



Міністерство освіти і науки України

**ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ**

**Факультет енергетики, робототехніки та
комп'ютерних технологій**

**Кафедра електромеханіки, робототехніки,
біомедичної інженерії та електротехніки**

**БІСУМІСНІ МІКРО- ТА НАНО- СТРУКТУРИ ДЛЯ
СПРЯМОВАНОГО ТРАНСПОРТУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

**Методичні вказівки
для самостійного вивчення дисципліни**

**для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти денної та
(заочної) форми навчання, спеціальності
163 «Біомедична інженерія»**

**Харків
2023**

Міністерство освіти і науки України
ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет енергетики, робототехніки та комп'ютерних технологій
Кафедра електромеханіки, робототехніки, біомедичної інженерії та
електротехніки

БІСУМІСНІ МІКРО- ТА НАНО- СТРУКТУРИ ДЛЯ
СПРЯМОВАНОГО ТРАНСПОРТУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Методичні вказівки
для самостійного вивчення дисципліни

для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти денної та
(заочної) форми навчання, спеціальності
163 «Біомедична інженерія»

Затверджено
рішенням Науково-методичної
ради факультету ЕРКТ
Протокол № 2 від 17 листопада 2022 р.

Харків
2023

УДК 681.5 : 631.1(072)

Схвалено
на засіданні кафедри електромеханіки, робототехніки, біомедичної інженерії
та електротехніки
Протокол № 1
від 31 серпня 2022 р.

Рецензент:

О.М. Мороз, д-р тех. наук, проф. кафедри електропостачання та енергетичного менеджменту, Державний біотехнологічний університет.

Бісумісні мікро- та нано- структури для спрямованого транспорту лікарських речовин: метод. вказівки для самостійного вивчення дисципліни для здобувачів першого (бакалаврського) рівня вищої освіти денної (заочної) форми навч., спец. 163 «Біомедична інженерія» / Державний біотехнологічний університет; уклад.: В.О. Шигимага. – Харків: [б. в.], 2023.– 22 с.

Методичні вказівки з дисципліни "Матеріалознавство і біосумісні матеріали". Видання включає тему для самостійного засвоєння здобувачами, проблемні питання та методичні роз'яснення до них, питання для самоконтролю.

Видання призначене здобувачам першого (бакалаврського) рівня вищої освіти денної форми навчання спеціальності 163 Біомедична інженерія.

Відповідальний за випуск: В.О. Шигимага, д. т. н., проф.

Самостійна робота № 2

Біосумісні мікро- та нано- структури для спрямованого транспорту лікарських речовин

1. Мета роботи: Ознайомитись з новітніми видами носіїв для доставки лікарських препаратів на основі біосумісних мікро- та нано- структур, які забезпечують оптимальне всмоктування, підвищують біодоступність ліків і сприяють цілеспрямованому транспорту лікарських речовин.

2. Введення

Сучасне лікування захворювань передбачає застосування широкого арсеналу традиційних лікарських засобів у вигляді капсул, таблеток, пластирів, ін'єкцій і інших лікарських форм.

Для фармацевтичної промисловості, як і для інших галузей виробництва, характерна зміна поколінь продукції, що випускається. За останні десятиліття серед лікарських форм змінилося декілька поколінь:

- 1) традиційні лікарські форми;
- 2) пролонговані лікарські форми;
- 3) лікарські форми з контрольованим вивільненням активних речовин;
- 4) лікарські форми для спрямованого транспорту і доставки лікарських речовин у мішені.

Оптимальне наближення до природних фізіологічних процесів організму людини мають лікарські форми третього і четвертого поколінь, головною перевагою яких є регульованість і програмованість вивільнення активних речовин.

Вчені виділяють вже п'яте покоління ліків - генну терапію, яку пов'язують зі спрямованою доставкою терапевтичних агентів у генетично уражені клітини методами генної інженерії та нанотехнології.

Останнім часом спостерігається інтенсивний розвиток технологій, які

пов'язані з мікро- та нанооб'єктами різної природи, насамперед, у галузі фармації і медицини. В цих галузях на особливу увагу заслуговують дисперсні системи мікро- та наночастинок на основі амфіфільних полімерів завдяки притаманним їм унікальним фізико-хімічним властивостям. Полімерні частинки, як носії, продемонстрували значне покращення терапевтичної ефективності лікарських препаратів і широко досліджуються, як компоненти систем транспорту та вивільнення ліків. На відміну від інших типів наночастинок, в залежності від природи і властивостей, полімерні носії можуть конструюватися із здатністю орієнтуватись на певні органи, тканини чи клітини і, в кінцевому рахунку, біологічно розкладатися з мінімальною системною токсичністю.

