

Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів

I.С. Чекман, А.О. Прискока

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. В оглядовій статті узагальнено дані літератури вітчизняних і зарубіжних дослідників за останні роки, які стосуються доставки лікарських засобів із застосуванням нанотехнологій. Визначені основні класи наноносіїв у системах доставки ліків, вимоги, які висувають до них, та їх клінічне застосування. Дослідження у галузі систем доставки лікарських засобів — одна із найактивніше досліджуваних нині галузей наномедицини у світі, однак, незважаючи на це, токсикологічні аспекти застосування наночастинок у терапії при патологіях досі залишаються маловивченими.

Ключові слова: нанотехнології, системи доставки ліків, наноносій, нанофармакологія.

Вступ

Під доставкою ліків (drug delivery) розуміють сукупність методів, технологій і прийомів з метою модифікації фізико-хімічних, фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів (ЛЗ) з метою покращання їх ефективності і підвищення безпеки. Нині ця галузь — одна з найактивніше досліджуваних у світі. Особливе місце серед цих досліджень посідають розробки лікарських форм із застосуванням нанотехнологій. Традиційні лікарські форми можуть бути непридатними для доставки таких біологічно активних речовин, як нуклеїнові кислоти чи білки. За допомогою наночастинок можна оптимізувати ефективність, звести до мінімуму побічні ефекти та покращити комплаєнс. Ті ЛЗ, що не мали успіху раніше у зв'язку з високою токсичністю, нині можуть отримати шанс на друге життя завдяки включенню у системи доставки ліків. Окрім того, покращується біодоступність і стає можливим контрольоване вивільнення ліків. Нові ЛЗ та методи їх доставки створюють нову нішу на фармацевтичному ринку. Станом на 2006 р. вже >30 компаній займалися розробкою та виробництвом наночастинок для доставки ЛЗ (Emerich D.F., Thanos C.G., 2006). Однак, незважаючи на це, поки що бракує досліджень щодо токсичності ЛЗ на основі наноносіїв. Бурхливий розвиток у галузі створення цих нових ЛЗ призвів до появи різноманітних лікарських форм: парентеральних, офтальмологічних, пероральних, зовнішніх тощо. Серед можливих шляхів введення систем доставки ліків на основі наноносіїв зазначають інгаляційний (Bailey M.M., Berklund C.J., 2009), аргументуючи це тим, що легені мають велику площу поверхні й не містять гістогематичних бар'єрів, які б обмежили всмоктування наночастинок у кров, забезпечуючи тим самим системний вплив.

У доставці ЛЗ реалізують дві основні стратегії:

- пасивного націлення (завдяки невеликим розмірам наночастинок можуть накопичуватись в органі-мішені);
- активного націлення з використанням специфічних медіаторів для зв'язування

з рецепторами на поверхні клітини-мішені (Cho K. et al., 2008).

Класифікація та основні вимоги, що висуваються до препаратів на підґрунті систем доставки ліків

Системи доставки ліків є, як правило, колоїдними системами та їх можна класифікувати залежно від агрегатного стану і морфологічних особливостей (Головенко М., Ларіонов В., 2008). Згідно з цією класифікацією їх поділяють на:

- наносупензії;
- ліпосоми;
- змішані міцели;
- кристалічні структури (ліотропи);
- мікроемульсії;
- наноемульсії;
- нанокапсули, сурфактанти;
- полімерні наночастинок;
- тверді ліпідні наночастинок (solid lipid nanoparticles, SLNs) та наноліпідні носії (nanostructured lipid carriers, NLCs).

Існує також класифікація, в основу якої покладено природу носія (Cho K. et al., 2008). Наночастинок для доставки ліків можуть бути:

- полімерними (включаючи міцели і дендримери);
- ліпідними (ліпосоми). Сюди також можна віднести ліпідні нанокапсули (Bédoupeau A. et al., 2008), хіломікронподібні емульсії та рекомбінантні ліпопротеїни низької щільності (Rensen P.C. et al., 2001) тощо;
- вірусними;
- органометалічними наночастинками (наприклад нанотрубки).

До наноносіїв висуваються особливі вимоги. Так, зазначають, що для ефективних систем доставки ліків необхідно сумістити дві несумісні властивості: наноліки мають бути стабільними і зберігати хімічну структуру протягом певного періоду і водночас бути здатними до біодеградації. У оглядовій статті V.P. Torchilin (2006) до систем доставки ліків висуваються такі основні вимоги:

- пролонгована циркуляція у крові;

- здатність до акумуляції у зоні патологічного процесу;
- здатність ефективно переносити молекули діючої речовини у клітину і окремі органи;
- здатність нести певний контрастний агент, за допомогою якого можна у реальному часі спостерігати за накопиченням ЛЗ у зонах патологічного процесу.

