

НАНОЧАСТИЦЫ – НОСИТЕЛИ АКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ

Зубченко Т.М., Половко Н.П., Шпичак О.С., Торяник Э.Л.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Кафедра аптечной технологии лекарств,

кафедра клинической лабораторной диагностики

atl@nuph.edu.ua

Конец XX и начало XXI века ознаменовались проведением исследований в нанонауке, изучающей свойства частиц размером 1-100 нм. Слова нанонаука, нанотехнологии, наномедицина, нанофармакология и другие с приставкой «нано» стали употреблять специалисты разных направлений деятельности. Нанонаука сформировалась на стыке достижений физики, химии, электроники, биологии, биохимии, медицины, фармакологии, фармации. Нанонаука (nanoscience) – новая отрасль науки и производства, изучающая физические, физико-химические, биологические, фармакологические, фармацевтические, токсикологические свойства наночастиц размером до 100 нм, возможность их синтеза с помощью нанотехнологий и применения в различных отраслях народного хозяйства, медицине, сельском хозяйстве. Наноразмерами являются величины от 1 до 100 нм, от 100 до 1000 нм является микроразмерами, а более 1000 нм определяются как макроразмеры. Впервые научный подход к зарождению нанонауки начался с лекции известного американского ученого, лауреата Нобелевской премии по физике Ричарда Фейнмана, прочитанной им в декабре 1959 г. на ежегодном заседании Американского физического общества на тему: «Внизу много места: приглашение войти в новую область физики». Для внедрения результатов нанотехнологий во всех странах мира создают новые специальные лаборатории, центры, институты, комитеты и другие учреждения как государственные, так и частные, в которых исследуют различные аспекты нанонауки. В США в 2000 г. создан научный центр «Национальная нанотехнологическая инициатива», где сосредоточены основные исследования по этой науке, в России действует «Комитет по нанотехнологиям» при президенте страны. Стремительно прогрессирует нанонаука в Японии, фирмы которой развивают и совершенствуют методики в области микроскопии. Значительного развития достигли исследования по нанотехнологиям и наномедицины в странах Европейского Союза. В Российской Федерации утверждена при президенте государства программа «Стратегия развития nanoиндустрии». Главной организацией по реализации программы назначено Российский научный центр «Курчатовский институт». На развитие этих исследований выделяются значительные средства, создаются творческие коллективы.

В Украине также проводят разработки по нанонауке и нанотехнологиям. В Национальной академии наук Украины в рамках специальной программы «Наноструктурные системы, наноматериалы, нанотехнологии» продолжают исследования по физике металлов и сплавов, химии поверхности, порошковых технологий, микроэлектроники, коллоидных нанорастворов, сорбентов, лекарственных

ных средств, в основу которых положены нанотехнологии. Министерством образования и науки Украины совместно с Министерством промышленной политики утверждена научно-техническая программа «Нанозифика и нанозлектрофика». Применение наноматериалов в клинической практике изучают в Академии медицинских наук Украины, национальных и медицинских университетах Украины.

Интерес фармацевтической и медицинской промышленности к нанотехнологиям в последние годы значительно повысился, поэтому следует ожидать значительных вложений в эту область. В недалеком будущем нанотехнологии будут играть одну из ведущих ролей в качестве движущей силы инноваций в медицине. Наномедицина развивается там, где данные геномики и протеомики сочетаются с возможностями, позволяющими создать материалы с новыми свойствами на нанометрическом уровне. Выделяют 5 основных областей применения нанотехнологий в медицине: доставка активных лекарственных веществ, новые методы и средства лечения на нанометровом уровне, диагностика *in vivo*, диагностика *in vitro*, медицинские имплантаты.

