

© Коллектив авторов, 2009

Г. В. Назаров, С. Е. Галан, Е. В. Назарова, Н. Н. Каркищенко,
М. М. Мурадов, В. А. Степанов

НАНОРАЗМЕРНЫЕ ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ (ОБЗОР)

ГУ Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Москва

В обзоре рассмотрены основные направления современных исследований в области наноразмерных средств направленного транспорта лекарственных веществ (ЛВ). Проанализированы направления исследований и полученные результаты по изучению фармакологических свойств наноразмерных форм ЛВ, в том числе наносфер, липосом, дендримеров, фуллеренов, нанокапсул и ЛВ в нанокристаллической форме. Показана перспективность исследований в области поиска новых форм ЛВ с использованием достижений нанобиотехнологии с целью снижения побочных эффектов и улучшения их биодоступности.

Ключевые слова: лекарственное вещество, наноразмерные формы, направленный транспорт лекарств.

Одним из подходов в поиске новых способов фармако-терапии может быть использование наноразмерных коллоидных носителей лекарственных препаратов. Использование коллоидных систем доставки способствует повышению эффективности их действия за счет оптимизации биораспределения и токсикодинамики лекарственных веществ [1–4]. Возможность доставлять молекулу лекарственного препарата с помощью некой частицы непосредственно к биомишени, преодолевая гистогематические барьеры (ГГБ), крайне привлекательна и все больше продвигается от чистой идеи к практическим разработкам [5].

Имеются информационные данные, что коллоидные системы, представляющие собой объекты размером от нескольких единиц до тысяч нанометров, обладают свойством доставлять содержащиеся в них (связанных с ними) лекарственные вещества (ЛВ) к определенным биомишеням [6–8].

Анализ литературных данных [9] позволил обосновать основные требования к системам направленного транспорта:

- надежность и использование доступного сырья;
- способность сохранять активность при транспорте в кровеносном русле в течение заданного и контролируемого времени;
- высокая избирательность взаимодействия с целевыми биомишенями;
- необходимое количество доставляемого ЛВ и высокая его эффективность в точке действия;
- максимальное воздействие на заданное количество клеток-мишеней;
- возможность контроля как интенсивности, так и времени воздействия ЛВ;
- универсальность по химическим классам ЛВ и по целевым мишеням.

Всем приведенным требованиям отвечает представленная на рис. 1 гипотетическая наночастица.

Этот список требований является неполным, и вряд ли строго выполняется хотя бы для одной из существующих систем. Однако даже частичное выполнение перечисленных требований по отношению к некоторой системе делает ее значительно более эффективной по сравнению с веществом без носителя.

Также следует отметить, что эффективность создаваемых на основе наноразмерных носителей лекарственных препаратов будет строго индивидуальна и зависит от структуры ЛВ, химической природы наноносителя и т.д. Для создания наноформы конкретного ЛВ необходим строго индивидуальный подход, и в ряде случаев его реализация может не принести ожидаемого результата. Активность ферментативных систем может меняться под

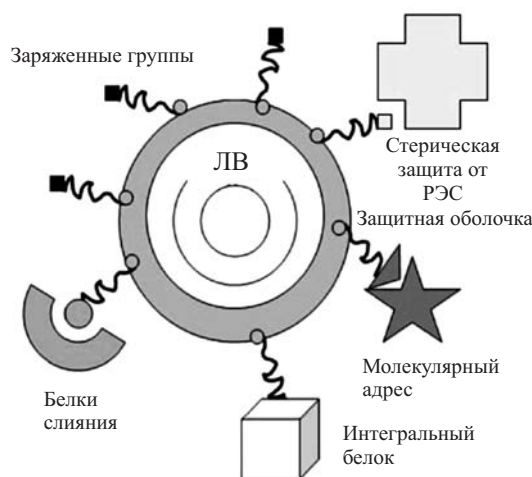


Рис. 1. Гипотетическая наночастица — носитель ЛВ.

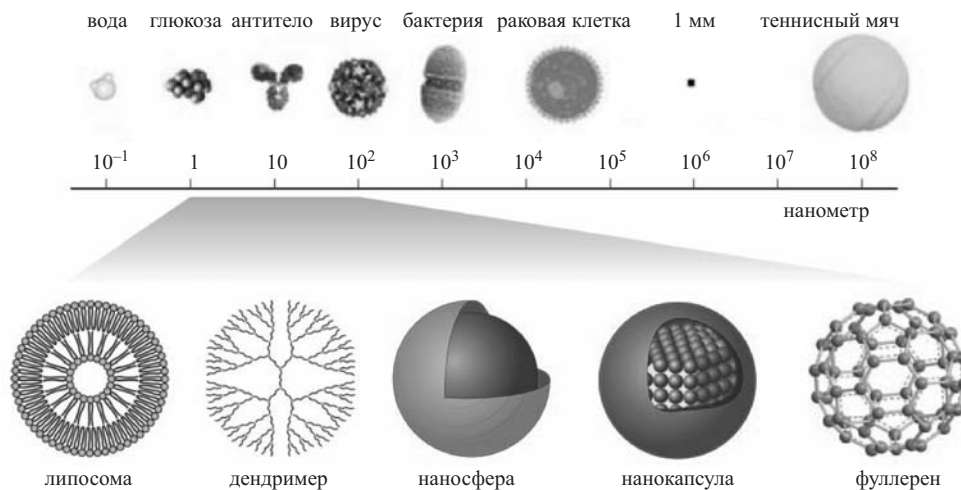


Рис. 2. Наносители лекарственных средств.