Майже всіма зазначеними властивостями володіють створені V. Bagalkot та співавторами (2007) наночастинок на основі квантових точок. Відомо, що для них характерні унікальні оптичні властивості, що дозволяють використовувати їх у ролі оптичної «мітки». Функціоналізуючи квантові точки аптамером (молекула нуклеїнової кислоти, що виявляє специфічні біорозпізнавальні властивості), специфічні до протипухлинного антибіотика доксорубіцину, автори створили наночастинок, здатні специфічно зв'язуватися з раковими клітинами, контролювано вивільняти антибіотик, а також дозволяють спостерігати за процесом у реальному часі. На основі квантових точок і стабілізованих фосфоліпідних міцел із вазоактивним інтестинальним пептидом створили наночастинок, що специфічно проникають до клітин раку грудної залози людини (Rubinstein I., Ouyüksel H., 2007; Rubinstein I. et al., 2008).

У статті М. Головенко та В. Ларіонова (2008) міститься перелік параметрів «ідеального» наноносія. Окрім вищезазначених, це:

- розмір частинок <100 нм;
- фізична стабільність у цільній крові;
- сумісність із білками, пептидами, нуклеїновими кислотами;
- мінімальний вплив наноносія на активну речовину;
- можливість зміни профілю вивільнення ЛЗ;
- економічна ефективність процесу виготовлення наночастинок.

Однак цим переліком вимоги до наноносіїв не обмежуються, оскільки залежно від конкретних цілей він доповнюється новими пунктами. Нижче розглянемо основні класи наноносіїв у доставці ліків та їх клінічне застосування.

Полімерні наночасії, їх класифікація, властивості та застосування у клініці

Полімерні наночасії — одні із найактивніших досліджуваних у сучасній нанофармакології. Це пов'язано із тим, що вони виявляють ряд корисних властивостей та відповідають багатьом вимогам до наночасієв. Полімерні наночасії можна класифікувати за структурою:

- капсули (полімерні наночастинки, або кон'югати «полімер-ЛЗ»). У ролі носія може використовуватись альбумін, поліетиленгліколь (ПЕГ), N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide copolymer (HPMA). Прикладом полімерних наноліків є Абрахапе для лікування злоякісних пухлин молочної залози;
- амфільні макромолекули із серцевиною та корком (полімерні міцели). У ролі носія може застосовуватись полімер на основі ПЕГ та ін. (Kumar R. et al., 2004; Batakova E.V. et al., 2005; Oh K.T. et al., 2006; Pai A.S. et al., 2006; He G. et al., 2007; Chen H. et al., 2008; Tan B.H., Tam K.C., 2008);
- сильно розгалужені макромолекули або дендримери. Найрозповсюдженішим полімером, що застосовується для цих цілей, є поліамідоамін (Domalia T.A. et al., 2007; Kitchens K.M. et al., 2007).

Також полімерні наночастинки можуть класифікуватися за походженням на природні (біополімери) та синтетичні.

Активно використовуються як системи доставки біополімери: білки та полісахариди. Їх переваги полягають у високій біосумісності, здатності до деградації в організмі та подальшого виведення, подібності до позаклітинного матриксу. Полімери виступають у ролі своєрідних «скелетів» або «каркасів», переносячи активні біомолекули, такі як фактор росту, нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди. Основними природними полімерами у системах доставки ліків є колаген, желатин, фібрин, хітозан, альгінат тощо (Malafaya P.B. et al., 2007). Синтетичні полімери відкривають ширші можливості для модифікації структури, контрольованого вивільнення та розподілу у органах і тканинах. Дендримери — одні з найперспективніших носіїв серед вищезазначених полімерних носіїв. Вони здатні переносити молекули діючої речовини як всередині, так і адсорбовані на своїй поверхні. Структура дендримерів добре визначена (Kaneshiro T.D. et al., 2007) і може контролюватись у процесі синтезу. Нині ЛЗ на їх основі для лікування генітального герпесу та інфекції вірусу імунодефіциту людини вже проходять заключний етап клінічних випробувань (Domalia T.A. et al., 2007). У ролі полімера для доставки карведилолу пропонується суміш поліетиленоксиду та полікапролактону (Lyons J.G. et al., 2008). Створено поліакрилатні наночастинки, що несуть ковалентно приєднаний антибіотик (ципрофлоксацин або N-тіольований β -лактам) завдяки його хімічній модифікації — ацилюванню з подальшою

полімеризацією. Отримані наночастинки з антибіотиками дістали назву глікопанобіотики (glycoanpobiotics) (Abeylath S.C. et al., 2008). Серед вуглеводних полімерів особливе місце займають циклодекстрини — група циклічних олігосахаридів, здатних утворювати комплекси з різними ЛЗ. Таким чином можна досягти кращої розчинності для багатьох поганорозчинних ЛЗ, наприклад дексаметазону, циклоспорину, ацетазоламіду (Sahoo S.K. et al., 2008).

Слід також відзначити фторовані вуглеводні. Зважаючи на їх хімічну інертність, здатність поглинати газу, низький поверхневий натяг, їх визнано оптимальними переносниками газів (Kraft M.P., 2001). Перфторвуглеводні можуть виконувати роль не лише носіїв газів, а й великих біомолекул. Наприклад, Т. Сугус та співавтори (2008) перфторвуглеродневі наночастинки функціоналізували α , β -інтегринспрямованими антибіотиком рапаміцином з метою запобігання рестенозу артерії у кролів.

