Chem. Listy *102*, 35−39 (2008) Referát

NANO- A MIKROTUBULY PRO LÉČIVA

KATEŘINA KREJČOVÁ
a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno
katerinakrejcova@yahoo.com

Došlo 2.11.07, přijato 5.12.07.

Klíčová slova: uhlíkové tubuly, peptidové tubuly, lipidové tubuly, formované tubuly, tubulární minerály, enkapsulace léčiv

Obsah

1. Úvod
2. Enkapsulace léčivých látek do nano- a mikrotubulů
3. Tubulární nosiče
   3.1. Uhlíkové nanotubuly
   3.2. Peptidové nanotubuly
   3.3. Lipidové nano- a mikrotubuly
   3.4. Formované nano- a mikrotubuly
   3.5. Tubulární minerály
4. Závěr

1. Úvod

Lékové transportní systémy zlepšují účinnost mnoha již existujících léčivých látek a umožňují zavádění nových léčebných postupů. Snaha o jejich miniaturizaci z makrorozměrů (> 1 mm) k mikro- a nano- rozměrům spolu s objevem uhlíkových nanotubulů v roce 1991 zvýšily v průběhu posledních desetiletí zájem o nano- a mikrotubulární systémy, jež by bylo možné použít jako nosiče pro řízený přívod biologicky aktivních látek do organismu. Jsou tvořeny dutými trubicovitými jednotkami, na řezu kulatými, oválnými, trojcípými nebo i hvězdicovitými, jednoduchými nebo vrstvenými[1] (obr. 1).

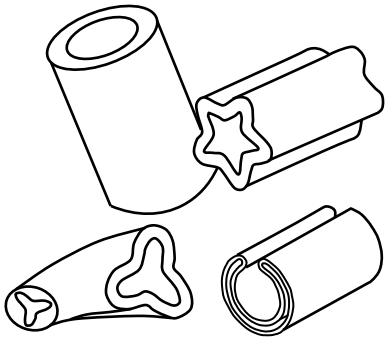
Tubulární nosiče představují geometricky zajímavou alternativu vhodnou pro uzavírání léčiv. Ve srovnání s tradičními sférickými nano- a mikroformami (pelety, mikro- a nanočástice, liposomy) nabízejí tubulární nosiče relativně velký vnitřní prostor, který je díky otevřeným koncům snadno přístupný a pro enkapsulaci látek výhodný[2].

Jednou z nevýhod těchto systémů, jež zatím brání širšímu využití, je jejich vysoká cena[3]. Není proto divu, že značné úsilí je věnováno zejména hledání nových výrobních metod a postupů, jež by umožňovaly jejich hromadnou produkci za přijatelnou cenu. Uhlíkové nanotubuly je možné vyrábět třemi metodami: metodou obloukového výboje, metodou laserové ablace a metodou depozice par (tzv. CVD metodou). Posledně jmenovaná metoda se jeví jako vhodná pro průmyslovou výrobu nanotubulů nejen z čistého uhlíku, ale i jiných materiálů[4].

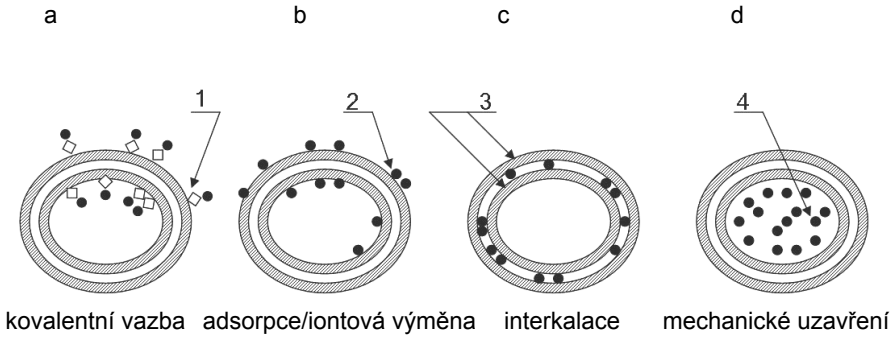
Nano- a mikrotubuly jiných anorganických sloučenin lze připravit synteticky, např. resublimací[5], rychlou krystalizací taveniny[6] nebo krystalizací silně koncentrovaných roztoků za hydrotermálních podmínek[7]. Například Yang a spol. syntetizovali v roce 2005 mikrotubuly tvořené jediným krystalem $Al_{18}B_4O_{33}$ se stěnami o síle 50–300 nm. Díky hladkému povrchu, dutému průřezu po celé délce a velmi ostrým hranám jsou tyto krystaly schopné pronikat biologickými tkáněmi, a tak je v budoucnu možné využít je pro transportní systémy doručující účinnou látku do místa očekávaného účinku nebo pro injekční aplikace[6].