воздействием наноразмерных частиц [10, 11], что будет оказывать влияние на дозировку наноразмерных форм ЛВ. В частности установлено, что фуллерен C_{60} комплементарен активному центру протеазы ВИЧ и удерживается в нем с помощью ван-дер-ваальсовых связей, инактивируя фермент [12].

Изменение биодоступности ЛВ, связанного с наносителем, адресная доставка действующего вещества непосредственно к органу мишени также будет приводить к изменению количества лекарства, необходимого для достижения заданного биоотклика, а также снижению возможных побочных эффектов.

Анализ литературных данных показал, что в качестве наносителей ЛВ может выступать целый ряд структур [13 – 19], представленных на рис. 2.

Наночастицы

Представление о том, что нанотехнология поможет сделать лечение многих заболеваний более направленным и целевым, соответствует интересам практической фармакологии. Действительно, можно изменить распределение лекарств в организме таким образом, чтобы они достигали только места своего действия. Эта задача может быть решена в случае применения наноструктурных носителей, называемых также наночастицами (наноси-

стемами) для адресной доставки лекарств, создаваемых с учетом биохимических особенностей организма. Поскольку уникальная особенность наночастиц состоит в их крайне развитой (по сравнению с традиционными материалами) поверхности, наносистемы для доставки лекарств позволяют преодолеть низкую растворимость и неудовлетворительные абсорбционные свойства (всасываемость) новейших поколений лекарств. При этом сами наночастицы используются не только для лечения тех или иных патологий, но и для диагностики заболеваний [20 – 31]. В этой связи большое значение приобретает создание новых наноматериалов, имеющих как терапевтическое, так и диагностическое применение.

Для повышения эффективности транспорта наночастиц в целевой орган мишень наносители модифицируют амфифильными поверхностно-активными веществами. Такая модификация препятствует захвату частиц макрофагами печени и селезенки, то есть способствует их распределению вне ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [20]. Одним из перспективных направлений этой технологии является применение модифицированных наночастиц для транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Применение наночастиц может оказаться особенно актуально для химиотерапии опухолей мозга, поскольку ГЭБ препятствует поступлению многих лекарств в мозг в терапевтических концентрациях, а локальное (интрацеребральное) введение часто не дает желаемых результатов, ввиду ограниченной диффузии лекарства из места введения в ткань мозга [22].

Так, показано, что включение доксорубина (ДР) в биodeградируемые и биосовместимые наночастицы из полибутилцианоакрилата (ПБЦА), модифицированные полисорбатом 80 (Tween® 80), обеспечивает его доставку в мозг, поскольку, являясь субстратом Pgp (Р-гликопротеин-транспортный белок, выводящий противоопухолевый препарат из клетки), ДР в свободном виде не проникает через ГЭБ [23, 24] (см. рис. 3).

Изучение химиотерапевтической активности этой лекарственной формы на модели опухоли головного мозга — глиобластоме 101/8 крыс — показало ее высокую эффективность: продолжительность жизни животных, по сравнению с контролем, увеличилась на 84 %. При этом у

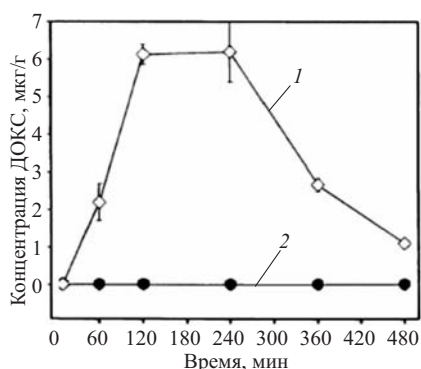


Рис. 3. Кинетика изменения концентрации доксорубина в мозге крысы после внутривенного введения в дозе 5 мг/кг: 1 — ДР, связанный с полипропилцианакрилатными наночастицами, покрытыми полисорбатом-80; 2 — ДР, связанный с полипропилцианакрилатными наночастицами; ДР совместно с полисорбатом-80; раствор ДР.

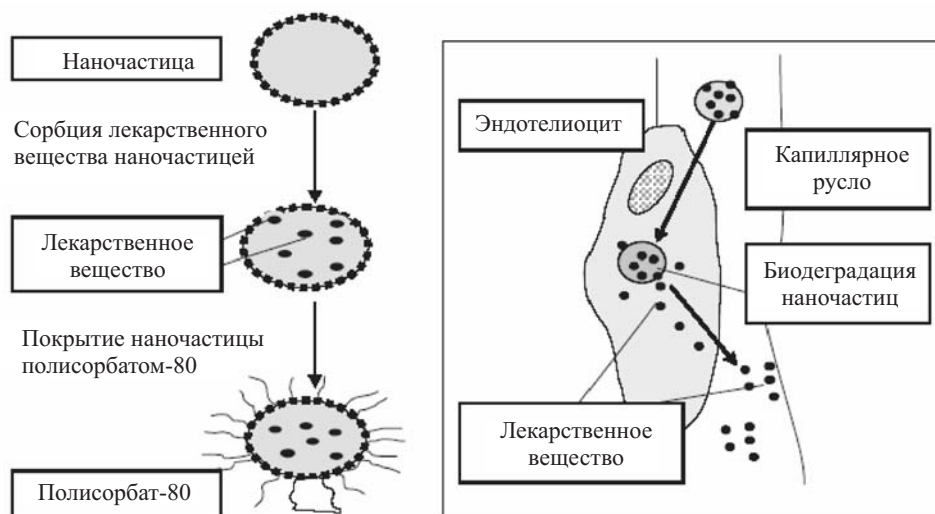


Рис. 4. Создание систем направленного транспорта лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер на основе наночастиц [17].

