

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017  
УДК 615.012.032

## Применение нанотехнологий в создании современных лекарственных средств и систем их направленной доставки (Обзор литературы)

ЧЕПУР С.В., профессор, полковник медицинской службы (svch@mail.ru)  
ТЮНИН М.А., кандидат медицинских наук, майор медицинской службы (tyunin84@mail.ru)  
КУЗЬМИН А.А., кандидат медицинских наук, полковник медицинской службы  
ЮДИН М.А., доктор медицинских наук, майор медицинской службы (mihei\_bridge@mail.ru)  
ИВАНОВ И.М., кандидат медицинских наук, капитан медицинской службы  
(toxlabs@yandex.ru)  
ВЕНГЕРОВИЧ Н.Г., кандидат медицинских наук, капитан медицинской службы  
(ng@vengerovich.ru)

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ, Санкт-Петербург

*Изложены свойства наноразмерных носителей, рекомендованных Европейской Фармакопеей к применению при создании лекарственных средств и их комплексов с физиологически активными веществами. Представлены общие описания методов создания и особенности носителей, выявленные при накоплении опыта их применения для создания лекарственных препаратов с заданными свойствами пенетрации биологических барьеров и продолжительности терапевтического эффекта.*

*К л ю ч е в ы е с л о в а:* наноразмерные частицы, липосомы, циклодекстрины, биodeградируемые полимеры.

*Chepur S.V., Tyunin M.A., Kuzmin A.A., Yudin M.A., Ivanov I.M., Vengerovich N.G. — Use of nanotechnology in the creation of modern medicines-governmental funds and their targeting systems (literature review). Properties of nanoscale carriers recommended by the European Pharmacopeia for use in the creation of drugs and their complexes with physiologically active substances are given. The authors present general descriptions of the methods of creation and especially of carriers identified in the accumulation of experience in their use for creating drugs with desired properties of penetration of biological barriers and length of service of the therapeutic effect.*

*К е у w o r d s:* nano-sized particles, liposomes, cyclodextrins, biodegradable polymers.

Реализация инновационного подхода к решению задач по повышению качества оказания медицинской помощи тесно связана с техническим перевооружением медицинских организаций, применением качественно новых лекарственных средств и материалов, создаваемых в т. ч. и с помощью наноразмерных носителей.

Одной из важных областей использования наноразмерных носителей является разработка систем направленной доставки фармакологически активных веществ (ФАВ), которые обеспечивают повышение концентрации лекарственных средств в органах-мишенях, снижение эффективных доз, побочных эффектов, изменение фармакокинетического

профиля, а также достижение оптимального режима дозирования и длительности лечебного эффекта за счет модуляции скорости высвобождения препаратов в биологических средах [29]. Применение наноразмерных носителей рассматривается в качестве нового эффективного способа преодоления тканевых барьеров для доставки к органам-мишеням антибиотиков, противовоспалительных и противоопухолевых препаратов, лекарственных средств для терапии заболеваний нервной системы и др. [7]. Активно разрабатываются системы ингаляционного (безинъекционного) продолжительного введения лекарственных препаратов на основе наноразмерных носителей, существенно повышающих ка-



чество жизни больных с сахарным диабетом, психическими и онкологическими заболеваниями. Важным достижением применения наноразмерных носителей, а именно нанокапсул и липосом, следует считать возможность создания на их основе стабильных многокомпонентных (комбинированных) препаратов с контролируемым высвобождением [4].

В качестве наноразмерных носителей используют полимерные нанокапсулы и наносферы, липосомы, дендримеры, циклодекстрины, твердые наночастицы, иммунонаночастицы, нанотрубки (рис. 1). Они обладают характерными преимуществами, что позволяет применять их для решения определенных задач по изменению свойств различных ФАВ.

Результаты экспериментальных исследований биологической активности комплексов ФАВ с наноразмерными носителями позволили сформулировать требования, предъявляемые к таким носителям:

- низкая токсичность при системном введении, биodeградируемость, биосовместимость, отсутствие местнораздражающего действия;
- диаметр частиц менее 100 нм (для большинства путей введения) и 1–10 мкм – для ингаляционного введения;

- прирост стабильности при нахождении во внутренних средах организма более чем в 2 раза по отношению к ФАВ в свободной форме и отсутствие спонтанной агрегации;

- технологическая возможность придания физико-химических свойств для снижения или полной защиты от захвата мононуклеарными фагоцитами;

- значительная (или регулируемая) продолжительность циркуляции в крови;

- способность преодолевать гистогематические барьеры;

- масштабируемое, экономически выгодное производство;

- возможность иммобилизации малых молекул, пептидов, нуклеиновых кислот.

