



СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ФТОРХИНОЛОНОВ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

© 2017 г. И. М. Ле-Дейген[#], А. А. Скуредина, Е. В. Кудряшова

Поступила в редакцию 15.12.2016 г.

Принята к печати 13.03.2017 г.

Обзор посвящен новым системам доставки противотуберкулезных лекарственных препаратов фторхинолонов. Фторхинолоны обладают высокой антибактериальной активностью, однако их применение до сих пор ограничено ввиду низкой биодоступности и малой растворимости в биологических средах. Разработка подходящих систем доставки представляется перспективным решением этих проблем и позволит улучшить фармакокинетические характеристики лекарственных форм. Рассмотрены системы доставки на основе синтетических полимеров (полимономеров (полилактиды и полигликолиевая кислоты и их сополимеры, полиалкилцианоакрилаты, поликапролактоны) и природных полимеров, в частности полисахаридов. Представлены также олигосахаридные системы доставки, конъюгаты фторхинолонов с природными полимерами, а также липидные системы доставки, включая липосомы, твердые липидные частицы и гибридные частицы. Выявлены характерные черты перорального, инъекционного и аэрозольного способов доставки фторхинолонов, что представляется особенно важным при разработке новых препаратов для лечения туберкулеза.

DOI: 10.7868/S0132342317050086

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания, вызываемые патогенными бактериями, представляют серьезную угрозу обществу, являясь основной причиной смертности в развивающихся странах и серьезной проблемой для развитых стран [1]. Широкое и необоснованное использование антибиотиков и ошибки в назначении препаратов [2] приводят к появлению заболеваний, с трудом поддающихся лечению существующими лекарствами. Это связано, в первую очередь, с возникновением и развитием мультирезистентных штаммов возбудителей инфекций, устойчивых одновременно к нескольким типам антибиотиков [3]. Особо необходимо отметить распространение устойчивых внутрибольничных инфекций, которые поражают в первую оче-

редь людей с ослабленной иммунной системой: детей, пожилых людей, пациентов после хирургических операций. Наиболее остро данная проблема проявляется в случае таких тяжелых инфекций, как туберкулез: требуется длительная медикаментозная терапия с применением высоких дозировок [4], что значительно увеличивает риск развития резистентности.

В случае туберкулеза стандартный курс с одновременным использованием 4–5 препаратов занимает 6–12 месяцев [5]. Сложная схема лечения вызывает развитие побочных эффектов и нарушение комплаентности (соблюдения пациентами режима приема лекарственных препаратов) [6]. Следует отметить, что многие применяющиеся сегодня антибактериальные препараты имеют ограничения по стабильности и биодоступности, обладают неоптимальными фармакокинетическими свойствами и выраженными побочными эффектами (аллергия, поражение печени и других органов) [7]. Все вышеперечисленное обуславливает необходимость разработки новых эффективных антибактериальных препаратов. Однако быстрое развитие и распространение штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам, а также длительность, трудоемкость и высокая стоимость поиска новых активных молекул ограничивают создание лекарственных средств. В результате, не-

Список сокращений: CD – циклодекстрин, FQ – фторхинолоны, HPCD – 2-гидроксипропил-β-циклодекстрин, LF – левофлоксацин, MCD – метил-β-циклодекстрин, MF – моксифлоксацин, OF – офлоксацин, SBEDC – сульфобутиловый эфир β-циклодекстрина, PGA – полигликолиевая кислота, PLA – полимолочная кислота; PLGA – сополимер полимолочной и полигликолиевой кислот, RESS – быстрое расширение сверхкритического раствора (Rapid Expansion of Supercritical Solutions), ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, СКФ – сверхкритические флюиды, сКСO₂ – сверхкритический CO₂.

[#] Автор для связи (тел.: +7 (495) 939-34-34; эл. почта: i.m.deygen@gmail.com).

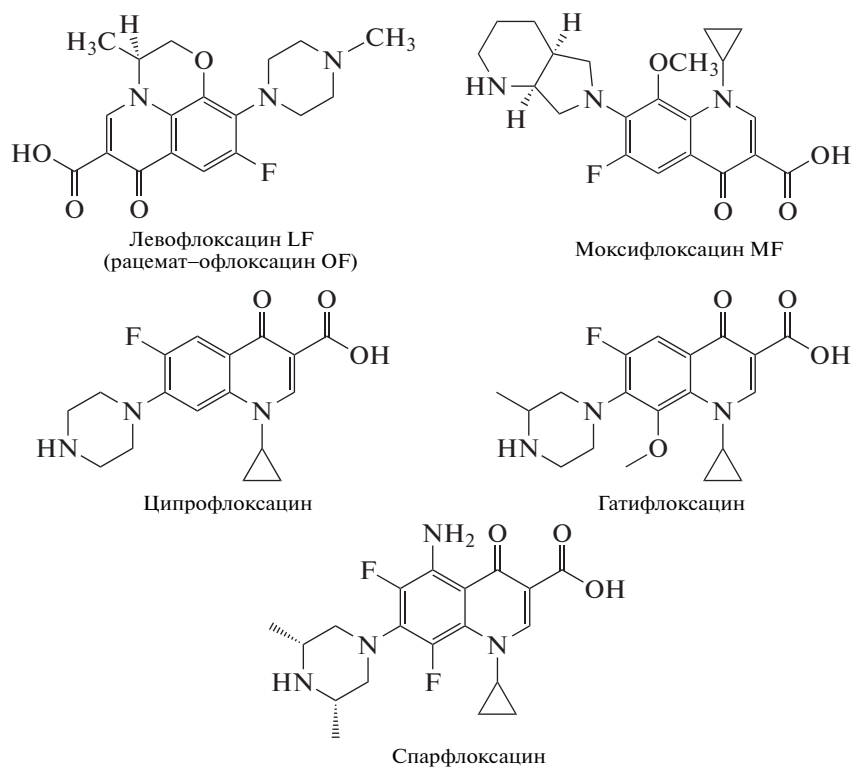


Рис. 1. Структуры основных клинически значимых фторхинолонов.

смотря на ведущийся в мире широкий скрининг антибиотиков, число новых препаратов, прошедших всесторонние испытания и рекомендованных к клиническому использованию, ограничено и не успевает за растущими потребностями.

Перспективным подходом к повышению эффективности антибактериальных препаратов является создание новых лекарственных форм путем инкапсулирования препарата в различные виды микро- и наночастиц [8–10] из биосовместимых и биodeградируемых полимеров, липидов и т.д. Данный подход направлен на повышение растворимости и биодоступности гидрофобных органических молекул, а также на преодоление побочных эффектов. При оптимизации фармакокинетических характеристик антибактериальных препаратов и снижении терапевтической дозы можно значительно уменьшить их токсичность. Несмотря на отсутствие в данный момент на фармацевтическом рынке лекарственных форм противотуберкулезных препаратов, инкапсулированных в ту или иную систему доставки, наблюдается устойчивый интерес научного сообщества к этому подходу.

Данный обзор посвящен новым системам доставки противотуберкулезных лекарственных препаратов на примере группы фторхинолонов (FQ). Фторхинолоны (их структура приведена на рис. 1) обладают высокой противотуберкулезной

активностью, однако они ограниченно растворимы в биологических средах и характеризуются низкой биодоступностью. Как следствие, на сегодняшний день в медицинской практике при их применении используют высокие дозировки, что приводит к выраженным побочным эффектам и снижению качества жизни пациента [11]. Поэтому интерес многих исследовательских групп направлен на создание эффективных систем доставки FQ с улучшенными фармакокинетическими характеристиками [12, 13].

К носителям для доставки лекарственных препаратов предъявляют ряд существенных требований, а именно: биосовместимость, биодеструкция, отсутствие иммунного ответа, высокая эффективность включения препарата. При разработке новых лекарственных систем необходимо также учитывать предполагаемый способ введения. В терапии туберкулеза используются пероральный, внутривенный, а также аэрозольный способы введения лекарств.

является наиболее распространенным и удобным в клинической практике. При разработке пероральных лекарственных форм необходимо учитывать растворимость лекарств и условия всасывания препарата через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Применение разнообразных добавок, например мукоадгезивных компонентов, позволяет варьиро-

вать время всасывания, а включение лекарственной субстанции в полимерные системы уменьшает раздражающее действие активного начала на ЖКТ. При разработке подобных систем учитываются также и органолептические свойства лекарственного препарата. Так, неприятный вкус может быть устранен включением молекул лекарства в комплексы “гость-хозяин” с циклодекстринами (CD) [14].

лекарственных препаратов представляет собой перспективную область современной фармацевтики, поскольку подходит для терапии многих распространенных заболеваний: туберкулеза, астмы, аллергии. При выборе состава аэрозоля и его характеристик следует ориентироваться на следующие параметры: физико-химические свойства активного вещества, экстрагируемые и выделяемые вещества, однородность доставляемой дозы, количество мелкодисперсных частиц и их распределение по размеру, потенциальное осаждение компонентов аэрозоля на ингаляторе, способность к седиментации, стабильность при хранении, влияние влажности внешней среды [15].