23 % животных наблюдалась длительная ремиссия (> 6 месяцев) [24].

Механизм доставки лекарственных веществ в мозг с помощью наночастиц окончательно не установлен. Согласно одной из гипотез, ПБЦА наночастицы, модифицированные полисорбатом 80, проникают в эндотелиальные клетки капилляров мозга путем рецепторопосредованного эндоцитоза [25]. Эта гипотеза основана на ряде экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что модификация поверхности полибутилцианоакрилатных наночастиц полисорбатом-80 приводит к адсорбции на их поверхности циркулирующего в плазме аполипопротеина Е, рецепторы к которому экспрессированы в мембранах эндотелиальных клеток капилляров мозга. Можно полагать, что адсорбированный аполипопротеин Е взаимно действует с рецепторами и, таким образом, способствует захвату частиц эндотелиальными клетками. В клетке наночастицы деградируют и выделяют лекарственное вещество, которое затем проникает в ткань мозга (рис. 4). Таким образом, наночастицы являются эффективным средством доставки лекарственных веществ в мозг. Это направление открывает новые интересные возможности для неинвазивного лечения различных патологий центральной нервной системы.

Вполне вероятно, что со временем системы направленного транспорта противоопухолевых препаратов будут сочетать основные достоинства коллоидных носителей и преимущества специфических векторов, обеспечивающих доставку лекарств к заданным молекулярным мишеням.

Фуллерены

В качестве наноразмерных носителей также необходимо рассмотреть фуллерены. К настоящему времени разработаны технологии, позволяющие получать стабильные коллоидные растворы фуллеренов в воде. Так при последовательном добавлении бензольного раствора фуллерена к тетрагидрофурану (ТГФ) и ацетону, последующему добавлению к воде с отгонкой органической фазы получают стабильный раствор фуллерена в воде с концентрацией $2 \cdot 10^{-6}$ М, стабильный в течение неско-

льких месяцев и состоявший из частиц размером 250 – 350 нм. В обобщенном виде способы приготовления водных дисперсий фуллеренов представлены в табл. 1.

Возможность химической модификации молекул фуллерена позволяет создавать частицы с заданным зарядом поверхности, на который с помощью нековалентного или ковалентного связывания возможно прививать лекарственные вещества [35].

Примеры такого рода фуллеренов представлены на рис. 5.

Принципиальная возможность практического применения производных фуллеренов в фармацевтической практике показана в ряде работ [36 – 39].

Дендримеры

Одним из наиболее перспективных и быстро развивающихся направлений в современной химии в последние годы стали исследования полимерных соединений принципиально нового типа. Их макромолекулы имеют специфическую (в основном шарообразную) форму, а трех-

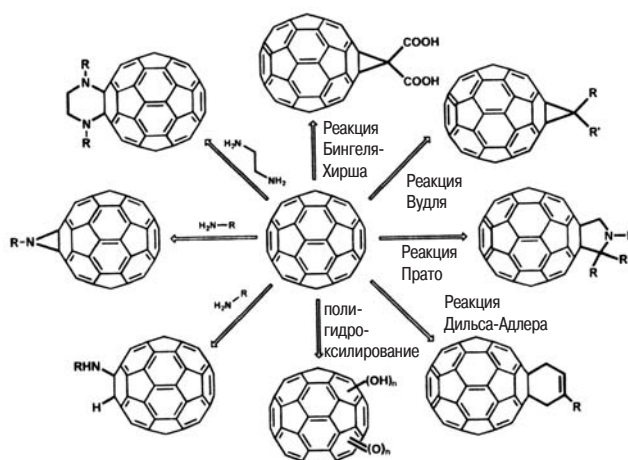


Рис. 5. Основные реакции химической модификации фуллеренов, используемых для синтеза водорастворимых производных, пригодных для биологических исследований.

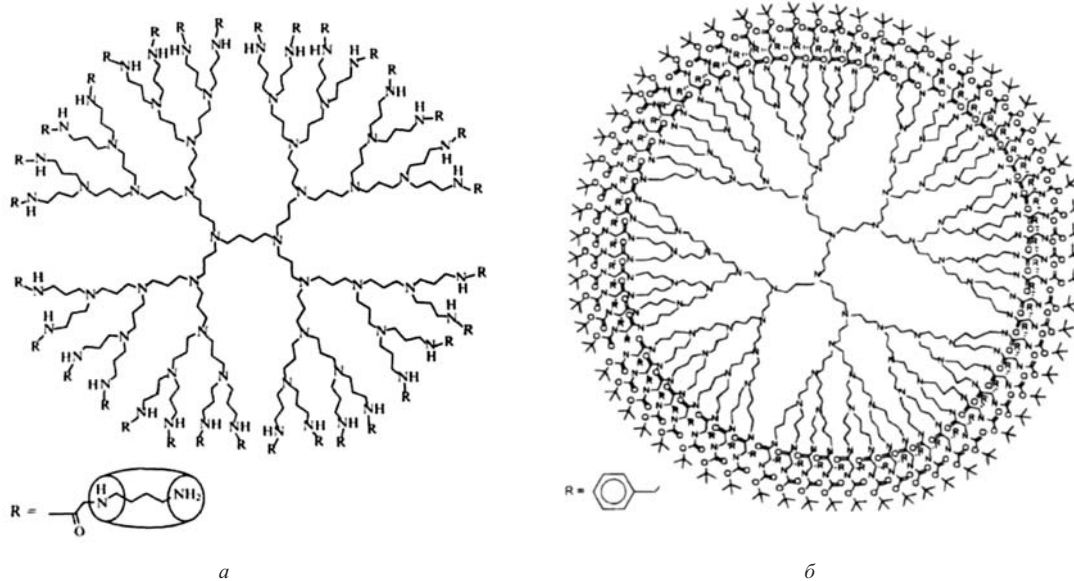


Рис. 6. Жесткая структура дендримера. Концевая группа: *a* — кукурбитурил; *б* — бензил.