Наночастицы и наноматериалы обладают свойствами, зачастую радикально отличными от их аналогов в виде макроскопических дисперсий или сплошных фаз, и поэтому представляют собой принципиально новые объекты, воздействующие на организм. Выделяют ряд физико-химических особенностей веществ в наноразмерном состоянии:

- увеличение химического потенциала веществ на межфазной границе высокой кривизны; большая кривизна поверхности наночастиц и изменение

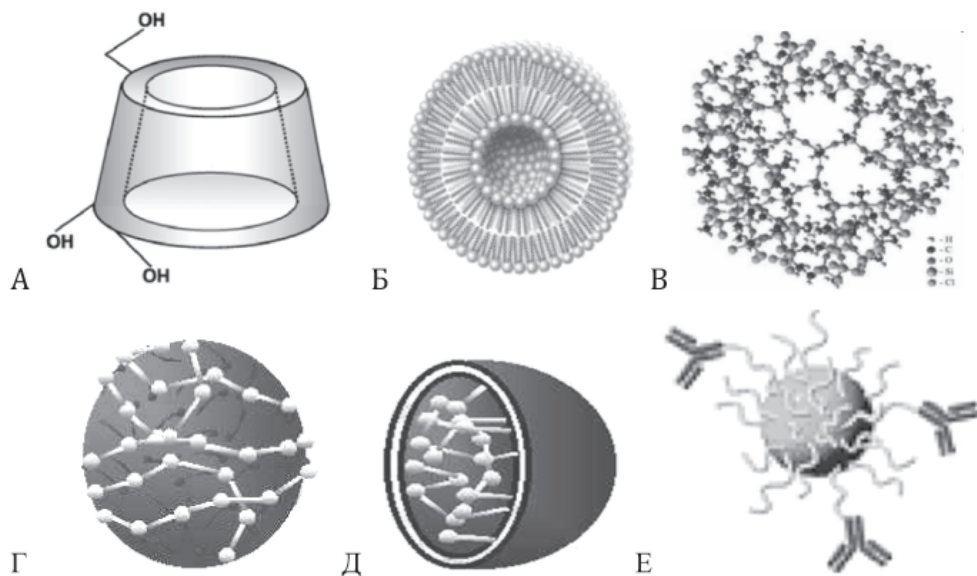


Рис. 1. Основные наноразмерные носители фармакологически активных веществ для создания систем направленного транспорта: А – циклодекстрины; Б – липосомы; В – дендримеры; Г – наносферы; Д – нанокапсулы; Е – иммунонаночастицы



топологии связи атомов на ней приводят к изменению химических потенциалов, растворимости, реакционной и каталитической способности наноразмерных носителей и их компонентов;

- большая удельная поверхность наноматериалов (в расчете на единицу массы) увеличивает их адсорбционную емкость, химическую реакционную способность и каталитические свойства;

- небольшие размеры и разнообразие форм наночастиц позволяют им образовывать комплексы с нуклеиновыми кислотами (вызывая, например, образование аддуктов ДНК) и белками, встраиваться в мембраны, проникать в клеточные органеллы и тем самым изменять клеточный метаболизм;

- высокая адсорбционная активность обуславливает высокие сорбирующие свойства по сравнению с макроскопическими дисперсиями;

- возможность адсорбции на наноразмерных носителях различных лигандов и биомаркёров, обеспечивающих «адресную» доставку ФАВ.

Рассматривая перечисленные особенности наночастиц, можно сделать вывод, что именно на их основе могут быть разработаны системы целенаправленной доставки лекарственных веществ.

Среди наноразмерных носителей наиболее изученными являются липосомы, полимерные наночастицы и циклодекстрины. Многочисленные исследования эффективности применения данных наноразмерных носителей при создании систем направленного транспорта сформировали фундамент для их практического применения при лечении большого спектра заболеваний и патологических состояний, требующих длительного (пожизненного) приема лекарственных препаратов в высоких (токсичных) дозировках.

В качестве наноразмерного носителя для снижения токсичности лекарственных средств широко применяют липосомы. Мембрана липосом состоит из природных фосфолипидов, что определяет их преимущества перед другими наноразмерными носителями. Они нетоксичны, подвержены быстрой биodeградации, захватываются клетками механизма «экзоцитоза», что приводит к попаданию их содержимого внутрь клетки [13, 17].