Одним из ключевых параметров является средний массовый аэродинамический диаметр частиц (MMAD): такой диаметр частицы, при котором половина массы аэрозоля содержится в частицах диаметра большего, чем MMAD, а другая половина — в частицах диаметра меньшего, чем MMAD [16]. Следует учесть, что частицы размером более 9 мкм практически не проникают в дыхательные пути и осаждаются в ротоглотке, частицы 3–8 мкм проникают в трахею, 1–5 мкм оседают в нижних дыхательных путях, 500 нм — 1–2 мкм проникают в альвеолы, а частицы меньшего размера не осаждаются в легких. Вводят понятие “легочная депозиция”, отражающее эффективность проникновения препарата в легкие. Обычно для аэрозолей эта величина не превышает 60%, причем увеличение данного параметра позволяет пропорционально сокращать дозировку [2].

широко распространено в клинической практике; среди его преимуществ — быстрое достижение заданных концентраций активного компонента в кровотоке, легкое дозирование препарата, облегченное введение больших объемов. Однако, данный метод непригоден для слаборастворимых в воде лекарств; также необходимо учитывать гемосовместимость. Такой способ также малоприменим при амбулаторном лечении. Новые системы для внутривенного введения часто обладают свойствами, позволяющими повысить эффективность терапии, например, пролонгированным высвобождением содержимого или активным нацеливанием.

В этом обзоре мы подразделяем все системы доставки FQ на полимерные (полисахаридные и

синтетические) и липидные, отдельно также рассматриваются олигосахаридные системы. Особое внимание уделяется рассмотрению основных тенденций в развитии систем доставки для разных способов введения: перорального, аэрозольного или внутривенного.

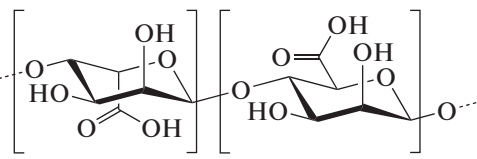
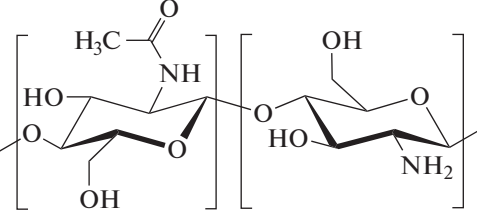
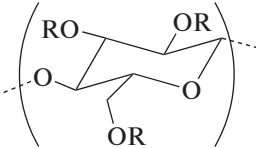
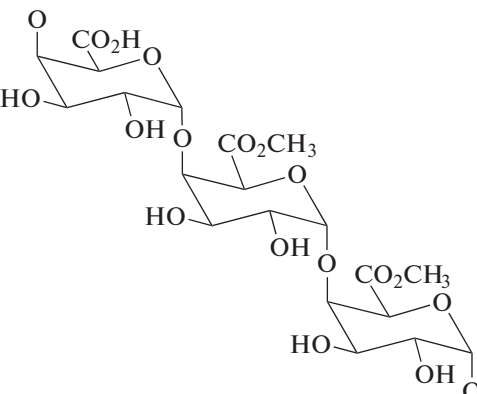
Среди макромолекулярных веществ для доставки неизменный интерес вызывают природные полимеры — полисахариды, а именно: альгинаты, хитозан, пектин, гуаровая камедь и др. В первую очередь следует отметить их биосовместимость, доступность и относительную дешевизну. Сводная информация о полисахаридах, используемых в доставке FQ, представлена в табл. 1.

Наиболее распространенным способом получения частиц полисахаридов с встроенными FQ является инкапсулирование в гели, например, в гели на основе альгинатов. Известно, что кальциевые соли альгиновой кислоты образуют гели; развита технология получения гелевых микрокапсул, которые подходят для создания пероральных лекарственных форм. Инкапсулирование в Са-альгинатные частицы приводит к замедленному высвобождению препарата. Скорость высвобождения лекарственной субстанции зависит не только от размера частиц, но и от присутствия дополнительных компонентов.

Например, в работе [17] предложен способ получения альгинатных частиц, загруженных левофлоксацином (LF) и различными порообразующими агентами (на основе NaHCO_3 или KHCO_3). Конденсация частиц осуществлялась методом распыления коллоидной системы в раствор солей кальция или бария. На рис. 2 представлены кривые высвобождения препарата в желудочном соке. Показано, что уменьшение доли порообразователей (NaHCO_3 или KHCO_3) приводит к замедлению высвобождения препарата, причем KHCO_3 по сравнению с NaHCO_3 обеспечивает большую пролонгацию высвобождения: при соотношении KHCO_3 –альгинат 1 : 4 за 50 мин высвобождается менее 5% лекарственного компонента (для NaHCO_3 — до 15%). Таким образом, выбор типа порообразующего агента и варьирование его массовой доли в общей смеси позволяет изменять свойства системы доставки и управлять процессом высвобождения препарата.

В качестве носителей FQ не меньший интерес вызывает хитозан, содержащий дезацетилированные аминокислоты, которые способны электростатически связываться с ионогенными группами FQ. Отметим, что хитозан обладает мукоадгезивными свойствами [18], что повышает биодоступность хитозан-содержащих лекар-

Таблица 1. Основные природные полисахариды, используемые для доставки фторхинолонов

| | Структура | Форма | Преимущества | Ссылки |
|------------------------------|--|--|--|--------|
| Альгиновая кислота и ее соли |  | Пористые наночастицы | Варибельное время высвобождения препарата (60 мин–24 ч) | [17] |
| Хитозан |  | Наночастицы для аэрозоля | Варибельные размер и время высвобождения (4–72 ч) | [20] |
| Производные целлюлозы |  | Пролекарства (ковалентный конъюгат) в форме наночастиц | Замедленное время высвобождения (6–72 ч), увеличенная биодоступность | [21] |
| Пектины |  | Добавка в хитозановые или альгинатные частицы | Большая устойчивость в ЖКТ, вариация характеристики высвобождения (до 144 ч) | [22] |

ственных систем при всасывании через слизистые оболочки [19]. В последние годы нано- и микрочастицы хитозана также используются в разработке противотуберкулезных препаратов в форме аэрозолей. Так, в работе [20] описан способ получения следующей системы: антибиотики смешивали с раствором низкомолекулярного хитозана (молекулярная масса до 30 кДа), затем вводили раствор триполифосфата. Частицы, получаемые методом распылительной сушки, характеризовались размером 230 нм и низкой полидисперсностью. Обнаружено, что кривая высвобождения препарата в фосфатном буферном растворе, pH 7.4, содержит в себе два участка: быстрое высвобождение до 50% содержимого в течение первых 4 ч и длительное высвобождение оставшегося препарата (до 95%) в течение последующих 72 ч. В экспериментах на мышах показана большая эффективность данной аэрозольной лекарственной формы против микобактерий. У контрольной группы мышей, получавших аэрозоль-

но препараты антибиотиков, не включенные в систему доставки, в течение 28 дней в легких было обнаружено на 5 порядков больше колониеобразующих единиц микобактерий туберкулеза по сравнению с группой мышей, получавших терапию наночастицами (10^6 против $10^{1.23}$).

На сегодняшний день большой интерес также представляют комбинированные системы, состоящие из двух и более различных природных полимеров. Введение второго полисахарида позволяет добиться улучшенных свойств системы: пролонгированного высвобождения препарата, устойчивости к ферментам ЖКТ, большей эффективности загрузки препарата. Например, в работе [8] предложено инкапсулирование ципрофлоксацина в альгинатно-пектиновую матрицу. Преимущество пектиновой добавки обусловлено устойчивостью пектина в ЖКТ (биодegradация пектина происходит в основном под действием кишечной микрофлоры). В смеси с альгинатами (120 кДа)

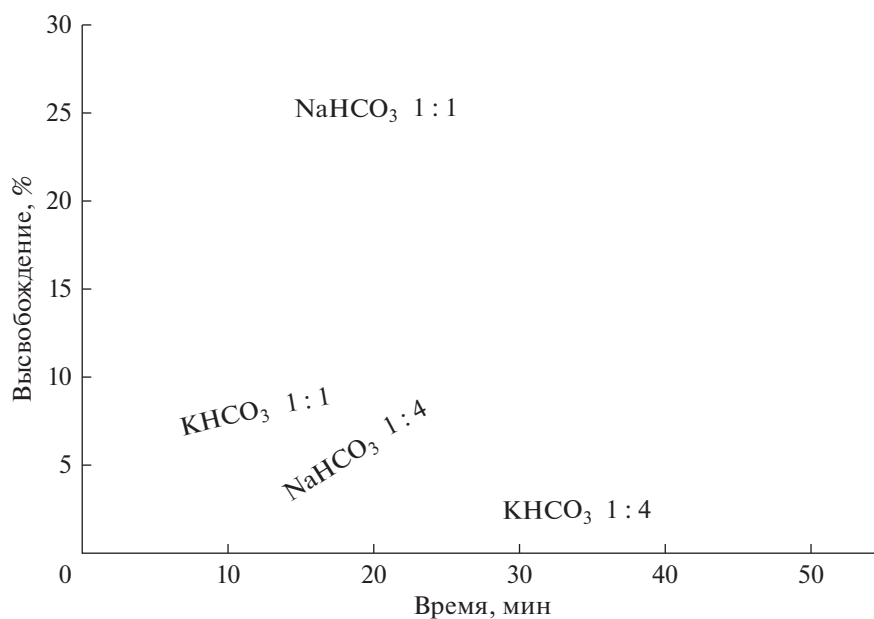


Рис. 2. Высвобождение левофлоксацина в желудочном соке 37°C из наночастиц альгината, содержащих в качестве порообразователя NaHCO₃ () или KHCO₃ () при соотношении порообразователь–альгинат 1 : 4 или 1 : 1. По данным работы [17].