мерный плотноупакованный каркас каждой молекулы представляет собой концентрические слои разветвляющихся элементарных звеньев.

Единственным утвердившимся названием для соединений этого класса стал термин “дендримеры” или “звездчато-взрывообразные дендримеры” (starburst dendrimers), предложенный Дональдом Томалиа, разработчиком первых дендримеров в виде полиамидо-аминов [40]. Менее употребим термин “арборолы”, предложенный

Ньюкомом [41], а также термин “каскадные соединения”. Выбор терминов обусловлен структурой макроцепей, напоминающей строение кроны дерева (dendron (греч.), arbor (лат.) — дерево) или каскада повторяющихся структурных элементов, и средними размерами молекул этих веществ (1 – 100 нм).

Этот класс соединений интересен тем, что при их получении с каждым элементарным актом роста молекулы количество разветвлений увеличивается в геометриче-

Таблица 1

Методы приготовления и характеристики водных дисперсий фуллеренов

Лит.	Как получено	Что получено	Состав	Концентрация фуллерена
[26]	Измельчение порошка фуллерена C ₆₀	Суспензия фуллерена C ₆₀ в воде	Частицы от 1 до 100 нм 20 % < 1 нм, 60 % от 1 до 20 нм, 20 % > 20 нм	1 мг/мл
[27]	Длительное перемалывание фуллерена C ₆₀ с водой	Стабильная суспензия (2 мес)	Частицы 7 % 1650 – 1000 нм, 43 % 500 до 1000 нм, 28 % 250 до 450 нм, 22 % менее 200 нм	
[28]	Раствор C ₆₀ (0,15 мг) в бензоле (100 мкл) приливали к 10 мл ТГФ, и полученную смесь прикапывали к 100 мл ацетона. К полученному преимущественно ацетоновому раствору прибавляли 150 мл воды и отгоняли органические растворители	Стабильная коллоидная суспензия (до 3 мес)	Частицы 250 – 350 нм	2,1 · 10 ⁻⁶ М
[29]	Раствор фуллерена C ₆₀ (и/или C ₇₀) в толуоле прибавляли к большому объему другого органического растворителя (например, ацетонитрила)	Стабильная коллоидная суспензия в органическом растворителе (несколько месяцев)	Средний размер частиц для C ₆₀ /C ₇₀ около 200 нм, для C ₇₀ — около 300 нм, для C ₇₀ — около 400 нм	10 мг/л 10 ⁻⁵ М
[30]	Прямое смешение насыщенного раствора фуллерена C ₆₀ (и/или C ₇₀) в ТГФ с водой с последующим удалением ТГФ продувкой током азота	Стабильная коллоидная суспензия в воде (до 9 мес)	Частицы около 60 нм	5,0 · 10 ⁻⁶ М
[31]	—	—	Частицы от 25 до 500 нм	—
[32]	Обработка ультразвуком смеси раствора фуллеренов C ₆₀ и C ₇₀ в толуоле с водой	Стабильная коллоидная суспензия в воде (до 9 мес)	Частицы от 3,4 до 72 нм	до 2,2 мМ
[33]	Перемешивание кристаллического фуллерена с водой (2 недели)	Стабильная коллоидная суспензия в воде	Частицы от 50 нм до 1 мкм	—
[34]	Перемешивание кристаллического фуллерена с водой при освещении (2 мес)	Стабильная коллоидная суспензия в воде	Частицы от 10 до 200 нм	5,0 · 10 ⁻⁶ М

ской прогрессии. В результате с увеличением молекулярной массы таких соединений изменяются форма и жесткость молекул, что, как правило, сопровождается изменением физико-химических свойств дендримеров, таких как характеристическая вязкость, растворимость, плотность и т.д. [42].

Если через центр дендритной молекулы мысленно провести окружности, проходящие через существующие и потенциальные точки ветвления дендримера, и пронумеровать их, начиная с 0, можно увидеть, что благодаря симметричности молекулы все точки ветвления попадут на окружности. Максимальное полученное таким образом число называется номером генерации G данного дендримера.

Число концевых (поверхностных) групп в молекуле дендримера на каждой генерации растет в геометрической прогрессии. В то же время размер молекулы, а, следовательно, и “поверхность”, доступная для размещения концевых групп на каждой генерации, увеличивается лишь в квадратичной зависимости. Это приводит к тому, что плотность упаковки поверхностных групп дендримера тоже растет от меньших генераций к большим. Вследствие этого изменяются форма и жесткость молекул дендримеров от рыхлых структур, по форме напоминающих “морские звезды”, до жестких шаров. Данное свойство позволяет их рассматривать в качестве перспективного материала, имеющего различное практическое значение [43].

Дендримерные макромолекулы с успехом используются в качестве транспортных агентов для переноса химиотерапевтических средств в раковые клетки [44]. Так, проведенные эксперименты показали значительное повышение эффективности действия метотрексата, уменьшение побочного действия и токсичности при дендримерной транспортировке его в организм. Дальнейшие исследования в этом направлении, по мнению разработчиков, будут способствовать переходу раковых заболеваний в хроническую управляемую форму.