Кроме того, вещество, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментных систем организма, что увеличивает эффективность быстро деградируемых препаратов. Еще одна особенность липосомальной формы лекарственных средств заключается в постепенном высвобождении ФАВ, что увеличивает продолжительность фармакологического действия [2]. Универсальность липосом также подтверждается их способностью инокулировать как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства.

Среди носителей лекарственных средств особое внимание заслуживают *циклодекстрины* (ЦД), успешно применяемые для растворения в воде липофильных препаратов, стабилизации водных растворов и создания систем «контролируемого высвобождения» ФАВ [23]. ЦД являются циклическими олигосахаридами, производными крахмала, содержащими шесть ( $\alpha$ -ЦД), семь ( $\beta$ -ЦД), восемь ( $\gamma$ -ЦД), девять ( $\delta$ -ЦД), десять ( $\epsilon$ -ЦД) или больше остатков D-(+)-глюкопиранозы, соединенными  $\alpha$ -(1, 4)-глюкозидными связями [15]. Из-за пространственной структуры глюкопиранозных остатков ЦД принимает форму усеченного конуса или тора, а не правильного цилиндра.

Гидроксильные группы ориентированы на внешней поверхности конуса, причем первичные гидроксилы находятся на узкой части конуса, а вторичные – на широкой. Центральная полость ЦД образована скелетными атомами углерода и кислорода эфирных связей глюкозного остатка, что определяет липофильные свойства внутри полости. Размеры центральной полости определяют спектр веществ, способных проникать в нее и образовывать комплексы. При образовании комплекса не происходит формирование ковалентных связей. Для ЦД, как и для ациклических олигосахаридов, возможно формирование неинклюзионных комплексов, где гидроксильные группы с наружной поверхности ЦД формируют водородные связи с препаратом. В водных растворах гидроксильные группы формируют водородные связи с окружающими молекулами воды, в результате чего образуется гидратационная оболочка вокруг растворенной молекулы ЦД [27].



Успешное использование ЦД при создании лекарственных форм препаратов может быть продемонстрировано на примере значительного увеличения растворимости, стабильности и фармакологической активности аналогов тиреотропин-рилизинг гормона при образовании комплексов с гидроксипропил- $\beta$ -ЦД (ГП- $\beta$ -ЦД). Комплексы  $\beta$ -ЦД с дельта-опиоидным пептидом при внутривенном введении, в отличие от свободной формы препарата, оказывают выраженный анальгетический эффект, что предполагает прохождение пептида через гематоэнцефалический барьер [6]. Показана высокая эффективность применения ЦД для «адресной» доставки стероидов, противоопухолевых препаратов и блокаторов кальция в ЦНС. ЦД подвергаются биодegradации ферментными системами организма [26].

Определенные перспективы представляет использование в фармакологии комплексов углеродных наноструктур (нанотрубок) с мембранами и биомолекулами. Углеродная нанотрубка диаметром 13,5 и длиной 32 ангстрема под действием внешней силы ориентируется по нормали к плоскости фосфолипидной мембраны и при давлении около  $7 \times 10^4$  бар проходит через мембрану за 200 пс, выталкивая из бислоя две молекулы фосфолипида [20]. Описаны явления самосборки пептидных молекул внутри углеродной нанотрубки. Такой комплекс полипептида и нанотрубки с закрытым концом может быть использован для доставки пептида или другой молекулы через биологическую мембрану в клетку [12].

Особый интерес среди наноразмерных носителей представляют твердые полимерные наносферы размером от 10 до 500 нм, сочетающие такие свойства, как стабильность, высокую емкость в отношении широкого спектра ФАВ, возможность контролировать скорость высвобождения препаратов в зависимости от размера частиц, физико-химических свойств материалов полимерной матрицы и модификации их поверхности [11]. Модификация поверхности частиц позволяет повысить их сродство к определенным биомишениям (ткани, клетки, клеточные структуры), увеличить время нахождения в сосудистом русле и избежать неспецифического распределения.

Среди преимуществ полимерных наночастиц выделяют [19]:

– легкость изменения размерных и поверхностных свойств частиц (обеспечение пассивного и активного направленного транспорта при парентеральном введении);

– возможность моделирования комплекса «наночастица–фармакологическое средство» как системы доставки за счет размера, поверхностных свойств и скорости высвобождения для достижения оптимального режима дозирования и снижения побочных эффектов;

– возможность придания наночастицам сродства к определенным тканям в результате модификации поверхности лигандами или придания магнитных свойств;

– возможность использования как местных (назальный, накожный, интраокулярный), так и системных (пероральное, парентеральное, ингаляционное) путей введения.