Цікавим також є розроблення наномедичних форм, у яких поєднуються можливості терапії та діагностики захворювань. Таке завдання щораз частіше ставлять за мету у дослідженнях, які проводяться на стику таких наукових галузей як хімія, фармацевтика і медицина. Основною перевагою таких полімерних наночастинок є те, що вони не обмежені тільки доставкою і вивільненням терапевтичних сполук, а здатні також забезпечувати надання інформації про їх поширення в живих тканинах, що дозволяє контролювати ефективність доставки лікарських речовин (ЛР).

Значна кількість літературних даних вказує на те, що задовільняти вимоги, які ставлять до наносіїв, можуть полімери, отримані методом поліконденсації, такі, наприклад, як амфіфільні кополіестери (т.зв. псевдополіамінокислоти) на основі N-похідних двоосновних природних амінокислот. Цей клас полімерів завдяки біодеградабельності, нетоксичності, біосумісності, є одним з найбільш перспективних для біомедичного використання. Введення в структуру таких полімерів хромофорних груп (флуоресцентних) із збереженням заданого балансу їх колоїдно-хімічних властивостей є актуальним завданням оскільки відкриває широкі можливості для створення нових багатофункційних полімерних наносистем доставки ліків та дослідження їх ефективності.

Полімери, які містять в одній макромолекулі гідрофільні (полярні) і ліпофільні (неполярні) фрагменти відносяться до класу амфіфільних. Амфіфільні властивості в першу чергу проявляються у їх здатності до самовільної асоціації з утворенням організованих структур у розчині. Внаслідок агрегації найпростіших амфіфільних макромолекул, у розчині утворюються НЧ, які зазвичай мають розмір від 10 до 1000 нм. Найпростішим варіантом будови амфіфільного полімеру можна вважати диблок кополімер в якому один з фрагментів проявляє ліпофільні властивості, а інший гідрофільні. Наявність такого типу сполучень фрагментів у макромолекулах більш складної будови є необхідною умовою для надання їм амфіфільних властивостей. Асоціати амфіфільних полімерів у розчинах, в залежності від полярності середовища, містять на поверхні фрагменти ліпофільні до даного середовища. Оскільки в більшості випадків амфіфільні полімери знаходять застосування в медико-біологічних областях, де таким середовищем є вода, то найчастіше такі асоціати утворюються за рахунок міжмолекулярних, в данному випадку гідрофобних взаємодій ліпофільних фрагментів, а гідрофільні фрагменти формують зовнішню оболонку асоціатів. Такі структури зветься ліпосомами.

3. Загальні відомості

Велике значення у створенні нових лікарських препаратів має використання систем носіїв для доставки ЛР, які забезпечують оптимальне всмоктування, підвищують біодоступність ліків і сприяють цілеспрямованому транспорту речовин. Системи носіїв визначають специфічну взаємодію лікарських засобів з фармакологічною "мішенню" в набагато менших концентраціях, які не викликають системних токсичних ефектів. Тому, створення і впровадження систем носіїв для доставки ліків надає значні терапевтичні переваги і сприяє підвищенню ефективності і безпечності фармакотерапії.

Основними функціями систем носіїв для доставки ЛР є:

- доставка ЛР до місця призначення;

- запобігання небажаного розподілу ЛР і пов'язаних з цим побічних ефектів;
- доставка ЛР до недоступних раніше місць дії (наприклад, внутрішньоклітинно);
- запобігання передчасної інактивації (біодеградації) або метаболізму ЛР;
- забезпечення контролювання швидкості вивільнення і дії лікарських засобів на рівні фармакологічної мішені.

4. Класифікація біосумісних мікро- та наноструктур для доставки лікарських речовин.

На сьогодні існують декілька класифікацій систем доставки лікарських речовин. Згідно першої класифікації, носії ділять на три групи:

1) першого покоління – мікрокапсули і мікросфери;

2) другого покоління – пасивні колоїдні носії (ліпосоми, наносфери, нанокапсули);

3) третього покоління – колоїдні носії з моноклональними антитілами, з молекулярною підкладкою та інші.

Лікарські форми з носіями ЛР, які відносяться до систем доставки першого покоління, зазвичай уводяться в судинне русло поблизу мішені – певного органа або тканини, куди, вивільняючись, дифундують молекули ЛР.

Мікрокапсули або мікросфери, які біодеградують, можуть бути використані для пролонгованого вивільнення білків і ферментів при ін'єкційному введенні лікарського препарату, пептидних гормонів, малих доз стероїдів при використанні як протизаплідні засоби, для пролонгації вивільнення антагоністів наркотичних речовин і антибіотиків. Вони перспективні для застосування в онкології для проведення локальної терапії цитостатиками протягом декількох днів або тижнів.

