



ДИНАМИКА НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НАНОЧАСТИЦ И НАНОСТРУКТУР ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

DYNAMICS OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS ON THE USING OF NANOPARTICLES AND NANOSTRUCTURES FOR TARGETED DRUG DELIVERY

Н.М.Мурашова, к.х.н., доц. (ORCID: 0000-0003-1284-5302), Е.С.Трофимова (ORCID: 0000-0001-5584-4612), Е.В.Юртов, член-корр. РАН, д.х.н., проф., заведующий кафедрой наноматериалов и нанотехнологии (ORCID: 0000-0002-4972-6625), Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева / natur_home@mail.ru
N.M.Murashova, Candidate of Chemical Sciences, Docent (ORCID: 0000-0003-1284-5302), E.S.Trofimova (ORCID: 0000-0001-5584-4612), E.V.Yurtov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of Department of Nanomaterials and Nanotechnologies (ORCID: 0000-0002-4972-6625), D.Mendeleev University of Chemical Technology of Russia

DOI: 10.22184/1993-8578.2019.12.1.24.38

Получено: 15.11.2018 г.

Проведен анализ динамики публикаций в базе данных ScienceDirect за период с 1997 по 2016 год в областях, связанных с применением наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ (targeted drug delivery) и определены наиболее динамично развивающиеся направления исследований.

Publications dynamics based on the ScienceDirect scientific database for the period from 1997 to 2016 was analyzed for the areas related to the use of nanoparticles and nanostructures for targeted drug delivery. The most dynamically developing areas of research were identified.

Актуальной проблемой современной медицины является разработка систем адресной доставки лекарственных веществ или направленного транспорта лекарственных веществ (в англоязычной литературе precise drug delivery или targeted drug delivery). Под адресной доставкой лекарственных веществ понимают направленный транспорт лекарственного вещества в заданную область организма, органа или клетки. Применение наночастиц и наноструктурированных систем для создания новых лекарственных препаратов призвано решить такие задачи, как обеспечение оптимального фармакологического эффекта, направленный транспорт и регулируемое высвобождение лекарственного вещества, минимальное побочное действие и удобство применения. В качестве носителей для адресной доставки

лекарственных веществ могут использоваться как наноструктуры на основе веществ биологического происхождения – липидов, полисахаридов, белков, так и на основе синтетических полимеров и неорганических наночастиц [1–3]. Этой проблеме посвящено большое число специализированных международных журналов, таких как Advanced Drug Delivery Reviews (импакт-фактор 11,764), Journal of Controlled Release (импакт-фактор 7,786), Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine (импакт-фактор 5,720) и др.

Одним из инструментов, позволяющим разобрататься в большом объеме информации по рассматриваемой тематике и выявить наиболее перспективные направления исследований, является анализ динамики научных публикаций за достаточно длительный (не менее 15 лет)



промежуток времени. Анализ динамики научных публикаций может служить дополнением к другим вариантам оценки тенденций развития научных направлений – обзорным статьям в отечественных и зарубежных научных журналах, анализу результатов научных конференций, а также анализу патентной информации [4]. Достоинствами этого метода являются его быстрота и возможность охвата широкого круга научных направлений. Анализ динамики научных публикаций ранее был применен для выявления тенденций развития научных направлений в областях, связанных с нанотехнологиями и жидкостной экстракцией [5].

Целью работы является выявление наиболее перспективных и быстро развивающихся подходов по применению наночастиц и наноструктур для доставки лекарственных веществ с помощью анализа динамики научных публикаций.

Чтобы оценить динамику публикаций, мы использовали возможности базы данных ScienceDirect в сети Интернет. Анализировалось число публикаций в базе данных ScienceDirect за период с 1997 по 2016 год, где целевые понятия входили в название, ключевые слова и аннотацию. Более подробно методические приемы, которые использовались при анализе динамики публикаций, описаны в статье [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди наноматериалов и наноструктур, которые рассматриваются в качестве носителей для

адресной доставки лекарственных веществ, можно выделить следующие группы:

1. самоорганизующиеся (т.е. термодинамически стабильные) наноструктуры поверхностно-активных веществ – микроэмульсии, мицеллы, органогели из цилиндрических мицелл (такие как лецитиновые органогели [6]), лиотропные жидкие кристаллы;
2. термодинамически нестабильные структуры с участием поверхностно-активных веществ – наноэмульсии, множественные эмульсии, твердые липидные наночастицы, липосомы, ниосомы, гексосомы, кубосомы;
3. полимерные наночастицы и наноструктуры – полимерные мицеллы, наночастицы полимеров, полимерные нанокapsулы, конъюгаты "полимер – лекарственное вещество", дендримеры, конъюгаты белков с лекарственными веществами;
4. неорганические наночастицы – магнитные наночастицы, наночастицы золота, диоксида кремния, диоксида титана, фосфата кальция;
5. углеродные наночастицы – фуллерены, углеродные нанотрубки, наноалмазы, графен;
6. объекты супрамолекулярной химии – каликсарены, кукурбитуриты, циклодекстрины, наноконтейнеры из цепочек ДНК.

Приведенный список не является исчерпывающим, мы попытались рассмотреть наиболее известные наноструктуры, предлагаемые для

The actual problem of the contemporary medicine is the development of precise drug delivery systems or targeted drug delivery. Under the term of precise drug delivery it is meant to understand the targeted delivery of the drug to the indicated part of the body, organ or a cell. The using of nanoparticles or nanostructured systems for creating new drugs is supposed to solve such tasks as ensuring optimal pharmacological effect, targeted delivery and the controlled release of the drug, minimal side effects and the convenience of use. Nanostructures of

the biological origin such as lipids, polysaccharides, proteins, as well as synthetic polymers and inorganic nanoparticles can be used as carriers for precise drug delivery [1-3]. Many specialized international journals are dedicated to this problem. These journals are: Advanced Drug Delivery Reviews (impact factor 11,764), Journal of Controlled Release (impact factor 7,786), Nanomedicine, Nanotechnology, Biology and Medicine (impact factor 5,720) etc.