Известны структуры типа “хозяин-гость” на основе кукурбит(6)урилы и дендримера с концевыми алкилдиаммонийными группами. Кукурбитурил состава $C_{36}H_{36}N_{24}O_{12}$ (кукурбит[6]урил — Q6), построен из 6 связанных метиленовыми группами гликольурильных фрагментов. Это соединение является первым примером кукурбитурилов. Оно было получено Брендом в 1905 г. путем конденсации в кислой среде формальдегида и гликольурилы (продукта конденсации мочевины и глиоксала). В 1981 г. Фриман, Мок и Ших [45] повторили синтез Беренда и получили бесцветное кристаллическое вещество — макроциклический кавитанд, имеющий форму бочки.

При взаимодействии Q6 с дендримером, имеющим концевые алкилдиаммонийные группы, на них нанизываются макроциклы и образуется дендример с концевыми псевдоротацановыми фрагментами (рис. 6). Использование объемных молекул как составной части концевых групп придает жесткость структуре дендримера: полученное соединение является глобулой и способно удерживать внутри себя “гостей”. При увеличении pH раствора объемная группа удаляется, дендример становится конформационно нежестким и выпускает молекулы “гостей”. Такая способность обратимо включать молекулы

позволяет с успехом использовать дендримеры для транспорта лекарственных веществ [46, 47].

Капсулы

Микрокапсулирование, как принцип создания систем направленной доставки и защиты веществ, широко применяют в производстве различных продуктов и препаратов [48], в том числе и медицинского назначения [49]. Это фармацевтические средства программированного и пролонгированного действия, обеспечивающие защиту от воздействия желудочного сока при пероральном применении полипептидов, вакцин и других препаратов, а также системы для парентерального введения в биодegradуемой оболочке; средства агрокультуры (пестициды, феромоны); химические продукты различных целевых назначений (красители для безуглеродной копировальной бумаги, тонеры, антипирены для полимерных композиций, анаэробные герметики и др.); пищевые и кормовые биоактивные добавки; компоненты косметических средств и др. Заключенные, как правило, в полимерную оболочку микрочастицы твердых и жидких веществ придают известным химическим и фармацевтическим продуктам, биологически активным объектам совершенно новые качества. Научный и практический интерес к проблеме микрокапсулирования остается высоким, о чем свидетельствует обширная литература по этой теме (например, монографии [50, 51], серия книг MML [52] и периодические издания (например J. of Microencapsulation), регулярные международные симпозиумы, организуемые Международным обществом по микрокапсулированию.

Одним из широко используемых методов капсулирования веществ является газофазная полимеризация. Для целей микрокапсулирования, в частности, твердых лекарственных препаратов по методу газофазной полимеризации используется уникальный процесс, заключающийся в селективной термической деструкции димера *n*-ксилена с последующей полимеризацией образующихся радикалов на капсулируемой поверхности.

Эффективность этого метода микрокапсулирования и возможность быстрого высвобождения лекарства из микрокапсул исследованы на примере кристаллического пиратама (ноотропный препарат), основная его фракция (83 %) имеет диаметр частиц 200 мкм. Установлено, что скорость выделения пиратама из микрокапсул зависит от толщины оболочки, при толщине оболочки более

Таблица 2

Методы капсулирования

Метод получения микрокапсул	Основные стадии
Коацервация	Диспергирование вещества в коллоидном растворе материала оболочки. Проведение десольвации. Адсорбирование образованных коацерватных капель на капсулированном веществе. Отверждение коацервата и выделение капсул.
Псевдооживление	Перевод ядер капсулированного материала в псевдооживленное состояние. Распыление раствора материала оболочки. Сушка и осаждение микрокапсул.
Химический метод	Диспергирование вещества в полимерном растворе до заданных размеров. Проведение фазового разделения с образованием на границе раздела фаз твердой оболочки. Выделение микрокапсул.

3 мкм скорость выделения вещества в значительной степени замедляется. Полимерное покрытие позволяет регулировать скорость выделения лекарства от практически мгновенной (равносильно действию свободного парацетама), до незначительного содержания его в кислой и нейтральной средах. Скорость выделения парацетама из микрокапсул в щелочной среде (pH = 9,12) выше, чем в кислой [53]. Таким образом, неодинаковая скорость выделения парацетама из микрокапсул в различных средах позволяет целенаправленно управлять процессом дозирования лекарства в организме. В течение первого часа после введения микрокапсул в модельную среду с pH = 7 выделяется не более 3,5 % основного вещества при толщине полимерной оболочки 1,5 – 3,0 мкм. В щелочной среде (pH = 9,1) из этих же микрокапсул выделяется в раствор около 60 % вещества за 5 ч. Очевидно, что уменьшение толщины покрытия до 0,3 – 0,5 мкм позволит выделить до 100 % основного вещества за то же время, причем сможет выделиться до 10 % вещества за первый час. Данный пример показывает перспективность использования метода микрокапсулирования для создания новых форм ЛВ.

При получении нанокапсул ЛВ наиболее широко используются методы, представленные в табл. 2.

С помощью принципа нанокапсулирования возможно решение следующих задач:

- изоляция ЛВ от окружающей среды;
- превращение жидких веществ в псевдотвердые;
- предотвращение растворения или его регулирование;
- улучшение условий обращения с продуктом;
- уменьшение летучести;
- увеличение фармакологической активности;
- контролируемое выделение закапсулированного вещества;

- маскировка запаха, вкуса и цвета;
- возможность использования микрокапсулированных продуктов в крупномасштабном производстве;
- увеличение срока хранения;
- максимально равномерное распределение мельчайших, покрытых оболочкой частиц, в желудочно-кишечном тракте или других частях организма.

