

УДК 616.5:615.032/.033 (048.8)

Обзор

ТРАНСФолликулярная доставка: современное состояние проблемы (обзор)

Е. Е. Тальникова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **Ю. И. Свенская** — ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», Образовательно-научный институт наноструктур и биосистем, старший научный сотрудник лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики», кандидат физико-математических наук; **А. Ю. Добдина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии; **А. В. Моррисон** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, кандидат медицинских наук; **С. Р. Утц** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук.

TRANSFOLLICULAR DRUG DELIVERY: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM (REVIEW)

E. E. Talnikova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Dermatovenerology and Cosmetology; **Yu. I. Svenskaya** — Saratov State University, Research and education Institution of Nanostructures and Biosystems, Senior research associate of Remotely controlled systems for theranostics laboratory, PhD; **A. Yu. Dobdina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Dermatovenerology and Cosmetology; **A. V. Morrison** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant Professor of Department of Dermatovenerology and Cosmetology, PhD; **S. R. Utz** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Professor, DSc.

Дата поступления — 22.11.2019г

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

Тальникова Е. Е., Свенская Ю. И., Добдина А. Ю., Моррисон А. В., Утц С. Р. Трансфолликулярная доставка: современное состояние проблемы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (4): 735–737.

Обзор посвящен одному из перспективных направлений в медицине — трансфолликулярной доставке лекарственных веществ. В статье рассматриваются опубликованные сведения о принципах действия данного пути передачи, основных аспектах практического использования и перспективах его применения.

Ключевые слова: трансфолликулярная доставка, волосяной фолликул, трансдермальный путь передачи, меланоциты.

Talnikova EE, Svenskaya Yul, Dobdina AYU, Morrison AV, Utz SR. Transfollicular drug delivery: current status of the problem (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (4): 735–737.

The review is dedicated to one of the promising areas in medicine — transfollicular drug delivery. The article presents literature data on working principles of this route of administration, main practical aspects and future prospects for its use.

Key words: transfollicular drug delivery, hair follicle, transdermal transport, melanocytes.

Одним из наиболее актуальных направлений в современной медицине являются нанотехнологии. Еще в далеком XVIII веке впервые были предприняты попытки трансдермального введения лекарственных препаратов и усовершенствования дермальной абсорбции с использованием различных физических, химических и механических методов [1, 2].

В 1950-х г. известный физик, Нобелевский лауреат Ричард Фейнман, которого считают «отцом нанотехнологий», предложил теорию управления молекулами и атомами. Однако термин «нанотехнология» был предложен в 1974 г. профессором Токийского университета Норио Тонигучи [3, 4].

Нанотехнологии имеют широкий спектр применения: от производства различных материалов до медицины. В реальной клинической практике данная методика наиболее перспективна в диагностике и терапии различных заболеваний, в частности дерматологических. Возможность инкапсуляции лекарственных веществ и внедрения их путем трансдермального переноса позволяет повысить эффективность терапии кожных заболеваний.

Среди путей введения лекарственных препаратов в организм человека выделяют следующие: парентеральный, пероральный, трансдермальный, внутрилегочный, имплантация, через слизистые оболочки глаз и носа. Наиболее распространенными в реальной клинической практике являются пероральный и парентеральный пути введения [5–8]. Впрочем, у них имеется ряд недостатков: низкая биодоступность, гепатотоксичность, минимальное время сохранения в системном кровотоке, частое дозирование и тенден-

ция к формированию липофильных и гидрофильных молекул [9]. Менее популярный трансдермальный путь передачи, в свою очередь, обладает когортой преимуществ, таких как неинвазивность, длительное высвобождение, автономность, высокая эффективность и специфичность, позволяющие улучшить результаты терапии различных заболеваний [5, 10–12].

Система трансдермальной доставки (СТДД) лекарственных средств (ЛС) обеспечивает контролируемое высвобождение препаратов в месте аппликации, что приводит к снижению риска развития побочных эффектов, возникающих при пероральном пути введения, целенаправленному воздействию на клетки-мишени и повышению приверженности к терапии со стороны пациента. К числу ведущих характеристик систем трансдермальной доставки относятся: оптимальный уровень коэффициента распределения, температура плавления менее 200°C, значение pH раствора в пределах от 5 до 9, срок годности до двух лет [9].