One of the instruments that gives possibility to sort out great amount of information on the

researched topic and highlight the promising fields of research is the analysis of scientific publications dynamics for a rather extended period of time (not less than 15 years). The analysis of the scientific publications dynamics may serve as the complementary means to the other methods of assessment of the trends of development of the scientific areas of research – reviews in national and foreign scientific journals, the analysis of the results of scientific conferences and also the analysis of the patent information [4]. The advantages of this

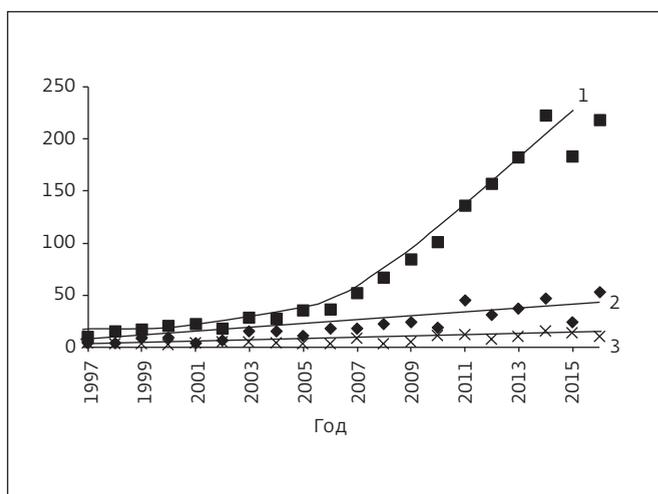


Рис.1. Динамика публикаций по применению самоорганизующихся наноструктур поверхностно-активных веществ для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов *drug delivery* и: 1 – micelle; 2 – microemulsion; 3 – lyotropic liquid crystal

Fig.1. Publications dynamics on the use of self-organising nanostructures of surface-active agents for precise drug delivery. The search by the combination of words "drug delivery" and: 1 – micelle; 2 – microemulsion; 3 – lyotropic liquid crystal

адресной доставки лекарственных веществ, и оценить перспективы их применения.

Для анализа интереса ученых к использованию самоорганизующихся наноструктур поверхностно-активных веществ (ПАВ) для адресной доставки лекарственных веществ мы рассмотрели

method are its speed and the possibility to embrace the wide variety of scientific fields of study. The analysis of scientific publications dynamics was previously implemented to identify the trends in the development of scientific areas of research in the fields of science connected with nanotechnology and liquid extraction [5].

The aim of this paper is to identify the most promising and rapidly developing approaches of the use of nanoparticles and nanostructures for targeted drug delivery on the basis of analysis of scientific publications dynamics.

To assess the dynamics of publications we used resources of the scientific database ScienceDirect and the Internet. The number of publications where target notions were included in the title, keywords and annotation from the scientific database ScienceDirect for the period from 1997 to 2016 was analyzed. The methodological approaches which were implemented for the analysis of publications dynamics are described more fully in the article [5].

RESULTS AND DISCUSSION

Among nanomaterials and nanostructures which are reviewed as

динамику публикаций по сочетанию двух ключевых слов: *drug delivery* и названий самоорганизующихся структур ПАВ – *microemulsion* (микроэмульсия), *micelle* (мицелла) и *liquid crystal* (жидкий кристалл). Следствием термодинамической стабильности таких наноструктур являются их достоинства с точки зрения технологии – простые методы получения, зависимость свойств только от состава системы и их независимость от условий смешивания компонентов, возможность длительных сроков хранения [6]. Перечисленные выше достоинства делают самоорганизующиеся наноструктуры ПАВ перспективными системами для адресной доставки лекарственных веществ. Результаты анализа динамики публикаций по данной теме за период с 1997 по 2016 год приведены на рис.1.

Ежегодное число публикаций для всех рассмотренных наноструктур ПАВ возрастает (см. рис.1). Наибольшее число публикаций связано с применением для адресной доставки таких самоорганизующихся наноструктур ПАВ, как мицеллы. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 150 единиц в базе. Второй по числу публикаций темой является применение микроэмульсий, в последние несколько лет ежегодное число публикаций составляет десятки включений в базе. Интерес к использованию для адресной доставки таких систем, как жидкие кристаллы, является незначительным, ежегодное число публикаций составляет около десятка единиц в базе данных.

carriers for precise drug delivery it is possible to distinguish the following groups:

1. self-organizing (i.e. thermodynamically stable) nanostructures of surface-active agents – microemulsions, micelles, organogels of cylindrical micelles (such as lecithin organogel[6], lyotropic liquid crystals);
2. thermodynamically unstable structures with surface-active agents – nanoemulsions, multiple emulsions, solid lipid nanoparticles, liposomes, niosomes, hexosomes, cubosomes;
3. polymer nanoparticles and nanostructures – polymeric micelles,

Термодинамически нестабильные наноструктуры с участием поверхностно-активных веществ также предлагаются в качестве носителей для адресной доставки лекарственных веществ. Среди таких систем можно выделить две группы – производные эмульсий и производные жидкокристаллической фазы. К первой группе относятся наноэмульсии (эмульсии с размером капель менее 200 нм [7]), множественные эмульсии (малые капли одной дисперсной фазы, например водной, диспергированы в более крупных каплях другой дисперсной фазы, например масляной, а эти крупные капли, в свою очередь, диспергированы в сплошной фазе, например водной) и твердые липидные наночастицы. Твердые липидные наночастицы получают путем эмульгирования расплава липидов при повышенной температуре, а при охлаждении эмульсии капли липидов кристаллизуются, образуя твердые липидные наночастицы. К производным жидкокристаллической фазы относятся хорошо известные липосомы, которые можно считать наноразмерными частицами ламеллярной жидкокристаллической фазы, и менее известные гексосомы и кубосомы – наноразмерные частицы гексагональной и кубической фазы, соответственно. К этой же группе относятся ниосомы – аналоги липосом, образованные бислоями неионогенных поверхностно-активных веществ, которые являются эфирами полиэтиленгликоля и полидиметилсилоксанов.

На рис.2 представлены результаты анализа динамики публикаций по сочетанию двух

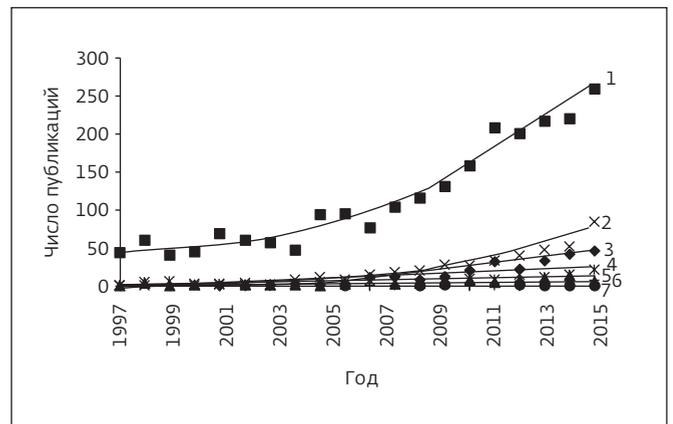


Рис.2. Динамика публикаций по применению термодинамически нестабильных наноструктур с участием поверхностно-активных веществ для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов *drug delivery* и: 1 – liposomes; 2 – solid lipid nanoparticles; 3 – nanoemulsion; 4 – niosomes; 5 – multiple emulsion; 6 – hexosomes; 7 – cubosomes