Однією з переваг полімерів-носіїв є зниження токсичності та оптимізація фармакокінетичних параметрів, і це має особливе значення для високотоксичних протипухлинних засобів. Дослідження *in vivo* на мишах показують, що лікарські форми, в яких діюча речовина кон'югована з полімером, мають нижчу токсичність, кращі фармакокінетичні параметри та вищу ефективність. Зокрема, при вивченні препарату паклітаксел і його нанофармацевтичного аналогу (складався з полімерів носіїв — поліаспартату та ПЕГ) такі параметри, як об'єм розподілу, площа під фармакокінетичною кривою, свідчать про те, що останній не створює високих пікових концентрацій на початку введення і триваліше перебуває у плазмі крові. Порівнюючи ефективність, дослідники дійшли висновку, що ефективність $\frac{1}{4}$ дози паклітаксел-полімеру еквівалентна повній дозі звичайного паклітакселу. Дослідження летальності та нефротоксичності показали вищу безпеку нанофармацевтичного аналогу паклітакселу (Igarashi E., 2008).

Завдяки поєднанню діючих речовин із полімерними наночасіями можна знизити не лише їх токсичність, а й нестійкість (Vinogradov S., 2004). Зокрема, авторам (Vinogradov S.V. et al., 2005; Kohli E. et al., 2007; Vinogradov S.V. et al., 2006) вдалося створити наногель (nanogel), що містив фторовані нуклеозид-5'-трифосфати. Наногель складався із 5-фтораденозину арабінозид трифосфату (цитотоксичний протипухлинний агент) та полімера-носія — протоніваного поліетиленіміну. Цей полімер зв'язує молекули із протилежним зарядом, формуючи полііонні комплекси, або поліплекси. Частка діючої речовини у таких комплексах може досягати 33%. Переносники такого типу мають низку переваг: низька плавуча щільність, хороша розчинність, великий розмір пор, що є важливим при вбудовуванні молекул діючих речовин. Полімер утворює покрив навколо молекули діючої речовини, захищаючи її від деградації, що дає змогу застосовувати навіть ті речовини, які швидко руйнуються в організмі. Особливо це стосується

фторованих нуклеозидів, оскільки відомо, що безпосередньо цитотоксичну дію вони зумовлюють лише після фосфорилування у ракових клітинах. Це, в свою чергу, залежить від активності певних ферментів, яка не завжди є постійною. Водночас застосування готових нуклеозид-трифосфатів було неможливим внаслідок швидкої їх деградації шляхом дефосфорилування. Ще одна перевага — можливість отримання ліофілізованих форм із тривалим терміном придатності. Показано також, що сам носій (поліетиленімін), маючи низьку цитотоксичність *in vitro*, посилював її для протипухлинного агента (Vinogradov S.V. et al., 2005).

До нанофармацевтичних протипухлинних засобів висувають додаткові вимоги:

- після прийому вони мають проникати через фізіологічні бар'єри з мінімальною втратою активності та зниженням концентрації у крові;
- після потрапляння до тканини мають селективно вбивати ракові клітини, не впливаючи на нормальні клітини і використовуючи контрольоване вивільнення діючої речовини;
- їх розміри мають бути достатньо великими, щоб уникнути їх раптового проникнення через судини і уникнення токсичних ефектів, і водночас достатньо малими для того, щоб не затримуватись у ретикулоендотеліальній системі печінки та нирок, а також не захоплюватися макрофагами. Зокрема, для хіміотерапії злоякісних пухлин їх розміри мають становити до 100 нм;
- в ідеалі поверхня наночастинки для доставки ЛЗ має бути гідрофільною, щоб уникати захоплення макрофагами (Igarashi E., 2008; Cho K. et al., 2008). Незважаючи на низьку перевагу, існують також певні недоліки, пов'язані зі складністю контролю за синтезом полімерів від партії до партії (Malafaya P.B. et al., 2007).

Ліпідні наночасії

Це обширний клас переносників, який включає добре відомі ліпосоми, а також рідкі кристалічні структури (зокрема кубосоми), тверді ліпідні наночастинки тощо. Одними із найбільш вивчених серед них є ліпосоми. Ліпосоми — закриті колоїдні структури, отримані шляхом самозбирання, що складаються із ліпідного бішару, який оточує водну серцевину.

Серед їх переваг можна відзначити високу механічну стійкість бішару, здатність переносити гідрофільні, гідрофобні та амфільні ЛЗ, високу біоспорідненість та здатність до біодеградації. Водночас основним недоліком ліпосом є їх нестійкість і нетривале перебування у кров'яному руслі. Вони швидко захоплюються макрофагами і виводяться з організму (Барсуков Л.І., 1998). Окрему групу становлять так звані ніосоми (niosomes) — різновид наночастинки у формі капсул, які складаються з неіоногенних поверхнево-активних речовин, а також, як і ліпосоми, складаються із двохшарової мембрани, і можуть включати як гідрофільні, так і гідрофобні ЛЗ. Порівняно з ліпосомами вони стабіль-

ніші, а також виявляють низьку токсичність, здатні до біодеградації, є біосумісними та неімуногенними (Sahoo S.K. et al., 2008).

