

АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА АЭРОЗОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЕЛКИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПОСРЕДСТВОМ ЭЛЕКТРОННОГО НЕБУЛАЙЗЕРА

Сатишур О.О., Каленчак Е.В.

*Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники,
г. Минск, Республика Беларусь*

Научный руководитель: Чураков А.В. – канд.мед.наук, доцент

Аннотация. Проанализированы имеющиеся типы небулайзеров. Обоснован выбор мембранного небулайзера для использования в адресной доставке лекарства. Обоснованы преимущества адресной доставки лекарств в мелкие дыхательные пути и описаны подходы к возможной магнитной адресной доставке аэрозольной формы лекарственного препарата. Высказаны предположения о перспективности проведения дальнейших комплексных исследований в направлении использования небулайзеров для адресной доставки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: небулайзеры, адресная доставка, магнитные наночастицы

Введение. С развитием современных ингаляторов все большее распространение принимает введение жидких лекарственных средств в мелкие дыхательные пути и легкие при помощи их распыления до мелко дисперсных частиц и активного или пассивного дыхания пациента. Обычные устройства для пероральной доставки лекарств, такие как разного вида ингаляторы и небулайзеры генерируют довольно низкую эффективность осаждения частиц, и они являются ненаправленными, что исключает возможность накопления лекарственных средств непосредственно в месте заболевания.

Адресная доставка лекарственного средства в виде аэрозоля к пораженным областям дыхательных путей или легких представляется более удобным и эффективным вариантом терапии. Несомненными преимуществами такого метода являются быстрота, простота применения и уменьшение побочных влияний за счет меньшей дозы препарата.

В данной статье будут рассмотрены существующие виды небулайзеров и подход к адресной доставке аэрозольных лекарств.

Основная часть.

В настоящее время существует 3 основных типа небулайзеров (распылителей): пневматические, ультразвуковые и электронные (мембранные) [1]. Пневматические небулайзеры отличаются простотой и дешевизной. В то же время как они распыляют частицы жидкой среды до 4-5 мкм, что недостаточно для проникновения такой аэрозольной среды в мелкие дыхательные пути (это «большие» частицы и большая часть из них оседает в верхних дыхательных путях). Ультразвуковые небулайзеры обеспечивают мелко дисперсную среду с распылением частиц до 1-2 мкм, однако принцип ультразвуковой небулизации, во-первых, весьма дорог, во-вторых, не подходит для целого ряда лекарственных средств [2]. Электронные небулайзеры, работающие по принципу вибрирующей мембраны, так же обеспечивают распыление жидкой среды до 1-2 мкм и подходят для практически всех лекарственных препаратов, разрешенных для применения в виде ингаляционной терапии [3]. Именно поэтому они находят все большее распространение в клинической практике в последние годы.

Основной принцип работы электронных небулайзеров заключается в вибрировании сеточной мембраны с определенной частотой. При этом поступающая на нее жидкость распыляется до мелко дисперсной среды и проникает на другую сторону мембраны в виде аэрозоля, который затем поступает в дыхательные пути человека либо с его самостоятельным дыханием, либо через дыхательный контур аппарата искусственной вентиляции легких [4].

В стандартной ситуации распыляемое лекарственное вещество проникает через дыхательные пути в различные отделы легких: как пораженные, так и здоровые. В случае локального или одностороннего поражения легких оказывается, что значительная часть ингалируемого препарата не достигает пораженной части легких. Как результат снижается эффективность дозы вводимого препарата и ее приходится увеличивать, что не всегда безопасно для организма. Отсюда представляется целесообразным и логичным разработку способа таргетированной доставки препарата в те или иные пораженные отделы дыхательных путей и легких.

Хотя большинство ингаляторов для лечения астмы или ХОБЛ попадает в легкие лишь в небольшом количестве от номинальной дозы, это обычно не считается проблемой, поскольку соответствующие лекарства являются сильнодействующими, легкодоступными и недорогими. [5] Однако при лечении более серьезных заболеваний, таких как пневмония, когда используют дорогостоящие и с серьезными побочными действиями, именно доставка лекарств адресно позволяет снизить дозы лекарств, их количество, побочные эффекты и иногда ускорить начало действия препарата.

Наночастицы как носители введенных лекарств позволяют создавать и практиковать оптимальные стратегии нацеливания лекарств в дыхательных путях как для целей диагностики, так и для лечения. Главной проблемой аэрозольной адресной доставки лекарств является необходимость задержать частицы в необходимом месте. Способы адресной доставки делятся на две основные группы: пассивные методы без использования каких-либо внешних сил и активные методы, использующие внешний источник энергии для перемещения наночастиц к интересующему месту. В активных методах для направления к месту назначения используется внешняя сила, такая как магнитное поле или ультразвук.

Среди различных активных методов именно магнитная адресная доставка (МАД) показал себя как многообещающий подход для высокоэффективной доставки лекарств благодаря меньшему количеству побочных эффектов, быстрому ответу, низкой стоимости и возможности локальной концентрации лекарств [5, 6]. Значительные возможности такого метода подтверждают множество проведенных исследований *in vivo*, *in vitro*, а также с применением численного моделирования исследований.

Одно из проведенных исследований [7] осаждения магнитных частиц с использованием численного моделирования подтвердило результаты, наблюдаемые *in vitro*. Созданная численная модель использовалась для изучения влияния различных параметров, таких как скорость потока, диаметр трубки и размер частиц, на эффективность осаждения частиц. В другой работе [8] была создана модель для изучения доставки лекарств через глубокие дыхательные пути с использованием эллипсоидных магнитных частиц. Результаты этого исследования показали, что присутствие магнитов увеличивает локальное усиление доставки лекарств в 1,5–3,5 раза при симметричной бифуркации бронхов.