Наночастицы на основе полимеров разделяют на два вида: наносферы и нанокапсулы [24]. Наносферы представляют собой сплошные полимерные матрицы, на которых распределяется активное вещество. Нанокапсулы состоят из полимерной оболочки, охватывающей наполненную жидкостью полость. Особенности строения определяют ряд отличий, в первую очередь, по высвобождению активного вещества: из наносфер высвобождение протекает по экспоненте, а из нанокапсул – равномерно в течение определенного времени.

Для приготовления наносфер применяют полимерные материалы, отличающиеся, в первую очередь, биосовместимостью. Это протеины (желатин, альбумин, коллаген), полисахариды, липиды, синтетические полимеры (табл. 1).

Выбор материала зависит от требований, предъявляемых к наносферам, – размеру частиц, стабильности и растворимости ФАВ, поверхностным характеристикам (заряд, проницаемость), характеристикам биодegradации, скорости высвобождения ФАВ.

Полимерные материалы широко используются для создания современных лекарственных форм, сочетающих высокую эффективность с необходимой про-



должительностью лечебного действия. Помимо традиционных натуральных полимерных материалов большое внимание уделяется разработке новых синтетических полимеров с низкой токсичностью, достаточной биосовместимостью и биodeградацией [8]. В настоящее время в системах доставки лекарственных средств широко используют полимеры на основе молочной (PLA) и гликолевой (PGA) кислот, сополимеры PLGA с полиэтиленгликолем (PEG), полиалкилцианакрилаты, поли-ε-капролактон, натуральные полимеры белковой, липидной и углеводной структуры.

Наилучшими показателями обладает сополимер PGA и PLA–PLGA [18]. В зависимости от процентного соотношения мономеров можно изменять свойства продукта, в т. ч. пластичность, прочность, срок биodeградации и др. Так, в зависимости от соотношения мономеров длительность биodeградации может изменяться от одной недели до полугода.

Наночастицы, приготовленные из полилактидного гомополимера или полилактид-ко-гликолидного гетерополимера (PLGA), относятся к длительно циркулирующим частицам. Они способ-

ны реализовывать функцию замедленного высвобождения ФАВ. Возможность модификации поверхности данных частиц PEG определяет возможность создания образцов, специфичных к определенным биомешанам [9].

Помимо PLA и PLGA для приготовления полимерных наносфер используют полиалкилцианакрилаты (рис. 2). Данный вид наночастиц получают путем эмульсионной анионной полимеризации в кислом водном растворе, содержащем стабилизатор коллоидов (декстран 70, полисорбаты, полочсамеры) [22].

Наиболее часто для получения наночастиц используют этил-, бутил-, изогексилцианакрилат. Длина алкильной цепи определяет скорость распада и токсичность поли-(алкилцианакрилатных) наночастиц, которая убывает в ряду: метил>этил>бутил=изобутил>гексил = изогексил. Применение полиизогексилцианакрилатных частиц достаточно безопасно. Они обладают высокой скоростью биodeградации. Из-за отсутствия свойства «скрытности» полицианакрилатные частицы при внутривенном введении быстро захватываются из крови клетками ретикулоэндотелиальной системы и накапли-

Таблица 1

**Вещества, используемые для приготовления наносфер**

Протеины	Липиды	Полисахариды	Синтетические полимеры
Альбумин	Ацидан № 12	Альгинаты	Полилактид-когликолид
Желатин	Диназан 114, 116	Агароза	Полилактид
Глиадин	Глицерилбеханат	Декстран	Поликапролактон
Легумин	Глицерил моностеарат	Хитозан	Полиалкилцианакрилаты
Вициллин	Моностеарин		Полиэтиленгликоль
	Стеариновая кислота		
	Тристеарин		
	Трикаприн		
	Витепсол Е 85		