Амфільні ліпіди (зокрема гліцерил моноолеат) за певних умов здатні формувати рідкі кристалічні фази у водному середовищі (Yang D. et al., 2002). Ці фази мають термодинамічно стабільну структуру і складаються із ліпідного бішару. Кубічна фаза здатна вбудовувати і контролювати вивільнення молекул ЛЗ різної величини та полярності (Shah J.C. et al., 2001). Структура кубічної фази («кубосом») має низьку перевагу. Зокрема, кубосоми зберігають стабільність таких речовин, як білки і вітаміни, можуть бути стабілізованими за допомогою полімерів, у них розчинні як гідрофільні, так і гідрофобні й амфільні ЛЗ, вони мають високу біоспорідненість і добре проникають через шкіру та слизову оболонку, до того ж здатні до біодеградації. Можна також досягнути контрольованого вивільнення діючих речовин, оскільки вони будуть дифундувати через звивисту систему каналів, утворених кубічною фазою. Кубічні фази вже знайшли використання у стоматологічних лікарських формах для лікування пародонтиту (Garg G. et al., 2007). Однак невелика тривалість вивільнення і надзвичайно висока в'язкість можуть обмежити у стоматології застосування таким методом доставки короткодіючих пероральних та парентеральних лікарських форм (Shah J.C. et al., 2001). Перспективними є й фосфоліпідні наноміцели. Вони мають низьку якість, що можуть стати в нагоді при використанні їх як наносистем для ЛЗ білкового походження. Зокрема, це біосумісність, здатність до біодеградації, тривалий час перебування у кровоносному руслі, фізико-хімічна стабільність. Ліофілізовані наноміцели з такими речовинами, як вазоактивний пептид, глюкагоноподібний пептид-1, гастроінгібууючий пептид, мають більш тривалий термін придатності (Lim S.B. et al., 2008). Ліпідні системи можуть виступати не тільки як носії, а й як моделі для досліджень взаємодій наночастинок та біомембран. Це — підтримуючі ліпідні бішари (supported lipid bilayers, SLBs), які виконують роль моделі біомембрани (Deng Y. et al., 2008).

Системи внутрішньоклітинної доставки ЛЗ та генна терапія

Однією з ключових проблем доставки ліків є внутрішньоклітинний транспорт ЛЗ. Цей процес утруднений кількома факторами: неспецифічність носіїв або їх нездатність проникнути крізь клітинну мембрану, та лізосомальний гідроліз ЛЗ (пептидів, нуклеїнових кислот), що проникли ендцитотичним шляхом. Вирішенням цієї проблеми є застосування так званих пептидів, що проникають у клітину (cell penetrating peptides, CPPs), вперше виявлених у вірусі імунодефіциту людини. Ці пептиди здатні переносити приєднані до них молекули гідрофільних ЛЗ через клітинну мембрану

шляхом пептидної трансдукції. Нині ці молекули поділяють на три класи: похідні природних білків різних організмів (TAT-пептид), модельовані петириди (отримані поєднанням двох пептидів із джерел різного походження, наприклад вірусу імунодефіциту людини та SV40) і синтетично отримані поліаргініни. Для цих молекул описано декілька механізмів проникнення у клітину поза гідролізом лізосомальними ферментами (Torchilin V.P., 2008). Інший спосіб уникнення лізосомального руйнування описано у статті L.M. Vareford та P.W. Swaan (2007). Він полягає у навантаженні лізосом фоточутливими речовинами перед введенням ЛЗ. Після злиття ендосоми з діючою речовиною та лізосома клітини опромінують, а фоточутливі речовини утворюють реакційно здатні сполуки, що окиснюють мембрану лізосом. Мембрана руйнується, вивільняючи у цитоплазму молекули діючої речовини. Такий підхід можна застосувати у лікуванні ракових захворювань. Можливе також ковалентне сполучення вищезазначених CPP із молекулами ПЕГ, які екранують їх від зв'язування із клітинною мембраною через залишок гідрозону. Гідрозон при значеннях рН 5,0–6,0 руйнується, звільнюючи тим самим молекулу CPP від «екрану» ПЕГ і даючи можливість взаємодіяти із клітинною мембраною. Таким чином стає можливим контрольований внутрішньоклітинний транспорт ЛЗ (Vareford L.M., Swaan P.W., 2007; Torchilin V.O., 2008). Покращити аптейк (захват) клітинами наносистем вдалося Х.Ута співавторам (2008), кон'югувавши молекулу білка (пероксидазу хрому) з pluronic poly(ethylene oxide)-b-poly(propylene oxide)-b-poly(ethylene oxide) (PEO-PPO-PEO) кополімерами. Серед патологій, для лікування яких придатні системи внутрішньоклітинної доставки, відзначають хворобу Альцгеймера, Паркінсона, ракові захворювання та хвороби, спричинені генетичними дефектами лізосомальних ферментів. Інший підхід описано L.M. Vareford та P.W. Swaan (2007). Розроблено системи доставки ЛЗ на субклітинному рівні з використанням ендцитотичного шляху. Опосередковані рецептором системи доставки передбачають наявність на клітинній мембрані специфічного рецептора. Однак їх ефективність обмежується тим, що клітинна мембрана є дуже динамічною структурою і кількість рецепторів на ній може змінюватися. Завдяки створенню штучних рецепторів, які зв'язуються з багатьма на клатрин зонами плазматичної мембрани, стало можливим розроблення підходу, що дістав назву «спрямування синтетичними рецепторами» (synthetic receptor targeting, SRT). Цей підхід дозволить накопичувати у клітині непроникні молекули лігандів білків.