Нанокристаллы ЛВ

Определенный интерес представляют наноразмерные формы лекарственных веществ. В настоящее время изве-

стно большое количество лекарств, обладающих низкими показателями биодоступности [54]. В этой связи в последнее время разработка лекарственных форм в первую очередь ориентируется на получение водорастворимых лекарственных препаратов, обладающих приемлемыми свойствами для клинического использования. Решение данной проблемы является актуальной задачей прикладной фармакологии и имеет ряд подходов для преодоления вышеуказанных проблем. Одним из таких подходов является создание супрамолекулярных комплексов, в частности комплексов лекарственных препаратов с циклодекстринами [55, 56]. В области использования циклодекстринов исследования сосредоточены на создании комплексов, обладающих более высокой растворимостью и одновременно уменьшением побочных эффектов ЛВ [56]. Также предлагается подход, подразумевающий уменьшение размеров кристаллических ЛВ и преобразование относительно грубых частиц ЛВ в кристаллы микрометрового размера со средним диаметром в диапазоне приблизительно 2 – 5 мкм и соответствующее распределение размера приблизительно между 0,1 и 20 мкм. В данном случае увеличение поверхностной площади приводит к увеличению растворимости ЛВ. Однако в настоящее время существует много новых ЛВ, обладающих неудовлетворительными показателями биораспределения, даже при придании их кристаллам микрометрового размера. В этой связи перспективным выглядит подход уменьшения размера лекарственного препарата до нанометрового уровня. Например, при уменьшении размера частицы ЛВ от сферической частицы с 50 до 5 мкм, полная поверхностная площадь увеличивается в 10 раз, уменьшая размер частицы до 500 нм площадь увеличивается в 100 раз, что приводит к увеличению растворимости ЛВ. Наноразмерные частицы ЛВ можно приготавливать и для хорошо растворимых в воде ЛВ. Например, водная суспензия Paclitaxel, приготовленная из нанокристаллов, оказалась устойчивой в течение 4 лет хранения при 4 °С. С другой стороны, в водном растворе концентрация Paclitaxel падала до 80 % в течение 25 мин [57, 58]. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен ряд наноразмерных лекарственных форм. В частности, покрытая оболочкой таблетка Ramune является более удобной формой для практического применения по сравнению с его раствором. Биодоступность ле-

Таблица 3

Липосомальные ЛВ, разрешенные для клинического применения [53]

Название препарата	Производитель	Активное вещество	Показания
Амбисам/AmBisome	Gilead (NeXstar)	Амфотерицин Б	Грибковые инфекции
Абелсет/ABELCET	Gilead (NeXstar)	Амфотерицин Б	Грибковые инфекции
DaunoXome	Gilead (NeXstar)	Даунорубицин	Саркома Капоши
Доксил/Doxil	Alza (Sequus)	Доксорубицин	Саркома Капоши, рак яичников, рецидивирующий рак молочной железы
Келикс/Caelyx	SCHERING-PLOUGH	Доксорубицин	Рецидивирующий рак молочной железы
Мицет/Myocet	Elan (TLC)	Ретиноевая кислота	Острый миелоидный лейкоз, Неходжкиская лимфома, саркома Капоши, почечно-клеточная карцинома
Алтраген/Altragen	–	Ретиноевая кислота	Острый миелоидный лейкоз, Неходжкиская лимфома, саркома Капоши, почечно-клеточная карцинома
Нитрен/Nyotran	–	Нистатин	Грибковые инфекции
NX211	–	Lurtotecan/Луртотекан Annamycin	Рак яичников Доксорубицин-резистентные опухоли

карства в форме таблетки на 27 % выше, чем для его раствора [57].

Также можно предположить, что наноразмерные формы лекарственных веществ сами могут выступать в качестве средства направленного транспорта. Проводя аналогию с нанокapsулами, наночастицами для доставки лекарств можно сделать заключение, что при обработке поверхности нанокристалла лекарства вспомогательными веществами им будут приданы требуемые свойства. В частности, обработка поверхности полисорбатом-80 должна обеспечить направленный транспорт лекарства в ЦНС.

Липосомы

Способность липосом включать в себя самые разные вещества без каких-либо ограничений в отношении их химической природы, свойств и размера молекул дает поистине уникальные возможности для решения некоторых медицинских проблем. Включение ЛВ в липосомы может значительно повысить их терапевтическую эффективность, поскольку, с одной стороны, препарат, находящийся в липосоме, защищен ее мембраной от действия неблагоприятных факторов, а с другой — та же мембрана не позволяет токсичному препарату превысить допустимую концентрацию в биологических жидкостях организма. Липосома в данном случае выполняет роль хранилища, из которого препарат высвобождается постепенно, в нужных дозах и в течение требуемого промежутка времени [59 – 61].

С точки зрения биологической совместимости липосомы идеальны как переносчики ЛВ. Они делаются из природных липидов и поэтому нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и биodeградируемы. Однако ситуация с терапевтическим применением липосом не так проста, как хотелось бы. Липосомы недостаточно стабильны в крови и быстро выводятся из кровотока клетками РЭС.

Так, естественная нацеленность макрофагов на липосомы может быть использована для их активации, что важно для борьбы с вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями. Тот факт, что липосомы не задерживаются такими органами, как сердце, почки, мозг, а также клетками нервной системы, позволяет за счет использования липосомных лекарственных форм значительно снизить кардиотоксичность, нефротоксичность и нейротоксичность ценных препаратов, применяемых для противораковой терапии. Проблема доставки лекарства в нужное место может быть решена путем местного применения липосомных препаратов, как это было сделано в случае противодартритных препаратов, а также препаратов для лечения дыхательного синдрома новорожденных и астмы. Кроме того, прикрепление к поверхности липосом молекул, специфичных по отношению к клеткам-мишеням (например, иммуноглобулинов), в некоторых случаях оказывается эффективным для направленной доставки противораковых, противоиnфекционных и противовоспалительных препаратов.

