

А. И. Скоробогатова^{1, 2, *}, О. А. Терентьева^{1, 2}, В. А. Вайнштейн²,
С. В. Оковитый^{1, 2}, Е. В. Флисюк², И. А. Наркевич²

НАПРАВЛЕННЫЙ ТРАНСПОРТ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ (ОБЗОР)

¹ ФГБОУ "Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой", Российской академии наук, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 9.

² ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения РФ, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А.
* e-mail: Anastasiya.Skorobogatova@pharminnotech.com

Обзорная статья посвящена системам направленного транспорта для доставки лекарственных веществ в центральную нервную систему (ЦНС). Приводится современная классификация лекарственных форм по поколениям с описанием характерных особенностей. Рассмотрены основные системы направленной доставки лекарственных веществ в ЦНС на основе наноносителей: липосомы, полимерные наночастицы, полимерные мицеллы, твердые липидные наночастицы, наночастицы на основе хитозана, человеческого сывороточного альбумина.

Ключевые слова: направленный транспорт; центральная нервная система; гематоэнцефалический барьер; системы доставки лекарственных веществ; наноносители.

Основной задачей современной фармацевтической науки является разработка инновационных лекарственных форм (ЛФ) новых лекарственных препаратов (ЛП). Основными требованиями к ЛФ являются обеспечение биодоступности, терапевтической эффективности, безопасности и переносимости ЛП. Данные требования обуславливают фармацевтические подходы при разработке состава, дизайна и технологии получения ЛФ конкретного ЛП. Согласно ГФ XIV, том 2, ОФС.1.4.1.0001.15 "Лекарственные формы", существует несколько классификаций ЛФ: по агрегатному состоянию, типу дисперсной системы, пути введения и типу высвобождения лекарственных веществ (ЛВ). Каждая из классификаций имеет определенное значение при фармацевтической разработке ЛФ. Так, классификация по агрегатному состоянию и по способу применения частично определяет скорость действия ЛВ — эффект после перорального приема жидких ЛФ наступает быстрее, чем при приеме твердых ЛФ, а введенный инъекционно раствор действует быстрее, чем принятый перорально. Дисперсологическая классификация определяет технологическую схему получения ЛП, а также позволяет прогнозировать его стабильность (гомогенные системы устойчивее гетерогенных), классификация по типу высвобождения (обычное или модифицированное) определяет скорость наступления и продолжительность терапевтического эффекта ЛП.

С целью разработки ЛФ, обеспечивающих направленную доставку ЛВ к органу-мишени, используется классификация ЛФ по поколениям.

1. Традиционные ЛФ (первое поколение). К данной группе относятся мази, таблетки, суппозитории, растворы для инъекций, которые характеризуются непрерывным, нецелевым и немедленным высвобождением

ЛВ. Такие ЛФ обладают коротким временем действия, низкой биодоступностью и применяются однократно.

Недостатками традиционных ЛФ являются:

Увеличение расхода ЛВ, связанное с тем, что ЛВ не достигает целевой биологической мишени;

Отсутствие направленного действия ЛВ, что приводит к развитию побочных эффектов, снижению эффективности лечения;

Невозможность поддерживать оптимальную терапевтическую концентрацию ЛВ в пораженных органах.

2. Пролонгированные ЛФ (второе поколение). К данной группе относятся ЛФ с замедленным высвобождением и увеличенной длительностью действия ЛВ. Разработка ЛФ с пролонгированным действием наиболее актуальна для ЛП, имеющих короткий период полувыведения, чтобы создать кинетику нулевого порядка; для ЛП с периодом полувыведения более 12 ч, чтобы устранить пики концентраций ЛВ в крови и улучшить переносимость терапии [3].

К ЛФ второго поколения относят формы-ретард и формы-депо.

Формы-депо создают в организме запас ЛВ, обеспечивая его высвобождение в течение длительного периода времени.

Инъекционные формы-депо — суспензии (Бетаспан депо, Депо-Провера), масляные растворы (МодитенTM депо, Клопиксол депо), суспензии микрокапсул, лиофилизаты для приготовления растворов — суспензий для инъекций (Октреотид депо, Бусерелин депо).

Имплантационные формы-депо — таблетки (Налтрексон-имплант), капсулы депо (Эспираль), пленки глазные (Тимоптик-депо), внутриматочные терапевтические системы (Мирена).

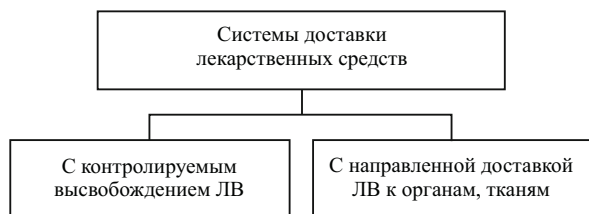


Схема. Классификация систем доставки лекарственных средств.