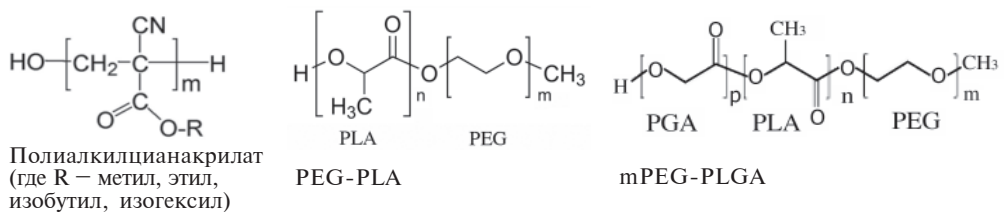


Рис. 2. Структура полиалкилцианакрилата, метоксиполиэтиленгликоль-полилактида (mPEG-PLA) и метоксиполиэтиленгликоль-полилактид-когликолида (mPEG-PLGA)



ливаются преимущественно в селезенке и печени вместе с активным веществом, помещенным в наночастицы [25].

PLGA-наночастицы в меньшей степени подвержены захвату макрофагами и, как следствие, могут дольше циркулировать в крови [21]. В организме сополимеры PLA или PLGA распадаются до олигомеров и мономеров лактата и гликолевой кислоты, которые превращаются в пируват и гликолат, участвующие в эндогенном метаболизме. Скорость распада наноразмерных носителей определяется константой скорости гидролиза (зависит от молекулярного веса, соотношения лактат/гликолат и морфологии частиц), количеством адсорбированной воды, коэффициентом диффузии полимерных фрагментов через полимерный матрикс и растворимостью продуктов деградации в окружающей водной среде. Несмотря на высокую способность к сорбции воды, PLA или PLGA-комплексы в PEG-PLA/PLGA блок-сополимерах обладают схожими параметрами биодegradации [14]. Их период полураспада в крови составляет 2–3 мин. Первый этап элиминации PLA или PLGA-комплексов связан с опсонизацией частиц. Опсоны, включая белки системы комплемента, аполипопротеины, фибронектин и иммуноглобулины, взаимодействуют со специфическими рецепторами на моноцитах и тканевых макрофагах, что сопровождается распознаванием частиц и их дальнейшим фагоцитозом.

Считается, что гидрофобные поверхности любых соединений и биомолекул провоцируют адсорбцию протеинов, а поверхности с отрицательным зарядом активируют систему комплемента [10]. Учитывая то, что наружная сторона PLA и PLGA-частиц несет отрицательный заряд, создаются условия для электростатического притяжения и взаимодействия с молекулами системы комплемента, а также факторами коагуляции.

С целью повышения стабильности PLA и PLGA-частиц, снижения степени опсонизации и захвата нейтрофильными гранулоцитами их покрывают различными поверхностно-активными веществами. Особенно часто используют PEG, который создает эффект «стерической стабилизации» [30]. Его молекулы формиру-

ют защитный гидрофобный слой на поверхности наночастицы, препятствующий опсонизации частиц белками плазмы и их захвату клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Наряду с PEG применяют полимеры на основе поливинилэтанол и полиглицерол. В качестве стабилизаторов поверхности наночастиц активно применяются полисорбаты и плуроники. По сравнению с непегелированными PLGA-наночастицами пегелированные образцы несут меньший отрицательный заряд вследствие экранирующих свойств оболочки из PEG. Время циркуляции PEG и PLGA-наночастиц в крови зависит от величины их заряда и увеличивается по мере возрастания молекулярного веса PEG. Большая вариабельность времени элиминации из кровотока для частиц, покрытых одним и тем же PEG, определяется различной плотностью и конформацией наружного слоя PEG. В связи с этим при разработке длительно циркулирующих химических рецептур с наноразмерными носителями необходимо учитывать величину их заряда и конформационные особенности внешнего слоя, молекулярный вес и плотность PEG.

Стабилизирующее покрытие наночастиц в большинстве случаев негативно сказывается на тканеспецифичном действии наноразмерных носителей, препятствуя эффективному высвобождению лекарственных препаратов. Для преодоления ограничивающего действия стабилизаторов их молекулы «привязывают» к поверхности наночастиц с помощью линкерных структур [3]. Линкеры подбирают таким образом, чтобы при попадании в заданное микроокружение нарушалась связь между стабилизирующим покрытием и наночастицей. Случивание покрытия может быть индуцировано (в зависимости от природы линкера) низкими значениями pH, реакцией восстановления, протеолизом и др.

Включение ФАВ в полимерные наночастицы проводится с помощью следующих методов: эмульгирования–выпаривания; спонтанного эмульгирования, или диффузии растворителей; полимеризации.