Носії другого покоління, що мають розміри менше 1 мкм, об'єднують в групу колоїдних носіїв, завдяки чому їх можна класифікувати в залежності від

агрегатного стану і морфологічних особливостей. Згідно цієї класифікації їх розділяють на:

- ліпосоми;
- змішані міцели;
- кристалічні структури;
- мікроемульсії;
- наноемульсії;
- нанокапсули;
- полімерні наночастинки;
- тверді ліпідні наночастинки;
- наносуспензії.

Типовим представником носіїв другого покоління є *ліпосоми* – наночастинки резервуарного типу; уявляють собою одно- або багат шарові фосfolіпідні мікрокапсули, всередині яких знаходиться водна камера.

Сухі фосfolіпідні при контакті з водою зазнають ряд молекулярних перегрупвань, унаслідок чого утворюються мезофази – послідовності замкнених мембран, кожна з яких являє безперервний біомолекулярний ліпідний шар і відокремлена від іншого шару водною фазою (рис. 24, 25). Як носії ЛР використовують три види ліпосом:

- багат шарові везикули з діаметром 0,2—10 мкм;
- великі одно шарові везикули з діаметром 0,05—0,2 мкм;
- малі везикули з діаметром 0,02—0,05 мкм.

Великий інтерес для фармації представляють ліпосоми розмірами 20-50 нм, рис. 1.

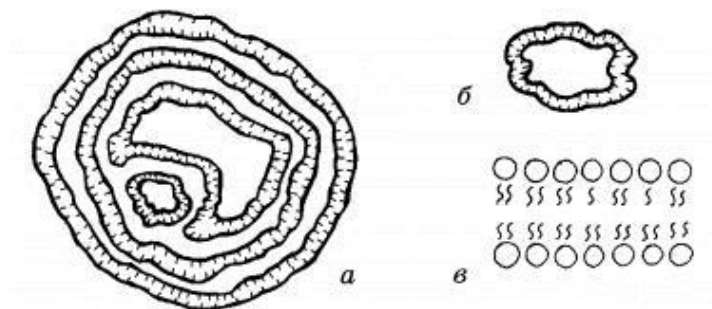


Рис. 1 - Мікроструктура будови ліпосом:

a – багат шарова мембрана; *b* – бімолекулярна ліпідна мембрана; *c* – бішарова мембрана.

Вони легко проникають через клітинні мембрани і тим самим забезпечують ефективніший транспорт лікарських речовин, що містяться в них, усередину клітин, рис. 2.

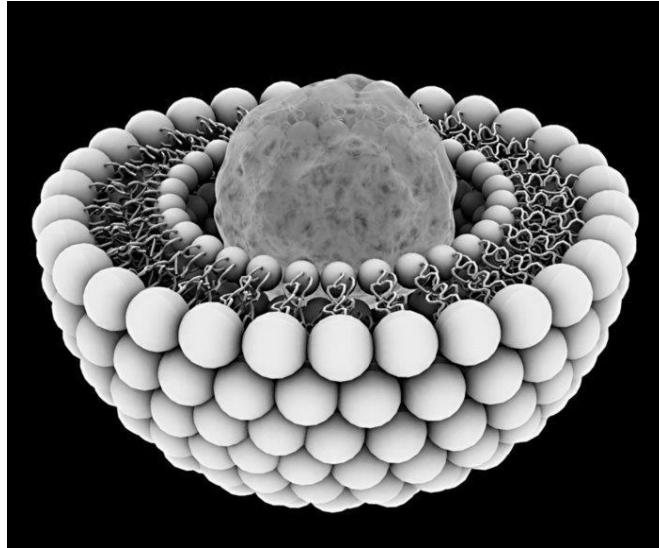


Рис. 2 - Мікроструктура ліпосоми з ЛР всередині (комп'ютерна модель).

Нині ліпосоми перетворилися з предмета лабораторних досліджень у перспективний об'єкт практичного використання. На сьогоднішній день отримують стандартні за розміром і стерильні ліпосоми, які перетворюються на порошок (шляхом ліофілізації) і за необхідності повертаються в початковий стан. Для їх отримання в основному використовують три технології: дві з них передбачають солюбілізацію ліпідів в органічних розчинниках або ПАР, які потім видаляють. Третя – отримання великих одношарових везикул являє собою екструзію під тиском до 5,5 МПа крізь фільтри з розміром отворів близько 0,03 мкм. Малі одношарові везикули часто отримують методом ультразвукової обробки, але такі ліпосоми нестабільні.