Согласно классификации M.R. Prausnitz [8] выделяют три поколения СТДД. Первое поколение характеризуется доставкой липофильных молекул с низкой молекулярной массой путем аппликации препаратов на поверхность кожи, гарантирующие проникновение ЛС путем диффузии через роговой слой, выступающий в роли кожного барьера. Второе поколение использует химические / биохимические / физические воздействия с целью усиления переноса молекул низкой молекулярной массы через кожный барьер (химические растворители, сурфактанты, липосомы, пептиды, ультразвук, ионофорез). Третье поколение предполагает применение различных физических воздействий, нарушающих целостность рогового слоя (электропорация, термоабляция, дермабразия, кавитационный ультразвук, микроиглы) с

Ответственный автор — Тальникова Екатерина Евгеньевна
Тел.: +7 (927) 1391984
E-mail: mina_ttt@mail.ru

целью повышения его пропускной способности как для низкомолекулярных, так и для высокомолекулярных веществ, включая белки, ДНК, и вакцин.

В данной системе наличествует совокупность достоинств: высокая биодоступность, низкая частота дозирования, неизбирательность, низкий уровень гепатотоксичности, высокая приверженность к терапии со стороны пациентов педиатрического и гериатрического профиля, поддержание в системном кровотоке постоянного уровня концентрации препарата, высокая эффективность при одновременном применении, перспектива самостоятельного применения пациентом на амбулаторном этапе [13, 14].

Однако обсуждаемая методика имеет ряд недостатков. К ним относятся: возможность введения небольшого количества ЛС, риск развития местных аллергических реакций при нанесении препарата, отсутствие достижения высокого уровня содержания препарата в системном кровотоке, высокая стоимость, ограничение использования ионсодержащих препаратов [15, 16].

Как известно, кожа — один из жизненно важных органов человеческого организма, имеющая площадь около 2 м², на которую приходится 10% от всей массы тела человека. Кожа выполняет прежде всего защитную функцию, предотвращая проникновение через эпидермальный барьер различного рода внешних агентов (химикаты, патогены, свободные радикалы, ультрафиолетовое излучение и т.д.). Кроме того, она обеспечивает обмен газами и различными веществами с окружающей средой посредством транспирации жидкости, что играет важную роль в адекватном функционировании организма [5].

В литературе описаны несколько путей трансдермальной доставки ЛС: межклеточный (весьма затруднителен и зависит от способности веществ проникать через гидрофильные поры кожи, размер которых менее 36 нм), внутриклеточный (также труднодоступный из-за особенностей строения матрикса корнеоцитов), предполагающие перенос веществ через роговой слой, через придатки кожи (протоки сальной и потовой железы, волосяные воронки и фолликулы) [17, 18].

Ранее считалось, что производные кожи занимают 0,1% от всей поверхности кожного покрова. Однако, по данным ряда исследований, распределение волосяных фолликулов находится в прямой зависимости от их локализации [17, 19]. В соответствии с этими данными эффективность трансдермальной доставки может варьироваться в различных анатомических зонах.

Известно, что сально-волосяной фолликул (СВФ) окружен сосудистой сетью, стволовыми и дендритными клетками и является проницаемым для различных наночастиц. S. N. Tenjarla et al. (1999) показали, что эффективность при введении топических глюкокортикостероидов выше в зонах с большим количеством фолликулов, чем в областях с меньшим их количеством [20]. Кроме того, в ряде исследований продемонстрирована зависимость между размером наночастиц и глубиной их проникновения в СВФ: чем меньше размер наночастицы, тем глубже она проникает в сально-волосяной фолликул [21–23]. A. Patzelt et al. (2011) показали, что оптимальный размер наночастиц находится в пределах от 400 до 700 нм [24]. Согласно исследованиям J. Lademann et al. (2009) механическое движение волос способствует более глубокому проникновению наночастиц в сально-волосяной фолликул [25].

По данным M. Schaefer — Korting et al. (2007), в СВФ наночастицы сохраняются более длительно, чем в роговом слое эпидермиса [26]. Кроме того, они обладают тенденцией к более глубокому проникновению, обусловленному анатомическими особенностями их строения.

Трансфолликулярная доставка — классический пример таргетной терапии. В зависимости от уровня воздействия наночастиц в фолликулах выделяются несколько областей: проток сальной железы, область луковицы, матрикс волоса и воронка сально-волосяного фолликула [27]. Наличие в СВФ нескольких «точек приложения силы» позволяет использовать данный вид внедрения веществ при широком спектре дерматологической патологии, оптимизировать алгоритм ведения пациентов и повысить эффективность наружной терапии различных дерматозов.