Однако несмотря на такие положительные результаты исследований применения МАД все еще существует ряд ограничений, связанных с использованием магнитных наночастиц. Основные проблемы связаны с токсичностью магнитных частиц и ограничением их использования из-за параметров внешнего магнитного поля, необходимого для захвата и манипулирования магнитными наночастицами в дыхательных путях. Геометрия и расстояние до источника магнита имеют решающее значение для регулирования их способности манипулировать наночастицами. Кроме того, размер и материал частиц также важны, и эти две характеристики необходимо контролировать, для избегания магнитной агломерации везде, где удалено магнитное поле [9, 10].

Также некоторые исследования предварительно высказываются о потенциальной возможности применения аэрозольных препаратов с адресной доставкой для лечения респираторного воспалительного синдрома, вызываемого *COVID-19* [11, 12].

Заключение. Конструкция современных мембранных небулайзеров предназначена для реализации максимального попадания лекарственного вещества в мелкие дыхательные пути.

Активно и многосторонне растёт и развивается область адресной доставки лекарств как в организме человека в целом, так и в дыхательных путях. Одним из самых популярных и эффективных способов контроля доставки является воздействие магнитного поля на комбинацию лекарственных наночастиц с мелкодисперсной аэрозольной средой и их накопление в месте поражения. Нам представляется целесообразной и перспективной возможность использовать небулайзерную терапию вместе с адресной доставкой лекарственного препарата в виде помещённых в аэрозоль наночастиц при воздействии магнитного поля. Это позволит не только увеличить количество лекарств, достигающих требуемого места, но и уменьшиться количество необходимых для лечения доз и побочные эффекты на здоровые соседние ткани. Все это способно помочь множеству людей, страдающих различными видами заболеваний дыхательной системы: начиная с астмы и бронхита и заканчивая тяжёлыми формами пневмонии.

Список литературы

1. Авдеев, С. Н. Небулайзерная терапия в пульмонологии и интенсивной терапии / С. Н. Авдеев // *European Respiratory Journal*. – 2011. – № 37. – С. 1308-1331.
2. Avdeev, S. Comparison of response to aerosol drug delivery with mesh and jet nebulizers during non-invasive ventilation (NIV) in acute exacerbation of COPD / S. Avdeev [and other] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – Vol. 50.
3. Galindo-Filho, V. C. A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer to nebulize bronchodilators during non-invasive ventilation of subjects with COPD: A randomized controlled trial with radiolabeled aerosols / V. C. Galindo-Filho, L. Alcoforado, C. Rattes // *Respiratory Medicine*. – 2019. – № 153. P. 60-67.
4. Ashraf, S. Comparison of Vibrating Mesh, Jet, and Breath-Enhanced Nebulizers During Mechanical Ventilation / S. Ashraf // *Respiratory Care*. – 2020. – Vol. 65(10). – P. 1419-1426.
5. Pondman, K. M. Magnetic drug delivery with FePd nanowires / K. M. Pondman [and other] // *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. – 2015. – № 380. – P. 299-306.
6. Pankhurst, Q. A. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine / Q.A. Pankhurst [and other] // *Journal of Physics D: Applied Physics*. – 2003. – № 36. – P. 167-181.
7. Barnsley, L. C. Halbach arrays consisting of cubic elements optimised for high field gradients in magnetic drug targeting applications / L. C. Barnsley [and other] // *Physics in Medicine and Biology*. – 2015. – № 60(21). – P. 8303-8327.
8. Martinez, R. Simulation of enhanced deposition due to magnetic field alignment of ellipsoidal particles in a lung bifurcation / R. Martinez [and other] // *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. – 2013. – № 26. – P. 31-40.
9. Shamsi, M. Magnetically assisted intraperitoneal drug delivery for cancer chemotherapy / M. Shamsi [and other] // *Drug Delivery*. – 2018. – № 25. – P. 846-861.
10. Saadat, M. Magnetic particle targeting for diagnosis and therapy of lung cancers / M. Saadat // *Journal of Controlled Release*. – 2020. – № 328. – P. 776-791.
11. Higgins, T. S. Intranasal Antiviral Drug Delivery and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A State of the Art Review / T. S. Higgins [and other] // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 163, iss. 4. – P. 682-694.
12. Kipshidze, N. Targeted, Site-Specific, Delivery Vehicles of Therapeutics for COVID-19 Patients. Brief Review / N. Kipshidze [and other] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1-4.
13. Newman, S. P. (2017). Drug delivery to the lungs: challenges and opportunities / S. P. Newman // *Therapeutic Delivery*. – 2017. – № 8(8). – P. 647-661.

UDC 621.3.049.77-048.24:537.2

TAGRET AEROSOLIZED DRUGS DELIVERY TO DISTAL AIRWAYS BY MESH NEBULIZER

Satsishur A.A., Kalenchak E.V.

Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Republic of Belarus

Churakov A.V. – PhD, associate professor

Annotation. Existing types of medical nebulizers have been analyzed. The choice of mesh nebulizer for target drug delivery is explained. The advantages of target drug delivery for distal airways are explained and the approaches to possible magnetic aerosolized drug delivery are described. The prospects of further complex research of using nebulizers for target drug delivery are proposed.

Keywords. Nebulizers, target delivery, magnetic nanoparticles.