Істотна перевага ліпосом, що визначає перспективність їх використання в медичній практиці – відносна легкість, з якою можна змінювати властивості

фосфоліпідної мембрани, вбудовуючи або ковалентно приєднуючи до них ті чи інші біологічні полімери або хімічні сполуки (поліетиленгліколь, хітозан).

Інша перевага ліпосом – низька імуногенність і токсичність. Ступінь включення ЛР у ліпосоми залежить від будови, розмірів, заряду, ліпідного складу ліпосом, а також від фізико-хімічних властивостей самих ЛР. Ліпосомальними лікарськими формами можна управляти, діючи ззовні локально в зоні ділянки патологічного процесу фізичними чинниками (статичні електромагнітні і магнітні поля, ультразвук), і тим самим забезпечувати спрямовану доставку лікарської речовини в орган-мішень. При обробці ультразвуком великі частинки розпадаються на маленькі, переважно двошарові. У процесі набухання водорозчинні активні речовини накопичуються між двома шарами, тоді як жиророзчинні речовини локалізуються в ліпідному шарі ліпосом.

Крім спрямованої доставки фармакологічних агентів, ліпосомальна лікарська форма дозволяє захистити біологічно активні сполуки поліпептидної природи (гормони, ферменти) від руйнівної дії протеолітичних ферментів травного тракту.

Ліпосоми можуть бути введені в організм різними шляхами:

- внутрішньовенним,
- внутрішньочеревним,
- підшкірним,
- внутрішньосуглобним,
- пероральним,
- нашкірним.

Багатошарові ліпосоми проникають усередину клітини в незмінному вигляді і поглинаються лізосомами, в яких під дією ліпаз відбувається руйнування ліпосом і вивільнення інкапсульованих у них лікарських речовин. Одношарові ліпосоми зливаються з плазматичними мембранами клітини і вивільняють лікарські речовини в цитоплазму.

Ліпосоми зберігають інтактність інкапсульованих у них лікарських речовин, оберігаючи їх від зв'язування білками плазми, руйнування ферментами, а також знижують можливість виникнення імунних та інших системних реакцій організму на речовини, що вводяться з ліпосомами, оскільки останні не проникають через зовнішній ліпідний шар ліпосом у кров. При цьому дія лікарських речовин, уміщених у ліпосоми, значно пролонгується внаслідок повільного їх вивільнення.

Ліпосоми в мікросферах – нова система доставки, яка уявляє собою ліпосоми, що інкапсуються в мікросфери з біополімера, який біодеградується. При цьому зберігаються всі властивості ліпосом, а вивільнення ліпосом з мікросфер відбувається з контрольованою швидкістю.

Вивільнення ЛР відбувається при руйнуванні ліпосом, наприклад під дією температури, яка зазвичай є близькою до температури тіла. Такий підхід не є зручним, тому що ліпосоми можуть піддаватись руйнуванню одразу після введення до організму. Тому, на сьогодні проводиться багато досліджень з метою підвищення їхньої стабільності.

Дослідники зі Швейцарії та Австрії запропонували магнітні ліпосоми, в яких суперпарамагнітні наночастинки оксида заліза вбудовані безпосередньо в ліпідну оболонку. Такі ліпосоми не піддаються руйнуванню (в перемінному магнітному полі нагрівання мембрани відбувається локально навколо магнітних частинок) і дозволяють контрольовано вивільняти ЛР. Таким чином, вивільнення ЛР можна не тільки керувати "вмикати", але і "вимикати", тобто контролювати дозу і тривалість терапії. Ще однією дуже корисною властивістю магнітних ліпосом є можливість їх переміщення під дією магнітних полів і візуалізація за допомогою МРТ.

У ліпосомальній формі розробляються препарати різних фармакотерапевтичних груп: серцево-судинні, протипухлинні, протиінфекційні, протизапальні, офтальмологічні, пептиди. На фармацевтичному ринку представлені ліпосомальний амфотерицин В для лікування системних мікозів, протипухлинні ліпосомальні препарати доксорубіцин (TLC — Dox 99),

цисплатин (TLC). Багато препаратів проходять завершальні стадії клінічних випробувань – це ліпосомальні вакцини проти грипу, протидіабетичний комплекс інсулін-ліпосоми, серія ліпосомальних бронхорозширювальних препаратів.

Використання ліпосомальних лікарських препаратів дозволяє понизити вірогідність побічних реакцій організму внаслідок біологічної інертності використаних допоміжних речовин, їх здатності біоруйнуватися, доброї проникної здатності та органоспецифічності.