Fig.2. Dynamics of publications on the use of thermodynamically unstable nanostructures with surface-active agents for precise drug delivery. The search by the combination of words "drug delivery" and 1 – liposomes; 2 – solid lipid nanoparticles; 3 – nanoemulsion; 4 – niosomes; 5 – multiple emulsion; 6 – hexosomes; 7 – cubosomes

ключевых слов: *drug delivery* и названий наноструктур: nanoemulsion (наноэмульсия), multiple emulsion (множественная эмульсия), solid lipid nanoparticles (твердые липидные наночастицы),

polymer nanoparticles, polymeric nanocapsules, polymer conjugates – medicinal substance, dendrimers, protein conjugates with medicinal substances;

4. inorganic nanoparticles – magnetic nanoparticles, gold nanoparticles, silica nanoparticles, titanium dioxide nanoparticles, calcium phosphate nanoparticles;
5. carbon nanoparticles – fullerenes, carbon nanotubes, nanodiamonds, graphene;
6. objects of supramolecular chemistry – calixarenes, cucurbiturils, cyclodextrines, DNA-nanocontainers.

The given below list is not exhaustive, we wanted to review the most widely known nanostructures offered for precise drug delivery and evaluate the perspectives of their application.

For the analysis of the interest of scientists to the use of self-organising nanostructures of surface-active agents (surfactants) for precise drug delivery we studied the publications dynamics by the combination of two keywords: *drug delivery* and the names of self-organising structures of surfactants – microemulsion, micelle and liquid crystal. Due to the thermodynamic

stability of such nanostructures there are advantages from the point of view of technology – simpler methods of manufacture, correspondence of the properties only to the composition of the system and their independence of the conditions of mixing of the components, the long-term storage capacity [6]. The above-mentioned advantages of self-organising nanostructures of surfactants make them promising systems for precise drug delivery. The results of the analysis of publications dynamics on this topic for the period from 1997 to 2016 are given in Fig.1.



liposomes (липосомы),niosomes (ниосомы), hexosomes (гексосомы) и subosomes (кубосомы).

Как видно из представленных данных (рис.2), наибольшее число публикаций связано с применением липосом для адресной доставки лекарственных веществ. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 200, это больше, чем для лидеров из первой рассмотренной группы – мицелл. Липосомы исследуются с 60-х годов 20 века, первые предложения по их использованию в качестве носителей для адресной доставки лекарственных веществ появились в конце 60-х годов. По применению липосом для адресной доставки накоплено много научных данных, общее количество публикаций за рассмотренный период превышает 2300. В настоящее время существует ряд лекарственных препаратов в липосомальной форме, разрешенных для клинического применения, например Амбизом (амфотерицин В липосомальный), Доксил (доксорубин липосомальный), Даунозом (даунорубин липосомальный) и др. Как правило, в форме липосом производятся противораковые препараты, поскольку именно средства для химиотерапии обладают наиболее тяжелыми побочными действиями, и было необходимо снизить их проявление и повысить эффективность применяемых лекарственных веществ [8].

Следующими по числу публикаций темами в рассматриваемой группе наноструктур являются применения твердых липидных

наночастиц и наноэмульсий. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этим темам составляет десятки, что сравнимо с применением микроэмульсий. Ежегодное количество публикаций по использованию для адресной доставки таких систем, как ниосомы, множественные эмульсии, гексосомы и кубосомы, существенно ниже, чем для твердых липидных наночастиц и наноэмульсий.

Еще одна группа наноструктурированных носителей лекарственных веществ – это структуры на основе биосовместимых полимеров. Биологически совместимыми являются те полимеры, применение которых не оказывает вредного воздействия на людей или животных вследствие их полного выведения, постепенного растворения или деструкции в организме. Среди используемых полимеров представлены как вещества биологического происхождения, например белки и полисахариды, так и синтетические биосовместимые полимеры, например поли-D,L-молочная кислота, сополимер молочной и гликолевой кислот, поли-(бензил-L-аспартат), полилизин и другие полиаминокислоты, полиэтиленгликоль и ряд других [9].

Для анализа интереса ученых к использованию полимерных наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ мы рассмотрели динамику публикаций по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и названий наноструктур на основе полимеров: polymer nanoparticles (наночастицы полимеров),

The annual number of publications for all reviewed nanostructures of surfactants has been increasing (see Fig.1). The greatest number of publications is connected with the use for precise drug delivery such self-organizing nanostructures of surfactants as micelles. In recent years the annual quantity of publications on this topic has surmounted 150 entries in the database. The second in the number of publications topic is the use of microemulsions, during several recent years the annual number of publications is dozens of entries in the base. The interest to the use for precise drug delivery

such systems as liquid crystals is not sufficient, the annual number of publications consists of about a dozen entries in the database.

Thermodynamically unstable nanostructures with surface-active agents also are offered as carriers for precise drug delivery. Among such systems it is possible to single out two groups – derivatives of emulsions and derivatives of the liquid crystal phase. The first group comprises nanoemulsions (emulsions with the droplet size less than 200 nm [7]), multiple emulsions (droplets of one dispersed phase, for example, an aqueous phase, are dispersed

in drops of a different dispersed phase, for example, an oil phase, and these drops in their turn are dispersed in the continuous phase, an aqueous phase, for example), and solid lipid nanoparticles. Solid lipid nanoparticles are obtained via emulsification of the lipid melt under the elevated temperature, and while cooling of the emulsion the droplets of lipids become crystallized thus forming solid lipid nanoparticles. The derivatives of the liquid crystal phase comprise well known liposomes, which can be regarded as nanoscaled particles of the lamellar liquid crystal phase, and less known hexosomes

polymeric micelles (полимерные мицеллы), polymeric nanocapsules (полимерные нанокapsулы), polymer conjugates (полимерные конъюгаты), protein conjugates (белковые конъюгаты) и dendrimers (дендримеры). Полученные результаты представлены на рис.3.

Для всех рассмотренных полимерных наноструктур наблюдается рост числа публикаций, но скорость роста и ежегодное число публикаций различаются (см. рис.3). Наибольшее число публикаций связано с применением для адресной доставки наночастиц полимеров. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 200, что сравнимо с числом для мицелл, но несколько ниже, чем для липосом.