Адресная доставка лекарств (англ. Drug delivery) – метод (процесс) введения фармацевтических препаратов для достижения терапевтического эффекта у людей и животных. Чтобы лекарство было эффективным, важно, чтобы его молекулы попали к нужным клеткам: антидепрессанты попали в мозг, противовоспалительные средства – в места воспалений, антираковые препараты – в опухоль и т. д. Направленный транспорт лекарств в очаг развития патологического процесса позволяет добиться повышения эффективности уже существующей лекарственной терапии. Такая адресная доставка обеспечивает более эффективное действие лекарства и сохраняет окружающие ткани. Для нее служат нанокapsулы (стелс-липосомы) или векторы для генной терапии (вирусные и невирусные). У наночастиц-лекарств несколько последовательных задач. Им надо найти в организме клетки-мишени, пройти через все барьеры, доставить к ним субстанцию для лечения или диагностики, затем проникнуть внутрь клетки и выгрузить содержимое. После выполнения своей задачи судьба наночастиц – распасться на части и покинуть организм. Для того, чтобы обеспечить выполнение всех этих этапов действий, им надо обладать некоторыми вполне определенными свойствами: иметь рецепторы для направленного движения к цели, обладать способностью проходить через клеточные мембраны, высвобождать содержимое точно в нужное время и в нужном месте, быть нетоксичными. Мишени, на которые направлены наночастицы, это, к примеру, раковые клетки, клетки, зараженные вирусом, атеросклеротические бляшки и поврежденные органы. Барьеры, которые встают на пути наночастиц, многообразны: стенки желудочно-кишечного тракта, стенки капилляров, гематоэнцефалический барьер (между кровью и клетками мозга), мембрана клетки и мембраны клеточных органелл. Выгрузка содержимого в нужном месте – очень важный этап. Если лекарство не освободится в мишени, оно не сработает. Если оно выйдет наружу по пути к цели, будет еще хуже: оно сработает не там, где надо, и в результате пострадают прочие ткани. Чтобы обеспечить правильное высвобождение субстанции, его надо контролировать, а для контроля служат либо факторы внешней среды: температура, pH,

специфические ферменты, либо время. Мировой объем продаж лекарств с модифицированной системой доставки в настоящее время составляет 20% от общего объема рынка фармпрепаратов. В России разработки систем адресной доставки ведутся по двум направлениям: пассивный направленный транспорт (облегченное преодоление естественных барьеров) и специфическая доставка («узнавание» патологической ткани), что отвечает мировому уровню развития исследований в этой области. Практические результаты уже в ближайшее время могут быть достигнуты в области использования фосфолипидных частиц, липосом и фуллеренов в качестве контейнеров для доставки препаратов (в том числе и вакцин). В долгосрочной перспективе существующий в России научный задел позволяет довести до коммерческих прототипов специфические системы доставки на основе антител или аптамеров, способных избирательно связываться с патологически измененными клетками.

Для доставки лекарственного вещества в патологический очаг используются различные носители.

Липосомы (лат. *liposoma* – липидные тело) – это искусственные сферические частицы наноразмеров, состоящих из бислоев фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламин), окружающих центральную водную полость и самоорганизующиеся при фазовом переходе благодаря амфифильной структуре липидов (Григорьева Г.С., 2008). Способность образовывать при определенных условиях замкнутые сферические бислои, кроме фосфолипидов, имеют дифильные природные и синтетические соединения – церамиды, жирные кислоты, лизолипиды т.п. Количество мембранных слоев может быть различным, что влияет на размеры и строение липосом. Липосомы бывают однослойные, размером 25-50 нм (МОВ – малые однослойные везикулы / SUV – small unilamellar vesicles) и > 50 нм (БОВ – большие однослойные везикулы / LUV – large unilamellar vesicles) многослойные (МСВ – многослойные везикулы / MLV – multilamellar vesicles), размером 100 нм.