Кроме того, потенциальными «мишенями» для препаратов и наноносителей являются такие популяции клеток, как меланоциты, клетки матрикса и Лангерганса [28]. Это определяет возможность применения данного способа доставки ЛС при ряде дерматологических заболеваний, в частности связанных с вовлечением в патологический процесс производных кожи. К примеру, одной из актуальных в дерматологии на данный момент является проблема выпадения волос. До 96% мужчин Кавказского региона страдают андрогенетической алопецией [28, 29]. Распространенность очаговой алопеции составляет 2,1% от общего числа населения [30]. Данная патология не относится к числу жизнеугрожающих состояний, однако приводит к серьезным социальным последствиям, обусловленным изменением внешнего вида пациента. В терапии этой когорты заболеваний наиболее перспективным является применение трансфолликулярной доставки препаратов с целью воздействия на клетки-мишени и повышения эффективности терапии.

Как известно, почти 80% всего населения в определенный момент своей жизни сталкивается с проблемой акне [31]. Трансфолликулярная доставка ЛС имеет значение для оптимизации наружной терапии при этой патологии. Однако, данная методика целесообразна также при лечении таких заболеваний, как розацеа и себорейный дерматит. Кроме того, СВФ выступает местом сосредоточения совокупности микроорганизмов (*Staphylococcus aureus* и др.), что позволяет использовать СТДД в терапии пиодермий (вульгарное импетиго, стафилококковый сикоз, фолликулит и т.п.). Впрочем, убедительных данных об использовании такого пути передачи при указанной патологии в литературе не приводится [32].

В терапии группы дисхромий кожи применяется аналогичный путь доставки ЛС. Одним из наиболее распространенных заболеваний из этой группы патологий является витилиго. Данным дерматозом страдает около 2% населения Земли. Согласно современным теориям развития этого заболевания крайними очаг патологического процесса покидают меланоциты, локализующиеся в сально-волосяном фолликуле. Существует целый ряд методов терапии витилиго: от фототерапии до камуфляжной косметики и психотерапии. Тактику ведения пациентов данной категории определяет совокупность факторов: длительность заболевания; вовлечения в патологический процесс производных кожи (в частности, волос) и области гениталий, феномен Кёбнера, наличие или отсутствие в анамнезе заболевания спонтанной репигментации; вид и продолжительность

предыдущего лечения; сопутствующая патология, генетическая предрасположенность; оценка функции щитовидной железы и психологический статус пациента [33]. Одним из ведущих методов терапии витилиго выступает фототерапия, в частности применение ультрафиолетового излучения спектра А (УФА), известного как фотохимиотерапия (ПУВА-терапия, PUVA therapy) с длиной волны 320–400 нм. Данная методика основана на комбинации УФА и фотосенсибилизатора, обеспечивающей активацию меланосом, гипертрофию меланоцитов, способствующей увеличению количества меланоцитов в волосяных фолликулах, стимулирующей высвобождение факторов роста кератиноцитов и угнетающей действие витилиго-ассоциированных антигенов [33]. Однако, несмотря на широкий спектр способов лечения, требуется усовершенствование терапии этого дерматоза. Перспективным направлением в лечении витилиго является трансфолликулярная доставка фотосенсибилизатора, которая позволит адресно воздействовать на клетки-мишени, повышая эффективность терапии витилиго.

Таким образом, трансдермальный перенос ЛС — одно из актуальных направлений для реальной клинической практики. Наиболее перспективным является трансфолликулярная доставка ввиду возможности применения широкого спектра ЛС и различных уровней воздействия в сально-волосяном фолликуле. Однако требуется усовершенствование и проведение дальнейших клинических исследований данного метода терапии с целью повышения эффективности и нивелирования побочных эффектов.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: написание статьи — С. Р. Утц, Ю. И. Свенская, Е. Е. Тальникова, А. В. Моррисон, А. Ю. Добдина; утверждение рукописи для публикации — С. Р. Утц, Ю. И. Свенская, А. В. Моррисон.