Следующими по числу публикаций темами в рассматриваемой группе наноструктур является применение полимерных мицелл, полимерных конъюгатов, белковых конъюгатов и дендримеров, в последние несколько лет ежегодное число публикаций составляет от 50 до 100. Число публикаций с ключевым словом "полимерные нанокapsулы" является незначительным, не более 10 в год. В целом по применению полимерных наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ накоплено много научных данных, например количество публикаций за 1997–2016 годы по сочетанию слов drug delivery и polymer nanoparticles превышает 1400. В настоящее время некоторые лекарственные препараты на основе полимерных

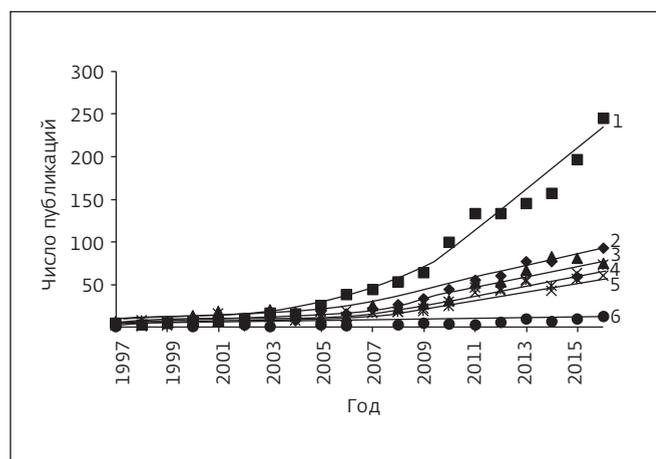


Рис.3. Динамика публикаций по применению полимерных наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 – polymer nanoparticles; 2 – polymeric micelles; 3 – polymer conjugates; 4 – protein conjugates; 5 – dendrimers; 6 – polymeric nanocapsules

Fig.3. The dynamics of publications on the use of polymeric nanostructures for targeted drug delivery. The search by the combination of words "drug delivery" and: 1 – polymer nanoparticles; 2 – polymeric micelles; 3 – polymer conjugates; 4 – protein conjugates; 5 – dendrimers; 6 – polymeric nanocapsules

носителей с различной структурой разрешены для клинического применения, например Вивитрол (лекарственное вещество иммобилизовано на носителе из сополимера молочной и гликолевой кислоты за счет нековалентных

and cubosomes – nanoscaled particles of the hexagonal and cubic phases respectively. Niosomes also belong to this group, they are the analogues of liposomes formed by bilayers of non-ionogenic surface-active agents which are esters of polyethylene glycol and polydimethylsiloxanes.

Fig.2 represents the results of the analysis of the dynamics of publications by the combination of two keywords: drug delivery and the names of the nanostructures: nanoemulsion, multiple emulsion, solid lipid nanoparticles, liposomes, niosomes, hexosomes and cubosomes.

As it becomes clear from the presented data (see Fig.2), the greatest number of publications is connected with the use of liposomes for precise drug delivery. In recent years the annual number of publications on this topic has exceeded 200 which is larger comparing to the number of the top-runners of the first group that was reviewed – micelles. Liposomes have been studied since 60s of the 20th century, the first suggestions on their use as carriers for precise drug delivery appeared at the end of the 60s. A large amount of scientific data on the use of liposomes for targeted drug delivery has been accumulated, the total

number of publications for the indicated period has surpassed 2300. Nowadays there exists a range of medicinal preparations in the liposomal form, approved for the clinical use, for example AmBisome (liposomal amphotericin B), Doxil (Doxorubicin hydrochloride liposome), Daunoxome (Daunorubicin Liposomal) etc. As a rule, anticancer drugs are manufactured in the form of liposomes, as namely the drugs for chemotherapy have the most severe side effects, and it was necessary to decrease their manifestation and improve the efficacy of the used medicinal substances [8].

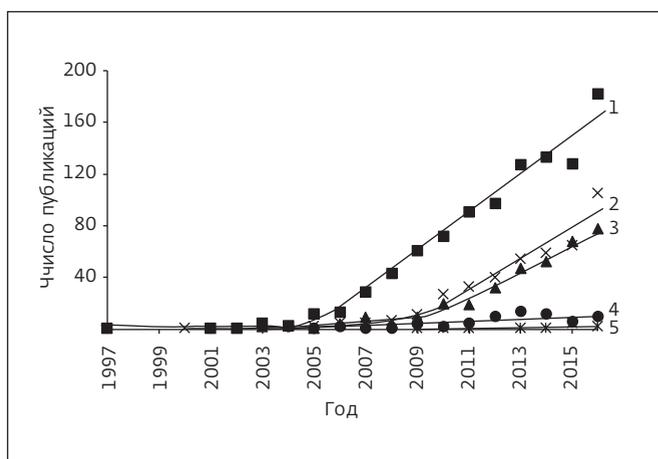


Рис.4. Динамика публикаций по применению неорганических наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов *drug delivery* и: 1 – *magnetic nanoparticles*; 2 – *gold nanoparticles*; 3 – *silica nanoparticles*; 4 – *calcium phosphate nanoparticles*; 5 – *titanium dioxide nanoparticles*

Fig.4. The dynamics of publications on the use of inorganic nanoparticles for precise drug delivery. The search by the combination of words "drug delivery" and: 1 – *magnetic nanoparticles*; 2 – *gold nanoparticles*; 3 – *silica nanoparticles*; 4 – *calcium phosphate nanoparticles*; 5 – *titanium dioxide nanoparticles*

взаимодействий), Пегасис (конъюгат, образованный за счет химической связи полиэтиленгликоля и α -интерферона) и др.

Следующий подход к разработке носителей для адресной доставки лекарственных

веществ заключается в применении неорганических наночастиц. Такие частицы должны быть химически инертными и нетоксичными, они должны выводиться из организма, не накапливаться в печени, почках, селезенке и других органах. Если вещество в форме макрочастиц удовлетворяет этим условиям, то для наночастиц могут проявляться различные токсические эффекты, которые зависят от дозы, пути введения и размера частиц. На клеточном уровне наиболее часто наночастицы металлов и оксидов вызывают окислительный стресс (повреждение клетки в результате процессов окисления биомолекул), на уровне тканей и всего организма наблюдаются воспалительные реакции [10]. Вторая проблема использования неорганических наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ заключается в предотвращении агрегации частиц. Для этого неорганические наночастицы покрывают слоем стабилизатора – поверхностно-активного вещества или гидрофильного полимера.

Мы рассмотрели динамику научных публикаций по сочетанию двух ключевых слов: *drug delivery* и названий групп неорганических наночастиц: *magnetic nanoparticles* (магнитные наночастицы), *gold nanoparticles* (наночастицы золота), *silica nanoparticles* (наночастицы диоксида кремния), *calcium phosphate nanoparticles* (наночастицы фосфата кальция), *titanium dioxide nanoparticles* (наночастицы диоксида титана). Результаты анализа динамики публикаций приведены на рис.4.

The next topics according to the number of publications in the studied group of nanostructures are the use of solid lipid nanoparticles and nanoemulsions. In recent years the annual number of publications on these topics comprises dozens which is comparable to the application of microemulsions. The annual number of publications on the use for precise drug delivery of such systems as niosomes, multiple emulsions, hexosomes, cubosomes is drastically lower than the use of solid lipid nanoparticles and nanoemulsions.