Další způsob výroby tubulárních útvarů využívá speciálních nano- nebo mikropórovitých forem[2]. Jedná se v podstatě o membrány, jimiž po celé šířce prostupují válcovité póry stejného průměru. Do těchto pórů se nanáší nebo se v nich syntetizuje materiál tvořící stěnu budoucích tubulů. Po odstranění formy, např. jejím rozpuštěním, vznikají v závislosti na velikosti pórů monodisperzní pevná vlákna nebo duté tubuly stejné délky úměrné tloušťce použité formy[8]. Výhodou je možnost výroby útvarů rozmanitých rozměrů tvořených různými materiály, např. kovy, polovodiči, oxidem křemičitým nebo polymery[8,9].

Tubulární útvary mohou vznikat také samovolně, příkladem mohou být peptidové nanotubuly nebo lipidové nano- a mikrotubuly. Od 80. let 20. století se výzkum v této oblasti zaměřil na hledání malých organických molekul, jež jsou schopné se za normální teploty a atmosférického tlaku samovolně organizovat za vzniku supramolekulárních útvarů s makroskopicky jasně definovaným tva-



Obr. 1. **Schematické znázornění možných tubulárních útvarů;** US Patent 7168605 z roku 2007



Obr. 2. **Enkapsulační mechanismy** – chemická vazba (a), fyzikální adsorpce a/nebo iontová výměna (b), interkalace (c) a mechanické uzavření (d); 1 – molekula „spaceru“, 2 – molekuly léčivé látky, 3 – jednotlivé vrstvy tvořící stěnu tubulu, 4 – vnitřní prostor („lumen“)

rem[10]. Mechanismus jejich vzniku není přesně znám, předpokládá se účast nekovalentních vazeb, zejména vodíkových můstků, π-π interakcí, hydrofobních sil, van der Waalsových sil a sil elektrostatických[10,11]. Výhodou samovolně vytvořených tubulů je jejich téměř bezchybná struktura[12].

Za slibný druh nanomateriálů je možné označit přírodní tubulární minerály, např. boulangerit, cylindrit, imogolit a halloysit. Jílový minerál halloysit představuje z farmaceutického hlediska nejvýznamnějšího zástupce této skupiny látek. Jílové minerály se těží v otevřených povrchových dolech a zpracovávají se např. odprašováním a promýváním, kdy se odstraňují nejílové složky, které tyto minerály v horninách doprovázejí[13].

2. Enkapsulace léčivých látek do nano- a mikrotubulů

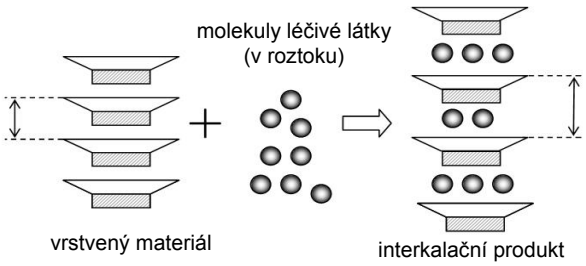
Léčivé látky se do tubulů mohou uzavírat prostřednictvím chemické vazby, fyzikální adsorpce, iontové výměny, interkalace nebo mechanicky (obr. 2).

Chemicky se váže molekula účinné látky buď přímo na stěnu tubulu nebo přes spojovací molekulu tzv. spacer (obr. 2a). Příkladem může být 1,3-dipolární cykloadice uhlíkových tubulů reakcí s *N*-substituovaným glycinem a *para*formaldehydem. Vznikají tak uhlíkové tubuly s modifikovaným (tzv. funkcionalizovaným) povrchem, ke kterému je možné kovalentně připojit různé antigeny, nukleové kyseliny, peptidy a aminokyseliny[14] nebo molekuly cytostatik, antibiotik a antivirotik[15].