*Метод эмульгирования–выпаривания.* На первом этапе готовят раствор полимера и гидрофобного ФАВ в органичес-



ком растворителе, который не смешивается с водой (хлороформ, хлористый метилен, этилацетат). Полученную смесь эмульгируют в водной фазе, содержащей сурфактант, путем гомогенизации или обработки ультразвуком. В качестве сурфактанта, как правило, используют поливиниловый спирт, холат натрия или плюроник F 68.

Для мобилизации водорастворимого ФАВ формируют эмульсию вода/масло/вода. После эмульгирования под вакуумом при постоянном перемешивании производят выпаривание органического растворителя. К ключевым параметрам, определяющим размер наносфер и эффективность включения ФАВ, относят тип и концентрацию сурфактанта, скорость гомогенизации (время воздействия ультразвука) и концентрацию полимера в исходном растворе (табл. 2).

Указанные факторы оказывают выраженное влияние на размер полимер-

ных наночастиц. Увеличение времени воздействия ультразвука приводит не только к уменьшению диаметра наносфер, но и к сужению диапазона распределения их размера. Оценка влияния концентрации полимера на размер наносфер позволяет выделить оптимальную величину параметра для получения частиц необходимого размера и распределения. Отмечена прямая зависимость параметров друг от друга: меньшему содержанию полимера соответствует меньший диаметр наносфер. Повышение содержания сурфактанта вызывает уменьшение размера наносфер и обеспечивает их однородность, что связано со способностью сурфактантов препятствовать агрегации капель масляной фазы в процессе приготовления наносфер.

При использовании метода эмульгирования–выпаривания эффективность включения препаратов в полимерный

Таблица 2

**Зависимость размера наночастиц и эффективности включения ФАВ от технологических параметров**

Параметр	Величина параметра	Размер наносфер, нм	Диапазон распределения размера, нм
Время обработки ультразвуком, мин	1	380±23	67% (245–349) 43% (932–1324)
	5	335±16	20% (90–200) 80% (480–550)
	10	298±25	19% (151–202) 81% (511–645)
	20	255±10	100% (256–265)
Содержание полимера в органическом растворителе, мг/мл	12,5	243±12	5% (114–125) 95% (212–276)
	25	255±10	100% (256–265)
	50	360±25	85% (280–375) 15% (895–1129)
Содержание сурфактанта (поливиниловый спирт) в водной фазе, %	0,15	335±31	100% (280–390)
	0,30	260±10	100% (256–265)
	0,70	242±15	100% (239–265)



массив зависит от растворимости ФАВ, его молекулярного веса, взаимодействия в системе «препарат–полимер» и наличия концевых функциональных групп (эфирных или карбоксильных). Поскольку полимеры гидрофобны, то липофильные препараты из-за сегрегации на отдельные фазы включаются в них проще, чем водорастворимые. Включение гидрофильных ФАВ в полимерные наночастицы представляет собой трудную задачу из-за диффузии препарата из внутренней масляной фазы во внешнюю водную фазу.

Для увеличения концентрации инкапсулированного препарата применяют различные способы: использование химических добавок, неионизированных основных или кислотных форм препаратов, изменение рН водной фазы, инкорпорирование карбоксильных групп в полимерные наночастицы, химическое связывание препарата через гидролизуемую связь. Эффективность нагрузки препаратом может достигать 90%, а содержание препарата – 50%. Однако в большинстве случаев нагрузка препаратом составляет 10–15% массы полимера.

*Метод спонтанного эмульгирования, или соконденсации.* Является модификацией метода эмульгирования–выпаривания. В отличие от первого для формирования масляной фазы и растворения гидрофобного ФАВ применяют смешиваемый с водой органический растворитель (метанол, ацетон, ацетонитрил) [16]. Данный метод основан на явлении физической конденсации и позволяет получать более высокодисперсные системы (наносферы меньшего размера). Сущность процесса конденсации заключается в замене одного растворителя другим в результате их смешивания, приводящего к перенасыщению раствора, агрегированию молекул и переходу вещества в новую дисперсную фазу.

Метод может быть использован для включения в наночастицы как гидрофильных, так и гидрофобных ФАВ. Для этого ФАВ и полимер растворяют в органическом растворителе, а в водной фазе растворяют сурфактант (поливиниловый спирт, полисорбат-80, плуроник F 68). Сурфактант используют для модифицирования размерных и поверхностных свойств наночастиц или обеспечения

стабильности дисперсии частиц, образованных на ранних этапах конденсации. После смешивания растворов органический растворитель выпаривают, затем проводят отделение полученных наночастиц (центрифугирование) и их лиофилизацию. Недостатком метода является низкая эффективность включения в наносферы гидрофильных ФАВ [5].