Yet another group of nanostructured carriers of drugs are the

structures based on biocompatible polymers. Biologically compatible are those polymers the application of which causes no harmful influence on people or animals as the consequence of their total elimination, gradual dissolution or degradation in the body. Among the used polymers there are substances of biological origin, for example proteins and polysaccharides, as well as synthetic biocompatible polymers, for example poly-L-lactic acid, poly-D-lactic acid, copolymer of lactic and glycolic acids, poly- β -benzyl-L-aspartat, polylysine and the other polyaminoacids, polyethylene glycol and a variety of others [9].

For the analysis of the interest of scientists to the use of polymeric nanostructures for precise drug delivery we have studied the publications dynamics by the combination of two keywords: *drug delivery* and the names of nanostructures based on polymers: *polymer nanoparticles*, *polymeric micelles*, *polymeric nanocapsules*, *polymer conjugate*, *protein conjugates* and *dendrimers*. The obtained results are shown in Fig.3.

In all reviewed polymeric nanostructures there has been an increase in the number of publications, but the speed of the growth and the annual number of publications are different (see Fig.3). The

выставка IPhEB

NANOTECHNOLOGIES

ЦИФРОВОЕ БУДУЩЕЕ ФАРМАЦЕВТИКИ



02-04 апреля 2019
Санкт-Петербург

gotoipheb.com



Из приведенных на рис.4 данных видно, что ежегодное число публикаций для большинства рассмотренных наночастиц возрастает, при этом количество публикаций существенно различается. Наибольшее число публикаций связано с применением для адресной доставки магнитных наночастиц. В последние несколько лет ежегодное число публикаций по этой теме превышает 130, что ниже, чем для лидеров по числу публикаций из других рассмотренных групп - мицелл ПАВ, липосом и наночастиц полимеров.

Следующими по числу публикаций темами в рассматриваемой группе наноструктур является применение наночастиц золота и наночастиц диоксида кремния, в последние несколько лет ежегодное число публикаций составляет от 50 до 100. Число публикаций по применению для адресной доставки лекарственных веществ наночастиц фосфата кальция является незначительным, не более 20 в год, по применению наночастиц диоксида титана есть только единичные публикации.

Отметим, что значимое количество публикаций (более 15 в год) по применению неорганических наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ появляется только после 2005 года для магнитных наночастиц и после 2009 года - для наночастиц золота и диоксида кремния. В клиническую практику лекарственные препараты, где в качестве носителя для адресной доставки используются

неорганические наночастицы, не вошли. В настоящее время суперпарамагнитные наночастицы оксида железа используются в качестве контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии, например препараты Резовист и Эндорем.

В отдельную группу мы выделили публикации, где для адресной доставки лекарственных веществ предлагаются углеродные наночастицы - фуллерены, углеродные нанотрубки, наноалмазы и графен. Требования к углеродным наночастицам, как носителям для адресной доставки лекарственных веществ, аналогичны требованиям к неорганическим наночастицам. Мы рассмотрели динамику публикаций по сочетанию двух ключевых слов: drug delivery и названий углеродных наноструктур: carbon nanotubes (углеродные нанотрубки), graphene (графен), fullerenes (фуллерены), nanodiamonds (наноалмазы). Полученные результаты представлены на рис.5.

Ежегодное число публикаций для рассмотренных углеродных наночастиц возрастает, но количество публикаций и скорость роста различаются (рис.5). Интерес к использованию таких наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ возник недавно. Значимое количество публикаций (более 15 в год) для углеродных нанотрубок появляется только после 2008 года, а для графена - после 2013 года. Такая динамика связана с высоким интересом ученых различных специальностей к новым структурам углерода.

largest amount of publications is connected with the use of nanoparticles of polymers for the precise drug delivery. In recent years the annual number of publications on this topic has exceeded 200 which is comparable with the number of micelles, but is slightly lower than of liposomes.

The succeeding in number of publications topics in the studied group of nanostructures are the use of polymeric micelles, polymer conjugates, protein conjugates and dendrimers. In recent years the annual number of publications has fallen between 50 and 100. The number of publications with the keyword

"polymeric nanocapsules" is insignificant, not more than 10 in a year. Generally, large volumes of the scientific data on the use of polymeric nanostructures for precise drug delivery have been accumulated, for example the number of publications between 1997 and 2016 by combination of words drug delivery and polymer nanoparticles exceeds 1400. Nowadays there are several medicinal preparations based on polymeric carriers approved for the clinical use, for example Vivitrol (the drug is immobilized on the carrier of the copolymer of lactic and glycolic acids by means of noncovalent interactions), Pegasys (conjugate formed

by the chemical bond between polyethylene glycol and alpha interferon) and so on.

The next method for the development of carriers for precise drug delivery comprises the use of inorganic nanoparticles. Such particles must be chemically inert and non-toxic, they must be eliminated of the body without accumulation in the liver, kidneys, spleen and other organs. If the substance in the form of macroparticles corresponds to these conditions then in the nanoparticles there might appear toxic effects which depend on the dose, ways of administration and the size of the particles.

Несмотря на то, что и однослойные, и многослойные углеродные нанотрубки являются токсичными [10], количество публикаций по использованию углеродных нанотрубок для адресной доставки лекарственных веществ в последние годы составляет более 40 единиц в год и продолжает расти. Интересом к недавно открытому графену объясняется резкий рост количества публикаций по сочетанию слов *drug delivery* и *graphene* (графен), среднее время удвоения числа публикаций составляет 2,1 года. Число публикаций по применению для адресной доставки лекарственных веществ наноалмазов и фуллеренов является незначительным, не более 10 в год. В практическую медицину ни одна из рассмотренных наноструктур углерода не вошла.

В последнюю из рассматриваемых группы мы включили объекты супрамолекулярной химии. Примерами объектов супрамолекулярной химии, предложенных в качестве носителей лекарственных веществ, являются крупные органические молекулы, имеющие внутреннюю полость и способные к образованию комплексов типа "гость-хозяин", такие как каликсарены, кукурбитурилы, циклодекстрины. Эти молекулы выступают в роли "наноконтейнеров", которые при определенных условиях могут выделять молекулу лекарственного вещества из внутренней полости в окружающую среду. В эту же группу мы включили "наноконтейнеры", образованные из коротких цепочек ДНК, которые получают методом "ДНК-оригами" [11]. На

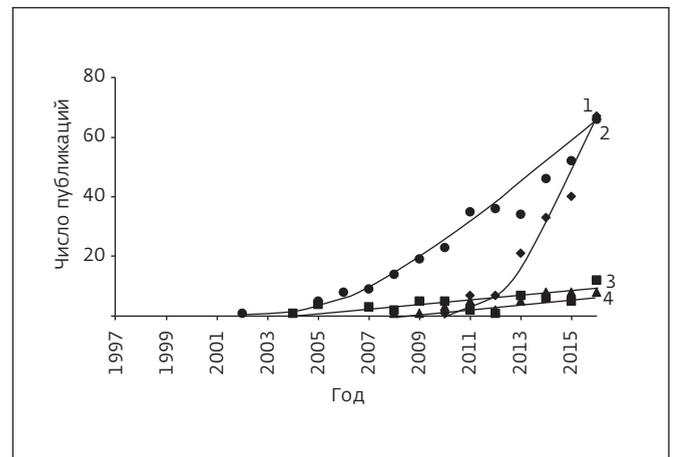


Рис.5. Динамика публикаций по применению углеродных наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов *drug delivery* и: 1 – carbon nanotubes; 2 – graphene; 3 – fullerenes; 4 – nanodiamonds

Fig.5. The dynamics of publications on the use of carbon nanostructures for precise drug delivery. The search by the combination of words "drug delivery" and: 1 – carbon nanotubes; 2 – graphene; 3 – fullerenes; 4 – nanodiamonds

рис.6 показана динамика публикаций по сочетанию двух ключевых слов: *drug delivery* и слов: cyclodextrins (циклодекстрины), calixarenes (каликсарены), cucurbiturils (кукурбитурилы), DNA-nancontainers (ДНК-наноконтейнеры), DNA origami (ДНК-оригами).

Как видно из представленных данных (рис.6), только по применению циклодекстринов для

On the cellular level most often nanoparticles of metals and oxides cause oxidative stress (a damage of the cell as a result of the processes of oxidation of biomolecules), on the level of tissues and the whole body the inflammatory reactions are observed [10]. The second problem in the application of inorganic nanoparticles for precise drug delivery consists of the prevention of particle aggregation. For this purpose inorganic nanoparticles are covered with a layer of a stabiliser – a surface-active agent or hydrophilic polymer.

We have studied the dynamics of the scientific publications by the

combination of two keywords: drug delivery and the names of the groups of inorganic nanoparticles: magnetic nanoparticles, gold nanoparticles, silica nanoparticles, calcium phosphate nanoparticles, titanium dioxide nanoparticles. The results of the analysis of publications dynamics are given in Fig.4.

From the given in the fig.4 data it is seen that the annual number of publications for most studied nanoparticles has been increasing taking into account that the quantity of publications drastically differs. The largest number of publications is connected to the use of magnetic nanoparticles for precise drug

delivery. In recent years the annual number of publications on this topic has exceeded 130 which is lower than the front-runners in the number of publications from the other reviewed groups – micelles surfactants, liposomes and nanoparticles of polymers.

The next in the number of publications topics in the studied group of nanostructures are the use of gold nanoparticles and silica nanoparticles. In recent years the annual number of publications has fallen between 50 to 100. The number of publications on the use of calcium phosphate nanoparticles for precise drug delivery is insufficient,

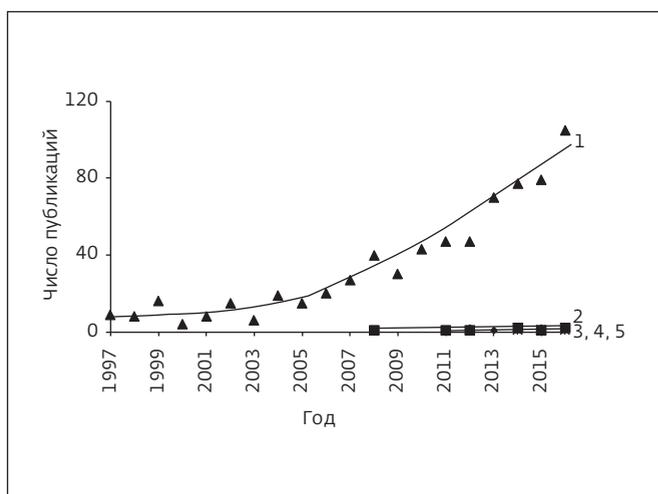


Рис.6. Динамика публикаций по применению объектов супрамолекулярной химии для адресной доставки лекарственных веществ. Поиск по сочетанию слов drug delivery и: 1 – cyclodextrins; 2 – calixarenes; 3 – cucurbiturils; 4 – DNA-nanocounters; 5 – DNA origami

Fig.6. The dynamics of publications on the use of the objects of supramolecular chemistry for precise drug delivery. The search by the combination of words "drug delivery" and: 1 – cyclodextrins; 2 – calixarenes; 3 – cucurbiturils; 4 – DNA-nanocounters; 5 – DNA origami

адресной доставки лекарственных веществ имеется существенное количество публикаций, всего более 680 единиц. Ежегодное количество публикаций по этой теме растет, в последние несколько лет публикуется более 70 работ

каждый год. Циклодекстрины являются циклическими олигомерами глюкозы, их получают из крахмала и используют в пищевой и косметической промышленности. Для всех остальных рассмотренных сочетаний ключевых слов имеются единичные публикации, в основном после 2011 года. Таким образом, за исключением циклодекстринов, применение объектов супрамолекулярной химии для адресной доставки лекарственных веществ является недостаточно изученной областью. Возможно, это объясняется сложностью синтеза таких органических молекул.

Чтобы выявить наиболее перспективные и быстро развивающиеся подходы по применению наночастиц и наноструктур для направленного транспорта лекарственных веществ, было проведено сравнение динамики научных публикаций по двум показателям – среднему времени удвоения числа публикаций и общему количеству публикаций за рассматриваемый период (см. табл.1). Общее число публикаций (N) дает возможность оценить объем накопленной научной информации по рассматриваемой проблеме, а среднее время удвоения (t_2 , лет) характеризует интерес ученых к данному направлению исследований. Например, среднее время удвоения числа публикаций для ключевых слов drug delivery составляет 6,3 года, а для направления drug nanocarriers (наноструктурированные носители лекарственных веществ) – 1,9 лет. Средняя величина t_2 для двух указанных направлений

not more than 20 in a year, on the use of titanium dioxide nanoparticles there are only isolated cases of publications.

It should be noted that the significant number of publications (more than 15 in a year) on the use of inorganic nanoparticles for precise drug delivery appears only after 2005 for magnetic nanoparticles and after 2009 for gold nanoparticles and silica nanoparticles. In the clinical use the medicinal preparations where inorganic nanoparticles as carriers for precise drug delivery are used were not included. Nowadays superparamagnetic nanoparticles of iron oxide are used as contrast agents for

magnetic resonance imaging, for example preparations Resovist and Endorem.