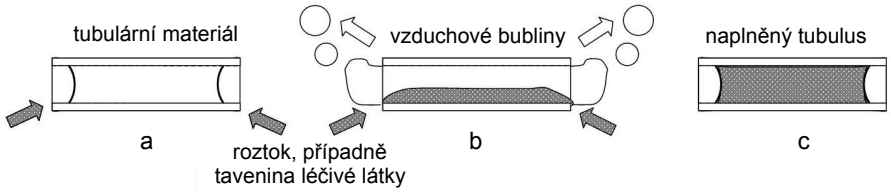
Fyzikální adsorpce (obr. 2b) nastává, je-li povrch tubulů (vnější i vnitřní) ionizovaný nebo za určitých okolností ionizovatelný, stejně jako molekuly léčivé látky. Adsorpční jevy se uskutečňují v menších vzdálenostech, a proto průměr tubulů může být velmi malý a pohybovat se v řádech 1000 Å. Proces uvolňování účinné látky je poměrně pomalý. Molekula enkapsulovaného léčiva totiž během svého uvolňování podléhá uvnitř tubulu opakované adsorpci-desorpci a do okolí se uvolní až v okamžiku, kdy dosáhne jeho okraje[16]. Tubulární minerály, zejména hlinitokřemičitany (halloysit, imogolit), mají povahu polyelektrolytů, a je možné je využít pro formování vrstvených jílových nanokompozitů vznikajících střídavou adsorpcí opačně nabitých složek[17,18]. Lvov a spol. takto připravili „sendvičový“ systém tvořený kladně nabitým polyethyleniminem a zápornými halloysitovými nanotubuly naplněnými účinnou látkou, jež vykazovala výrazně zpomalenou rychlost uvolňování[18].

Princip vmezeření – interkalace (obr. 2c) je možné vysvětlit na příkladu fylosilikátů – vrstvených jílových minerálů. Tyto anorganické sloučeniny jsou složeny z tenkých lamel vzájemně propojených slabými van der Waalsovými silami a vodíkovými můstky. Díky tomu jsou tyto látky schopné mezi jednotlivé vrstvy pojmout různé menší organické molekuly, a tak vytvářet celou řadu interkalačních produktů[19]. Během interkalační reakce vstupuje hostující molekula do mezilamelárního prostoru a oddaluje hlinitokřemičitanové vrstvy minerálů (obr. 3). Interkalace se může realizovat iontovou výměnou nebo reakcí funkčních skupin minerálu a molekuly léčiva[20].

Čtvrtým mechanismem vedoucím k zabudování molekul léčivé látky do dutého trubicovitého útvaru je jejich prosté mechanické uzavření uvnitř tubulárního jádra (obr. 2d). Plnění tubulů se provádí tzv. „vakuovou meto-



Obr. 3. **Schematické znázornění interkalační reakce**



Obr. 4. **Schematické znázornění plnění účinných látek do tubulů**; US Patent 5538735 z roku 1996

dou“ založenou na principu kapilárních jevů a kapilární přitažlivosti[16]. Suché tubuly se smíchají s roztokem účinné látky, který proniká dovnitř otevřenými konci (obr. 4a). Působením vakua vzduch uzavřený uvnitř tubulů expanduje a uniká ve formě bublin (obr. 4b). Pod tlakem se roztok nasává do dutiny tubulu, až ji zcela vyplní (obr. 4c). V podstatě je možné do tubulů plnit jakoukoli kapalnou léčivou látku, anebo léčivou látku v podobě roztoku, taveniny, emulze nebo suspenze. Uzavíranými látkami mohou být mj. protilátky, antibiotika, antikoagulancia, antivirotika, látky působící proti AIDS, steroidy, antimykotika [21].

