мезопористые наночастицы диоксида кремния. Однако многие исследователи считают, что долговременные эффекты применения неорганических наночастиц необходимо подробно изучать. Исследователям предстоит определить, не возникают ли при долговременном использовании неорганических наночастиц процессы воспаления, канцерогенеза, иммунных повреждений (7).

Большое внимание исследователей привлекают металлические наночастицы. В основном использовались нанобиоконъюгаты, которые приобрели широкую популярность после открытия Фальком и Тейлором в 1989 году макировки наночастиц золотом. Металлические наночастицы использовались для решения различных биомедицинских задач, например при электронной микроскопии для визуализации компонентов

клетки, изучении способов доставки лекарственных препаратов (белков, пептидов, ДНК плазмидов и др.), а также для различных диагностических и терапевтических процессов (8,9). Большой интерес исследователей вызвали оптические и электронные свойства золота и серебра. Эти металлы применялись как химические сенсоры при присоединении их к афинным лигандам, например, когда наночастицы золота конъюгировали со специальными олигонуклеотидами и впоследствии возникшее соединение становилось чувствительным к ДНК. Гибридные наноструктуры с золотом являлись активными элементами при проведении многих анализов, при работе биосенсорных систем и генных способов доставки лекарств, а также были элементами лазерной конфокальной микроскопии, диагностических препаратов (10). Серебряные наночастицы часто использовались для предотвращения атак различных микроорганизмов, особенно при использовании протезов, катетеров, сосудистых трансплантатов, а также применялись в медицине для снижения риска инфицирования при ожогах, эндопротезировании и т.д. При этом использовались противомикробные свойства серебра. Значительный интерес в медицине привлекли магнитные наночастицы, имевшие особые свойства. Они использовались в составе контрастных веществ при магнитно-резонансной томографии в связи с уникальными магнитными свойствами и способностью функционировать на клеточном и молекулярном уровне. Магнитные наночастицы применялись и при доставке лекарственных средств (11).

Большое значение в новых биотехнологии и биомедицинских разработках имеет площадь поверхности и размера пор новых структур. Для мезопористых материалов кремнезема основа препарат системы доставки, биологическая его активность является важным фактором для его возможного применения. Мезопористые системы кремнезема в лекарственной терапии используются последние 10 лет. Они обладают значительной упорядоченной структурой, большим размером пор, стабильностью структуры и большой поверхностью площади и что, самое главное, четко определенными свойствами своих поверхностей (12). Указанные свойства прекрасно подходили для инкапсуляции фармацевтических препаратов, белков и других биогенных молекул. В связи с этим мезопористые материалы используются для размещения и последующей доставки множества молекул препаратов. При приготовлении различных мезопористых структур были использованы такие материалы, как M41S, SBA, MГУ, и HMS. Они также применялись при доставке лекарственных средств. Микросферы мезопористых кремнезема в окне размером бактерии потенциально могут вызвать острый иммунный ответ в естественных условиях. Чтобы обойти эти проблемы, ученые разработали синтетический подход к подготовке серии мезопористых наночастиц (МЗН). Диоксид кремния имеет множество уникальных свойств: перестраиваемый размер частиц (МЗН) может быть настроен от 50 до 300 нм, позволяющий проведение значительно более легкого эндоцитоза (поглощения) клетками животных и растений без развития выраженной цитотоксичности. МЗН более устойчив к нагреванию, изменениям pH, механическим напряжениям, по процессам гидролиза, индуцированной деградации, по сравнению веществами, применяемыми в качестве основ носителей лекарственных средств. Равномерное распределение размера пор МЗН, диаметром от 2 до 6 нм, позволяет регулировать нагрузку различными лекарственными молекулами

изучить кинетику высвобождения лекарств в тканях с высокой точностью. МЗН в связи с особенной пористой структурой идеально подходит для доставки лекарственных средств

(13,14). Исследования показали, что мезопористые кремнеземы: МЗН -48, МЗН -41 и SBA-15, являются биологически активными материалами для системы доставки лекарственного средства. Тем не менее, биосовместимость в них не так сильна. Модификация с диоксидом кремния, фосфора, материалов или активных компонентов, таких как гидроксипатит, существенно могут улучшить биосовместимость препаратов (15,16).

В системе доставки лекарственных средств используются также полимеры, как современные биоматериалы. Примерами могут быть такие полимерные наноструктуры как дендримеры, сверхразветвленные полимеры и полимерные мицеллы (17). Полимеры должны быть биологически совместимыми, т.е. быть биологически нейтральными, при контакте не образовывать вредных побочных продуктов (нетоксичных спиртов, кислот, других низкомолекулярных продуктов). Биоразлагаемые полимеры должны отвечать очень важным требованиям: иметь механическую прочность, иметь, растворимость в различных растворителях, экономически приемлемый срок годности, способность разлагаться в соответствие с биологическими процессами, например процессами заживления ран, химическую и структурную универсальность применения и др.