Into the separate group we allocated the publications where for precise drug delivery carbon nanoparticles are offered – fullerenes, carbon nanotubes, nanodiamonds and graphene. Requirements for carbon nanoparticles as carriers for precise drug delivery are analogous to the requirements for inorganic nanoparticles. We have studied the dynamics of publications by the combination of two keywords: drug delivery and the names of carbon nanostructures: carbon nanotube,

graphene, fullerenes, nanodiamonds. The obtained results are given in Fig.5.

The annual number of publications of the reviewed carbon nanoparticles has been increasing but the number of publications and their speed growth differ (see Fig.5). The interest to the use of such nanostructures for precise drug delivery has appeared recently. The substantial number of publications (more than 15 a year) for carbon nanotubes appears only after 2008, and for the graphene only after 2013. Such dynamics is connected with the great interest



NANOTECHNOLOGIES

КОМПОЗИТ-ЭКСПО

Двенадцатая международная специализированная выставка

23 - 25 апреля, 2019

Россия, Москва,
ЦВК «Экспоцентр», павильон 1



Основные разделы выставки:

- Сырье для производства композитных материалов, компоненты: смолы, добавки, термопластики, углеродное волокно и т.д.
- Наполнители и модификаторы
- Стеклопластик, углепластик, графитопластик, базальтопластик, базальтовые волокна, древесно-полимерный композит (ДПК) и т.д.
- Полуфабрикаты (препреги)
- Промышленные (готовые) изделия из композитных материалов
- Технологии производства композитных материалов со специальными и заданными свойствами
- Оборудование и технологическая оснастка для производства композитных материалов
- Инструмент для обработки композитных материалов
- Измерительное и испытательное оборудование
- Сертификация, технический регламент
- Компьютерное моделирование
- Утилизация

Специальный раздел:
КЛЕИ И ГЕРМЕТИКИ



выставка участник системы



независимый выставочный аудит

Параллельно проводится выставка:



ПОЛИУРЕТАНЭКС

Одиннадцатая международная специализированная выставка
www.polyurethanex.ru



Информационная поддержка:



Дирекция:

Выставочная Компания «Мир-Экспо»
115230, Россия, Москва, Хлебозаводский проезд,
дом 7, строение 10, офис 507 | Тел.: 8 495 988-1620
E-mail: info@composite-expo.ru | Сайт: www.composite-expo.ru

YouTube youtube.com/user/compoexporusia @compoexporus

Организаторы:





Таблица 1. Общее число публикаций и среднее время удвоения числа публикаций по применению наночастиц и наноструктур для адресной доставки лекарственных веществ
Table 1. The total number of publications and the mean time of doubling of the number of publications on the application of nanoparticles and nanostructures for targeted drug delivery

Drug delivery + Ключевое слово Drug delivery + keyword	Время удвоения (t_2), лет Time of doubling (t_2), years	Общее число публикаций (N) Total number of publications (N)
1 группа: медленный рост, большое число публикаций Group 1: the slow growth, large number of publications		
polymer conjugates	4,7	642
cyclodextrins	4,7	685
microemulsion	5,4	415
protein conjugates	5,6	511
liposomes	7	2311
2 группа: быстрый рост, большое число публикаций Group 2: the rapid growth, large number of publications		
magnetic nanoparticles	2,1	999
silica nanoparticles	2,4	416
polymer nanoparticles	2,9	1404
solid lipid nanoparticles	2,9	408
dendrimers	3,5	467
polymeric micelles	3,6	635
micelle	4,1	1631
3 группа: быстрый рост, малое число публикаций Group 3: the rapid growth, small number of publications		
graphene	2,1	176
carbon nanotubes	2,2	348
nanoemulsion	2,6	257
gold nanoparticles	2,6	345
nanodiamonds	3,9	41
4 группа: медленный рост, малое число публикаций Group 4: the slow growth, small number of publications		
calcium phosphate nanoparticles	4,8	70
fullerenes	5	53
polymeric nanocapsules	5,5	72
niosomes	5,8	133
multiple emulsions	6	84
liquid crystals	8,5	130
cubosomes	9,6	32
calixarenes	18,8	11
nanoparticles of titanium dioxide	22,7	12
cucurbiturils	39,2	8
DNA origami	39,2	5
hexosome	55,4	9
DNA-nanocontainers	–	2

of scientists of different specialties to the new structures of carbon. Despite the fact that both monolayered and multilayered carbon nanotubes are toxic [10], the number of publications on the use of carbon nanotubes for precise drug delivery has recently comprised more than 40 entries for a year and is still growing. The newly discovered graphene is held accountable for the interest of scientists and the sharp increase in the quantity of publications by the combination of words: drug delivery and graphene, the mean time of doubling of the number of publications makes 2,1 years. The number for publications on the use of nanodiamonds and fullerenes for precise drug delivery is insufficient, not more than 10 a year. None of the reviewed nanostructures of carbon is adopted into the practical medicine.

The last of the studied groups includes the objects of supramolecular chemistry. The examples of the objects of supramolecular chemistry offered as the carriers of drugs are massive organic molecules which have an inner cavity and are capable of forming inclusion complexes as "host-guest", such as calixarenes, cucurbiturils, cyclodextrines. These molecules serve as "nanocontainers" which under certain conditions can release the molecule of the drug from their inner cavity into the environment. To this group we also allocated "nanocontainers" formed of short strands of DNA, which are obtained by the "DNA-origami" method [11]. In figure 6 the dynamics of publications by the combination of keywords: drug delivery and words: cyclodextrins, calixarenes, cucurbiturils, DNA-nanocontainers, DNA origami is shown.



составляет 4,1 года. Среднее количество публикаций N для всех рассмотренных в табл.1 направлений исследований составляет 410. Основываясь на этих величинах, направления исследований можно разделить на четыре группы:

1. медленный рост, большое число публикаций ($t_2 > 4,1$; $N > 400$);
2. быстрый рост, большое число публикаций ($t_2 \leq 4,1$; $N > 400$);
3. быстрый рост, малое число публикаций ($t_2 \leq 4,1$; $N < 400$);
4. медленный рост, малое число публикаций ($t_2 > 4,1$; $N < 400$).

В первую группу, характеризующуюся относительно медленным ростом и большим числом публикаций, вошли наноструктуры, которые предложены для адресной доставки лекарственных веществ более 30 лет назад, такие как липосомы, мицеллы, микроэмульсии и конъюгаты лекарственных веществ с полимерами, в том числе с белками.

Выводы

Согласно данным, приведенным в табл.1, наиболее востребованы на сегодняшний день (т.е. характеризующиеся быстрым ростом количества публикаций и большим общим числом публикаций) такие направления исследований, как применение для адресной доставки лекарственных веществ магнитных наночастиц, наночастиц диоксида кремния, наночастиц полимеров, твердых липидных

наночастиц, дендримеров, полимерных мицелл и мицелл поверхностно-активных веществ. Можно прогнозировать, что в ближайшие 10–20 лет эти направления будут и дальше развиваться, но, вероятно, с более низкой скоростью роста числа публикаций, которая характерна для направлений из первой группы.