пектин различной молекулярной массы (155–160 кДа) способен образовывать гель с переменными свойствами и улучшенной механической и химической стабильностью по сравнению с альгинатными частицами. Введение пектина в систему доставки цiproфлоксацина позволило добиться пролонгированного высвобождения лекарства в кислой среде и не влияло на высвобождение в нейтральных средах. Более того, добавка пектина обеспечила устойчивость препарата в кислой среде желудка.

В качестве добавки могут быть использованы и белки и их производные. Перспективный метод предложен в работе [23], где получали альгинатно-желатиновые пленки, в которые загружали цiproфлоксацин. Для такой системы продемонстрирована устойчивость в кислых средах и возможность управлять скоростью высвобождения препарата путем изменения содержания ионов Ca²⁺; выдерживание в течение 30 мин пленки в растворе солей кальция обеспечивает снижение эффективности высвобождения лекарства от 100 до 52.5% в течение суток.

Перспективных результатов удастся достичь при комбинации альгинатов и хитозана. В работе [24] описана система доставки гатифлоксацина пролонгированного действия на основе смешанных наночастиц хитозан–альгинат натрия. В кислый раствор хитозана (65–90 кДа, степень дезацетилирования 80%) с добавкой 0.5% (w/v) плуроника F-127 (полоскаммер 407, полиэтиленгликоль – блок – полипропиленгликоль –

блок – полиэтиленгликоль), который используется для солюбилизации гатифлоксацина, распыляли кислый раствор высокомолекулярного альгината натрия при интенсивном перемешивании. Образовавшиеся частицы отделялись центрифугированием. В зависимости от pH и соотношения полимеров могут быть получены частицы с размером от 205 до 572 нм с высокой эффективностью загрузки гатифлоксацина (до 82%). Наночастицы характеризуются типичным для хитозановых частиц двухэтапным профилем высвобождения гатифлоксацина: быстрое высвобождение около 75% содержимого в течение часа, а затем замедленное высвобождение (до 90% в течение суток).

В работе [25] предложена усовершенствованная система введения LF на основе образующихся при pH 7 смешанных гелей альгината и хитозана. Установлено оптимальное соотношение компонентов: 0.5% раствор хитозана (150 кДа), 0.2% раствор альгината натрия (75–100 кДа) и 0.5% раствор LF. Полученная система доставки обладает улучшенной биодоступностью и пролонгированным действием по сравнению с пространственными лекарственными формами LF и протестирована для использования в качестве офтальмологического средства (рис. 3).

Для улучшения биофармацевтических свойств цiproфлоксацина в наночастицах хитозана предложено [26] вводить в полимерную матрицу декстран. Также отмечено, что существенное влияние на кинетику высвобождения лекарства оказывает

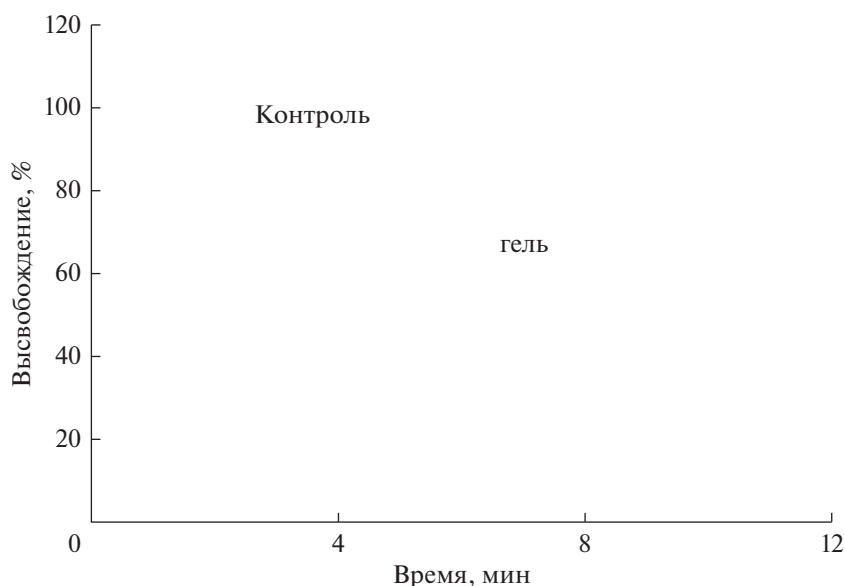


Рис. 3. Высвобождение левофлоксацина 37°C в растворе искусственной слезы, pH 7.4, по данным работы [25].

выбор кислоты — растворителя хитозана. Так, частицы, которые были получены из растворов глутаминовой и аспарагиновой кислот характеризовались меньшими размерами и большей активностью по сравнению с частицами, полученными из растворов в соляной или уксусной кислоте.

Динамично развивается область синтеза пролекарств — ковалентных конъюгатов FQ с полисахаридами. В работе [21] предложен синтез конъюгатов офлоксацина (OF) с гидроксипропил- и гидроксипропилцеллюлозой. Синтез осуществляется при помощи тозилхлорида при 70°C с образованием эфирной связи между карбоксильной группой OF и гидроксильными группами полимера. Фармакокинетические параметры были исследованы при пероральном введении конъюгатов в сравнении с физической смесью производных целлюлозы и OF (рис. 4). Наивысшая концентрация в плазме в случае конъюгатов достигается значительно позже (4 ч против 1 ч), время достижения половинной концентрации также значительно больше (18 ч против 1.5 ч).

Таким образом, к преимуществам полисахаридных систем доставки можно отнести широкое разнообразие свойств и варибельность параметров. К недостаткам следует отнести сложности в стандартизации природных полимеров. Основная область их применения — в первую очередь пероральные способы введения, реже — аэрозольные. Использование природных полисахаридов в разработке внутривенных систем ограничено ввиду сложности поведения полисахаридов в кровеносной системе [27].

В качестве природной системы доставки FQ широкое применение находит группа циклодекстринов (CD), циклических олигомеров глюкозы. CD применяются в биомедицине и в фармацевтике в качестве комплексообразующих агентов, которые повышают растворимость лекарств, а также увеличивают их биодоступность и стабильность. CD также используются для предотвращения раздражения ЖКТ, устранения неприятных запахов и вкусов, предотвращения взаимодействия между лекарствами. В зависимости от количества остатков глюкозы CD подразделяют на 3 класса: α -, β - и γ -циклодекстрины, содержащие 6, 7 и 8 глюкозных звеньев соответственно. CD имеют форму усеченного конуса с гидрофобной порой и способны в качестве “хозяина” образовывать комплексы гость-хозяин [28, 29] (рис. 5).