Особливе місце в контексті внутрішньоклітинної доставки ліків належить так званій генній терапії, яка передбачає внутрішньоклітинну доставку необхідної послідовності ДНК-векторами — як вірусної (Zhang X., Godbey W.T., 2006), так і невірусної природи (Dang J.M., Leong K.W., 2006). Основна мета цього підходу — забезпечити експресію гену, що доставляється,

та синтез бажаного білка з лікувальною метою. Для систем, що використовуються у генній терапії, окрім вищезазначених загальних властивостей, існують і специфічні вимоги. Зокрема, вони мають проходити мембранний бар'єр клітини, не руйнуватись ендцитотично у лізосомах (тобто оминати лізосомальний гідроліз). Ці системи повинні проникати також крізь ядерну мембрану і мають бути обладнані специфічними лігандами. Так, повідомляється про створення вірусного вектора для доставки ДНК до нервових клітин людини на основі гібридного вірусу з властивостями бакуло- і аденовірусу. Вектор поєднує у собі здатність до тривалої експресії генів, характерних для аденовірусних векторів, та високий титр при синтезі й ефективність переносу генетичної інформації для векторів на основі бакуловірусів. Завдяки генній інженерії дослідники створили ДНК-послідовності, здатну вбудовуватись у геном нервової клітини і протягом тривалого часу експресуватись у ній, забезпечуючи пролонгований ефект. Вважають, що такі вектори допоможуть у лікуванні пацієнтів із хворобою Альцгеймера та Паркінсона (Wang C., 2008). Таким чином, гібридний носій є ефективним засобом для специфічної доставки необхідних генів до хворої клітини. Цей прогресивний метод, хоч і є багатообіцяючим у лікуванні хронічних хвороб, однак може приховувати в собі й певні недоліки, пов'язані із вірусною природою носіїв (Torchilin V.P., 2008), тому більш прийнятним із клінічної точки зору вважають вектори невірусної природи (Yamamoto M., Tabata Y., 2006). Інший підхід у генній терапії реалізовано у дослідженнях К. Когуре та співавторів (2008). Замість вірусного вектора автори пропонують повністю штучно створений пристрій, або MEND (multifunctional envelope-type nanoparticle — мультифункціональний нанопристрій з облямівою) за принципом запрограмованої збірки. Він розпізнається та проникає до клітини, не руйнуючись ендцитотично. Основним компонентом нанопристрою, який забезпечує захоплення та проникнення, є пептид октааргінін (octaarginine). До того ж MEND може бути обладнаний специфічними до рецепторів лігандами і має ліпідну оболонку. В порожнині такої капсули знаходиться необхідна ДНК-послідовність, упакована за допомогою полікатіонних полімерів, що виконують функції гістонів. Автори також зазначають, що MEND можна використовувати для доставки не тільки нуклеїнових кислот, а й білків чи полісахаридів. Однак нанопристрої для доставки ДНК мають і певні недоліки порівняно з вірусними векторами (зокрема заснованими на аденовірусах), а саме — низька здатність до трансфекції і як наслідок — низький вихід синтезованих у клітині білків. Автори пов'язують це із тим, що компоненти нанопристрою електростатично взаємодіють із синтезованою інформаційною РНК, заважаючи її трансляції. Стає можливим доставляти генетичний матеріал та ЛЗ, окрім клітинного ядра, й до іншої клітинної

структури — мітохондрій. Дисфункцію мітохондрій пов'язують із нейродегенеративними патологіями, цукровим діабетом, раком. Тому корекція функції мітохондрії шляхом мітохондріальної терапії може у майбутньому дозволити ефективне лікування патологій на субклітинному рівні (Kogure K. et al., 2008). Перспективними у доставці генетичного матеріалу можуть стати й модифіковані силіцієві наночастинки (Bharali D.J. et al., 2005).

Наночастинки неорганічної природи

Не останнє місце серед носіїв у доставці ЛЗ займають й неорганічні наночастинки, що наочно продемонстровано у оглядовій статті Y. Liu та співавторів (2007). Зокрема, застосування металічних наночастинок пов'язане, як правило, з лікуванням злоякісних пухлин; міцели з подвійними гідроксидами ди- та тривалентних металів пропонують у ролі переносників антибіотиків (Trikeriotis M., Ghaipotakis D.F., 2007). Завдяки здатності цих наноматеріалів до функціоналізації (тобто покриття поверхні певними хімічними речовинами чи біомолекулами з метою надання наночастинкам певних властивостей) їх можна кон'югувати зі специфічними лігандами до тієї чи іншої структури. Зокрема, при поєднанні наночастинок золота з так званим NLS-пептидом (nuclear localization signal peptide), який специфічно зв'язується з ядерними структурами, досягають накопичення перших у ядрах ракових клітин (Oyelere A.K. et al., 2007). При цьому можна не тільки локалізувати ракову пухлину завдяки унікальним властивостям золота нанорозмірів, а й здійснити доставку ДНК-последовностей у ядро з метою корекції діяльності ракової клітини, тобто це — ще один приклад генної терапії. Повідомляється також і про застосування наночастинок оксиду заліза для адресної доставки ЛЗ та отримання зображень. Під впливом магнітного поля ці наночастинки, попередньо кон'юговані з полівінілалкоголем, можуть бути спрямовані до вогнища патологічного процесу (Mahmoudi M. et al., 2008). Активно застосовують у лікуванні й карбонові нанотрубки — наноструктури, які складаються із бензенових циклів. Вони нерозчинні в усіх розчинниках, що ускладнює їх медичне застосування, однак функціоналізація може покращити їх розчинність у воді. Повідомляють, що ковалентне приєднання амфотерицину В до карбонових нанотрубок зумовило підвищення його ефективності (Cho K. et al., 2008).