В косметической промышленности впервые липосомальные препараты применены в 1987-1988 гг. Сейчас средства на основе фосфолипидных везикул используются в составе косметических рецептур питательной, регенерирующей, увлажняющего действия и т.д. В составе питательных и регенерирующих косметических кремов липосомы эффективны как системы доставки биологически активных веществ (БАВ) – витаминов, микроэлементов, гормонов, растительных компонентов и т.д. Проникая в кожу, везикулы переносят и повышают концентрацию активного ингредиента в межклеточном пространстве и непосредственно в клетках. Липосомы повышают растворимость и доставку малорастворимых в водных и жировых системах веществ, уменьшают раздражающее действие многих ингредиентов препарата. Кроме того, основные составляющие липосом (фосфолипиды, холестерин, церамиды) сами являются важными питательными и восстанавливающими компонентами косметических средств, поскольку участвуют в построении клеточной мембраны, окислительно-восстановительных процессах в коже (Рашке Т., 2003). Наиболее распространенный фосфолипид в косметических липосомах – лецитин (фосфатидилхолин). По сравнению с

другими липидами лецитин имеет высокий уровень стабильности и легко образует устойчивые везикулы, является природным антиоксидантом, повышает пластичность мембранных клеток. Недостаточность фосфолипида вызывает вялость и истощение кожи, нарушение ее функций. Использование лецитина в форме липосом обеспечивает его высочайшую биодоступность. Липосомы способны сочетаться с кератином, создавая на поверхности кожи защитный слой, который предотвращает потерю воды; направлено доставляют увлажняющие вещества (многоатомные спирты, протеины и т.д.) в соответствующие участки кожи, поэтому они есть эффективными ингредиентами увлажняющих косметических средств.

Липосомы вводят в состав эмульсионных и гидрофильных косметических кремов. Предпочтение отдается гидрофильной (гелевой) основе препарата, поскольку структура липосом неустойчива и способна разрушаться под воздействием поверхностно-активных веществ (ПАВ) и липидов эмульсионных систем. Как полимерные структуры-матрицы используют стандартизированные гелеобразователи: поливиниловые спирты, производные целлюлозы, карбомер, природные полимеры хитозана, коллагена, крахмала и т.д.

В зависимости от концентрации и вида высокомолекулярных соединений получают жидкие, полужидкие, густые кремообразные массы.

Гелевая основа не препятствует газообмену кожи, быстро впитывается, полностью биоразлагается, легко смешивается с водой, сохраняя при этом физико-химические и физиологические свойства действующих ингредиентов. Активные липосомальные микрочастицы распределяются в структуре геля равномерно и изолированно друг от друга, легко фиксируются и распределяются на поверхности кожи или слизистой оболочки, быстро проникают в глубокие слои. Комбинация фосфолипидных везикул и гелевой основы является оптимальной формой сочетания гидрофильных и жирорастворимых компонентов без использования синтетических ПАВ. Такие липосомальные кремы являются наиболее эффективными средствами для жирной кожи, чувствительной к воздействию липидов. Одной из основных проблем, связанных с липосомальными препаратами, является их стабильность в процессе длительного хранения. Липосомы в водной среде при хранении подвергаются гидролизу, агрегации, возможно перекисное окисление фосфолипидов, высвобождение лекарственной субстанции во внешнюю среду и т.д. Вместе с липосомальными суспензиями или эмульсиями, которые вводятся в инертную основу носителя, разработаны методы получения сухих порошкообразных препаратов на основе так называемой пролипосомальной технологии.

Наноалмазы. Ученые из Северо-западного университета показали, что полученные ими наноалмазы можно использовать для доставки лекарственных препаратов при химиотерапии клеток, пишет Physorg. Результаты исследования изложены в журнале Nano Letters. Впервые показано, что новый класс наноматериалов – наноалмазы – можно использовать в биомедицине для проведения эффективной химиотерапии при раковых заболеваниях, лечения туберкулеза и вирусных инфекций. Группа исследователей под руководством доктора Дина Хо

(Dean Ho) установила, что наноалмазы хорошо связывают различные лекарственные препараты, целенаправленно достигают клеток-мишеней организма, не повреждая их, и передают лекарственный препарат нужным клеткам. Другое преимущество нового материала, подтвержденное рядом генетических исследований, состоит в том, что наноалмазы не вызывают воспаления клеток. Когда наноалмаз соприкасается с клеткой-мишенью, он передает ей препарат, сам полностью освобождаясь от него и не проникая в клетку. Таким образом, он не вызывает иммунной реакции. Доктор Хо считает это очень важным дополнением, поскольку при транспортировке лекарственных препаратов при помощи биологических материалов, например, бактерий, иммунная реакция клетки неизбежна. При создании наноалмазов доктор Хо и его коллеги использовали наночастицы диаметром 2 нм, из которых компоновали более крупные блоки диаметром от 50 до 100 нм. Препарат, помещенный на поверхность отдельных наночастиц размером 2 нм, не эффективен. Он становится активен в том случае, когда его помещают на группу наночастиц размером 50-100 нм. Из-за большой поверхности блока из наноалмазов, количество препарата почти в пять раз больше того, которое способны нести отдельные частицы наноалмаза. Еще одним достоинством метода является то, что наноалмазы растворимы в воде: это решает проблему их вывода из организма после проведения терапевтической операции. Для изучения терапевтического действия наноалмазов доктор Хо использовал живые крысиные клетки макрофагов, человеческие клетки коло ректальной карциномы и гидрхлорид доксорубина – препарат, широко используемый при химиотерапии. Препарат успешно адсорбировали на группах наноалмазов, а затем он был эффективно транспортирован к клеткам карциномы. Достигнув цели, группы наноалмазов распались на отдельные единицы и доставляли препарат точно по назначению. Изучая экспрессию трех генов, связанных с воспалительным процессом, и один ген, отвечающий за апоптоз, исследователи не выявили никакой токсичности, воспаления и смерти клетки. Таким образом, было продемонстрировано, что наноалмазы не оказывают на клетки вредного побочного действия. Наноалмазы, как и многие другие наноматериалы, привлекают особый интерес ученых-исследователей XXI века. Крохотные кристаллы алмаза размером от 2 до 10 нм получают обычно методом взрыва из смеси гексогена и тринитротолуола, после чего проводят очистку в кислотных средах для удаления не алмазных форм углерода с поверхности кристаллитов. Однако наноалмаз, помимо свойств обычного алмаза, обладает новыми неоченимыми качествами, что делает его уникальным материалом. За счет своих нанометровых размеров, кристаллиты наноалмазов имеют колоссальную удельную площадь поверхности (отношение числа атомов на поверхности вещества к числу атомов в его объеме). Поверхность кристаллов всегда дефектна за счет методики производства и очистки, ее структура отлична от алмазной, а поверхностные атомы углерода имеют некомпенсированные связи, что приводит к сверхвысокой поверхностной активности наноалмазов. Именно благодаря этому свойству наноалмазы обладают уникальной сорбционной способностью, и могут с успехом быть использованы не только в технике и производстве, но и как эффективное средство для борьбы с раковыми

клетками! Ученые Northwestern University экспериментально исследовали влияние нанодиазмов на живые клетки и показали, что нанодиазмы действительно могут служить поставщиками лекарственных препаратов к здоровым клеткам, или же ядовитых веществ к клеткам раковых опухолей. При этом не наблюдается негативных последствий для здоровых клеток организма, как это происходит при использовании современных способов доставки. Материалы, в настоящее время используемые для доставки препаратов, могут вызывать воспаление, которое может блокировать деятельность противораковых лекарств и даже ускорить рост опухоли, чего не происходит при выпуске препарата кристаллитами нанодиаза. Руководитель исследований Дэн Хо и его коллеги соединили отдельные кристаллиты нанодиаза, каждый диаметром в 2 нм, в агрегаты размерами от 50 до 100 нм, с целью повысить эффективность материала. Кластер, при достижении своей цели, разваливается на отдельные частицы и медленно выпускает препарат, адсорбированный на поверхности нанодиазов. В отличие от современных средств доставки (липосомы и полимеросомы – полые сферические полимерные образования, заполненные активным препаратом), кластеры нанодиазов не убивают здоровые клетки, имеют размер приблизительно в 100 раз меньше, но при этом могут нести на своей поверхности в несколько раз больше лекарственного препарата. Нанодиазмы могут свободно циркулировать по телу и легче проникают через мембраны клеток внутрь. К особым преимуществам использования нанодиазов в медицине относят также их чрезвычайную стабильность, их растворимость в воде, но, разумеется, основным приоритетом их использования перед другими носителями является их безопасность для организма.

Системы доставки имеют большое значение для ЛС на основе протеинов, действие которых зачастую снижается из-за ограниченного времени нахождения в крови, химической лабильности и способности провоцировать иммунную реакцию. С помощью систем доставки ученые пытаются улучшить аппликационные свойства протеиновых препаратов. Благодаря присоединению к протеину полимерной цепочки удастся не только увеличить период их полураспада в крови, но и повысить их эффективность.

Сегодня известны два бестселлера среди нанофармацевтических препаратов – полимер-протеиновый конъюгат Пегасис (Pegasys – пэги-лированный альфа2а-интерферон) для лечения гепатита С и Нейласта (Neulasta – пегилированный hG-CSF) для терапии нейтропении (табл. 1).

Таблица 1

Наномедицинские препараты, внедренные в клиническую практику

Система доставки	Лекарственный препарат, производитель	Область применения(выборочно)
Полимер-протеиновые конъюгаты	Пегасис (Pegasis®), Рош	гепатит С
	Нейласта (Neulasta®), Amgen	нейтропения
	Peg-Intron, Schering-Plough	гепатит С
Липосомы	Цэликс (Caelyx®), Schering-Plough	онкология
Активные нанокристаллы	Rapamune®, Wyeth-Ayerst Lab.	иммуносупрессия (трансплантология)

Таким образом, сегодня закладывается фундамент применения нанотехнологий практически во всех областях медицины. При этом в системах доставки и в диагностике *in vivo* в настоящее время преимущественно используются наночастицы как носители активных лекарственных или контрастных веществ в пораженные органы и ткани-мишени.

В разработках новых активных веществ и способов лечения, во-первых, используется фармацевтический потенциал определенных молекулярных наносистем (дендримеры, фуллерены), во-вторых, могут использоваться наночастицы в комбинации с термическим или механическим действием магнитных полей, лазерного излучения, ультразвука и пр. Быстрыми темпами развивается нанотехнологическая диагностика *in-vitro*: здесь используется широкий арсенал возможностей нанотехнологий – от наночастиц с маркерами до биочипов. В области разработки биоматериалов внимание исследователей приковано опять-таки к наночастицам, в т. ч. нанокристаллам, которые должны поднять на новый уровень современную имплантологию, ортопедию, стоматологию.