Аналоги ліпосом на основі полімерів, відомі як *полімерсоми*, були розроблені біля 10 років назад. Полімерсоми мають низку переваг перед ліпосомами: вони є більш стабільними, їх набагато легше модулювати (є можливість синтезувати полімери, які розпізнають певні типи клітин).

Ніосоми – везикули, які містять водну камеру для включення ЛР. Основний шлях введення ніосом – внутрішньовенний, але вони можуть застосовуватись для топічного нанесення (трансдермального), рис. 3.

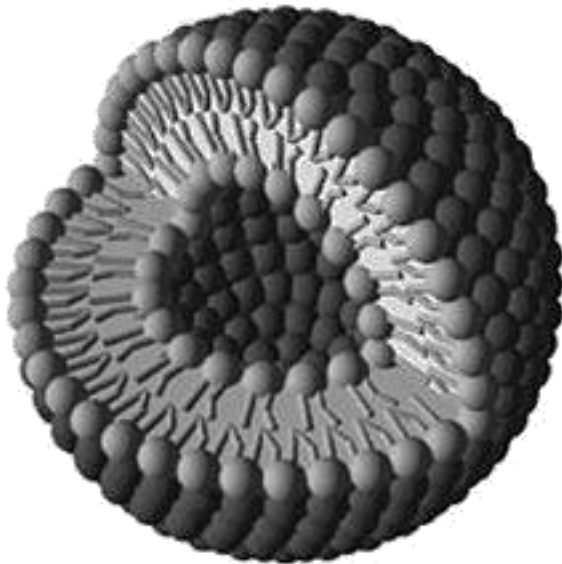


Рис. 3 - Ніосома з гідрофільним біологічно-активним шаром.

Етосоми – везикули, що складаються з фосфоліпідів, етанолу і води. В етосоми можуть бути включені гідрофільні і ліпофільні ЛР в різних

співвідношеннях (на відміну від ліпосом): підвищення концентрації етанолу в етосомах сприяє підвищенню розчинності ЛР.

Етосоми як системи доставки ЛР можуть використовуватись як для системної, так і для топічної дії (особливо в трансдермальних формах; присутність етанолу призводить до дезорганізації ліпідів рогового шару шкіри і значно підвищує проникність ЛР в глибокі шари дерми.

Трансферсоми – везикули, що ультрадеформуються, мають схожість з бішаровими ліпосомами, але володіють більш високими еластичними властивостями і можливістю проникати крізь міжклітинні пори у цілісному вигляді без руйнування. Трансферсоми застосовують в якості носіїв в трансдермальних лікарських формах.

Фітосоми – унікальні рослинно-ліпосомальні комплекси, які сконструйовані з рослинного лецитину і екстрактів лікарських рослин. Фітосома уявляє собою найдрібнішу крапельку рослинного екстракту, укладену в двошарову оболонку фосфоліпиду (рослинного лецитину), яка має спорідненість з поверхневими мембранами клітин, рис. 4.

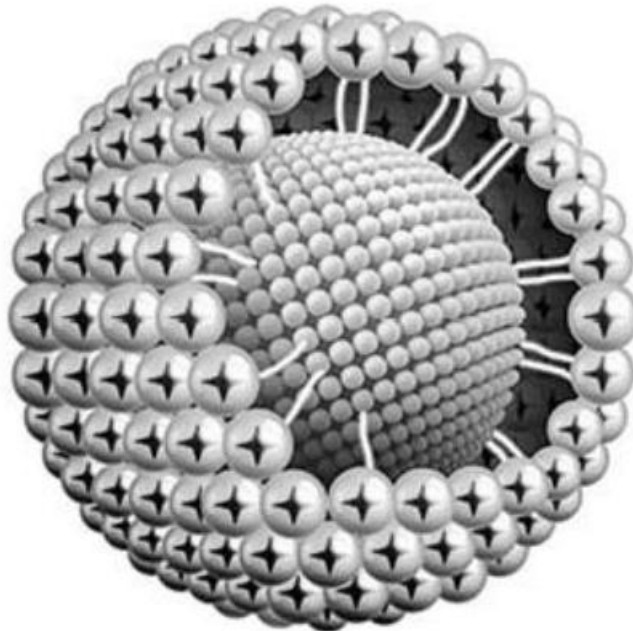


Рис. 4 – Фітосома.

Фітосоми забезпечують проникнення поживних, вітамінізуючих, стимулюючих і антиоксидантних компонентів косметичних композицій в глибокі шари шкіри, підвищують активність її клітин, систем імунітету, пролонгують дію косметичних засобів, позбавляючи від необхідності частого використання косметики впродовж дня.