Системи доставки, чутливі до зовнішніх стимулів

Одним із способів контролю за вивільненням діючої речовини є створення таких наночастин, які б реагували на зовнішні фізичні чи хімічні подразники (зміна температури, рН, наявність певного субстрату тощо). Цій проблемі присвячена оглядова стаття В.Н. Тап та К.С. Там (2008). Відомо,

що мікрогелі, які складаються з мономерів і містять заряджені групи (карбоксильні, аміногрупи) у поєднанні з кополімерами, здатні змінювати структуру та реологічні властивості залежно від рівня рН. Механізм цього явища пояснюють взаємодіями гідрофобних зв'язків всередині частинки мікрогелю та осмотичним тиском назовні, який міняється при протонуванні або депротонуванні заряджених груп при зміні рН. Коли осмотичний тиск перевищує силу гідрофобних зв'язків у середині частинки, остання набухає, змінюючи свою конформацію. Змінюються також її реологічні властивості, що фіксують фізичними методами. Таким чином, назовні можуть вивільнитися хімічні групи чи молекули, які до того перебували всередині частинки мікрогелю. Цей механізм можна використати і у доставці ЛЗ. Молекула діючої речовини, заключена всередині такого мікрогелю, буде вивільнюватися строго залежно від рівня рН. Можна навіть налаштувати носії на певний субстрат у організмі. Так, повідомляють про створення рН- і термочутливого мікрогелю із заключеним всередині ферментом — уреазою, яка вивільнялась у присутності свого субстрату — сечовини. Створені також системи із білками, у яких при кислому середовищі гідролізуються перехресні зв'язки і білок дифундує у навколишнє середовище. Окрім цього, створені фоточутливі системи з контрольованим вивільненням ЛЗ (Patnati S. et al., 2007).

Токсикологічний та етичний аспект використання наночастин

Важливу увагу слід приділяти також токсикологічному аспекту використання наночастинок, який вивчено недостатньо. Відомо, що реакція імунної системи на наночастинки залежить від їх розмірів. Зокрема, наночастинки з діаметром ≥ 200 нм сильніше активують систему комплементу і швидше елімінуються із кровоносної системи. Вважається також, що із зменшенням діаметру наночастинок зростає її токсичність внаслідок збільшення питомої поверхні. Це, в свою чергу, приводить до активізації окисно-відновних процесів, у яких беруть участь атоми наночастинок, і утворення вільних радикалів. Одним із напрямків використання наночастинок може стати доставка антигенів для вакцинації чи специфічної активації Т-клітинного імунітету (Emerich D.F., Thanos C.G., 2006). Слід також відзначити статтю М. Еббесен та Т.Т. Йенсен (2006), присвячену етичним аспектам наномедицини. Висвітлюється проблема токсичності, неконтрольованого самозбирання та потреба контролю функцій наночастинок, які використовуються для доставки ліків.

Таким чином, дослідження щодо систем доставки ліків дозволяють розробити нові лікарські препарати, які володіють кращими фармакологічними, фізико-хімічними та фармацевтичними властивостями, ніж традиційні. На жаль, недостатньо вивченим є токсикологічний аспект застосу-

вання цих нових препаратів. Незважаючи на те що розробка наночастин стикається із певними труднощами, подальші досягнення у клітинній біології, нанотехнологіях та наномедицині дозволять вирішити ці проблеми.

Література

Барсуков Л.И. (1998) Липосомы. Соросовский образовательный журнал, 10; 2–9.

Головенко М., Ларіонов В. (2008) Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку. Вісн. фармакології та фармацевції, 4: 8–16.

Abeylath S.C., Turos E., Dickey S., Lim D.V. (2008) Glycanobiotics: Novel carbohydrate nanoparticle antibiotics for MRSA and Bacillus anthracis. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(5): 2412–2418.

Bagalkot V., Zhang L., Levy-Nissenbaum E. et al. (2007) Quantum dot-aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy, and sensing of drug delivery based on bi-fluorescence resonance energy transfer. *Nano Lett.*, 7(10): 3065–3070.

Bailey M.M., Berkland C.J. (2009) Nanoparticle formulations in pulmonary drug delivery. *Med. Res. Rev.*, 29(1): 196–212.

Bareford L.M., Swaan P.W. (2007) Endocytic mechanisms for targeted drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 59(8): 748–758.