Часто CD модифицируют с целью варьирования гидрофильно-гидрофобного баланса во внутренней полости усеченного конуса. Производные CD можно разделить на два класса: модифицированные синтетическим путем и модифицированные ферментативным путем [28]. Согласно классификации [30], пути модификации CD подразделяются на вертикальные (аксиальные) и горизонтальные (экваториальные). Горизонтальный тип модификации обычно осуществляется ферментами класса CGT-аз (циклодекстрин-гликозилтрансферазы) [31], в то время как аксиальные модификации обычно проводятся синтетическим путем [32–34], с их помощью получают производные CD с улучшенными характеристиками: увеличенной растворимостью, варибельными свойствами поры,

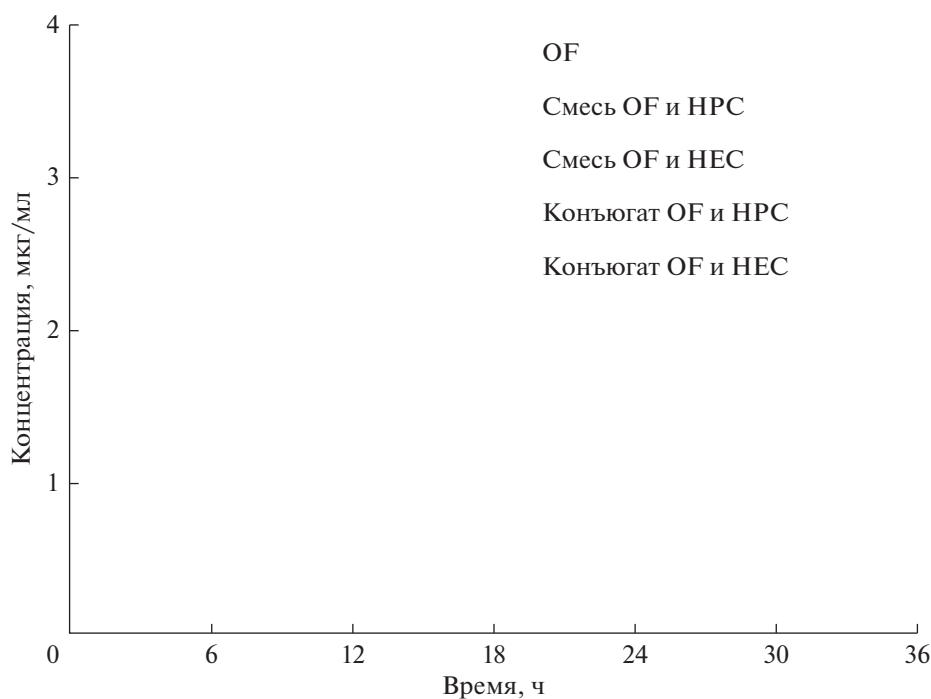


Рис. 4. Средняя концентрация офлоксацина (ОФ) в плазме крови в зависимости от времени после перорального введения ОФ, физических смесей ОФ с гидроксипропилцеллюлозой (НРС) и гидроксиэтилцеллюлозой (НЕС), конъюгатов ОФ с НРС и НЕС кроликов (каждая доза эквивалентна 14 мг чистого ОФ), по данным работы [21].

увеличенным временем циркуляции в крови. Пионерские работы в этой области, в частности, принадлежат группе Нагаи (Япония) [35], которая обнаружила влияние алкилирования на свойства CD как носителей. Так, аксиальное гидроксильное алкилирование по первичной ОН-группе глюкозного остатка может увеличить растворимость в воде комплексов лекарственных веществ с CD и повысить эффективность включения, в то время как “экваториальное” метилирование может способствовать увеличению поверхностной активности.

Большой интерес представляют полимерные системы на основе CD. Работы в этой области также принадлежат группе Нагаи (Япония) [35]. Они (параллельно с группой Нозаккура, Япония) предложили удобный метод получения водорастворимых полимеров CD на основе поперечной сшивки отдельных молекул эпихлоргидрином. Впоследствии были использованы и другие сшивающие агенты: лимонная кислота [36], алкандиол диглицедиловые эфиры [37], гексаметилендиизоцианат, толуол-2,4-диизоцианат [38]. Разработаны также методики получения мономеров — производных CD и их дальнейшая полимеризация [39, 40], которая приводит к получению полициклодекстринов с заданными свойствами. Интересным также представляется получение трубочек из CD [41], которые также могут служить контейнерами для доставки лекарств.

В 2001 г. Акира Харада предложил концепцию молекулярных машин на основе CD [42]. Так, несколько молекул CD, “нанизанные” как бусы на полимерной цепи полиротаксана в нейтральном растворе представляют собой нерастворимый надмолекулярный ансамбль (рис. 5). Подщелачивание среды приводит к ослаблению взаимодействия между молекулами CD за счет депротонирования гидроксильных групп и переходу всей системы в растворимую форму.

Одной из текущих тенденций в химии CD является получение звездообразных дендримеров [43]. Среди их несомненных достоинств — низкая, по сравнению с прочими дендримерами, токсичность. В качестве гидрофильного ядра используют CD, а гидрофобные остатки метилметакрилата и γ -бутилакрилата формируют звездообразную структуру. Сшивка гидрофобных цепей позволяет получить наночастицы с малым индексом полидисперсности, которые способны захватывать лекарственные препараты, например идарубин, и обеспечивать их замедленное высвобождение. Для данных частиц также продемонстрировано эффективное проникновение в клетки.

Циклодекстрины и их производные активно используются как эффективные комплексообразующие агенты для FQ. Так, значительное количество работ посвящено использованию CD для определения сверхнизких концентраций FQ ме-

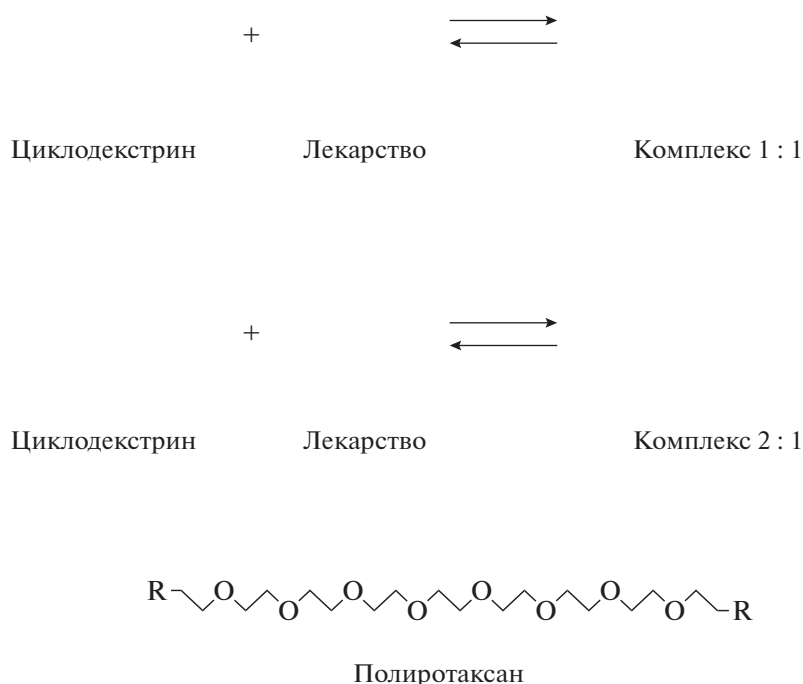


Рис. 5. Пространственная структура циклодекстринов и их комплексов включения [30].

годами капиллярного электрофореза. В работе [44] достигнут предел обнаружения OF и его метаболитов в моче 250 нг/мл, в то время как в работе [45] усовершенствованный метод позволил достигнуть предела обнаружения 10.8 нг/мл.

Разработаны оригинальные системы доставки FQ на основе CD, которые характеризуются высокой емкостью по препарату, замедленным высвобождением и улучшенной растворимостью [46]. Изучена применимость CD как носителей для значительного числа FQ: LF и OF [46, 47], моксифлоксацина (MF) [46, 48], спарфлоксацина [49], ципрофлоксацина [50]. Большинство авторов сходится в убеждении, что FQ образуют с циклодекстринами комплексы 1–1 (рис. 5) за счет диполь-дипольных, гидрофобных и ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Известно, что включение FQ в пору CD приводит как к увеличению поглощения в УФ-области (около 290 нм), так и к усилению сигнала собственной флуоресценции FQ [51].

Активно изучается механизм комплексообразования FQ с CD. Данные молекулярного докинга [52] и экспериментальные данные ИК-спектроскопии [46, 53] и 2D-ЯМР NOESY [54, 55] указывают на то, что в пору CD входит ароматический остов и карбоксильная группа FQ. Однако, есть свидетельства существования иного механизма, который

подразумевает, в случае LF, вхождение в пору CD пиперазольного кольца [53].

Для выяснения детального механизма комплексообразования FQ с CD исследовано влияние заместителей в CD на кинетические, термодинамические характеристики комплексов OF, LF и MF с производными CD: 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPCD), метил- β -циклодекстрин (MCD) и сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина (SBECD) [56] (рис. 6).

Методом ИК-спектроскопии Фурье найдено, что образование комплекса происходит в основном за счет заглибления ароматического остова FQ во внутреннюю полость CD и дополнительно стабилизируется образованием нековалентных связей между карбонильными и карбоксильными группами FQ и полярными группами CD.