Формы-ретард — в основном пероральные, реже — ректальные ЛФ, создающие в организме запас ЛВ и обеспечивающие его медленное поступление в кровяное русло.

Преимуществами ЛФ второго поколения являются:

Возможность сокращения частоты приема ЛП;

Отсутствие колебаний концентрации ЛВ;

Поддержание оптимальной концентрации ЛВ в течение длительного периода времени;

Снижение частоты побочных эффектов (ПЭ) [1].

3. Системы доставки лекарственных средств (третье поколение). К ЛФ третьего поколения относятся инновационные ЛФ, которые целенаправленно доставляют ЛВ к клетке-мишени, непрерывно и длительно высвобождают ЛВ с регулируемой скоростью (схема).

К ЛФ формам с контролируемым высвобождением относят **терапевтические системы**. Терапевтические системы (ТС) — это ЛФ, которые высвобождают ЛВ с запрограммированной скоростью через определенные промежутки времени в течение длительного периода (от нескольких суток до нескольких месяцев).

ТС состоят из следующих компонентов: резервуара, в котором содержится ЛВ, платформы, на которой данная ТС размещается, и терапевтической программы, которая определяет скорость высвобождения ЛВ. Эффективность ТС определяется количеством ЛВ, высвободившегося в единицу времени, что соответствует кинетике нулевого порядка, а сам процесс высвобождения не зависит от физиологических или патологических факторов (прием пищи, сопутствующие заболевания). Это позволяет прогнозировать развитие терапевтического эффекта.

Системы направленной доставки ЛВ (СНДЛВ) — это системы, которые доставляют оптимально необходимое количество ЛВ точно в клетку-мишень. Использование таких систем позволяет повысить специфичность и эффективность проводимой терапии, снизить токсическое действие ЛВ.

Побочное действие многих ЛВ в виде традиционных ЛФ, их низкая терапевтическая эффективность во многом обусловлена трудной доступностью мишени для них. Целевая доставка ЛВ — один из способов решения данной проблемы.

В современной фармации для направленной доставки ЛВ используются следующие системы: липосомы, полимерные наночастицы, полимерные мицеллы, твердые липидные частицы, дендримеры, циклодекст-

рины и углеродные трубки, фуллерены, магнитные частицы, кремниевые частицы и альбумины. С их помощью можно повысить доставку ЛВ в очаг заболевания, что особенно важно при разработке противоопухолевых препаратов и ЛП для лечения заболеваний ЦНС, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, нейродегенеративные заболевания [2, 3].

Способы доставки лекарственных препаратов в ЦНС

Основной проблемой, с которой сталкиваются ученые при разработке ЛФ для лечения заболеваний ЦНС, является необходимость доставить ЛВ через ГЭБ, который препятствует проникновению большинства ЛП в ЦНС.

Основу ГЭБ составляют плотно соединенные между собой эпителиальные клетки, которые образуют капилляры головного и спинного мозга и которым принадлежит основная барьерная функция [4, 5]. В нормальных условиях ГЭБ плохо проницаем для 100 % больших молекул и 98 % малых, за исключением ограниченного числа липофильных молекул размером 400 – 500 Да [6].

Одним из первых способов повышения проницаемости ГЭБ для гидрофильных ЛВ была техника осмотического открывания ГЭБ, применяемая при лечении опухолей головного мозга человека. Для этого гипертонический раствор арабинозы или маннитола вводили в сонную артерию в течение 30 с, после чего через тот же катетер вводили раствор противоопухолевого ЛВ. Гипертонический раствор вызывал дегидратацию эпителиальных клеток, что приводило к раскрытию эпителиальных плотных соединений и увеличению проницаемости ГЭБ на 10 или 30 мин (при использовании ингибитора натрий-кальциевых каналов). Введение 1,6 М раствора арабинозы с последующим введением раствора метотрексата увеличивало его концентрацию в головном мозге в 7 раз в сравнении с водой очищенной [7 – 9]. Введение 1,4 М раствора маннитола с последующим внутрикариотидным введением метотрексата и внутривенным (в/в) введением прокарбазина и циклофосфамида достоверно увеличивало выживаемость пациентов с первичной лимфомой ЦНС и высокозлокачественной глиомой. У пациентов с многоузловой герминомой ЦНС при лечении карбоплатином и этапозидом с применением осмотического метода опухоль исчезала через 24 – 40 мес [10].

Однако введение гиперосмотических растворов вызывало изменения клеточного строения микрососудов, что приводило к развитию апоптопических реакций со стороны эпителиальных клеток. Кроме того, введение подобным образом некоторых противоопухолевых ЛВ, таких как доксорубин, цисплатин, блеомицин, 5-фторурацил и винкристин, оказывало выраженное нейротоксическое действие у подопытных животных. Такие очевидные недостатки данного метода, как сложность технологии, избирательность действия, риск проникновения опухоли через ГЭБ в периферические ткани и нейротоксичность не сделали его пер-

спективным для широкого применения в клинической практике [4, 6, 9].

Следующей попыткой увеличить целевую доставку ЛВ в головной мозг стали исследования по разработке липофильных пролекарств. Так, в настоящее время для лечения болезни Паркинсона применяется леводопа, который, проходя через ГЭБ в нейроны мозга, в процессе декарбоксилирования превращается в дофамин, устраняющий симптомы паркинсонизма. Недостатком данного метода является активный метаболизм леводопы в кишечнике [4, 6].

Недостатки вышеперечисленных методов не позволили им найти широко применения в клинической практике, что привело к необходимости поиска других способов доставки ЛВ в ЦНС. Одним из наиболее перспективных способов стали СНДЛВ.

СНДЛВ для лечения заболеваний ЦНС.

Доставляя ЛВ к заданной мишени, СНДЛВ увеличивают специфичность и эффективность проводимой терапии, а также снижают токсическое действие ЛВ.

Наиболее важным требованием при выборе носителей для СНДЛВ в ЦНС является их способность к биodeградации в течение нескольких дней. Данное требование не позволяет использовать дендримеры, углеродные трубки, фуллерены, кремниевые частицы и магнитные частицы для доставки в головной мозг. Наиболее перспективными СНДЛВ для доставки ЛВ в ЦНС являются наноносители.

Наноносители — это обширная группа твердых коллоидных частиц размером от 1 до 1000 нм (1 мкм), состоящих из макромолекулярных материалов, в которых активное ЛВ растворено, включено, инкапсулировано или присоединено и адсорбировано на поверхности [11].

Важным параметром при выборе материала при разработке СНДЛВ для доставки в головной мозг является его биodeградируемость в течение нескольких дней, низкая токсичность и биосовместимость, а также наличие функциональных групп на поверхности и возможность влияния на скорость высвобождения ЛВ. Наиболее перспективными СНДЛВ для доставки ЛВ в ЦНС являются липосомы, полимерные наночастицы (НЧ), твердые липидные НЧ, полимерные мицеллы [11, 12].

Липосомы

Активное развитие липосом в качестве СНДЛВ началось с 1970-х гг. Липосомы — это замкнутые сферические структуры, образованные одним или несколькими концентрическими билипидными слоями с водной фазой внутри (рис. 1).

Липосомы имеют низкую токсичность, биосовместимы, подвергаются биodeградации и имеют высокое сродство к клеточной мембране, поэтому могут использоваться для доставки гидрофобных (в составе билипидного слоя) или гидрофильных (в составе водной фазы) молекул.

На сегодняшний день Food and Drug Administration (FDA) зарегистрировано несколько липосомальных

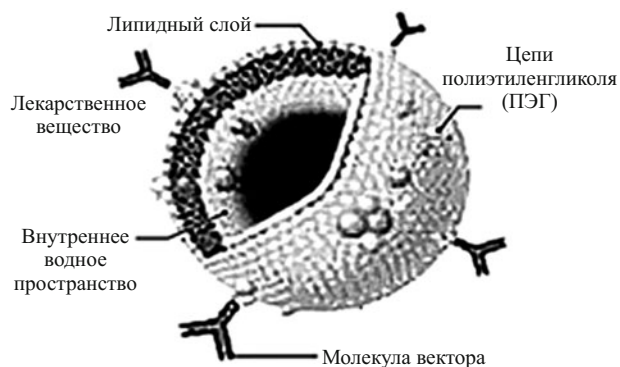


Рис. 1. Строение липосомы [13].

препаратов: Doxil® (ЛВ — доксорубин), DepoCyt® (Цитарабин), Marqibo® (Винкристин), AmBisome® (Амфотерицин), Onivyde® (Иротекан), Visudyne® (Вертепорфин), DaunoXome® (Даунорубин).

После попадания в кровоток липосомы довольно быстро захватываются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) и накапливаются в печени и селезенке. Создание длительно циркулирующих в токе крови липосом, способных доставить ЛВ в головной мозг, возможно за счет уменьшения их размеров до менее чем 100 нм или модификацией их поверхности с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ). Конъюгированные с ПЭГ липосомы не захватываются быстро клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) и дольше циркулируют в крови [8, 13].

Для модулирования распределения липосом в организме в их поверхность встраивают **вектор**, способный связываться с определенными детерминантами конкретных клеток и тканей. Так, на поверхности эндотелиальных клеток ГЭБ расположены рецепторы к трансферрину, лактоферрину, аполипопротеину Е (АпоЕ), инсулину, эпидермальному фактору роста. Использование в качестве вектора в липосомах апоЕ, трансферрина, лактоферрина и антител к трансферриновым и лактоферриновым рецепторам, позволяет обеспечить целевую доставку липосом в ЦНС. Показано, что ПЭГ-липосомы, конъюгированные с трансферрином, в 14,58 раз повысили доставку доцетаксела в головной мозг, по сравнению с одобренным FDA препаратом Docel [14].

Также в качестве вектора для доставки липосом в мозг активно используется проникающий пептид ТАТ, обеспечивающий перенос липосом через мембраны без взаимодействия с рецепторами. Анализ выживаемости крыс с глиомой показал, что выживаемость животных, получавших ТАТ-ПЭГ-липосомы доксорубина, была намного выше, чем в группах, получавших лечение свободным препаратом и ПЭГ-липосомами (табл. 1) [15, 16].

Полимерные НЧ

Полимерные НЧ состоят из биосовместимых и биodeградируемых сополимеров, обладающих низкой растворимостью в воде. В качестве полимеров при создании НЧ для доставки в ЦНС используют:



Рис. 2. Строение полимерной НЧ.

Поли(бутил)цианоакрилат (ПБЦА);
Полимолочную кислоту (ПЛА);
Поли(лактид)-ко-гликолид (ПЛГА).

НЧ из ПЛА и ПЛГА в основном получают методом эмульсификации-диффузии и преципитации, в то время как НЧ из ПБЦА — методом полимеризации эмульсии и нанопреципитации. В исследованиях было показано, что НЧ из ПБЦА обладают наибольшей скоростью разложения, что обусловлено низкой молекулярной массой [5, 26 – 28].

Подобно липосомам, немодифицированные НЧ быстро захватываются клетками РЭС и накапливаются в печени. Для увеличения времени циркуляции НЧ в кровотоке можно уменьшить их размер или модифицировать поверхность. Второй путь показал свою большую эффективность. С этой целью на поверхности НЧ адсорбируют поверхностно-активные вещества, такие как Полисорбат 80 или Полосамер 188, а также ковалентно сшивают с ПЭГ. Кроме увеличения времени циркуляции в крови покрытие НЧ Полисорбатом 80 повышает их захват эндотелиальными клетками головного мозга. Возможным механизмом увеличения доставки покрытых ПАВ НЧ является адсорбция на них аполипопротеина Е или А-1, с

последующим опосредованным рецептором поглощением частиц эндотелиальными клетками капилляров головного мозга.

Введение в/в НЧ с лоперамидом, покрытых Полисорбатом 80, обеспечивало длительный и значительный анальгезирующий эффект у подопытных животных, в то время как введение НЧ, не покрытых Полисорбатом 80, не оказывало такого эффекта [29]. На рис. 2 приведено строение 3 основных видов полимерных НЧ.

Для увеличения доставки ЛВ в ЦНС НЧ конъюгируют с молекулами-векторами. В качестве векторов используют молекулы трансферрина, лактоферрина, антитела к трансферриновым и лактоферриновым рецепторам, апо Е, ТАТ пептид [11, 29]. В течение последнего десятилетия активно развивается разработка СНДЛВ на основе полимерных НЧ для интраназального введения. В ЦНС есть небольшое количество участков, лишенных ГЭБ или имеющих повышенную проницаемость барьера. К таким участкам относят обонятельные нервы, дно желудочков мозга, через которые возможно осуществление транспорта ЛВ. Из полости носа транспорт ЛВ осуществляется через обонятельные и тройничные нервы, минуя ГЭБ [30]. В настоящее время *in vivo* исследованы СНДЛВ на основе ПЛГА для диазепама, оланзапина (табл. 2).

Полимерные мицеллы

Полимерные мицеллы представляют собой амфифильные системы, состоящие из блок-сополимеров, гидрофобная часть которых обращена вовнутрь, а гидрофильная наружу, формируя сферическую структуру (рис. 3).

Преимуществами мицелл является их небольшой размер 10 – 60 нм, уникальное строение, биосовместимость, биodeградируемость, простота синтеза и высокая стабильность. Ввиду маленького размера немодифицированные полимерные мицеллы не захватываются клетками РЭС и долго циркулируют в кровяном русле [47]. Также как и для остальных наночастиц, для мицелл возможна модификация для целевой доставки ЛВ за счет использования в качестве сурфактанта

Т а б л и ц а 1

Некоторые липосомальные системы доставки ЛВ в мозг

ЛВ	Модификация поверхности липосом	Способ получения	Применение	Ссылка
Преднизолон	ПЭГ	Экструзия пленки	Рассеянный склероз	[17]
Доксوروبيцин	ПЭГ	Гидратация тонкой пленки	Глиома	[15, 16]
	ПЭГ + лактоферрин	Гидратация тонкой пленки		[18]
	ПЭГ + ТАТ	Метод удаленной нагрузки с использованием градиента аммония сульфата		[19, 20]
	Трансферрин + ТАТ пептид	Метод удаленной нагрузки с использованием градиента аммония сульфата		[21]
5-Фторурацил	Трансферрин	Метод литой пленки	Опухоль мозга	[22, 23]
Доцетаксел	Трансферрин	Метод впрыскивания растворителя	Опухоль мозга	[14]
Ресвератол	ПЭГ — Трансферрин	Гидратация тонкой пленки	Глиобластома	[24]
Сенктид	ПЭГ + лактоферрин, ПЭГ + антитело к лактоферриновым рецепторам	Гидратация тонкой пленки	Стимуляция выработки дофамина прилежащими ядрами головного мозга	[25]