Batrakova E.V., Vinogradov S.E., Robinson S.M. et al. (2005) Polypeptide point modifications with fatty acid and amphiphilic block copolymers for enhanced brain delivery. *Bioconjugate Chem.*, 16(4): 793–802.

Béduneau A., Hindré F., Clavreul A. et al. (2008) Brain targeting using novel lipid nanovectors. *J. Control. Release*, 126(1): 44–49.

Bharali D.J., Klejbor I., Stachowiak E.K. et al. (2005) Organically modified silica nanoparticles: a nonviral vector for in vivo gene delivery and expression in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(32): 11539–11544.

Chen H., Kim S., He W. et al. (2008) Fast release of lipophilic agents from circulating PEG-PDLLA micelles revealed by in vivo forster resonance energy transfer imaging. *Langmuir*, 24(10): 5213–5217.

Cho K., Wang X., Nie S. et al. (2008) Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clin. Cancer Res.*, 14(5): 1310–1316.

Cyrus T., Zhang H., Allen J.S. et al. (2008) Intratumoral delivery of rapamycin with $\alpha_v\beta_3$ -targeted paramagnetic nanoparticles inhibits stenosis after balloon injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(5): 820–826.

Dang J.M., Leong K.W. (2006) Natural polymers for gene delivery and tissue engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58(4): 487–499.

Deng Y., Wang Y., Holtz B. et al. (2008) Fluidic and air-stable supported lipid bilayer and cell-mimicking microarrays. *J. Am. Chem. Soc.*, 130(19): 6267–6271.

Domalia T.A., Reyna L.A., Svenson S. (2007) Dendrimers as multi-purpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging. *Biochem. Soc. Trans.*, 35(Pt 1): 61–67.

Ebbesen M., Jensen T.G. (2006) Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2006(5): 1–11.

Emerich D.F., Thanos C.G. (2006) The pinpoint promise of nanoparticle-based drug delivery and molecular diagnosis. *Biomol. Eng.*, 23(4): 171–184.

Garg G., Saraf S., Saraf S. (2007) Cubosomes: an overview. *Biol. Pharm. Bull.*, 30(2): 350–353.

He G., Ma L.L., Pan J., Venkatraman S. (2007) ABA and BAB type triblock copolymers of PEG and PLA: A comparative study of drug release properties and «stealth» particle characteristics. *Int. J. Pharm.*, 334(1–2): 48–55.

Igarashi E. (2008) Factors affecting toxicity and efficacy of polymeric nanomedicines. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 229(1): 121–134.