3. Tubulární nosiče

3.1. Uhlíkové nanotubuly

Uhlíkové nanotubuly patří do skupiny fullerenů, po grafitu a diamantu třetí alotropické formy elementárního uhlíku. Jsou tvořeny atomy uhlíku uspořádanými do soustavy kondenzovaných benzenových kruhů[22]. Ty vytváří šestiúhelníkovou síť, tzv. grafenový plát, jež je svinutý do tvaru válce[14] o průměru 1–5 nm a délce dosahující až 100 μm (cit.[2]). V závislosti na jejich struktuře se rozlišují dvě hlavní podskupiny: jednovrstevné a vícevrstevné uhlíkové nanotubuly složené ze dvou a více, až padesáti, soustředných grafenových vrstev. Uhlíkové nanotubuly se komerčně dodávají v různých délkách (20–1000 nm) o různém průměru (2–100 nm) (cit.[22]). Makroskopicky se jedná o aglomerovaný prášek, jež se může převádět na disperzi zpravidla pomocí ultrazvuku.

Uhlíkové nanotubuly vykazují zajímavé strukturální, optické, mechanické a elektrické vlastnosti. Ačkoli svým průměrem odpovídají 1/50 000 průměru lidského vlasu, jsou až 100× pevnější a 6× lehčí než ocelová vlákna stejné tloušťky. Jsou velmi ohebné a jsou schopné odolat i extrémním teplotám kolem 2800 °C. Uhlíkové nanotubuly emitují záření v blízké infračervené oblasti, pro lidské tělo neškodlivé, a proto je pravděpodobně bude možné v budoucnu využít pro neinvazivní diagnostiku a léčbu některých onemocnění[4]. Je možné je použít jako nosiče léčiv a biologicky aktivních molekul. Enkapsulace se uskutečňuje především prostřednictvím van der Waalsových a hydrofobních sil. Uhlíkové nanotubuly s modifikovaným povrchem jsou schopné procházet biologickými membránami a vstupovat do buněčných jader. Díky svým rozměrům nejsou nanotubuly buňkami rozeznány jako cizorodé, a tak by v budoucnosti mohly najít své využití v genové terapii, protinádorové léčbě a vakcinační praxi[23].

3.2. Peptidové nanotubuly

V roce 1993 M. Reza Ghadiri a spol.[2] jako první popsali zajímavou skupinu nanotubulů vznikajících složením většího počtu prstenců cyklických polypeptidů. Cyklické polypeptidy jsou malé organické molekuly s molekulovou hmotností mezi 700–1400 D tvořené sudým počtem střídajících se D- a L-aminokyselin[24]. Koncové aminokyseliny se spojují amidovou vazbou, přičemž se kruh uzavírá. Vznikají ploché podjednotky, jež se do podoby nanotubulů samovolně organizují postupným vrstvením. Jednotlivé vrstvy jsou propojeny vodíkovými můstky[10,24]. Vlastnosti vnějšího povrchu tubulů (tj. spektrum chemických funkčních skupin) a velikost jejich vnitřního průměru lze upravit změnou druhu nebo počtu aminokyselin tvořících kruh. Například kruh tvořený 8, 10 a 12 aminokyselinami vede ke vzniku tubulů s vnitřním průměrem 0,8 nm, 1,0 nm, resp. 1,3 nm (cit.[25]).

Samovolný vznik tubulární morfologie za přirozených podmínek společně s jejich hydrofilní povahou, schopností odolávat působení proteolytických enzymů, vysokou mechanickou, chemickou a tepelnou stabilitou, pevností, biodegradovatelností a biokompatibilitou naznačují, že peptidové nanotubuly by se v budoucnu mohly stát základem mnoha nanotechnologických aplikací včetně nosičů léčivých látek[10,11]. Zajímavé je též využití peptidových nanotubulů jako antibiotik nové generace. Tubuly složené z polypeptidových prstenců tvořených šesti až osmi zbytky aminokyselin vykazují schopnost se selektivně zabudovávat do buněčných membrán některých Gram-pozitivních i Gram-negativních bakterií. Zde, podobně jako gramicidin A nebo amfotericin B, vytvářejí póry fungující jako umělé iontové kanály, jež ve svém důsledku vedou k rozvratu vnitřního prostředí bakteriální buňky a k její bezprostřední smrti[10]. Používání těchto „tubulárních antibiotik“ by v budoucnu mohlo představovat účinné řešení bakteriální rezistence vůči klasickým antibiotikům, jež v současnosti představuje v podstatě již globální problém[2,24].

3.3. Lipidové nano- a mikrotubuly

Lipidové tubuly představují poměrně nedávno objevený samovolně vznikající supramolekulární systém. Určité nesymetrické amfifilní lipidové molekuly krystalizují do

podoby velmi těsných vrstev spontánně tvořících rovná neohebná dutá vlákna s průměrem okolo 500–750 nm (cit.[26]), délkou v rozmezí 1–200 μm (cit.[10,27]) a tloušťkou stěny od 10 do 60 nm (cit.[2]).

Existuje několik teorií vysvětlujících samovolný vznik lipidových tubulů. V každém případě se však vznik tubulární struktury spojuje s použitím chirálních amfifilních molekul, např. glykolipidů[28], diacetylovaných fosfatidylcholinů nebo diacetylovaných fosfolipidů, v nichž je cholin nahrazen hydroxyethanolem[29]. Velmi zjednodušeně lze říci, že chirální lipidové molekuly se v roztocích samovolně organizují do plochých nesymetrických vrstev, jež se následně svinou a tvoří některou ze známých, termodynamicky stálých, „ne-liposomálních" mikrostruktur[26,30].

Lipidové mikrotubuly lze použít jako extracelulární nosiče pro celou řadu různých typů léčiv, antibiotik, biocidů, kontrastních látek nebo genetického materiálu. Tyto látky mohou být přímo součástí základní strukturní jednotky tubulů (tzv. „lipidovaná" proléčiva), včleněny do lipidové dvojvrstvy, adsorbovány na povrch tubulů nebo působením kapilárních sil uzavřeny uvnitř centrální dutiny[29]. Lipidové nano- a mikrotubuly pravděpodobně naleznou své uplatnění nejdříve pro topické a subkutánní aplikace (dlouhodobé vakcíny, nosiče antibiotik a růstových faktorů zabudované do chirurgických obvazů, nosiče antimykotik, genetického materiálu a kosmetik atd.). Nelze však vyloučit ani jejich použití jako perorálních nosičů např. peptidových léčiv a polynukleotidů. Díky těsnému uspořádání lipidových molekul je totiž obsažené léčivo ochráněno před jeho případnou předčasnou enzymatickou hydrolýzou[26].

3.4. Formované nano- a mikrotubuly

Formované nano- a mikrotubuly představují chemicky poměrně nesourodou skupinu. Společným jmenovatelem je v jejich případě vlastně metoda, jež vede k jejich vzniku.

Z biotechnologického hlediska se jako velmi zajímavé jeví tubulární útvary z oxidu křemičitého, jež byly syntetizovány ve formách z oxidu hlinitého metodou sol-gel. Tyto tubuly se snadno suspendují ve vodných roztocích a díky reaktivním silanovým skupinám na povrchu je poměrně snadné je selektivně chemicky modifikovat například tak, že vnitřní povrch je hydrofobní, zatímco vnější povrch je hydrofilní. Upravené křemičité tubuly se mohou použít např. pro extrakce lipofilních molekul z vodných roztoků nebo mohou sloužit pro imobilizaci proteinů a enzymů jejich navázáním za tvorby Schiffovy báze[9].