ПАВ, конъюгации сополимера с ПЭГ и молекулами-векторами. Для доставки препаратов платины с помощью полимерных мицелл в качестве вектора использовался циклический пептид аргинин-глицин-аспарагин, связывающийся с интегринами, сверхэкспрессирующимися в клетках глиомы [48]. Полимерные мицеллы используются для интраназальной доставки золмитриптана в головной мозг (табл. 3).

Другие носители для доставки ЛВ в ЦНС

Твердые липидные частицы (ТЛЧ) — это твердые коллоидные системы размером около 200 нм, состоящие из липидов и стабилизированные ПАВ. В качестве липидов используют три-, ди-, моноглицериды. Благодаря своей липидной структуре ТЛЧ легко и быстро проходят через ГЭБ. Однако применение немодифицированных НЧ сопровождается развитием экстрапидамидных нарушений, обусловленных неспецифичностью действия. Для уменьшения ПЭ ТЛЧ их поверхность модифицируют за счет покрытия ПАВ — Полисорбатом 80, стеариновой кислоты, Полоксамером 188 [53 – 55]. Наличие свободной карбоксильной группы в молекуле стеариновой кислоты позволяет

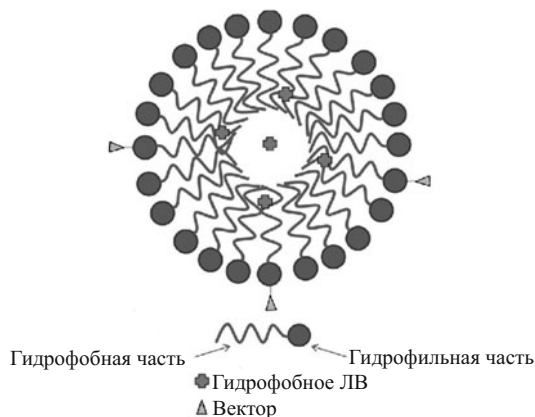


Рис. 3. Строение мицеллы.

конъюгировать ТЛЧ с векторами, например лактоферрином, для целевой доставки ЛВ в головной мозг [53].

НЧ на основе хитозана. Благодаря биоразлагаемости, низкой токсичности, биосовместимости и простоте получения НЧ на основе хитозана — перспективный способ направленной доставки ЛВ. Хитозан — мукополисахарид, близкий по структуре к целлюлозе, содержащий свободные аминогруппы, к которым можно

Таблица 2

Некоторые полимерные НЧ, используемые для доставки ЛВ в мозг

Полимер	ЛВ	Модификация поверхности НЧ	Способ получения	Применение	Лит. ссылка
Поли(бутил)-цианоакрилат	Гемцитабин	Полисорбат 80	Полимеризация эмульсии	Опухоль головного мозга	[31]
	Даларгин	Полисорбат 80	Полимеризация эмульсии	Болевой синдром	[32]
	Лоперамид	Полисорбат 80	Полимеризация эмульсии	Болевой синдром	[29]
	Метотрексат	Полисорбат 80	Полимеризация эмульсии	Опухоль головного мозга	[33]
	Ривастигмин	Полисорбат 80	Полимеризация эмульсии	Болезнь Альцгеймера	[34]
	Такрин	Полисорбат 80	Полимеризация эмульсии	Болезнь Альцгеймера	[35]
	Фактор роста нервов	Полисорбат 80	Анионная полимеризация	Фактор роста	[36]
Поли(лактид-ко-гликолид)	Диазепам	-	Нанопреципитация	Эпилепсия, шизофрения	[37]
	Доксорубин	Полисорбат 80	Нанопреципитация	Глиома	[38]
	Лоперамид	Полоксамер 188	Нанопреципитация	Болевой синдром	[38]
		ПЭГ + поли(лактид-ко-гликолид) + полисорбат 80	Нанопреципитация		[39]
	Оланзапин	-	Нанопреципитация	Шизофрения	[40]
	Паклитаксел	ПЭГ + глутатион	Нанопреципитация	Опухоль головного мозга	[41]
	Темозоломид	ПЭГ + трансферрин	Эмульсификация-диффузия	Опухоль головного мозга	[42]
	Урокортин	ПЭГ + лактоферрин	Эмульсификация-диффузия	Болезнь Паркинсона	[43]
Полимолекулярная кислота	Амфотерицин В	ПЭГ + Полисорбат 80	Нанопреципитация	Грибковые заболевания ЦНС	[44]
	Ритонавир	ТАТ пептид	Эмульгирование	ВИЧ	[45]
	Сульпирид	ПЭГ	Эмульгирование	Психозы	[46]

Таблица 3

Некоторые полимерные мицеллы, используемые для доставки ЛВ в головной мозг

ЛВ	Сополимер	Метод получения	Применение	Лит. ссылка
Доксорубин	Декстран — b-поли(DL-лактид-ко-гликолид)	Метод тонкой полимерной пленки	Опухоль головного мозга	[49]
Паклитаксел	ПЭГ — фосфатидилэтаноламин	Метод тонкой полимерной пленки	Опухоль головного мозга	[50]
Ципрофлоксацин	ПЭГ-холестерин + ТАТ пептид	Метод тонкой полимерной пленки	Бактериальные инфекции головного мозга	[51]
Препарат платины	ПЭГ — b-поли(L-глутаминовая кислота) + циклический пептид	Метод тонкой полимерной пленки	Опухоль головного мозга	[48]
Золмитриптан	Полоксамер	Метод тонкой полимерной пленки	Мигрень	[52]

Некоторые СНДЛВ для доставки ЛВ в головной мозг

Носитель	ЛВ	Модификация поверхности	Метод получения	Применение	Лит. ссылка
ТЛЧ	Доцетаксел	Лактоферрин	Эмульгирование	Опухоль головного мозга	[53]
	Темозоломид	Полисорбат 80	Горячая гомогенизация	Глиобластома	[54]
	Бромокриптин	Полоксамер 188	Эмульгирование	Эпилепсия	[55]
	Розмариновая кислота (и/н)	Полисорбат 80	Горячая гомогенизация	Болезнь Хантингтона	[56]
Хитозан	Прамипексол	Полисорбат 80	Ионотропное гелеобразование	Болезнь Паркинсона	[57]
	Бромокриптин	-	Ионотропное гелеобразование	Болезнь Паркинсона	[58]
	РНК	Антитело к трансферриновым рецепторам	Ионотропное гелеобразование	ВИЧ	[59]
	Ривастигмин	-	Ионотропное гелеобразование	Болезнь Альцгеймера	[60]
	Ропинирол	Полисорбат 80	Эмульгирование	Болезнь Паркинсона	[61]
	Такрин	-	Эмульгирование	Болезнь Альцгеймера	[62]
	Буспирон	-	Ионотропное гелеобразование	Тревожные расстройства	[63]
Сывороточный альбумин	Лоперамид	Трансферрин, Антитело к трансферриновым рецепторам	Десольватация	Болевой синдром	[64]
	Габапентин	Полисорбат 80	Коацервация	Эпилепсия	[65]
	Обидоксим	Апо Е	Десольватация	Отравление фосфорорганическими соединениями	[66]

присоединять молекулы-векторы для целевой доставки. Основными методами получения НЧ на основе хитозана является метод ионотропного гелеобразования, микроэмульгирование, эмульгирование в сочетании с диффузией растворителя, полиэлектролитное комплексобразование, эмульгирование. В настоящее время ведутся активные работы по созданию СНДЛВ на основе хитозана для внутривенной и интраназальной доставки ЛВ в головной мозг.

Для увеличения доставки ЛВ в головной мозг поверхность НЧ хитозана также можно модифицировать. После в/в введения НЧ прамипексола на основе хитозана, покрытых Полисорбатом 80, прамипексол накапливался в головном мозге в большей степени, чем при введении непокрытых НЧ [57].

Присоединение антитела к трансферриновым рецепторам к НЧ хитозана повысило интраназальную доставку РНК в ЦНС по сравнению с немодифицированными НЧ.

В настоящее время ведутся активные работы по созданию хитозановых НЧ для интраназальной доставки. В условиях *in vivo* были исследованы НЧ для интраназальной доставки бромокриптина, ропинирола и буспилона в головной мозг.

Человеческий сывороточный альбумин. Другим перспективным носителем для создания НЧ является сывороточный альбумин. Он имеет высокую степень биodeградации, низкую токсичность и биосовместимость. Для целевой доставки в головной мозг поверхность альбуминов также можно модифицировать за счет присоединения молекул вектора (табл. 4) [64].

Таким образом, системы направленной доставки ЛВ являются перспективными ЛФ для лечения заболе-