Модификация поверхности липосом, в частности ковалентное связывание синтетического полимера полиэтиленгликоля (ПЭГ), позволяет значительно увеличить время циркуляции липосом в кровотоке [62]. Полагают, что сильно гидратированная полимерная “шуба” затрудняет адсорбцию антител и других защитных белков на по-

верхности таких липосом, в результате чего макрофаги не воспринимают их как подлежащие удалению чужеродные частицы. Эксперименты на животных показали, что терапевтическое действие противоопухолевых препаратов в результате включения в “липосомы-невидимки” необычайно усиливается и в некоторых случаях приводит к полной ремиссии опухоли. При злокачественных опухолях наблюдалось стойкое снижение размера метастазов [59, 62]. В настоящее время ряд липосомальных препаратов успешно применяется в клинике (табл. 3) [59].

Практические результаты, достигнутые в работе с липосомальными формами многих лекарственных препаратов в 80 – 90 гг. прошлого века, послужили толчком для дальнейших клинических исследований. Так, например, результатом применения противоопухолевого препарата доксорубинина, включенного в пэгиллированные липосомы, для лечения больных метастатическим раком молочной железы стало увеличение продолжительности жизни. Положительные результаты были получены при комбинированной терапии, состоящей из доксила и цисплатина, мицета и паклитаксела или келикса и карбоплатина. Клинические исследования показали значимый результат при терапии кожной Т-клеточной лимфомы и саркомы доксорубинином в пэгиллированных липосомах в сравнении со свободным препаратом [59].

Таким образом, можно заключить, что исследования наноразмерных лекарственных соединений являются актуальными, имеют несомненную практическую значимость в области создания новых высокоэффективных лекарств с использованием наноразмерных носителей, структурно относящихся к фуллеренам, наночастицам, дендримерам, нано- и микрокапсулам.

Данная работа выполнена в рамках Федеральной целевой научно-технической программы “Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007 – 2012 годы”; приоритетное направление: “Живые системы”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. М. Евдокимов, *Рос. нанотехнологии*, **1**(1), 256 – 264 (2006).
2. J. H. Thrall, *Radiology*, **230**, 315 – 318 (2004).
3. K. Bogunia-Kubik, M. Sugisaka, *Biosystems*, **65**, 123 – 138 (2002).
4. S. E. McNeil, *J. Leukocyte Biology*, **78**, 585 – 594 (2005).
5. J. C. Olivier, *NeuroRx: J. Am. Soc. Exper. NeuroTherapeutics*, **2**, 108 – 119 (2005).
6. A. A. Vertegel, R. W. Siegel, and J. S. Dordick, *Langmuir*, **20**, 6800 – 6807 (2004).
7. V. I. Teichberg, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **104**(18), 7315 – 7316 (2007).
8. J. K. Vasir, M. K. Reddy, and V. D. Labhasetwar, *Curr. Nanoscience*, **1**, 47 – 64 (2005).
9. S. M. Moghimi, A. C. Hunter, and J. C. Murray, *Pharm. Rev.*, **53**(2), 283 – 318 (2001).
10. P. Borm, F. C. Klaessig, T. D. Landry, et al., *Toxicol. Sci.*, **90**(1), 23 – 32 (2006).
11. O. Kayser, A. Lemke, and N. Hernandez-Trejo, *Curr. Pharm. Biotech.*, **6**, 3 – 5 (2005).
12. R. F. Schinazi, R. Sijbesma, G. Srdanov, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37**, 1707 – 1710 (1993).
13. K. Kostarelos, *Nanomedicine*, **1**(1), 1 – 3 (2006).