Молекулы FQ содержат множество функциональных групп, способных поглощать в ИК-области, а именно, карбоксильную группу, карбонильную группу хинолона, ароматический хинолоновый фрагмент, пиперазольное кольцо и ряд других групп. На рис. 7 приведен общий вид ИК-спектра OF. Для всех изученных FQ наиболее яркий эффект влияния взаимодействия с CD наблюдается в области поглощения карбоксильной и карбонильных групп (1730–1720 и 1622 cm^{-1}), а также в области поглощения ароматической структу-

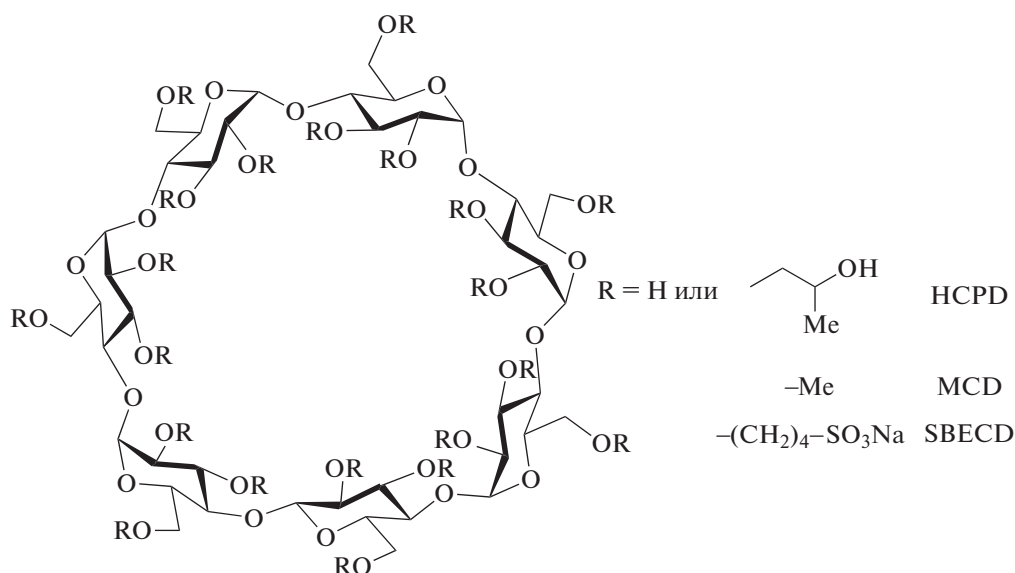


Рис. 6. Модель структуры производных циклодекстрина.

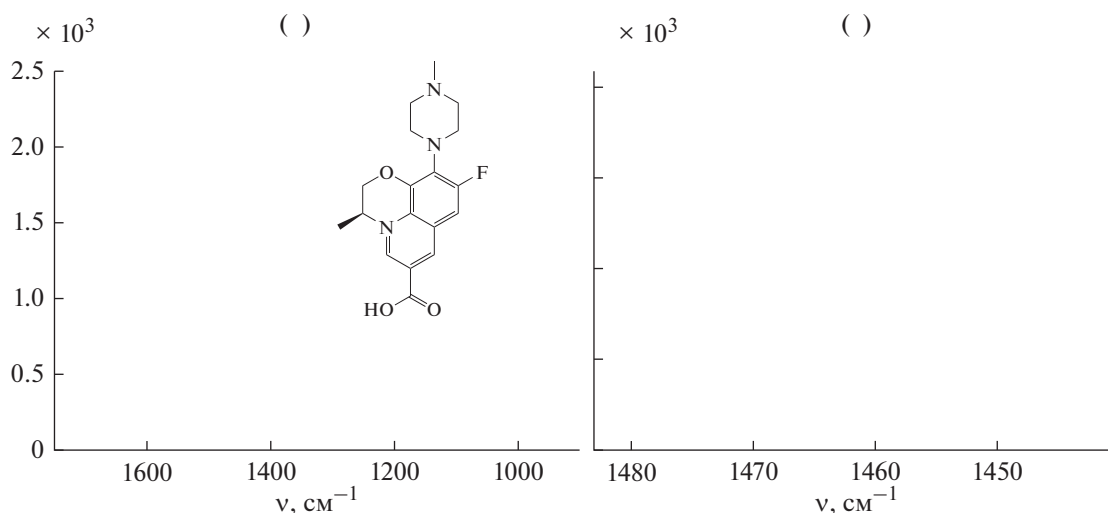


Рис. 7. Комплексообразование офлоксацина (OF) с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином (HPCD). () ИК-спектр OF (сплошная линия) и его комплекса с HPCD (прерывистая). На вставке — предполагаемая структура комплекса. () Область поглощения C—C связи ароматического скелета в спектрах OF () и комплексов OF-HPCD в мольном соотношении 1 : 0.25 (), 1 : 0.5 (), 1 : 1 (), 1 : 5 (), 1 : 10 (), pH 2, 22°C, концентрация OF 1 мг/мл.

ры хинолона (1440–1470 cm^{-1}). Так, в присутствии CD в ИК-спектре OF наблюдается расщепление пика при 1457 cm^{-1} на 2 полосы: 1455 и 1465 cm^{-1} . Увеличение мольной доли CD приводит к усилению данного эффекта (рис. 7). На основе анализа спектральных изменений получены изотермы сорбции FQ-CD и определены константы диссоциации комплексов FQ с производными CD [56].

Обнаружено, что константы диссоциации комплексов MF-CD и LF-CD существенным образом зависят от природы заместителя в молекуле CD и pH среды. В работе [56] проведено сравне-

ние величин констант диссоциации комплексов MCD с OF в слабо щелочной (7.53), и кислой (3.05) средах. Установлено, что наиболее эффективно комплексы образуются в кислой среде, в то время как в щелочных средах комплексообразование затруднено. Это явление связано, в первую очередь, с ионизацией карбоксильной группы молекул FQ в щелочных средах и образованием цвиттер-ионов, включение которых в гидрофобную полость CD происходит менее эффективно, чем однозарядных молекул. Важную роль в комплексообразовании играет тип заместителя в CD: так, ком-

Таблица 2. Значения констант диссоциации комплексов фторхинолонов с производными циклодекстринов (K_d), рассчитанные по данным ИК-спектроскопии Фурье (FTIR) и УФ-спектроскопии

| Фторхинолон | HPCD | | SBECD | | MCD | |
|----------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | FTIR | УФ | FTIR | УФ | FTIR | УФ |
| Моксифлоксацин | $(3.3 \pm 0.3) \times 10^{-3}$ | $(2.6 \pm 0.8) \times 10^{-3}$ | $(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-4}$ | $(3.3 \pm 1.1) \times 10^{-4}$ | $(5.0 \pm 0.3) \times 10^{-5}$ | $(4.0 \pm 0.9) \times 10^{-5}$ |
| Левифлоксацин | $(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-3}$ | Не опр. | $(5.0 \pm 0.3) \times 10^{-5}$ | Не опр. | $(1.0 \pm 0.3) \times 10^{-4}$ | Не опр. |

плексы MF и LF с MCD и SBECD характеризуются величинами констант диссоциации в 5–10 раз меньшими по сравнению с HPCD (табл. 2).

Методом компьютерного моделирования показано, что более эффективное комплексообразование, наблюдаемое в случае MCD и SBECD, происходит за счет дополнительной стабилизации комплексов взаимодействиями между циклопропановым кольцом MF с гидрофобными заместителями MCD и электростатическими взаимодействиями протонированного атома азота гетероцикла в молекуле FQ с отрицательно заряженными сульфобутиловыми группами SBECD [57].

Классическим методом получения комплексов включения FQ с CD является лиофилизация водного раствора смеси компонентов, однако эффективность включения лекарственного вещества обычно не превышает 20% [52]. Лиофилизаты содержат остаточное количество воды, что приводит к уменьшению стабильности препаратов при хранении и серьезно ограничивает возможности применимость данного подхода для создания систем доставки лекарств.

Для получения более устойчивых комплексов и улучшения их биофармацевтических свойств недавно был разработан новый способ синтеза комплексов включения MF и HPCD с использованием сверхкритических флюидных технологий (СКФ) в режиме RESS (Быстрое Расширение Сверхкритических Растворов). Метод заключается в растворении сухой смеси компонентов системы в сверхкритическом флюиде, например, в сверхкритическом CO₂ (скCO₂), с последующим распылением через сопло определенного диаметра в сосуд с атмосферным давлением. При данных условиях скCO₂ выступает в качестве универсального растворителя [58]. За счет уникальных свойств СКФ (низкой вязкости сверхкритического флюида, отсутствия поверхностного натяжения, высокой скорости процессов массопереноса), а также за счет оптимизации физико-химических параметров проведения синтеза (давления и температуры) можно добиться смещения термодинамического равновесия в сторону образования комплекса и повышения эффективности взаимодействия компонентов [9].

Так, в случае комплекса MF-HPCD, полученного методом RESS, степень включения MF в комплекс близка к максимальной (90%). Для комплекса, полученного методом лиофилизации, степень включения составляла порядка 20–30%. Кроме того, комплексы MF-CD, полученные методом RESS, имеют большую устойчивость к диссоциации в водном растворе (на 20% при pH 7) по сравнению с лиофилизированным комплексом, что делает перспективным описанный подход для создания новых лекарственных форм.

Известно, что присутствие в организме человека ионов некоторых металлов приводит к нежелательному связыванию FQ в комплекс и снижению эффективности терапии [59, 60]. Обнаружен интересный эффект [47]: связывание LF и гадолиния значительно снижается в присутствии CD. Аналогичные результаты получены для норфлоксацина (1-этил-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновой кислоты) в присутствии ионов магния и алюминия [60]. Ценность данного факта обуславливается тем, что зачастую пациенты, получающие антибактериальную терапию, также получают некоторые другие препараты, содержащие металлы, например, антациды. Таким образом, использование циклодекстринов позволит предотвратить снижение эффективности терапии в подобных случаях.