ваний ЦНС. С их помощью можно направленно доставить ЛВ через ГЭБ к целевой мишени в ЦНС, повысить специфичность и эффективность лечения, а также уменьшить побочное действие ЛВ. Модификация поверхности наноструктуры — покрытие ПАВ, конъюгирование с ПЭГ и молекулами-векторами — позволяет сделать терапию еще более специфичной и безопасной.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Соснов, Р. В. Иванов, К. В. Балакин и др., *Качественная клин. практика*, № 2, 4 – 12 (2008).
2. М. В. Леонова, *Леч. дело*, № 2, 21 – 31 (2009).
3. О. В. Тринеева, А. Д. Халахакун, А. И. Сливкин, *Разработка и регистрация лек. средств*, 8(1), 43 – 57 (2019).
4. Р. Н. Аляутдин, Й. Кройтер, Д. А. Харкевич, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 2, 65 – 68 (2003).
5. Р. Н. Аляутдин, *Молекулярная медицина*, № 3, 3 – 13 (2012).
6. W. M. Pardridge, *Neuro R*, 2(1), 3 – 14 (2005).
7. M. M. Patel, B. R. Goyal, S. V. Bhadada, *CNS Drugs*, 23(1), 35 – 38 (2009).
8. S. I. Rapoport, *Expert Opinion Investigat. Drugs*, 10(10), 1809 – 1818 (2001).
9. K. Ohno, W. R. Fredericks, S. I. Rapoport, *Surgical Neurol.*, 12(4), 323 – 328 (1979).
10. S. I. Rapoport, *Cellular Molec. Neurobiol.*, 20(2), 217 – 230 (2000).
11. J. Kreuter, *Advanced Drug Delivery Rev.*, № 71, 2 – 14 (2014).
12. S. Wohlfart, S. Gelperina, J. Kreuter, *J. Control. Rel.*, 161(2), 264 – 273 (2012).
13. А. Ю. Барышников, *Вестник Рос. академии мед. наук*, 67(3), 27 – 31 (2012).
14. Sonali, R. P. Singh, N. Singh, et al., *Drug. Deliv.*, 23(4), 1261 – 1271 (2016).
15. T. Siegal, A. Horowitz, A. Gabizon, *J. Neurosurgery*, 83(6), 1029 – 1037 (1995).