Как средство доставки лекарства применяются также полимерные наноскопические мицеллы, размером более 100 нм, которые представляют собой коллоидные частицы, имеющие гидрофобную внутреннюю часть – липидное ядро и гидрофильную поверхность – оболочку. Для обеспечения продолжительной циркуляции мицелл в кровотоке были предложены различные модификации их оболочки, делающие их термодинамически стабильными и биосовместимыми. Лекарственные препараты и контрастные агенты могут либо помещаться в липидное ядро мицеллы, либо ковалентно связываться с ее поверхностью (18). Мицеллы, например, могут использоваться для парентерального введения таких препаратов, как амфотерицин В, пропофол и др.

Мицеллы, легко реагирующие на стимул, широко исследовались в качестве потенциальных систем доставки лекарственных средств. Они содержат гидрофильный сегмент и блок, реагирующий на стимулы. Последний способен пройти конформационные изменения, и самоорганизоваться из блок-сополимеров в мицелл-подобные структуры с гидрофобным ядром. Эти амфифильные структуры могут изолировать гидрофобные сегменты, которые высвобождаются в ответ на изменения в окружающей среде. Например, чувствительные к температуре мицеллы можно получить в результате сборки блок-сополимеров, состоящих из термочувствительного блока и гидрофобного блока. Термочувствительность сохраняется посредством внешней оболочки из полимерных мицелл. Для доставки в клетки молекулы лекарственного средства включаются в гидрофобное внутреннее ядро (19).

В последние двадцать лет научные исследования дендримеров, в качестве потенциальных средств доставки лекарств, является одними из самых активных в биомедицинской и фармацевтической областях. Дендримеры - это макромолекулы имеющие разветвленную, трехмерную архитектуру с очень

низкой полидисперсностью и высокой функциональностью. По этой причине, дендримеры нашли применение в различных областях науки (19).

Дендримеры обладают высокой плотностью и реактивностью функциональных групп на периферии, что способствует быстрому изменению их молекул, управляемым размером, высокие способностью проникновения через клеточную мембрану, отсутствием иммуногенности и массой других преимуществ (20).

В последнее десятилетие наиболее популярным типом наноматериалов являются углеродные нанотрубки, находящиеся на ранней стадии медицинский разработки, но привлекающие внимание представителей различных научных направлений. Углеродные нанотрубки, впервые описанные Ииджимой в 1991 г., имеющие размер в нанометрах длиной и до нескольких сантиметров шириной. Существуют технологии, позволяющие сплести их в нити неограниченной длины, состоящие из одной или нескольких свёрнутых в трубку графеновых плоскостей, заканчивающихся обычно полусферической головкой.

Углеродные нанотрубки - это биоматериалы, которые могут легко поглощаться клетками и выступать в роли переносчиков различных молекул, необходимых для лечения и диагностики. Развитие фундаментальных и прикладных представлений об углеродных нанотрубках уже в ближайшие годы может привести к кардинальным изменениям биологии, медицины и экологии. Углеродные нанотрубки могут применяться для визуализации молекулярных, клеточных и тканевых структур, создания биосенсоров и электродов на их основе, лучевой и фототермической терапии. Наиболее перспективным является применение углеродных нанотрубок для целевой доставки разнообразных лекарственных средств, так как они имеют свойство проникать в различные ткани организма и переносить большие дозы агентов, оказывая терапевтический и диагностический эффекты. Кроме того, функционализированные углеродные нанотрубки являются биодеградируемыми. Благодаря этим преимуществам нанотрубки являются перспективной основой для систем целевой доставки различных веществ. Химически модифицированные нанотрубки являются уникальными переносчиками нуклеиновых кислот. Их использовали для направленного переноса маленьких органических молекул (например, лекарств от рака), как платформу для направленного переноса антибиотиков и для переноса белковых и углеводных заместителей, разрабатывали на их основе вакцины. Связанные с углеродными нанотрубками контрастирующие вещества улучшают визуализацию клеток, что позволяет выявлять новые закономерности развития патологического процесса (21,22). В связи с неясностью вопроса биосовместимости и цитотоксичности углеродных нанотрубок возможность их практического применения тормозится.