*Метод полимеризации.* Основан на получении наночастиц в результате полимеризации мономеров в водном растворе. Включение ФАВ происходит в процессе полимеризации либо после ее завершения. Полученную суспензию наночастиц очищают от стабилизаторов с помощью ультрацентрифугирования [28].

Таким образом, применение наноразмерных носителей для создания новых фармакологических препаратов решает следующие задачи:

- обеспечивает растворимость гидрофильных и липофильных фармакологических средств;
- повышает биодоступность лекарственных веществ;
- модулирует фармакокинетику лекарственных веществ и продолжительность целевого эффекта от нескольких дней до полугода;
- обеспечивает длительное контролируемое высвобождение активного компонента;
- оптимизирует создание лекарственных форм препаратов белковой природы;
- обеспечивает целенаправленную доставку лекарственного вещества к органам-мишеням.

Уже сейчас на мировом фармацевтическом рынке представлены десятки препаратов на основе этих наноматериалов: Вифенд, Келикс, Рисполепт, Вивитрол, Орунгал, Сандостатин Лар, Амбизом, Золадекс и др. [1]. На этапе доклинических исследований проводится разработка PLGA-лекарственных форм глюкокортикоидов, эстрагенов, куркумина, доксорубицина, амфотирецина В, антибиотиков различных классов и др. Развитие исследований в этом направлении и создание отечественных нанофармакологических лабораторий являются приоритетными направлениями научной политики.





## Литература

1. Официальный сайт ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» // Url: www.regmed.ru/ (дата обращения: 10 августа 2016 г.).

2. *Al-Remawi M., Elsayed A., Maghrabi I.* et al. Chitosan/lecithin liposomal nanovesicles as an oral insulin delivery system // *Pharm. Dev. Technol.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1–9.

3. *Aravind A., Varghese S.H., Veeranarayanan S.* et al. Aptamer-labeled PLGA nanoparticles for targeting cancer cells // *Cancer Nanotechnol.* – 2012. – Vol. 3, N 1–6. – P. 1–12.

4. *Carradori D., Saulnier P., Pruat V.* et al. NFL-lipid nanocapsules for brain neural stem cell targeting in vitro and in vivo // *J. Control Release.* – 2016. – Vol. 5. – P. 253–262.

5. *Cha C., Jeong J.H., Kong H.* Poly (ethylene-glycol)-poly (lactic-co-glycolic acid) core-shell microspheres with enhanced controllability of drug encapsulation and release rate // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* – 2015. – Vol. 26, N 13. – P. 828–840.

6. *de Oliveira M.G., Guimaraes A.G., Araujo A.A.* et al. Cyclodextrins: improving the therapeutic response of analgesic drugs: a patent review // *Expert Opin. Ther.* – 2015. – Vol. 25, N 8. – P. 897–907.

7. *Denzi A., Della Valle E., Apollonio F.* et al. Exploring the Applicability of Nano-Poration for Remote Control in Smart Drug Delivery Systems // *J. Membr. Biol.* – 2016. – Vol. 249. – P. 1–11.

8. *Ding S., Anton N., Vandamme T.F.* et al. Microfluidic nanoprecipitation systems for preparing pure drug or polymeric drug loaded nanoparticles: an overview // *Expert Opin. Drug. Deliv.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1–14.

9. *Fasehee H., Dinarvand R., Ghavamzadeh A.* et al. Delivery of disulfiram into breast cancer cells using folate-receptor-targeted PLGA-PEG nanoparticles: in vitro and in vivo investigations // *J. Nanobiotechnology.* – 2016. – N 4. – P. 14–32.

10. *Fornaguera C., Caldery G., Mitjans M.* et al. Interactions of PLGA nanoparticles with blood components: protein adsorption, coagulation, activation of the complement system and hemolysis studies // *Nanoscale.* – 2015. – Vol. 14. – P. 6045–6058.

11. *Jyhannesson G., Steffnsson E., Loftsson T.* Microspheres and Nanotechnology for Drug Delivery // *Dev. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 55. – P. 93–103.

12. *Krupa P., Rehak S., Diaz-Garcia D.* et al. Nanotechnology – new trends in the treatment of brain tumours // *Acta Medica.* – 2014. – Vol. 57, N 4. – P. 142–150.

13. *Kuang H., Ku S.H., Kokkoli E.* The design of peptide-amphiphiles as functional ligands for liposomal anticancer drug and gene delivery // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2016. – Vol. 104. – P. 40–51.

14. *Lai M.C., Chang K.C., Hsu S.C.* et al. In situ gelation of PEG-PLGA-PEG hydrogels containing high loading of hydroxyapatite: in vitro and in vivo characteristics // *Biomed. Mater.* – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 73–78.

15. *Lay S., Ni X., Yu H.* et al. State-of-the-art applications of cyclodextrins as functional monomers in molecular imprinting techniques: a review // *J. Sep. Sci.* – 2016. – Vol. 12. – P. 2321–2331.

16. *Miljkovic N., Enright R., Nam Y.* et al. Jumping-droplet-enhanced condensation on scalable superhydrophobic nanostructured surfaces // *Nano Lett.* – 2013. – Vol. 13, N 1. – P. 179–187.

17. *Okuda K., Fu H.Y., Matsuzaki T.* et al. Targeted Therapy for Acute Autoimmune Myocarditis with Nano-Sized Liposomal FK506 in Rats // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 8. – P. 1–14.

18. *Sah H., Thoma L.A., Desu H.R.* et al. Concepts and practices used to develop functional PLGA-based nanoparticulate systems // *Int. J. Nanomedicine.* – 2013. – Vol. 8. – P. 747–765.

19. *Sarfraz M., Roa W., Bou-Chacra N.* et al. Inflammation Caused by Nanosized Delivery Systems: Is There a Benefit? // *Mol. Pharm.* – 2016. – Vol. 14. – P. 2875–2887.

20. *Sharma P., Mehra N.K., Jain K.* et al. Biomedical Applications of Carbon Nanotubes: A Critical Review // *Curr. Drug. Deliv.* – 2016. – Vol. 13, N 6. – P. 796–817.

21. *Shi C., Liu P., Liu X.* et al. The effects of mPEG proportion and LA/GA ratio on degradation and drug release behaviors of PLGA-mPEG microparticles // *Pharmazie.* – 2016. – Vol. 71, N 5. – P. 243–246.

22. *Sulheim E., Baghirov H., von Haartman E.* Cellular uptake and intracellular degradation of poly (alkyl cyanoacrylate) nanoparticles // *J. Nanobiotechnology.* – 2016. – N 1. – P. 14–21.

23. *Szente L., Szeman J., Sohajda T.* Analytical characterization of cyclodextrins: History, official methods and recommended new techniques // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2016. – Vol. 131. – P. 1–14.

24. *Talevi A., Gantner M.E., Ruiz M.E.* et al. Applications of nanosystems to anticancer drug therapy (Part I. Nanogels, nanospheres, nanocapsules) // *Recent Pat. Anticancer Drug. Discov.* – 2014. – N 1. – P. 83–98.

25. *Tomcin S., Baier S., Landfester K.* et al. Pharmacokinetics on a microscale: visualizing Cy5-labeled oligonucleotide release from poly (n-butylcyanoacrylate) nanocapsules in cells // *Int. J. Nanomedicine.* – 2014. – Vol. 9. – P. 5471–5489.

26. *Vecsernyes M., Fenyvesi F., BacsKay I.* et al. Cyclodextrins, blood-brain barrier and treatment of neurological diseases // *Arch. Med. Res.* – 2014. – Vol. 45, N 8. – P. 711–729.

27. *Wang J., Qiu Z., Wang Y.* et al. Supramolecular polymer assembly in aqueous solution arising from cyclodextrin host-guest complexation // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 12. – P. 50–72.

28. *Wang Y., Li W., Shen M.* et al. Evaluation of in vitro insulin release from nanoparticles assembled by polyethylene glycol, polycaprolactone and polyethyleneimine // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2016. – Vol. 36, N 1. – P. 109–115.

29. *Yanamala N., Kagan V.E., Shvedova A.A.* Molecular modeling in structural nano-toxicology: interactions of nano-particles with nanomachinery of cells // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* – 2013. – Vol. 65, N 15. – P. 2070–2077.

30. *Zhou Z., Badkas A., Stevenson M.* et al. Herceptin conjugated PLGA-PHis-PEG pH sensitive nanoparticles for targeted and controlled drug delivery // *Int. J. Pharm.* – 2015. – Vol. 487, N 1–2. – P. 81–90.