До складу фітосом входять екстракти рослин, що володіють широким адаптогенною і стимулюючою дією. Фітосоми-1: паростки пшениці, родіола рожева, лопух; фітосоми-2: женьшень сибірський, лимонник китайський, софора японська; фітосоми-3: елеутерокок колючий, алое деревовидне, солодка гола. Фітокомплекси підбираються для кожного типу і стану шкіри в залежності від мети, яку вирішує косметична композиція.

Равликоподібні везикули – багаточарові везикулярні мікрочастинки, які складаються з шару фосфоліпідів і шару кальцію і мають равликоподібну форму; в результаті внутрішня камера везикули має більшу протяжність, що дозволяє включати в неї макромолекулярні лікарські речовини.

Равликоподібні везикули слугують для доставки проблемних ЛР, які мають тільки тверду форму, гідрофобних, полярних (нуклеїнових кислот, вакцин), що мають низький рівень проникності крізь мембрани клітин. Використовуються в якості систем доставки для перорального і парентерального застосування.

Наночастинки і мікрочастинки монолітного типу – на відміну від ліпосом і ніосом не мають водної камери; замість неї всередині є ядро – полімерний матрикс. Розмір "солідних" наночастинок складає 3-500 нм.

"Солідні" наночастинки використовують для створення парентеральних форм уповільненого вивільнення і цілеспрямованої доставки. "Солідні" наночастинки завдяки дуже малим розмірам при внутрішньовенному введенні забезпечують доставку протипухлинних препаратів, циклоспорину А, вакцин і пептидів.

Мікрочастинки і наночастинки відносяться до "солідних" носіїв і складаються з природних або синтетичних полімерів, що виконують роль матриксу, в якому диспергуються ЛР.

Новим класом носіїв для пероральних лікарських форм є полімерні наночастинки розміром 15-150 нм – *наносфери, нанокапсули, наноемульсії*. Перспективи їх використання у створенні пероральних лікарських форм пов'язані з високою стабільністю наночастинок в ШКТ і здатністю захищати інкапсульовані ЛР від факторів агресії в ШКТ, що особливо важливо для ліків білкової природи і гормонів. Завдяки використанню сучасних полімерних матеріалів можна модулювати фізико-хімічні властивості наночастинок (гідрофільність, заряд), біологічну поведінку (внутрішньоклітинне проникнення) і характер вивільнення ЛР.

Фулерени – наносфери діаметром 1 нм., які складаються з 60 атомів вуглецю. В середині фулерену або в його структурі розміщуються ЛР. Фулерени забезпечують цілеспрямовану доставку протипухлинних препаратів.

Нанооболонки – різновид сферичних наночастинок багатошарової структури діаметром декілька нм: мають внутрішнє ядро з кварцу і ультра тонку оболонку з металів (алюмінію, титату, золота), зовні вкриту шаром силікону і лікарської речовини, рис. 5.

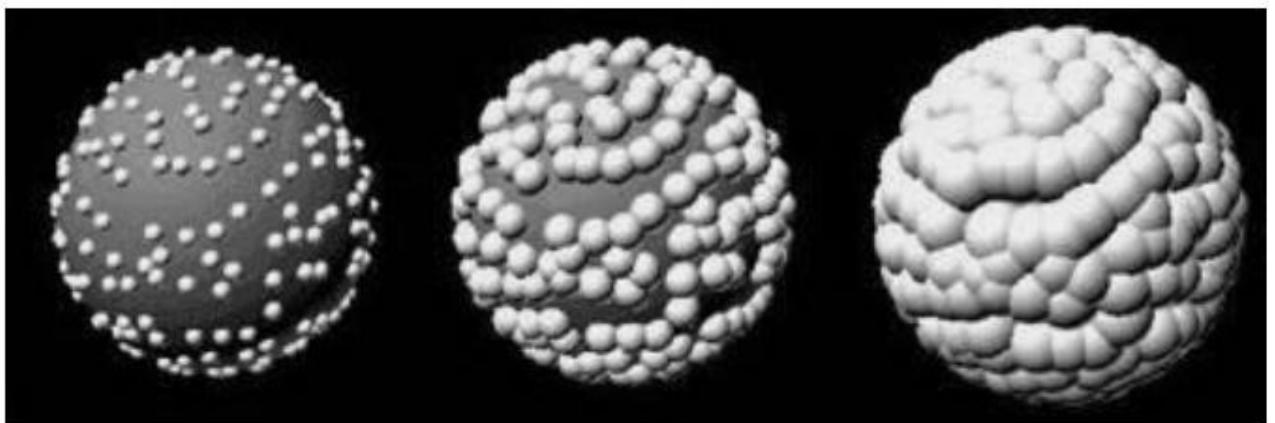


Рис. 5 - Золота нанооболонка

Нанооболонки на основі металів володіють загальною оптичною властивістю: вони здатні трансформувати енергію в тканинах в світло видимих

або інфрачервоних хвиль електромагнітного спектра. Ці наночастинки відносяться до таких, що не деградують ся і використовуються для діагностики (оптичної томографії).