Список литературы

1. Маланчук, В. О. Наномедицина та нанотехнології. Застосування наноматеріалів у стоматології, хірургічній стоматології, черепно-щелепно-лицевій, пластичній хірургії та дентальній імплантації / В. О. Маланчук, І. С. Чекман, А. В. Рибачук А. В. // Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця. 2010. – Т.1. – С. 169–179.
2. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме. В кн.: И.К. Походня, В.З. Туркевич, В.М. Ажажа (ред.). // Актуальные проблемы современного материаловедения. Т. 1. 2008. – Академ периодика, Киев, С. 227–247.
3. Москаленко, В. Ф. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В. Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман та ін. // Вісн. Нац. мед.ун-ту ім. О.О. Богомольця, 2009. Т. 2. – С. 17–31.
4. Патон, Б. Нанонаука і нанотехнології: технічний, медичний та соціальний аспекти / Б. Патон, В. Ф. Москаленко, І. С. Чекман, Б. О. Мовчан // Вісн. НАН України. – 2010. – Т. 6. – С. 18–26.
5. Трефилов, В. И. Фуллерены – основа материалов будущего / В. И. Трефилов, Д. В. Щур, Б. П. Тарасов и др. // АДЕФ-Украина, Киев, 2001. – 148 с.
6. Фейнман, Р. Ф. Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики / Р. Ф. Фейнман // Рос. хим. журн, 2002. – Т. 46(5). – С. 4–9.
7. Чекман, І. С. Нанонаука: перспективи наукових досліджень / І. С. Чекман // Наука та інновації, 5(3). – С. 89–93.
8. Чекман, І. С., Наноматеріали і наночастинки: класифікація /І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, О. Ю. Озейчук // Наук. вісн. нац. мед.ун-ту ім. О.О. Богомольця. – Т. 2. – С. 188–201.
9. Чекман, І. С., Горчакова Н.О., Секрет А.А. (2009б) Вуглецеві нанотрубки: історія відкриття, властивості, застосування. Фармакологія та лікарська токсикологія, 3(10): 10–14.
10. Чекман І.С., Діденко О. Загородний М.І. (2009в) Фуллерени: фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Вісн. фармакології та фармації, 5: 2–6.

11. Чекман І.С., Сердюк А.М, Кундієв та ін. (2009г) Нанотоксикологія: напрямки досліджень (огляд). Довкілля та здоров'я, 48(1): 3–7.
12. Bahrani-Mougeot F.K., Paster B.J., Coleman S. et al. (2007) Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. *J. Clin. Microbiol.*, 45(5): 1588–1593.
13. Baltimore R.S. (2003) The difficulty of diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Pediatrics*, 112(6 Pt 1): 1420–1421.
14. Clark L.C., Dalkin B., Krongrad A. et al. (1998) Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br. J. Urol.*, 81(5): 730–734.
15. de Leiris J. (2003) Biochemistry of free radicals. *Heart Metab.*, 19: 40–44.
16. Díaz C., Cortizo M.C., Schilardi P.L. et al. (2007) Influence of the nano-micro structure of the surface on bacterial adhesion. *Mater. Res.*, 10(1): 11–14.
17. Hartmann M., Guttman J., Müller B. et al. (1999) Reduction of the bacterial load by the silver-coated endotracheal tube (SCET) a laboratory investigation. *Technol. Health Care*, 7(5): 359–370.
18. Klein J. (2007) Probing the interactions of proteins and nanoparticles. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 104(7): 2029–2030.
19. Koerner R.J. (1997) Contribution of endotracheal tubes to the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *J. Hosp. Infect.*, 35(2): 83–89.
20. Kollef M.H., Afessa A., Anzueto A. et al.; NASCENT Investigation Group (2008) Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA*, 300(7): 805–813.
21. Lichter J.A., Thompson M.T., Delgadillo M. et al. (2008) Substrata mechanical stiffness can regulate adhesion of viable bacteria. *Biomacromolecules*, 9(6): 1571–1578.
22. Liu H., Webster T.J. (2006) Nanomedicine for implants: a review of studies and necessary experimental tools. *Biomaterials* 28(2): 354–369.
23. Machado M.C., Cheng D., Tarquinio K.M., Webster T.J. (2010) Nanotechnology: pediatric application. *Pediatr. Res.*, 67(5): 500–504.
24. Maureen R.G., Vallyathan V. (2006) Nanoparticles: health effects – pros and cons. *Environ. Health Perspect.* 114(12): 1818–1825.
25. Moghimi S.M., Hunter A.C., Murray J.C. (2005) Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 19: 311–330.
26. Roe D., Karandikar B., Bonn-Savage N. et al. (2008) Antimicrobial surface fictionalization of plastic catheters by silver nanoparticles. *J. Antimicrob. Chemother.*, 61(4): 869–876.
27. Sultani-Vigeron S., Dugas V., Rouillat M.H. et al. (2005) Immobilisation of oligopeptidic probes for microarray implementation characterisation by FTIR, atomic force microscopy and 2D fluorescence. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 822.