Проведен ряд исследований активности лекарственных форм на основе CD с FQ. Так, в работе [61] продемонстрирована высокая эффективность раствора для лечения офтальмологических инфекций на основе комплекса рифлоксацина с HPCD.

Таким образом, системы доставки FQ на основе CD зачастую совмещают в себе преимущества природных и синтетических полимерных систем. С одной стороны, циклодекстрины характеризуются высокой биосовместимостью и подвергаются биодеградации, в другой стороны, легко стандартизируются и могут быть использованы в качестве как внутривенных, так и пероральных систем доставки.

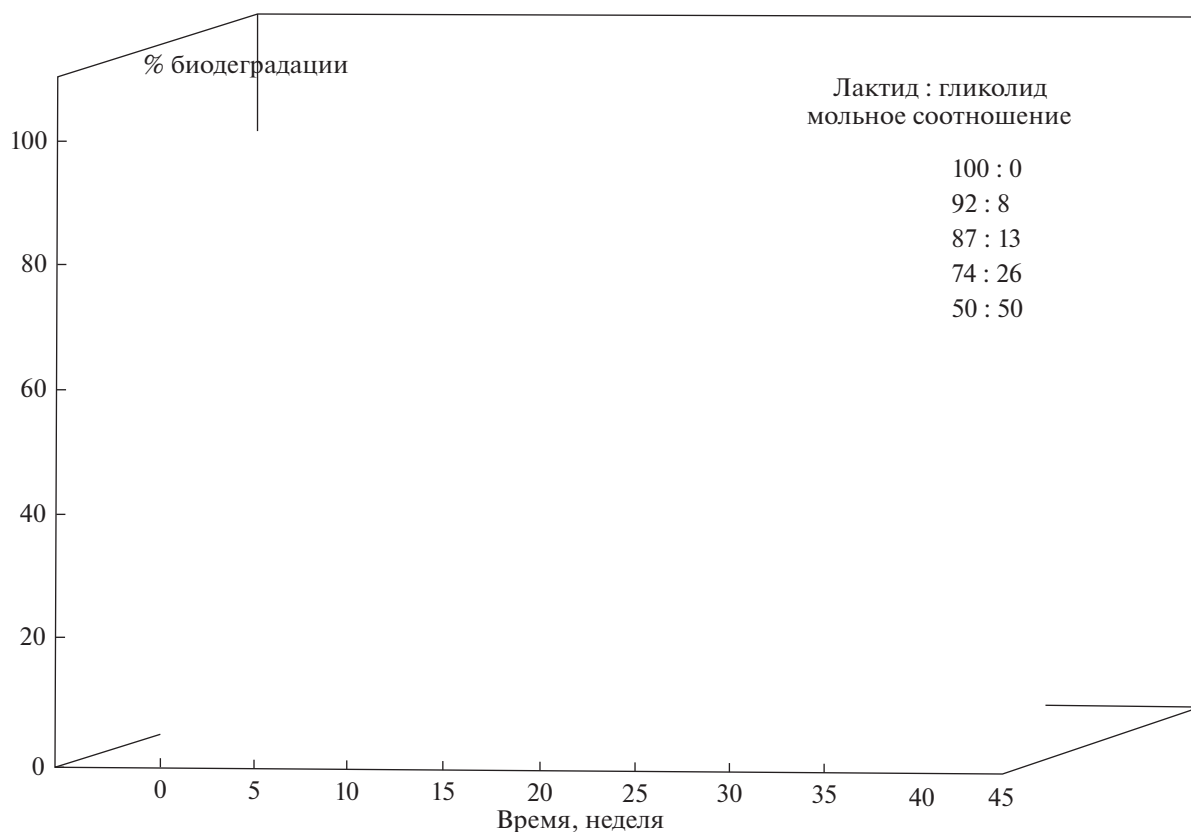


Рис. 8. Скорость биодеструкции радиоактивно меченных микросфер PLGA, введенных внутримышечно крысам, по данным работы [64].

Большой интерес исследователей вызывают системы доставки FQ на основе синтетических полимеров. Возможности органического синтеза открывают широкие перспективы разработки систем доставки с заданными свойствами. Физико-химические и фармакологические свойства лекарственной формы напрямую связаны с химическим строением полимера, его молекулярной массой и пространственной организацией. Для получения носителя с заданными свойствами обычно используют сополимеры, сочетающие характеристики звеньев разной природы, причем выбор состава обычно связан с гидрофильно-гидрофобными параметрами желаемой системы. Известно, что биодеструкции могут подвергаться как гидрофильные, так и гидрофобные полимеры [62], причем высокомолекулярные гидрофильные полимеры при деструкции высвобождают во внешнюю среду крупные молекулы, метаболизм которых затруднен. Рационально использовать сополимеры, состоящие из гидрофильных и гидрофобных звеньев.

Зачастую в качестве полимерных матриц выбирают вещества из класса полиэфиров, причем скорость биодеструкции можно варьировать пу-

тем изменения состава и архитектуры полимера. Безусловным лидером в этой области является обширный класс сополимеров молочной и гликолевой кислот (PLGA) [63]. Данный класс полимеров отличается оптимальными параметрами биодеструкции. Известно, что этот процесс зависит от многих факторов, среди которых (помимо химического состава полимера и его молекулярной массы, в частности соотношения мономеров лактид-гликолид) — фазовое состояние полимера (аморфное, частично кристаллическое), площадь поверхности полимера, которая подвергается воздействию среды, состав среды (pH, присутствие мономеров полимера, определенных ферментов и прочих биомолекул), температура [62, 64]. Детальный обзор, посвященный влиянию химического состава данных сополимеров, представлен в работе [65]. Отметим, что в экспериментах достоверно установлено, что увеличение доли гликолевых звеньев значительно ускоряет процесс биодеструкции полимера (рис. 8).

Вариации химического состава сополимера предоставляют исследователям широкий спектр возможностей получения разнообразных композиций фармацевтического назначения. Так, в патенте [66] описана внутривенная система достав-

ки MF на основе PLA и PLGA. Авторы обращают внимание на то, что в сополимере содержание звеньев молочной кислоты должно составлять 50% для достижения оптимальной емкости по MF, при этом желательна наличие в полимере свободных концевых карбоксильных групп. Оптимальной суммарной массой полимера является величина от 5 до 300 кДа. Увеличения емкости по MF удается достичь при введении в систему противоионов для связывания с аминогруппой антибиотика (гликохолат натрия или холестерилсульфат калия). Отмечается важность размера получаемых наночастиц. Так, частицы меньше 50 нм обладают высокой удельной поверхностью, что способствует ускоренному высвобождению препарата. Оптимальным размером частиц авторы признают величину 100–800 нм.

В частности, описывается следующий состав (в массовых процентах): PLGA 75/25 (масса 90–126 кДа, средний размер частиц 220 нм) – 39%, MF – 3.9%, холестерилсульфат калия – 0.1%, поливиниловый спирт, 30–70 кДа – 15%, глюкоза – 42%. Для данной системы была продемонстрирована внутриклеточная локализация лекарства в альвеолярных макрофагах. Исследования подтвердили трехкратное увеличение выживаемости зараженных туберкулезом мышей по сравнению с контрольной группой, которая получала в качестве терапии инъекции свободного MF.

В отличие от полисахаридных носителей, которые применяются в основном для пероральных и аэрозольных систем введения, синтетические полимеры позволяют создавать инъекционные лекарственные формы с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Отмечается, что использование эмульсий MF (водный раствор)–PLGA–поливиниловый спирт позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию MF в плазме крови течение 72 ч, причем наивысшая концентрация антибиотика достигается за 30–60 мин [67].

Помимо вышеназванных полимеров интерес также представляет поликапролактон, при деградации которого высвобождается капроновая кислота, вода и углекислый газ. В работе [68] сравниваются системы доставки LF на основе поликапролактона и на основе PLGA для аэрозольного применения. Установлено, что степень включения LF в последнюю систему выше и составляет около 15%, в то время как для поликапролактона данная величина равна около 5%.

В работе [69] предложена система доставки моксифлоксацина на основе наночастиц полибутилцианоакрилата. Использование полимерных частиц позволило увеличить эффективность проникновения препарата в макрофаги до 3 раз по сравнению с несвязанным MF. Удалось также

снизить дозировку, обеспечивающую ингибирование роста внутриклеточных бактерий в 10 раз.

Сводная информация по синтетическим полимерам, используемым для доставки FQ представлена в табл. 3.