16. A. A. Gabizon, Y. Barenholz, M. Bialer, *Pharmaceutical Res.*, **10**(5), 703 – 708 (1993).
17. J. Schmidt, J. M. Metselaar, M. H. Wauben, *Brain*, **126**(8), 1895 – 1904 (1995).
18. H. Chen, Y. Qin, Q. Zhang, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **44**(1 – 2), 164 – 173 (2011).
19. Y. Qin, H. Chen, O. Zhang, et al., *Int. J. Pharmaceutics*, **420**(2), 304 – 312 (2011).
20. T. Zong, L. Mei, H. Gao, et al., *Molec. Pharmaceutics*, **11**(7), 2346 – 2357 (2014).
21. E. F. Craparo, M. L. Bondi, G. Pitarresi, et al., *CNS Neurosci. Therap.*, **17**(6), 670 – 677 (2011).
22. V. Soni, D. V. Kohli, S. K. Jain, *J. Drug Targeting*, **13**(4), 245 – 250 (2005).
23. A. Jhaveri, P. Deshpande, B. Pattni, et al., *J. Control. Rel.*, № 277, 89 – 101 (2005).
24. M. A. De Luca, F. Lai, F. Corrias, et al., *Int. J. Pharmaceutics*, **479**(1), 129 – 137 (2015).
25. L. Grislain, P. Couvreur, V. Lenaerts, et al., *Int. J. Pharmaceutics*, № 15, 335 – 345 (1983).
26. A. Ambruosi, H. Yamamoto, J. Kreuter, *J. Drug Targeting*, № 13, 535 – 542 (2005).
27. A. Ambruosi, A. S. Khalansky, H. Yamamoto, *J. Drug Targeting*, № 14, 103 – 111 (2006).
28. R. N. Alyautdin, V. E. Petrov, K. Langer, et al., *Pharm. Res.*, **14**(3), 325 – 328 (1997).
29. A. M. Привалова, Н. В. Гуляева, Т. В. Букреева, *Нейрохимия*, **29**(2), 93 – 93 (2012).
30. C. X. Wang, L. S. Huang, L. B. Hou, et al., *Brain Res.*, № 1261, 91 – 99 (2009).
31. J. Kreuter, V. E. Petrov, D. A. Kharkevich, et al., *J. Control. Rel.*, **49**(1), 81 – 87 (1997).
32. K. Gao, X. Jiang, *Int. J. Pharmaceutics*, **310**(1 – 2), 213 – 219 (2006).
33. S. Wohlfart, S. Gelperina, J. Kreuter, *J. Control. Rel.*, **161**(2), 264 – 273 (2012).
34. B. Wilson, M. K. Samantha, K. Santi, et al., *Brain Res.*, № 1200, 159 – 168 (2008).
35. B. Wilson, M. K. Samanta, K. Santhi, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **70**(1), 75 – 84 (2008).
36. K. B. Kurakhmaeva, T. A. Voronina, I. G. Kapica, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **74**(3), 442 – 450 (2010).
37. D. Sharma, R. K. Sharma, N. Sharma, *AAPS PharmSciTech*, **16**(5), 1108 – 1121 (2015).
38. U. Seju, A. Kumar, K. K. Sawant, *Acta Biomaterialia*, **7**(12), 4169 – 4176 (2011).
39. W. Geldenhuys, T. Mbimba, T. Bui, et al., *J. Drug Targeting*, **19**(9), 837 – 845 (2011).
40. K. Sydow, V. P. Torchilin, M. Dathe, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **116**(9), 1174 – 1183 (2014).
41. K. Hu, Y. Shi, W. Jiang, et al., *Int. J. Pharmaceutics*, **415**(1 – 2), 273 – 283 (2011).
42. T. Ren, N. Xu, C. Cao, et al., *J. Biomaterials Sci.*, **20**(10), 1369 – 1380 (2009).
43. K. S. Rao, M. K. Reddy, J. L. Horning, et al., *Biomaterials*, **29**(33), 4429 – 4438 (2008).
44. T. Parikh, M. M. Bommana, E. Squillante III, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **74**(3), 442 – 450 (2010).
45. M. S. Muthu, S. Singh, *Nanomedicine*, **4**(1), 105 – 118 (2009).
46. Y. Miura, T. Takenaka, K. Toh, et al., *ACS Nano*, **7**(10), 8583 – 8592 (2013).
47. Y. I. Jeong, C. W. C. Do Hyung Kim, J. J. Yoo, et al., *Int. J. Nanomed.*, № 6, 1415 – 1427 (2011).
48. K. Sydow, V. P. Torchilin, M. Dathe, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **116**(9), 1174 – 1183 (2014).
49. L. Liu, S. S. Venkatraman, Y. Y. Yang, et al., *Peptide Sci.*, **90**(5), 617 – 623 (2008).
50. R. Jain, S. Nabar, P. Dandekar, et al., *Pharm. Res.*, **27**(4), 655 – 664 (2010).
51. I. Singh, R. Swami, D. Pooja, et al., *J. Drug Targeting*, **24**(3), 212 – 223 (2016).
52. E. Esposito, M. Fantin, M. Marti, et al., *Pharm. Res.*, **25**(7), 1521 – 1530 (2008).
53. R. Bhatt, D. Singh, A. Prakash, et al., *Drug Deliv.*, **22**(7), 931 – 939 (2015).
54. S. Ray, P. Sinha, B. Laha, et al., *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, № 48, 21 – 29 (2018).
55. S. Md, R. A. Khan, G. Mustafa, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **48**(3), 393 – 405 (2013).
56. J. Gu, K. Al. Bayati, E. A. Ho, *Drug Deliv. Translat. Res.*, **7**(4), 496 – 506 (2017).
57. M. Fazil, S. Md, S. Haque, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **47**(1), 6 – 15 (2012).
58. R. Raj, S. Wairkar, V. Sridhar, *Int. J. Biol. Macromolecules*, № 109, 27 – 35 (2018).
59. J. Lee, K. S. Yun, C. S. Choi, et al., *Bioconjugate Chem.*, **23**(6), 1174 – 1180 (2012).
60. N. K. Bari, M. Fazil, M. Q. Hassan, et al., *Int. J. Biol. Macromolecules*, № 81, 49 – 59 (2015).
61. O. Jafarieh, S. Md, M. Ali, et al., *Drug Develop. Industrial Pharmacy*, **41**(10), 1674 – 1681 (2015).
62. B. Wilson, M. K. Samanta, K. Santhi, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology Med.*, **6**(1), 144 – 152 (2010).
63. N. K. Bari, M. Fazil, M. Q. Hassan, et al., *Int. J. Biol. Macromolecules*, № 81, 49 – 59 (2015).
64. K. Ulbrich, T. Hekmatara, E. Herbert, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **71**(2), 251 – 256 (2009).
65. B. Wilson, Y. Lavanya, S. R. B. Priyadarshini, et al., *Int. J. Pharmaceutics*, **473**(1 – 2), 73 – 79 (2014).
66. A. Zensi, D. Begley, C. Pontikis, et al., *J. Drug Targeting*, **18**(10), 842 – 848 (2010).

Поступила 23.09.19

TARGETED TRANSPORT AS A PROMISING METHOD OF DRUG DELIVERY TO THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM (A REVIEW)

A. I. Skorobogatova^{1,2,*}, O. A. Terent'eva^{1,2}, V. A. Vainshtein², S. V. Okovityi^{1,2}, E. V. Flisyuk², and I. A. Narkevich²

¹ N. P. Bekhtereva Institute of Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 197376 Russia

² St. Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, 197376 Russia

* e-mail: Anastasiya.Skorobogatova@pharminnotech.com

This review is devoted to the target transport systems for drug delivery to the central nervous system (CNS). The modern classification of CNS drug with respect to their generations and characteristics is presented. The main systems of target delivery to CNS are reviewed for various drug nanocarriers based on liposomes, polymer nanoparticles, polymer micelles, solid lipid particles, and nanoparticles based on chitosan and human serum albumin.

Keywords: targeted transport; central nervous system; blood – brain barrier; drug delivery systems; nanocarriers.