Для ряда направлений из третьей группы (быстрый рост, малое число публикаций) в ближайшие 10–20 лет можно ожидать значительный рост общего числа публикаций, то есть переход во вторую группу. Это будет обусловлено получением новых важных результатов, появления "прорывных" методов и технологий. Другие направления из этой группы, возможно, перестанут привлекать внимание, и ежегодное число публикаций по ним будет расти медленно или сокращаться.

Направления, выделенные в четвертую группу, являются поисковыми, они связаны с применением для адресной доставки недостаточно изученных наноструктур. В ближайшие 10–20 лет часть из них, возможно, перестанет привлекать внимание ученых, и работы по ним прекратятся. Другая часть направлений из четвертой группы будет развиваться, но относительно медленно, без "взрывного" роста, характерного для третьей группы. Некоторые поисковые исследования, входящие сейчас в четвертую группу, приведут к получению интересных и важных результатов, привлекающих внимание ученых. Это приведет к быстрому росту числа

As seen from the depicted data (see Fig.6), only on the use of cyclodextrins for targeted drug delivery there is a substantial number of publications, more than 680 entries totally. The annual number of publications on this topic has been increasing, in recent years 70 papers have been published each year. Cyclodextrines are the cyclic oligomers of glucose, they are derived from starch and are used in the food and cosmetic industry. Separate publications mainly after 2011 can be observed for the remaining studied combinations of the keywords. Thus with the exception of cyclodextrins the use of the

objects of supramolecular chemistry for the precise drug delivery is an insufficiently researched field. It is possible to be attributed to the complexity of the synthesis of such organic molecules.

To elicit the most favorable and rapidly developing approaches on the application of nanoparticles and nanostructures for precise drug delivery the comparison of the dynamics of scientific publications has been conducted by the two parameter – the mean time of doubling of publications and the total number of publications for the indicated period (see Table 1). The total number of publications

(N) provides opportunity to assess the amount of accumulated scientific information on the researched problem, and the mean time of doubling (t_2 years) characterizes the interest of scientist to the chosen research area. For example the mean time of doubling of the number of publications for the keyword drug delivery reaches 6,3 years, and for the research area drug nanocarriers (nanostructured carriers of drugs) – 1,9 years. The mean number of t_2 for the chosen research areas makes 4,1 years. The mean number of publications N for all reviewed in the Table 1 areas of research makes 410. Based on these



публикаций по этим направлениям и их переходу в третью группу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лампрехт А. (ред.) Нанолечения. Концепции доставки лекарств в нанонауке. М.: Научный мир. 2010. 232 с.
2. Тараховский Ю.С. Интеллектуальные липидные наноконтейнеры в адресной доставке лекарственных веществ. М.: Издательство ЛКИ. 2011. 280 с.
3. Grazi V., Moros M., Sánchez-Espinel C. Nanocarriers as Nanomedicines: Design Concepts and Recent Advances // *Frontiers of Nanoscience*. 2012. V. 4. P. 337-440.
4. Терехов А. Динамика и структура патентования углеродных наноструктур // *Наноиндустрия*. 2018. № 1(80). С. 74-83.
5. Мурашова Н.М., Полякова А.С., Юртов Е.В. Анализ динамики научных публикаций в областях, связанных с нанотехнологией и экстракцией // *Наноиндустрия*. 2017. № 3(73). С. 46-54.
6. Мурашова Н.М., Юртов Е.В. Лецитиновые органогели как перспективные функциональные наноматериалы // *Российские нанотехнологии*. 2015. Т. 10. № 7-8. С. 5-14.
7. Королева М.Ю., Юртов Е.В. Наноэмульсии: свойства, методы получения и перспективные области применения // *Успехи химии*. 2012. Т. 81. № 1. С. 21-43.
8. Швец В.И., Каплун А.П., Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е., Чехонин В.П. От липосом семидесятых к нанобиотехнологии XXI века // *Российские нанотехнологии*. 2008. Т. 3. № 11-12. С. 52-66.
9. Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Седишев И.П. и др. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия. Перспективные синтетические и природные полимеры // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013. № 3(4). С. 22-35.
10. Manke A., Wang L., Rojanasakul Y. Mechanisms of Nanoparticle-Induced Oxidative Stress and Toxicity // *BioMed Research International*. 2013. Article ID 942916. 15 pages.
11. Wang P., Meyer T.A., Pan V., Dutta P.K., and Ke Y. The Beauty and Utility of DNA Origami // *Chem*. 2017. V. 2. № 3. P. 359-382.

values the research areas can be allocated into 4 groups:

1. the slow growth, large number of publications ($t_2 > 4,1$; $N > 400$);
2. the rapid growth, large number of publications, ($t_2 \leq 4,1$; $N > 400$);
3. the rapid growth, small number of publications ($t_2 \leq 4,1$; $N < 400$);
4. the slow growth, small number of publications ($t_2 > 4,1$; $N < 400$).

The first group, which is characterized by the relatively slow growth and the large number of publications comprises nanostructures which were offered for precise drug delivery more than 30 years ago, such as liposomes, micelles, microemulsions, conjugates of drugs with polymers, including proteins.

CONCLUSIONS

According to the data presented in Table 1, most popular nowadays (i.e. characterized by the rapid growth of the number of publications and the large total number of applications) there are such

areas of research as the application for targeted drug delivery of magnetic nanoparticles, silica nanoparticles, polymer nanoparticles, solid lipid nanoparticles, dendrimers, polymeric micelles and micelles of surfactants. It can be predicted that in the nearest 10 to 20 years these areas of research will develop further and probably with the lower speed growth of the number of publications which is indicative of the areas of research from the first group.

For the range of research areas from the third group (the rapid growth, small number of publications) in the nearest 10-20 years it is possible to expect the significant growth of the total number of publications, i.e. transfer to the second group. It will be preconditioned by obtaining new significant results, development of the breakthrough methods and technologies. The other areas of research from this group might no

longer attract attention and the annual number of publications on them will rise slowly or decrease.

Majority of areas of study allocated into the fourth group are just the research ones, they are connected to the use of insufficiently studied nanostructures for precise drug delivery. In the nearest 10 to 20 years a part of them probably will cease to attract the attention of scientists and researches on them will be stopped. Another part of the research areas from the forth group will continue to develop, but relatively slowly, without the boost in growth, indicative of the third group. Some of the research studies that belong to the forth group will lead to the production of interesting and significant results, which attract the attention of the scientists. It will lead to the rapid growth of the number of publications in these areas of research and their transfer to the third group. ■