- Kaneshiro T.D., Wang X., Lu Z.R.** (2007) Synthesis, characterization, and gene delivery of poly-L-lysine octa(3-aminopropyl) silsesquioxane dendrimers: Nanoglobular drug carriers with precisely defined molecular architectures. *Mol. Pharm.*, 4(5): 759–768.
- Kitchens K.M., Foraker A.B., Kolhatkar R.B. et al.** (2007) Endocytosis and interaction of poly(amidoamine) dendrimer with Caco-2 cells. *Pharm. Res.*, 24(11): 2138–2145.
- Kogure K., Akita H., Yamada Y., Harashima H.** (2008) Multifunctional envelope-type nano device (MEND) as a non-viral gene delivery system. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60(4–5): 559–571.
- Kohli E., Han H.Y., Zeman A.D., Vinogradov S.V.** (2007) Formulations of biodegradable Nanogel carriers with 5'-triphosphates of nucleoside analogs that display a reduced cytotoxicity and enhanced drug activity. *J. Control. Release*, 121(1–2): 19–27.
- Kraft M.P.** (2001) Fluorocarbons and fluorinated amphiphiles in drug delivery and biomedical research. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 47(2–3): 209–228.
- Kumar R., Chen M.H., Parmar V.S. et al.** (2004) Supramolecular assemblies based on copolymers of PEG600 and functionalized aromatic diesters for drug delivery applications. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(34): 10640–10644.
- Lim S.B., Ruminstein I., Onyüksel H.** (2008) Freeze drying of peptide drugs self-associated with long-circulating, biocompatible and biodegradable sterically stabilized phospholipid nanomicelles. *Int. J. Pharm.*, 356(1–2): 345–350.
- Liu Y., Miyoshi H., Nakamura M.** (2007) Nanomedicine for drug delivery and imaging: A promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. *Int. J. Cancer*, 120(12): 2527–2537.
- Lyons J.G., Blackie P., Higginbotham C.L.** (2008) The significance of variation in extrusion speeds and temperatures on a PEO/PCL blend based matrix for oral drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 351(1–2): 201–208.
- Mahmoudi M., Simchi A., Immani M. et al.** (2008) Optimal design and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with polyvinyl alcohol for targeted delivery and imaging. *J. Phys. Chem. B*, 112(46): 14470–14481.
- Malafaya P.B., Silva G.A., Reis R.L.** (2007) Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 59(4–5): 207–233.
- Oh K.T., Bronich T.K., Bromberg L. et al.** (2006) Block ionomer complexes as prospective nanocontainers for drug delivery. *J. Control. Release*, 115(1): 9–17.
- Oyelere A.K., Chen P.C., Huang X. et al.** (2007) Peptide-conjugated gold nanorods for nuclear targeting. *Bioconjug. Chem.*, 18(5): 1490–1497.
- Pai A.S., Rubinstein I., Onyüksel H.** (2006) PEGylated phospholipid nanomicelles interact with b-amyloid(1–42) and mitigate its b-sheet formation, aggregation and neurotoxicity in vitro. *Peptides*, 27(11): 2858–2866.
- Patnaik S., Sharma A.K., Garg B.S. et al.** (2007) Photoregulation of drug release in azo-dextran nanogels. *Int. J. Pharm.*, 342(1–2): 184–193.
- Rensen P.C., de Vruet R.L., Kuiper J. et al.** (2001) Recombinant lipoproteins: lipoprotein-like lipid particles for drug targeting. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 47(2–3): 251–276.
- Rubinstein I., Onyüksel H.** (2007) Biocompatible, biodegradable and sterically stabilized phospholipid nanomicelles improve cryopreservation of oral keratinocytes: a preliminary investigation. *Int. J. Pharm.*, 338(1–2): 333–335.
- Rubinstein I., Soos I., Onyüksel H.** (2008) Intracellular delivery of VIP-grafted sterically stabilized phospholipid mixed nanomicelles in human breast cancer cells. *Chem. Biol. Interact.*, 171(2): 190–194.
- Sahoo S.K., Dilnawaz F., Krishnakumar S.** (2008) Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discov. Today*, 13(3–4): 144–151.
- Shah J.C., Sadhale Y., Chilukuri D.M.** (2001) Cubic phase gels as drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 47(2–3): 229–250.
- Tan B.H., Tam K.C.** (2008) Review on the dynamics and micro-structure of pH-responsive nanocolloidal systems. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 136(1–2): 25–44.
- Torchilin V.P.** (2008) Tat peptide-mediated intracellular delivery of pharmaceutical nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60(4–5): 548–558.
- Torchilin V.P.** (2006) Multifunctional nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58(14): 1532–1555.
- Trikeriotis M., Ghanotakis D.F.** (2007) Inter-calation of hydrophilic and hydrophobic antibiotics in layered double hydroxides. *Int. J. Pharm.*, 332(1–2): 176–184.
- Vinogradov S.** (2004) The Second Annual Symposium on Nanomedicine and Drug Delivery: exploring recent developments and assessing major advances. 19–20 August, 2004, Polytechnic University, Brooklyn, NY, USA. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 1(1): 181–184.
- Vinogradov S.V., Kohli E., Zeman A.D.** (2006) Comparison of nanogel drug carriers and their formulations with nucleoside 5'-triphosphates. *Pharm. Res.*, 23(5): 920–930.
- Vinogradov S.V., Zemmann A.D., Batrakova E.V., Kabanov A.V.** (2005) Polyplex Nanogel formulations for drug delivery of cytotoxic nucleoside analogs. *J. Control. Release*, 107(1): 143–157.
- Wang C.** (2008) Hybrid baculovirus-adenovirus associated virus vectors for prolonged transgene expression in human neural cells. *J. Neurovirol.*, 14(6): 563–568.
- Yamamoto M., Tabata Y.** (2006) Tissue engineering by modulated gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58(4): 535–554.
- Yang D., O'Brien D.F., Marder S.R.** (2002) Polymerized bicontinuous cubic nanoparticles (cubosomes) from a reactive monoacylglycerol. *J. Am. Chem. Soc.*, 124(45): 13388–13389.
- Yi X., Batrakova E., Banks W. et al.** (2008) Protein conjugation with amphiphilic block copolymers for enhanced cellular delivery. *Bioconjug. Chem.*, 19(5): 1071–1077.
- Zhang X., Godbey W.T.** (2006) Viral vectors for gene delivery in tissue engineering. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58(4): 515–534.

Нанотехнологии в разработке систем доставки лекарственных средств

И.С. Чекман, А.О. Прискока

Резюме. В обзорной статье обобщены данные литературы отечественных и зарубежных исследований за последние годы, касающиеся доставки лекарственных средств с применением нанотехнологий. Определены основные классы наноносителей в системах доставки лекарств, предъявляемые к ним требования и их клиническое применение. Исследования в области систем доставки лекарственных средств — на сегодня одна из наиболее активно исследуемых отраслей наномедицины в мире, однако, несмотря на это, токсикологические аспекты применения наночастиц в лечении патологий остаются пока малоизученными.

Ключевые слова: нанотехнологии, системы доставки лекарственных средств, наноноситель, нанофармакология.

Nanotechnologies in development of drug delivery systems

I.S. Chekman, A.O. Priskoka

Summary. In the review the recent domestic and foreign literature data concerning researches of nanotechnology application for drug delivery are summarized. The basic nanocarriers' groups in drug delivery systems, requirements showed to them and their clinical application are determined. Researches in the field of drug delivery systems are currently one of the most active nanomedicine areas under study in the world; however the toxicological aspects of nanoparticles application in disease management remain still studied insufficiently.

Key words: nanotechnology, systems of drug delivery, nanocarrier, nanopharmacology.

Адреса для листування:

Чекман Іван Сергійович
03057, Київ, просп. Перемоги, 34
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, кафедра
фармакології та клінічної фармакології
E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk