

НАНОРАЗМЕРНЫЙ ДРАГ-ДИЗАЙН. НАНОМИКРОНИКА

Губин Ю. И.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Качественная разработка нового лекарственного средства невозможна без применения современных методов драг-дизайна. Традиционный драг-дизайн, разработанный для индивидуальных химических веществ рассматривает подобию химических структур, лиганд-рецепторное взаимодействие и трансформации биологически-активных веществ в организме.

Следующий этап в создании лекарственных средств нового поколения предусматривает максимальную направленность действия лекарственных препаратов (ЛП), что инициировало создание большого количества таргетных ЛП. В основном, таргетные ЛП представляют собой лекарственные вещества, включенные в более сложные надмолекулярные структуры, представляющие собой транспортные системы доставки лекарственного вещества к пораженному органу или ткани. Создание таких транспортных систем стало возможным благодаря использованию принципов и методов нанотехнологий. Наночастицы могут значительно изменять профиль физиологического воздействия лекарственного препарата на организм. При создании таких ЛП, требуются уже иные методы драг-дизайна, учитывающие поведение более сложных надмолекулярных структур, зачастую наноразмеров (10÷100 нм). Если в классическом драг-дизайне исследуется два объекта (лиганд и рецептор), то в супрамолекулярном – три и более объектов.

Приблизительный алгоритм наноразмерного драг-дизайна состоит в следующем:

1. Разработка конструкции наночастиц со свойствами, необходимыми для предпочитаемой лекарственной формы.
2. Оптимизация наночастиц по периоду полувыведения.
3. Оптимизация наночастиц по концентрации в очаге поражения.
4. Создание механизма разгрузки наночастиц с высвобождением лекарственного вещества.
5. Изучение биологических свойств как отдельных компонентов супрамолекулярных наноструктур, так и их комплексов.

Нанотехнологический драг-дизайн требует новых расчетных подходов и новых синтетических материалов. Работая с наночастицами и их ансамблями мы столкнулись с необходимостью разработки новых подходов и методов исследования получаемых продуктов, методов их получения и классификации, стандартизации и контроля качества, особенно учитывая тот сравнительно новый факт, что комплексные продукты, включающие несколько нанобъектов, иногда получают микронных размеров. Таким образом, в современной науке образовался организационный пробел.

Роль организации и управление качеством в науке на примере нанотехнологий.

Нанотехнологии гораздо древнее самого слова, если днем рождения нанотехнологий считать 29 декабря 1959 г., когда профессор Калифорнийского технологического института Ричард Фейнман прочитал лекцию "Как много места там, внизу" ("There's plenty of room at the bottom"), а рождением слова «нанотехнология» 1974 год, когда Японский физик Норио Танигучи предложил термин "нанотехнологии" (процесс разделения, сборки и изменения материалов путем воздействия на них одним атомом или одной молекулой).

Это не означает, что с нанобъектами не работали ранее. Была и активно развивалась коллоидная химия, широко применялись мицеллы и липосомы, измельчались до наноразмеров твердые вещества и многое другое. Только выделение нанотехнологий в отдельную отрасль знаний позволило разрабатывать технологии, относящиеся к самым различным областям науки и сводить их воедино с целью создания нанобъектов и в итоге новых материалов. После того, как было сформулировано и определено новое научное направление – нанотехнологии, эта часть научных знаний получила бурное развитие.

Таким образом, можем наблюдать эффект быстрой трансформации от управления качеством научных исследований до управления финансированием отрасли. Так, в 2000 г. стартовала «Национальная нанотехнологическая инициатива» США. Наука всего мира многим обязана энтузиастам этой инициативы – тогдашнему президенту Клинтону и д-ру Роко (Mihail C. Roco) из Национального научного фонда США. Общемировой объем финансирования наноисследований в 2007 г. превысил 12 млрд. долл. Ожидается, что к 2016 г. мировой рынок наноматериалов и нанотехнологий превысит 1 триллион долл. Соответствующие научные программы запущены в 60 (!) странах мира.

В последние годы можно наблюдать постоянный рост интереса фармации и медицины к нанотехнологиям, что влечет за собой рост инвестиций в эту отрасль. 54% инвестиций направлены на создание систем доставки к органам-мишеням и это в подавляющем большинстве нанопродукты.

Ограничения, которые накладывают формулировки, определяющие нанопродукты:

Наночастица (англ. nanoparticle) — изолированный твёрдофазный объект, имеющий отчётливо выраженную границу с окружающей средой, размеры которого во всех трех измерениях составляют от 1 до 100 нм.

Нанотехнология — междисциплинарная область фундаментальной и прикладной науки и техники, имеющая дело с совокупностью теоретического обоснования, практических методов исследования, анализа и синтеза, а также методов производства и применения продуктов с заданной атомной структурой путём контролируемого манипулирования отдельными атомами и молекулами.

«Супрамолекулярная химия» — термин был введен в 1978 г. Жаном-Мари Леном и определен как «химия, описывающая сложные образования, которые являются результатом ассоциации двух (или более) химических частиц, связанных вместе межмолекулярными силами» и относится к наноразмерным и более мелким объектам.

Но к чему относить и как работать с продуктами, которые состоят из наночастиц, но имеют микронные размеры? Заполнить существующий пробел между нано и микро можно новой наукой – наномикроникой. Наномикронные объекты уже создаются и исследуются.

2002 год. Сиз Деккер соединил углеродную трубку с ДНК, получив единый наномеханизм. Исследователи из Нью-Йоркского университета (New York University), США создали метод прецизионного объединения микро- и наночастиц в структуры достаточно больших размеров, обладающих полезными свойствами («NanoWeek» 16 - 22 июня 2009 г, No. 72). В своих опытах авторы использовали оптический пинцет — прибор, который позволяет манипулировать микроскопическими объектами с помощью лазерного излучения. Образуется массив частиц микрометровых размеров. Создание этого объекта авторы сняли на видео. В конце сборки можно наблюдать, как размеры структуры уменьшаются, и частицы сближаются друг с другом, образуя уплотненное кольцо. Т.е. объект ведет себя не просто как сумма наночастиц, а как новый объект микронного размера.

Исследования, проведенные в НФаУ по моделированию комплексообразования углеродных нанотрубок с биологически активными молекулами и проникновением через фосфолипидную мембрану, показали возможность создания таких микронных объектов, состоящих из наночастиц (Vitaly V. Chaban, Timur I. Savchenko, Sergiy M. Kovalenko, and Oleg V. Prezhdo; Heat-Driven Release of a Drug Molecule from Carbon Nanotubes: A Molecular Dynamics Study; The Journal of the Physical Chemistry B, 2010, Vol 114, No 42).

Таким образом, предлагается создать новую междисциплинарную область фундаментальной и прикладной науки и техники, имеющую дело с совокупностью теоретического обоснования, практических методов исследования, анализа и синтеза, а также методов производства и применения продуктов путём контролируемого манипулирования отдельными наночастицами и созданием ансамблей из наночастиц микронных размеров (более 100 нм) под названием «Наномикроника». Наномикронная частица — частица микронных размеров (от 100 до 1000 нм) состоящая из двух и более наночастиц.