Нанотрубки – форма наночастинок у вигляді полого нанострижня. Це практично універсальна наносистема, яка використовується зовсім недавно, рис. 6.

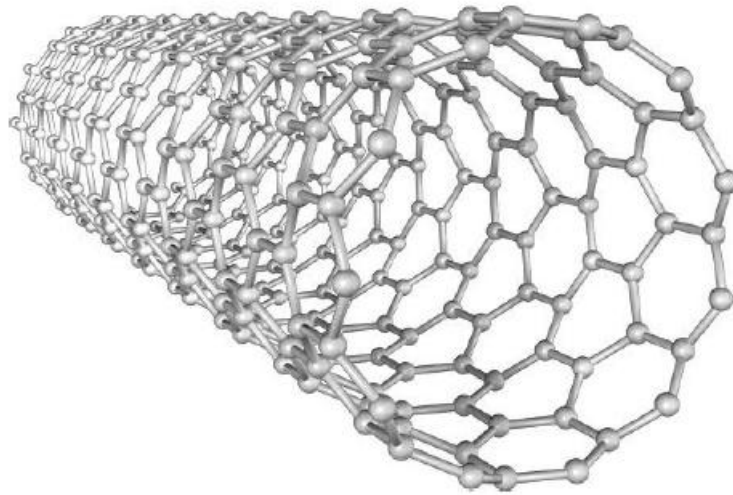


Рис. 6 – Нанотрубка

Дослідники з Германії розробили вуглецеві нанотрубки для доставки ліків, під назвою "наноракети", на внутрішню поверхню яких був нанесений шар платини. Платина виступає в ролі каталізатора, що розкладає перекис водню на воду і кисень, які вивергаються з порожнини нанотрубки як реактивний струмінь. Це дозволяє отримати тягу і рух навіть в тому випадку, коли сама "наноракета" знаходиться в достатньо щільній рідині.

Доставка лікарських речовин за допомогою колоїдних носіїв може здійснюватися *шляхом пасивної доставки*, коли розподіл активної речовини визначається переважно розміром частинок і фізико-хімічними властивостями носія; *при активній доставці* необхідна зовнішня дія – магнітне поле, локальна гіпертермія та інші чинники. З метою підвищення вибіркової дії ЛР на організм і її цілеспрямованої доставки в органи-мішені використовують дрібнодисперсні магнітні матеріали.

Метод магнітокерованого транспорту ЛР ґрунтується на здатності колоїдних частинок магнітного матеріалу переміщатися і концентруватися в необхідній ділянці організму під дією магнітного поля.

Необхідний етап при розробці магнітокерованих систем – уміщення в полімерну матрицю магнітних частинок заліза, хрому, вуглецю, марганцю і кремнію. Поміщення таких систем у магнітне поле призводить до поперемінного розширення і стиснення пор матриці, що супроводжується прискоренням вивільнення ЛР у десятки разів. На швидкість вивільнення ЛР істотно впливають відстань між зовнішнім магнітом і магнітним матеріалом, потужність використовуваних магнітів, орієнтація магнітних частинок, а також механічні властивості полімеру матриці.

Роботи зі створення магнітних носіїв лікарських препаратів ведуться нині в трьох напрямках:

- «пряма посадка» (адсорбція, капілярна конденсація) лікарської речовини на поверхню магнітного носія;
- отримання магнітного носія і лікарської речовини, інкапсульованої в різні «оболонки», а також ліпосоми;
- формування полімерної оболонки (декстран, декстрин та інші) на поверхні магнетиту, на якій далі фіксується лікарська речовина.

Питання, пов'язані з вивченням токсичності магнітних мікрочастинок, потребують подальшої розробки. На сьогодні магнітокеровані лікарські форми проходять остаточні випробування. Виведення магнітних мікрочастинок здійснюється переважно нирками. Магнітні і ультразвукові системи доставки ЛР, що розробляються, незабаром вимагатимуть створення портативних пристроїв з програмованою дією.