References (Литература)

- Patzelt A, Lademann J. Drug delivery to hair follicles. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10 (6): 787–97.
- Helmstatter A. Endermatic, epidermatic, enepidermatic — the early history of penetration enhancers. *Int J Pharm* 2011; 416: 12–5.
- Nasir A, Friedman A, Wang S. *Nanotechnology in Dermatology*. New York/Heidelberg/Dordrecht/London: Springer, 2013; 298 p.
- Drexler KE. *Nanosystems: molecular machinery, manufacturing, and computation*. New York: Wiley, 1992; 556 p.
- Liuzzi R, Carciati A, Guido S. Transport efficiency in transdermal drug delivery: What is the role of fluid microstructure? *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2016; 139 (1): 294–305.
- Gulati N, Gupta H. *Parenteral drug delivery: a review. Recent patents on drug delivery & formulation* 2011; 5: 133–45.
- Rees JA, Smith I, Watson J. *Pharmaceutical Practice*. Elsevier Health Sciences, 2014; 570 p.
- Engelke L, Winter G, Hook S, et al. Recent insights into cutaneous immunization: how to vaccinate via the skin. *Vaccine* 2015; 33 (37): 4663–74.
- Upadhyay G, Verma S, Parvez N. Recent Trends in Transdermal Drug Delivery System. *Advances in Biological Research* 2014; 8 (3): 131–8.
- Gupta R. Transdermal drug delivery system. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014; 3: 375–94.
- Manikandan P, Nethaji R, Surenderan N, et al. A review on: Transdermal drug delivery systems. *Indo-American Journal of Pharmaceutical Research* 2014; 4: 1809–24.
- Singh P, Roberts M. Skin permeability and local tissue concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after topical application. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 268: 144–51.
- Finnin BC, Morgan TM. Transdermal Penetration. *J Pharm Sci* 1999; 88 (10): 955–8.
- Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 298–315 p.
- Merkle HP. Transdermal delivery system. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11: 135–53.
- Mahato RA. *Pharmaceutical dosage forms & drug delivery*. Published by CRS press, 2002; p. 196–7.
- Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Nanotechnology-based cosmetics for hair care. *Cosmetics* 2015; 2: 211–24.
- Antonio JR, Antonio CR, Cardeal ILS, et al. Nanotechnology in dermatology. *An Bras Dermatol* 2014; 89: 126–36.
- Otberg N, Richter H, Schaefer H, et al. Variations of hair follicle size and distribution in different body sites. *J Investig Dermatol* 2004; 122: 14–9.
- Tenjarla SN, Kasina R, Puranajoti P, et al. Synthesis and evaluation of N-acetylproline esters-novel skin penetration enhancers. *Int J Pharm* 1999; 192: 147–58.
- Toll R, Jacobi U, Richter H. Penetration profile of microspheres in follicular targeting of terminal hair follicles. *J Investig Dermatol* 2004; 123: 168–76.
- Vogt A, Combadiere B, Hadam S, et al. 40 nm, but not 750 or 1,500 nm, nanoparticles enter epidermal CD1a+ cells after transcutaneous application on human skin. *J Investig Dermatol* 2006; 126: 1316–22.
- Alvarez-Roman R, Naik A, Kalia YN, et al. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *J Control Release* 2004; 99: 53–62.
- Patzelt A, Richter H, Knorr F, et al. Selective follicular targeting by modification of the particle sizes. *J Control Release* 2011; 150: 45–8.
- Lademann J, Patzelt A, Richter H, et al. Determination of the cuticula thickness of human and porcine hairs and their potential influence on the penetration of nanoparticles into the hair follicles. *J Biomed Opt* 2009; 14: 021014.
- Schiffer-Korting M, Mehnert W, Korting HC. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 427–43.
- Wosicka H, Cal K. Targeting to the hair follicles: current status and potential. *J Dermatol Sci* 2010; 57: 83–9.
- Fang C-L, Aljuffali IA, Li Y-C. Delivery and targeting of nanoparticles into hair follicles. *Ther Deliv* 2014; 5 (9): 991–1006.
- Chin EY. Androgenetic alopecia (male pattern hair loss) in the United States: what treatments should primary care providers recommend? *J Am Assoc Nurse Pract* 2013; 25: 395–401.
- Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1%. Delivery & targeting of nanoparticles into hair follicles. *J Invest Dermatol* 2013; 464.
- Nakatsuji T, Kao MC, Fang JY, et al. Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2480–8.
- Iwatsuki K, Yamasaki O, Morizane S, et al. Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression. *J Dermatol Sci* 2006; 42: 203–14.
- Talnikova EE, Sveskaya Yul, Utz SR, et al. Vitiligo: modern methods of therapy (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (3): 668–73. Russian (Тальникова Е.Е., Свенская Ю.И., Добдина А.Ю., Фатахова Х.В., Утц С. Р. Витилиго: современные методы терапии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (3): 668–73).