14. S. Gelperina, K. Kisich, M. D. Iseman, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**(12), 1487 – 1490 (2005).
15. K. A. Witt and P. D. Thomas, *Am. Ass. Pharm. Sci. J.*, **8**(1), 76 – 88 (2006).
16. S. S. Davis and L. Illum, *Int. J. Pharm.*, **176**, 1 – 8 (1998).
17. A. Asthana, A. S. Chauhan, P. V. Diwan, et al., *Am. Ass. Pharm. Sci. Tech.*, **6**(3), 536 – 542 (2005).
18. P. Couvreur, G. Barratt, E. Fattal, et al., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **19**, 99 – 134 (2002).
19. E. Oberdorster, *Environ. Health Perspect.*, **112**, 1058 – 1062 (2004).
20. K. Krauel, T. Pitaksuteepong, N. M. Davies, et al., *Am. J. Drug. Deliv.*, **4**(2), 251 – 259 (2004).
21. L. H. Reddy, R. S. R. Murthy, *Biomed. Papers*, **148**(2), 161 – 166 (2004).
22. S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.*, **19**(3), 311 – 330 (2005).
23. E. C. Северин, А. В. Родина, *Успехи биологической химии*, **46**, 43 – 64 (2006).
24. A. E. Gulyaev, S. E. Gelperina, I. N. Skidan, et al., *Pharm. Res.*, **16**, 1564 – 1569 (1999).
25. J. Kreuter, P. Ramge, V. Petrov, et al., *Pharm. Res.*, **20**, 409 – 416 (2003).
26. F. Moussa, P. Chreiten, P. Dubois, et al., *Full. Sci. Technol.*, **3**, 333 – 342 (1995).
27. N. Charbi, M. Pressac, M. Hadchouel, et al., *Nano Letters*, **5**, 2578 – 2585 (2005).
28. W. A. Scrivens, J. M. Tour, K. E. Creek, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4517 – 4518 (1994).
29. R. G. Alargova, S. Deguchi, K. Tsujii, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10460 – 10467 (2001).
30. S. Deguchi, R. G. Alargova, K. Tsujii, *Langmuir*, **17**, 6013 – 6017 (2001).
31. I. D. Fortner, D. Y. Lyon, C. M. Sayes, et al., *Environ. Sci. Technol.*, **39**, 4307 – 4316 (2005).
32. G. V. Andrievsky, M. V. Kosevich, O. M. Vovk, et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **35**, 1281 – 1282 (1995).
33. J. Labille, J. Brant, F. Villieras, et al., *Fullerenes, Nanotubes, Carbon nanostructures.*, **14**, 307 – 314 (2006).
34. E. Oberdorster, S. Zhu, T. M. Blickley, et al., *Carbon*, **44**, 1112 – 1120 (2006).
35. Л. Б. Пиотровский, О. И. Киселев, *Фуллерены в биологии*, ООО “Издательство РОСТОК” Санкт-Петербург (2006).
36. T. Mashino, K. Shimotohno, N. Ikegami, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1107 – 1109 (2005).
37. T. Mashino, D. Nishikawa, K. Takahashi, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 4395 – 4397 (2003).
38. G. L. Marcorin, T. Da Ros, S. Castellano, et al., *Org. Lett.*, **2**(25), 3955 – 3958 (2000).
39. S. Bosi, L. Feruglio, T. Da Ros, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(27), 6711 – 6715 (2004).
40. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, et al., *Polymer J.*, **17**(1), 117 – 132 (1985).
41. G. R. Newkome, V. K. Gupta, G. R. Baker, et al., *J. Org. Chem.*, **50**, 2003 – 2005 (1985).
42. А. М. Музафаров, Е. А. Ребров, В. С. Папков, *Успехи химии*, **60**(7), 1596 – 1612 (1991).
43. S. Lebreton, S. Monaghan, M. Bradley, *Aldrichimica Acta*, **34**(3), 75 – 83 (2001).
44. D. Bhadra, S. Bhadra, S. Jain, et al., *Int. J. Pharm.*, **257**, 111 – 124 (2003).
45. W. A. Freeman, W. L. Mock, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 7367 – 7368 (1981).
46. A. E. Beezer, A. S. H. King, I. K. Martin, et al., *Tetrahedron*, **59**, 3873 – 3880 (2003).
47. A. K. Patri, I. J. Majoros, J. R. Bake, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **№ 6**, 466 – 471 (2002).
48. W. Meier, *Chem. Soc. Rev.*, **29**, 295 – 303 (2000).
49. I. Roy, T. Y. Ohulchansky, H. E. Pudavar, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 7860 – 7865 (2003).
50. J. E. Vandegaer (ed.), *Microencapsulation, Process and Application*, Plenum Press, New-York, London (1974).
51. В. Д. Солодовник, *Микрокапсулирование*, Химия, Москва (1980).
52. R. Alshady (ed.), *Microspheres, Microcapsules and Liposomes, MML-series*, Vol. 1, 2, Citus Books, London (1999).
53. М. С. Вилесова, Н. И. Айзенштадт, М. С. Босенко и др., *Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева*, **№ 5 – 6**, 1 – 10 (2001).
54. E. Merisko-Liversidge, in: *Particles*, J. Marty (ed.), Marcel Dekker, Orlando (2002).
55. K. Uekama, *Chem. Pharm. Bull.*, **52**(8), 900 – 915 (2004).
56. А. В. Астахов, Н. Б. Демина, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(2), 46 – 49 (2004).
57. R. H. Muller, J. M. Schwitzer, and F. N. Bushrab, in: *Nanoparticle Technology for Drug Delivery*, R. P. Gupta (ed.), Taylor & Francis Group, New-York (2006), pp. 21 – 52.
58. F. Troester, *Controlled Release Society 31st Annual Meeting*, Honolulu (2004).
59. Е. В. Толчева, Н. А. Оборотова, *Рос. биотер. журн.*, **5**, 54 – 61 (2006).
60. А. П. Каплун, Л. Б. Шон, Ю. М. Краснополянский и др., *Вопр. мед. химии*, **54**, 3 – 12 (1999).
61. D. D. Lasic, *Liposomes: from physics to applications*, Elsevier, Amsterdam (1993).
62. Л. И. Барсуков, *Сорос. образ. журн.*, **№ 10**, 2 – 9 (1998).

Поступила 24.07.07

NANODIMENSIONAL FORMS OF DRUGS (A REVIEW)

G. V. Nazarov, S. E. Galan, E. V. Nazarova, N. N. Karkishchenko, M. M. Muradov, and V. A. Stepanov

Research Center for Biomedical Technologies, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

The main directions of research in the field of nanosized carrier systems for the targeted delivery of drugs are reviewed. The fields of research and the results of characterization of the pharmacological properties of nanosized forms of medicinal preparations, including nanospheres, liposomes, dendrimers, fullerenes, nanocapsules, and medicinal substances in nanocrystalline forms are considered. Prospects of the search for new forms of medicinal substances based on the achievements in nanobiotechnology are considered with a view to the reduction of side effects and improvement of the bioavailability of drugs.

Key words: drugs, nanosized forms, carrier drugs.