Носії ЛР третього покоління (антитіла, глікопротеїди) відкривають великі перспективи для забезпечення високого рівня вибіркової та спрямованої їхньої дії. Вони утримують набагато більші кількості лікарської речовини порівняно з ліпосомальними формами. Гідрофобні властивості поверхні колоїдних частинок і заряд колоїдних частинок – визначальні чинники для

розподілу лікарських речовин в організмі та вибіркості їхньої дії. Як правило, колоїдні частинки розміром 1-2 мкм локалізуються в печінці. Основним місцем накопичення лікарських речовин після внутрішньовенного введення колоїдних частинок є легені, в яких відбувається затримання частинок розміром 7 мкм і більше. Отже, регулюючи розмір колоїдних частинок, можна досягти вибіркової дії лікарських речовин.

Збереження нативних властивостей, захист від несприятливої дії навколишнього середовища, вибіркості і пролонгування дії ЛР часто досягаються за допомогою іммобілізації. **Іммобілізація** – фіксація низькомолекулярних лігандів, клітинної органели або клітин на певному носії. Серед методів іммобілізації метод поперечних зшивань (**cross-linking**) з утворенням ковалентних зв'язків; уміщення в полімерний матеріал (наприклад, у гель); адсорбція на пористому носії. В іммобілізованих препаратах лікарська речовина фізично або хімічно пов'язана з матрицею. З синтетичних полімерів, які використовують як матриці, найбільш широке застосування знайшли полімери спирту вінілового, кислот акрилових, вінілпіролідону.

В Україні і за кордоном проводяться інтенсивні дослідження, спрямовані на створення іммобілізованих ферментних препаратів. Для лікування гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда і захворювань периферичних судин пропонується використовувати іммобілізований калікреїн, а в терапії тромбозів з успіхом застосовуються іммобілізовані трипсин, хімотрипсин, плазмін, фібринолізин, урокіназа, стрептокіназа. Іммобілізовані ферменти зберігають свою активність у десятки й сотні разів довше, при цьому їх терапевтична доза знижується в сотні разів.

Завдання та питання для самоконтролю:

1. Назвіть декілька поколінь лікарських форм.
2. Які основні функції біосумісних мікро- та нано- структур для доставки ЛР?
3. Наведіть декілька класифікацій систем доставки лікарських речовин.

4. Що таке ліпосоми?
5. Назвіть декілька різновидів ліпосом.
6. Наведіть приклади новітніх наноструктур для доставки ЛР.

Рекомендована література

1. Patterson J.P., Kelley E.G., Murphy R.P., Moughton A.O., Robin M.P., Lu A., Epps T.H. Structural characterization of amphiphilic homopolymer micelles using light scattering, SANS, and Cryo-TEM. *Macromol.* 2013. Vol. 46. P. 6319-6325.
- 2 Shokri N., Akbari Javar H., Fouladdel Sh., Khalaj A., Khoshayand M.R., Dinarvand R., Atyabi F., Nomani A., Azizi E. Preparation and evaluation of poly (caprolactone fumarate) nanoparticles containing doxorubicin HCl. *Daru.* 2011. Vol. 19. P. 12-22.
3. Peer D., Karp J.M., Hong S., Farokhzad O.C., Margalit R., Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat. nanotechnol.* 2007. Vol. 2. P. 761-770.
4. Abhilash M. Potential applications of nanoparticles. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2010. Vol. 1., Iss. 1. P. 1-12.
5. Кузнецова Н. В. Клінічна фармакологія. М., 2013.
6. Катцунг Б. Г. Базисна та клінічна фармакологія. М.: Біном, 1998.
7. Пузир А.П., Букаемській А.А., Білобров П.І., Волова Т.Г. Рівномірний розподіл і стабілізація наночастинок в полімерному гелі поліоксібутірата. - Доповіді РАН. -2001. - Т. 376, № 4, - С. 547-549.
8. Чапут К., Ассад М., Яхія Х., Рівард Ч.-Х., Селмані А. Оцінка цитотоксичності і гемолітичної активності бактеріальних кополімерів на основі полігідроксібутірата в умов *in vitro*// Біосумісність. - 1995. - Т. 3. - С. 31-42.
9. M. Mondon, S. Berger, H. Stadler, Ch. Ziegler. Nanoanalysis of Biomatirials // *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology.* California, 2004. Vol. 6;

**БІСУМІСНІ МІКРО- ТА НАНО- СТРУКТУРИ ДЛЯ СПРЯМОВАНОГО
ТРАНСПОРТУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

**Методичні вказівки
для самостійного вивчення дисципліни**

ШИГИМАГА Віктор Олександрович

Формат 60x84/16. Гарнітура Times New Roman
Папір для цифрового друку. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 1,42

Наклад 100 пр.

Державний біотехнологічний університет
61002, м. Харків, вул. Алчевських, 44