Таким образом, будущие «интеллектуальные» разработки современных способов доставки лекарственных средств, способствуя эффективному лечению, значительно повышают качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Feynman. View Record in Scopus // J. Appl. Polym. Sci. – 2007. - № 106. P. 2413–2421.
2. Qiu and Park. // Adv. Drug Deliv. Rev., - 2001. – 353. - P. 321–339.
3. B. Jeong, S.W. Kim, Y.H. Bae . View Record in Scopus. // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2002. – 54. - pp. 37–51.
4. M.C. Moore, N.A. Peppas. // Adv Drug Deliv. Rev. - 2009. – 61. - pp. 1391–1401.
5. C.J. Brinker, G. Scherer. Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing.// Elsevier, 1990 - The Netherlands.
6. M. Pileni, J.H. Fendler. Nanocrystals Forming Mesoscopic Structures.// Wiley-VCH, New York, 1998.
7. X.B. Xiong, A. Falamarzian, S.M. Garg, A. Lavasanifar. //J. Control. Release., – 2011. – 155. - pp. 248–261.
8. A.P. Alivisatos, W. Gu, C. Larabell. View Record in Scopus.// Annu. Rev. Biomed. Eng. - 2005. – 7. - pp. 55–76.
9. E.R. Goldman, A.R. Clapp, G.P. Anderson, H.T. Uyeda, J.M. Mauro, I.L. Medintz, H. Mattoussi. View Record in Scopus.// Anal. Chem. – 2004. – 76. - pp. 684–688.
10. C. Loo, L. Hirsch, M. Lee, E. Chang, J. West, N. Halas, R. Drezek. //Opt. Lett. – 2005. – 30. - pp. 1012–1014.
11. W. Jiang, X. Zhang, Z. Sun, Y. Fang, F. Li, K. Chen, C. Huang. View Record in Scopus.// J. Magn. Magn. Mater. – 2011. - 323. - pp. 2741–2747.
12. B.J. Scott, G. Wirmsberger, G.D. Stucky. // Chem. Mater. - 2001. - 13. - pp. 3140–3150.
13. I.I. Slowing, J.L. Ivero-Escoto, C. Wen Wu, V. Lin. //Adv. Drug Deliv. Rev. - 2008. - 60. - pp. 1278–1288.
14. M. Vallet-Regi, I. Izquierdo-Barba, A. Ramila, J. Perez-Pariente, F. Babonneau, J.M. Gonzalez-Calbet. //Solid State Sci. - 2005. – 7. - pp. 233–237.
15. M. Yousefpour, Z. Taheran. //Superlattice Microst. - 2013. – 54. - pp. 78–86
16. S. Huang, C. Li, Z. Cheng, Y. Fan, P. Yang, C. Zhang, K. Yang, J. Lin. View Record in Scopus.// J. Colloid Interface Sci. - 2012. – 376. - pp. 312–321.

17. J. Gong, M. Chen, Y. Zheng, S. Wang, Y. Wang. View Record in Scopus.// J. Control. Release. – 2012. – 159. - pp. 312–323
18. X. He, X. Wua, C. Gao, K. Wanga, S. Lin, W. Huang, M. Xie, D. Yan. View Record in Scopus.// React. Func. Polym. – 2011. – 71. - pp. 544–552.
19. S. Ganta, H. Devalapally, A. Shahiwala, M. Amiji. View Record in Scopus.//J. Control. Release. – 2008. – 126. - pp. 187–204.
20. M. Ciolkowski, B. Pałecz, D. Appelhans, B. Voit, B. Klajnert, M. Bryszewska. View Record in Scopus.//Colloids. Surf. B. - 2012. – 95. - pp. 103–108.
21. J. Goldberger, R. Fan, P.D. Yang. View Record in Scopus.// Acc. Chem. Res. – 2006. - 39. - pp. 239–248.
22. Митрофанова И.В., Мильто И.В., Суходоло И.В., Васюков Г.Ю. Возможности биомедицинского применения углеродных нанотрубок.// Бюллетень сибирской медицины. 2014. - 10с.

M.G. ZHUMATOVA, A.Z. ILMALIEVA, A.K. KAIRBEKOV

KazNMU, Department of Clinical Pharmacology, Department of Endocrinology

CURRENT METHODS OF DRUG DELIVERY

Resume: The requirements for the development of new drug delivery systems in the human body are increased in the world. New methods of drug administration are designed primarily to enhance the therapeutic activity of the drug and to decrease its side effects. In recent years development of nanotechnology as a modern, innovative methods, contributing to the solution of many problems in the treatment of patients, are of great importance. The article describes various nanotechnology drug delivery systems.

M.G. ZHUMATOVA, A.Z. ILMALIEVA, A.K. KAYIRBEKOV

ҚазҰМУ, клиникалық фармакология кафедрасы, эндокринология кафедрасы

ДӘРІ-ДӘРМЕКТЕР ЖЕТКІЗУ ЗАМАНАУИ ӘДІСТЕРІ

Түйін: Қазіргі уақытта, әлемде адам ағзасына жаңа дәрі-дәрмектер жеткізу жүйелерін дамыту үшін талаптар өсті. Ең алдымен дәрі-дәрмектер емдік белсенділігін арттыру үшін және оның жанама әсерлер азайту үшін әзірленеді. Соңғы жылдарда осы орайда инновациялық, қазіргі заманғы ретінде науқастарды емдеу, көптеген проблемаларды шешуге ықпал ететін нанотехнологиялардың маңызы зор. Осы мақалада препараттарды жүйелеріне жеткізуіне арналған әр түрлі нанотехнология әдістер қарастырылады.