Для пероральных систем введения интересным представляется способ получения так называемой двойной плавучей таблетки [70] на основе синтетических полимеров. Для многих FQ, например ципрофлоксацина, всасывание происходит только на участке от желудка до тонкого кишечника, поэтому принципиально важным является увеличение времени нахождения лекарства именно в желудке. Обычно плавучие таблетки состоят из двух слоев: первый предназначен для непосредственного высвобождения активного вещества без временной задержки, второй слой представляет собой матрицу, которая замедляет высвобождение заключенного в ней препарата, и содержит в себе компонент, вырабатывающий газ (например, бикарбонат натрия). Тип матрицы выбирают таким образом, чтобы она была способна желироваться в условиях желудка, например полимеры Methocel K100M 6.0 и 4KM 4.0.

Таким образом, системы на основе синтетических полимеров обладают широким кругом достоинств (например, регуляция свойств полимера на стадии синтеза) и пригодны для использования как для внутривенных, так и для пероральных и аэрозольных систем доставки. К недостаткам синтетических полимеров можно отнести высокую стоимость, возможные проблемы биодegradации.

Помимо названных выше полимеров интерес также вызывают липидные носители, в первую очередь липосомы и твердые липидные наночастицы. Значительное число исследований в области доставки FQ посвящено их включению в липосомы. Липосомы, как и полимерные системы доставки, имеют ряд существенных достоинств: предотвращение преждевременной ферментативной деструкции препарата, возможность пролонгированного действия и направленного транспорта липосом – инфицированный макрофаг. Помимо перечисленного, важным фактором является высокая био- и гемосовместимость липосом.

В работе [71] разработана оригинальная липосомальная форма LF. Добавление холестерина к фосфатидилхолиновой мембране позволило повысить степень загрузки LF с 50 до 90% и одновременно существенно замедлить процесс высвобождения лекарства. Следует отметить, что оптимизация размера и состава липосом может обеспечить большую селективность препарата по отношению к

Таблица 3. Основные синтетические полимеры, используемые для доставки фторхинолонов*

| Полимер | Формула | Характеристики | Недостатки | Ссылки |
|------------------------------|---------|---|---|--------|
| Полилактичная кислота | | Низкая токсичность, биосовместимость, биodeградируемость (до 3 лет) (см рис. 8) | Высокая стоимость, кристаллическая PLA менее удобна в переработке | [29] |
| Полигликолевая кислота | | Низкая токсичность, биосовместимость, биodeградируемость (до 2 месяцев) | Высокая стоимость, жесткость цепей | |
| Сополимер PLGA | | Низкая токсичность, биосовместимость, вариabельность гидрофильно-гидрофобных свойств, биodeградируемость (до 2 лет) | Высокая стоимость | |
| Полиалкилцианакрилаты (PACA) | | Легкая полимеризация с образованием наночастиц, высокая скорость биodeструкции | Присутствие токсичных мономеров | [70] |

* Представленные в таблице полимеры могут быть использованы в разработке внутривенных, аэрозольных и пероральных систем доставки, все они, за исключением полиалкилцианакрилатов, одобрены FDA.

Таблица 4. Сравнение фармакокинетических параметров раствора левофлоксацина (LF) и его липосомальной формы*

| Параметр | Раствор LF | Липосомальная форма LF |
|--|------------|------------------------|
| 1/2 распределения, ч | 0.024 | 0.281 |
| 1/2 выведения, ч | 0.774 | 1.594 |
| Кажущийся объем распределения (л/кг) | 0.008 | 0.068 |
| Клиренс, л/ч/кг | 0.070 | 0.078 |
| AUC, мг/л/ч | 24.150 | 23.978 |
| Время удерживания (ч) | 1.074 | 1.32 |
| Время максимальной концентрации в плазме (ч) | 0.083 | 0.083 |
| Максимальная концентрация в плазме | 34.343 | 22.895 |

* По данным, представленным в работе [73].

бактериям [72]. В работе [73] предложено несколько способов получения липосомальных форм FQ, обнаружен эффект пролонгации высвобождения препарата у кроликов. Сводные параметры данных липосомальных систем приведены в табл. 4.

Следует отметить, что для систем доставки лекарств в легкие оптимальным является размер везикул 2–8 мкм: при этом для суспензии со средним размером частиц 1.5 мкм также обнаружен эффект пассивного нацеливания в легкие. Поми-

мо традиционных липосомальных суспензий для внутривенного введения [74, 75] разработан класс липосомальных систем для ингаляционной доставки [76]. Суть данного подхода заключается в высушивании липосомальной суспензии одним из методов: лиофилизация, сушка распылением и комбинация данных методов, в частности, с использованием СКФ-технологии. Сушка позволяет предотвратить преждевременное разрушение лекарственной формы, агрегацию и окисление везикул. Перспективный способ получения липосомальной формы, загруженной слабораство-

Таблица 5. Сравнение систем доставки фторхинолонов

| | | Полисахариды | Циклодекстрины | Синтетические полимеры | Липидные системы |
|--------------------------------|----------|--------------------------|--------------------------|---|------------------------|
| Введение | Перор. | + | + | ± | – |
| | Внутрив. | – | + | + | + |
| | Аэроз. | + | + | + | + |
| Сложность получения | | Средняя | Низкая | Средняя | Высокая |
| Стабильность при хранении | | Средняя | Высокая | Высокая | Необходим стабилизатор |
| Эффективность загрузки | | До 90% | До 90% | 15–85% | До 90% |
| Биосовместимость | | Высокая | Высокая | ПЛГА – высокая Полиалкилцианакрилаты – средняя и низкая | Высокая |
| Пролонгированное высвобождение | | Возможно с ограничениями | Возможно с ограничениями | Возможно | Возможно |
| Биодеградируемость | | Высокая | Высокая | Средняя | Высокая |
| Токсичность | | Низкая или отсутствует | Низкая или отсутствует | В зависимости от состава и молекулярной массы могут проявляться токсичные эффекты | Низкая или отсутствует |
| Возможность регуляции свойств | | Средняя | Высокая | Высокая | Высокая |
| Адресная доставка | | Возможна | Возможна с ограничениями | Возможна | Возможна |

* Знак “+” означает реализованную на практике экспериментальную модель. “±” – реализованную, но с ограничениями. “–” нереализованную.

римыми лекарственными субстанциями, предложен в работе [77]. Липосомы были получены при помощи scCO_2 , при этом эффективность загрузки повышалась в пять раз за счет улучшенной растворимости всех компонентов в scCO_2 . Авторы отмечают преимущество СКФ-технологии, которое также заключается в отказе от использования токсичных растворителей (таких как хлороформ).

В случае использования суспензий основной проблемой в применении липосом является низкая термодинамическая стабильность при хранении и характер их поведения в кровеносной системе. Для предотвращения захвата липосом клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) в кровотоке часто прибегают к подходу т.н. Stealth-липосом, которые содержат липиды, ковалентно связанные с цепочками полиэтиленгликоля (PEG-илированные липиды). Разрабатываются липосомальные формы FQ с эффектом активного нацеливания. Обращает на себя внимание использование маннозы как адресной метки по отношению к альвеолярным макрофагам. Так, было продемонстрировано значительное замедление высвобождения ципрофлоксацина из липосом, содержащих 4-аминофе-

нил- α -маннопиранозид, для более эффективной доставки препарата в аэрозольной форме [78].

Большой интерес представляют сегодня гибридные липидные частицы. Комбинация липидов и синтетических полимеров позволяет получать системы с заданными свойствами и регулировать антибактериальную активность. Более того, подобные гибридные системы хорошо зарекомендовали себя в борьбе с биопленками бактерий. Борьба с биопленками является одной из сложнейших задач в виду ряда существенных отличий от типичной инфекции [79]. Так, большинство клеток в биопленке не находится в состоянии роста, что делает их более устойчивыми к ряду антибиотиков. Более того, в колонии могут присутствовать субпопуляции, которые недоступны для проникновения антибиотика: широко известно, что биопленки имеют грибообразную форму, причем внутренняя область пленки остается устойчивой к терапии. Данные факты обуславливают необходимость разработки систем доставки антибиотиков, обладающих высокой биодоступностью, в частности, на основе гибридных наночастиц.

Существует не менее трех способов формирования гибридных частиц [80]. Первый заключается в сорбции липидов на поверхности полученных заранее наночастиц. Метод, изначально разработанный для создания искусственных клеточных мембран, является трудозатратным и может привести к низкой эффективности инкапсулирования препарата. Второй метод сводится к получению раствора препарата и полимера в полярном растворителе и постепенному вводу липидов при ультразвуковой обработке. Ключевое ограничение данного подхода — необходимость получать раствор лекарственного препарата в полярном растворителе. Многие активные молекулы, в том числе и FQ, слабо растворимы в воде и полярных растворителях. Оптимальный метод заключается в двойной эмульсификации (метод DESE — Double Emulsion Encapsulation).