3.5. Tubulární minerály

Nejnadějnějším zástupcem této skupiny je jílový minerál halloysit. Z chemického hlediska se jedná o hydratovaný vrstvený hlinitokřemičitan ze skupiny fylosilikátů[13]. Halloysit tvoří součást téměř všech zvětralých hornin, v nichž se nachází v různých tvarových modifikacích a hydratovaných stavech[31]. Ačkoli se halloysitové tubuly nacházejí v hojné míře prakticky po celém světě, proces těžby a jejich izolování je technicky poměrně náročný[32]. Halloysit se nejčastěji vyskytuje ve formě dutých vícevrstevných trubiček mikroskopických rozměrů[13], jejichž délka se v závislosti na místě původu pohybuje od 1 do 15 μm (cit.[33]). Vnější průměr zpravidla nepřesahuje 300 nm a vnitřní průměr se pohybuje od 16 do 50 nm (cit.[34]). Vzdálenost mezi dvěma nejbližšími vrstvami je přibližně 10 Å. Přítomnost vrstvy vody vklíněné mezi dvě přiléhající strukturní jednotky vede k odlupování vrstev, jejich rolování a vzniku typické tubulární morfologie halloysitu[35]. Jako většina jílových minerálů vykazuje v širokém rozmezí pH permanentní negativní náboj[36,37]. Podobně jako ostatní jílové minerály má velký vnější i vnitřní povrch a schopnost tvořit tzv. organojílové nanokompozity[14,36]. Jejich formování se uskutečňuje zejména prostřednictvím kationtové výměny, elektrostatických interakcí, vodíkových můstků nebo jejich kombinací[36]. Lze předpokládat, že stejně jako bentonit, hektorit a kaolinit, jež patří mezi běžně používané farmaceutické pomocné látky, i halloysit bude možné bez obav použít pro farmaceutické transdermální nebo perorální aplikace.

Lze ho plnit molekulami léčivých látek, ať už jejich uzavřením uvnitř centrální dutiny, jejich povrchovou adsorpcí, anebo vmezeřením (interkalací) do prostorů mezi jednotlivými vrstvami stěn tubulu, a zpomalovat rychlost jejich uvolňování do okolí. Po předcházejícím vhodném ošetření nativního halloysitu je možné minerální tubuly plnit jak hydrofilními (nejlépe kationtovými), tak hydrofobními molekulami[33].

4. Závěr

Využití syntetických i přírodních nano- a mikrotubulů ve farmacii a medicíně se pozvolna stává samostatnou a nadějnou oblastí výzkumu. Tubuly submikroskopických rozměrů se svými unikátními vlastnostmi slibují mnohonásobné využití, zejména jako nosiče v lékových transportních systémech. Některé z nich, např. proteinové nanotubuly, se mohou uplatnit jako léčiva samotná, jiné jako tubulární minerály mají použití výrazně širší, např. jako adsorbenty v ropném průmyslu, plniva do plastů, flokulující a suspendující činidla, nosiče katalyzátorů nebo jako přísady v papírenském, gumárenském, chemickém, kosmetickém, farmaceutickém a potravinářském průmyslu.

Přes popsané slibné vlastnosti nano- a mikrotubulů v řízeném, popř. cíleném transportu léčivých látek zbývá vynaložit ještě mnoho úsilí do jejich praktické aplikace. U většiny z nich je funkce nosičů léčiv ověřena pouze v podmínkách *in vitro*, otázkou zůstává jejich chování *in vivo* stejně jako toxicita řady z nich pro živý organismus. Lze však očekávat, že si najdou v terapii chorob své nezastupitelné postavení a přispějí k vyšší účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie.