В работе [80] впервые описано получение гибридных наночастиц, содержащих левофлоксацин, офлоксацин или ципрофлоксацин, причем для LF и OF авторам удалось добиться большей емкости по препарату по сравнению препаратами на основе полимерных частиц. В работе [81] описана похожая система доставки LF в гибридных частицах лецитин–PLGA. Ядром наночастицы является полимер, содержащий LF. Конструкция сверху покрыта липидным монослоем и стабилизатором — поливиниловым спиртом или маннитом. Частицы можно получать методом двойной эмульсификации или распыления, при этом не связавшиеся компоненты отделяют от частиц центрифугированием. Данная система пригодна для дальнейшего использования в качестве аэрозольной терапии.

Таким образом, липидные системы доставки FQ обладают значительными достоинствами: высокая био- и гемосовместимость, высокая эффективность загрузки антибиотика, варибельность свойств. К недостаткам липидных систем следует отнести невысокую стабильность и высокую стоимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день разработаны разнообразные системы доставки фторхинолонов.

Полисахаридные системы могут быть использованы для перорального введения, т.к. характеризуются высокой биосовместимостью, в ряде случаев, мукоадгезивными свойствами и не раздражают ЖКТ. Использование их для внутривенного введения ограничено в виду сложности стандартизации природных полисахаридов. Синтетические полимеры, напротив, предоставляют широкий спектр возможностей для разработки инъекционных форм препаратов, однако необходимо отметить потенциально возможные ослож-

нения, связанные с низкой скоростью биodeградации и/или токсичным воздействием продуктов деградации. Липидные системы доставки представляют собой перспективное направление развития данной области, в частности за счет высокой био- и гемосовместимости, а также легкой векторизации, т.е. придания системе эффекта активного нацеливания. Обобщенное сравнение представлено в табл. 5.

Динамичное развитие систем доставки фторхинолонов открывает перспективы создания новых лекарственных форм для борьбы с инфекционными заболеваниями, в частности с туберкулезом.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 15-13-0063.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. // Лекарственный вестник. 2014. Т. 1. С. 42–47.
2. // Инфекции и антимикроб. тер. 2001. Т. 3. № 2. С. 49–54.
3. // Lancet. 2010. V. 375. P. 1830–1843.
4. // Lancet. 2016. V. 387. P. 2486–2487.
5. // Consilium Medicum Ukraina. 2010. Т. 4. № 1. С. 26–32.
6. // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2013. Т. 4. № 21.
7. // Chemotherapy. 2001. V. 47 Suppl. 3:3–8. Discussion 44–48.
8. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 68. № 8. С. 37–44.
9. // Сверхкритические флюиды: теория и практика 2017. № 2 (в печати).
10. // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2016. V. 10. № 8. P. 1–10.
11. // Drug Discovery Today. 2012. V. 17. № 13–14. P. 760–773.
12. // J. Biomed. Materials Res.-Part B Applied Biomaterials. 2008. V. 86. № 1. P. 105–112.
13. // Int. J. Antimicrobial Agents. 2008. V. 31. № 2. P. 142–146.
14. // J. Pharm. Sci. 1996. V. 85. № 10. P. 1017–1025.
15. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. Т. 3. С. 5–12.

16. // Астма и аллергия. 2013. Т. 4. С. 2–7.
17. Trends Biomater. Artif. Organs. 2010. V. 24. P. 139–145. //
18. macromolecules. 2008. V. 9. P. 1837–1842. // Bio-
19. // Int. J. Nanomedicine. 2006. V. 1. P. 117–128.
20. // Artif. Cells, Nanomedicine, Biotechnol. 2015. P. 1–5.
21. // Cellulose. 2015. P. 2011–2022.
22. Appl. Biochem. Biotechnol. 2012. V. 167. P. 1408–1420. //
23. // J. Memb. Sci. 2006. V. 280. P. 37–44.
24. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2007. V. 68. P. 513–525.
25. // J. Pharm. Bioallied Sci. 2015. V. 7. P. 9–14.
26. // Int. J. Pharm. 2013. V. 449. P. 44–58.
27. // Drug Delivery. 1993. V. 1. № 1. P. 75–82.
28. // Adv. Drug Deliv. Rev. 1999. V. 36. P. 17–28.
29. // Nat. Rev. Drug Discov. 2004. V. 3. P. 1023–1035.
30. // Proc. of 9th Int. Symposium on Cyclodextrins. Santiago de Compostela, 1998.
31. // J. Biol. Chem. 1999. V. 274. P. 34868–34876.
32. // Chem. Rev. 1998. V. 98. P. 1977–1996.
33. // Eur. J. Pharm. Sci. 2015. V. 71. P. 80–92.
34. // Chem. Soc. Rev. 2011. V. 40. P. 1586–1608.
35. // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. P. 282–288.
36. // Desalin. Water Treat. 2015. V. 3994. P. 1–11.
37. // Polym. J. 1987. V. 19. P. 773–775.
38. // Polym. Chem. 2011. V. 2. P. 120.
39. // Bioconjug. Chem. 1999. V. 10. P. 1068–1074.
40. // Bioconjug. Chem. 2001. V. 12. P. 280–290.
41. // J. Incl. Phenom. 2002. V. 44. P. 17–22.
42. // Acc. Chem. Res. 2001. V. 34. P. 456–464.
43. // Colloids Surfaces B Biointerfaces. 2015. V. 129. P. 30–38.
44. // J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. 2001. V. 754. P. 169–178.
45. // J. Chromatogr. A. 2003. V. 988. P. 135–143.
46. // Вестник Московского Университета, Серия 2, Химия. 2015. Т. 56. С. 387–392.
47. // Monatshefte Für Chemie – Chem. Mon. 2015. V. 146. P. 1621–1630.
48. // Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2015. V. 137. P. 804–809.
49. // Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2003. V. 59. P. 705–711.
50. // Spectrochim. Acta – Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2004. V. 60. P. 729–734.
51. // J. Fluoresc. 2013. P. 101–106.
52. // J. Mol. Liq. 2015. V. 202. P. 101–106.
53. // Acta Medica Marisiensis. 2011. V. 57. P. 116–120.
54. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2013. V. 77. P. 291–300.
55. // J. Mol. Liq. 2014. V. 200. P. 404–409.
56. // Analytical and Bioanalytical Chemistry (in press).
57. // Коллоидная химия (в печати).
58. // J. Pharm. Biomed. Anal. 2007. V. 43. P. 566–574.
59. // Antimicrob. Agents Chemother. 1999. V. 43. P. 1067–1071.
60. // J. Therm. Anal. 1998. V. 51. P. 1009–1021.
61. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2002. V. 44. P. 173–176.
62. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2012. Т. 3. С. 18–35.
63. // Colloids Surfaces B Biointerfaces. 2010. V. 75. P. 1–18.
64. // Журнал Сибирского Федерального Университета. Серия Биология 2. 2015. Т. 8. С. 113–130.
65. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2012. V. 64 (Suppl.). P. 72–82.
66. Антибактериальное средство для лечения внутриклеточных инфекций. Патент RU 2308970. 2007.

67. Раствор моксифлоксацина для инъекций и способ его получения. Патент RU 2314103. 2006.
68. // Powder Technology. 2010. V. 203. P. 432–439.
69. // Int. J. Pharm. 2007. V. 345. P. 154–162.
70. Твердая фармацевтическая композиция для перорального введения и способ ее получения. Патент RU 2234915. 2002.
71. // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 5. С. 72–76.
72. // Antimicrob. Agents Chemother. 2000. V. 44. P. 2458–2464.
73. // J. Drug Target. 2009. V. 17. P. 399–407.
74. // J. Control. Release. 1993. V. 24. P. 209–223.
75. // Int. J. Pharm. 2015. V. 478. P. 517–529.
76. // Expert Opin. Drug Deliv. 2009. V. 6. P. 71–89.
77. // Langmuir. 2001. V. 17. P. 3898–3901.
78. // J. Control. Release. 2008. V. 127. P. 50–58.
79. Antibiotic Polymeric Nanoparticles for Biofilm-Associated Infection Therapy, *Microbial Biofilms*, 2014. Chapter 16. P. 227–236.
80. // Colloids Surfaces B Biointerfaces. 2011. V. 85. P. 214–220.
81. // Int. J. Pharm. 2012. V. 424. P. 98–106.

Fluoroquinolones Drug Delivery Systmes: New Perspective in Tuberculosis Treatment

I. M. Le-Deygen[#], A. A. Skuredina, and E. V. Kudryashova

The review focuses on new delivery systems of fluoroquinolones, highly active antibiotics, which application in therapy is still limited due to low bioavailability and low solubility in biological media. The development of suitable delivery systems seems to be a promising solution to these problems. Here we consider the delivery systems based on synthetic polymers (polylactic and polyglycolic acids and their copolymers, polycaprolactones etc.) and natural polymers, in particular polysaccharides. Oligosaccharide delivery systems, conjugates of fluoroquinolones with natural polymers, as well as lipid delivery systems, including liposomes, solid lipid particles and hybrid particles are also discussed. The characteristic features of oral, intravenous and aerosol delivery methods for fluoroquinolones have been revealed, which is especially important in the development of new drugs for the treatment of tuberculosis.