LITERATURA

1. Walak S. (Boston Scientific Scimed, Inc.): USP 7168605 (B21D39/04).
2. Kohli P., Martin C. R.: Current Pharm. Biotechnol *6*, 35 (2005).
3. Price R. R., Gaber B. P., Lvov Y.: J. Microencapsulation *18*, 713 (2001).
4. Rey D. A., Batt C. A., Miller J. C.: Nanotech. Law Business *2006*, 263.
5. Heuer M., Wagner G., Doering T., Bente K., Kryukova G.: J. Crystal Growth *267*, 745 (2004).
6. Yang J., Xie Z., Ma J., Miao H., Luo J., Zhang L., An L.: J. Am. Ceram. Soc. *88*, 485 (2005).
7. Ohashi Y., Tomura S., Akaku K., Hayashi S., Walda S. I. : J. Mater. Sci. *39*, 1799 (2004).
8. Cepak V. M., Martin C. R.: Chem. Mater. *11*, 1363 (1999).
9. Mitchell D. T., Lee S. B., Trofin L., Lin N., Nevanen T. K., Söderlund H., Martin C. R.: J. Am. Chem. Soc. *124*, 11864 (2002).
10. Zhou Y.: Recent Patents on Nanotechnology *1*, 21 (2007).
11. Reches M., Gazit E.: Current Nanosci. *2*, 105 (2006).
12. Whitesides G. M., Boncheva M.: Proc. Natl. Acad. Sci. *99*, 4769 (2002).
13. Christie T., Thomson B., Brathwaite B.: N. Z. Mining *27*, 26 (2000).
14. Bianco A., Kostarelos K., Partidos C. D., Prato M.: Chem. Commun. 2005, 571.
15. Pastorin G., Wu W., Wieckowski S., Briand J. P., Kostarelos K., Prato M., Bianco A.: Chem. Commun. 2006, 1182.
16. Price R. R., Gaber B. P (The United States of America, Secretary of the Navy): USP 5651976 (A01N025/28).
17. Arida A. I., Al-Tabakha M. M.: Eur. J. Pharm. Biopharm. *66*, 48 (2007).
18. Lvov Y., Price R., Gaber B., Ichinose I.: Colloids Surf., A Physicochem. Eng. Asp.*198–200*, 375 (2002).
19. Suzuki N., Nakamura Y., Watanabe Y., Kanzaki Y.: Chem. Pharm. Bull. *49*, 644 (2001).
20. Ambrogi V., Fardella G., Grandolini G., Nocchetti M., Periolo L.: J. Pharm. Sci. *92*, 1407 (2003).
21. Ahn S. S.: USP 5538735 (A61K009/70).
22. Lacerda L., Bianco A., Prato M., Kostarelos K.: Adv. Drug Deliv. Rev. *58*, 1460 (2006).
23. Sinha N., Yeow J. T. W.: IEEE Trans. Nanobioscience *4*, 180 (2005).
24. Rouhi A. M.: Chem. Eng. News *79*, 41 (2001).
25. Hartgerink J. D., Beniash E., Stupp S. I.: J. Am. Chem. Soc. *118*, 43 (1996).
26. http://faculty.washington.edu/yagerp/tubuleproposal.html, staženo 8. 9. 2006.
27. Spector M. S., Singh A., Messersmith P. B., Schnur J. M.: Nano Lett. *1*, 375 (2001).
28. Douliez J. P., Gaillard C., Navailles L., Nallet F.: Langmuir *22*, 2942 (2006).
29. Riess J. G., Giulieri F., Krafft M. P., Zarif L. (Alliance Pharmaceutical Corp.): USP 5965258 (B32B1/00).
30. Masuda M., Shimizu T.: Langmuir *20*, 5969 (2004).
31. Joussein E., Petit S., Churchman J., Thing B., Righi D., Delvaux B.: Clay Miner. *40*, 383 (2005).
32. Wilson I. R.: Clay Miner. *39*, 1 (2004).
33. Shchukin D. G., Sukhorukov G. B., Price R. R., Lvov Y.: Small *5*, 510 (2005).
34. Levis S. R., Deasy P. B.: Int. J. Pharm. *253*, 145 (2003).
35. Tari G., Bobos I., Gomes C. S. F., Ferreira J. M. F.: J. Colloid Interface Sci. *210*, 360 (1999).
36. Kono K., Arshady R. (ed.): *Smart Nano and Microparticles.* Kentus Books, London 2006.
37. Itami K., Fujitani H.: Colloids Surf., A *265*, 55 (2005).

K. Krejčová and M. Rabišková *(Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno):* **Nano- and Microtubes for Drugs**

In the recent 30 years, numerous nano- and microscale systems have been developed in order to find efficient carrier systems for drugs, antigens and genes which would facilitate their transport into specific tissues, cell populations and intracellular compartments. Tubular structures with submicroscopic dimensions seem to be an interesting alternative to spherical particles (e.g. liposomes, nano- and microparticles) already used for the above purposes. The structures are expected to offer new possibilities for diagnostic and therapeutic applications. Thanks to their large inner space, inner and outer surfaces and open ends, they might carry drug molecules, nucleic acids or even whole antigens and thus act as nonviral vectors for gene therapy or long-circulating vaccines. The present paper brings an overview of most important tubular materials. Carbon, peptide, lipid and template-synthesized nano- and microtubes as well as naturally occurring tubular minerals, their preparation and potential biomedical and biotechnological applications are reviewed.