

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАЦИИ

Тихонов А.И., Коваль В.Н.¹, Тихонова С.А.², Шпичак О.С., Гайдукова Е.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

¹*Винницкий Национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Винница, Украина*

²*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Крымский федеральный университет
имени В.И. Вернадского»,*

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, АР Крым
cosmetology@niph.edu.ua*

Наука вступила в нанотехнологии с 70-х годов прошлого века. И хотя нанотехнологии сейчас находятся в начальной стадии развития, поскольку основные открытия, предсказываемые в этой области, пока не сделаны. Тем не менее, проводимые исследования уже дают практические результаты. По оценкам Foresight Nanotech Institute, различные нанотехнологии способны наиболее существенно повлиять на такие отрасли, как:

- химическая промышленность и производство самых разнообразных материалов (катализаторов, материалов для мембран и фильтров, лакокрасочных покрытий, абразивов, смазочных и строительных материалов);
- медицина и фармакология (лекарства и средства их адресной доставки внутри организма, диагностика, протезирование);
- автомобилестроение (конструкционные материалы, лакокрасочные покрытия, датчики, дисплеи, катализаторы, фильтры, аккумуляторы и др., компоненты автомобиля – всего порядка нанотехнологических приложений);
- аэрокосмическая и оборонная промышленность (конструкционные материалы, лакокрасочные покрытия, топлива, электронные и электромеханические системы, системы вооружения, средства разведки, «умная» униформа, средства жизнеобеспечения);
- информационная технология и телекоммуникации (фотолитография, электроника и оптоэлектроника, квантовые вычисления, беспроводные технологии, оптический перенос);
- энергетика (топливные элементы, солнечные батареи, аккумуляторы, источники света, высокоэкономичные приборы и устройства).

Но, следует отметить, что одной из главных задач, которые человечество решает на протяжении почти всей своей истории, – улучшение качества жизни. Решающая роль здесь принадлежит медицине и фармации.

Поэтому, стратегической задачей современной фармакологии и фармации является интеграция знаний и лучших достижений в области нанотехнологий с целью поиска, анализа, разработки перспективных молекул для лечения наследственных, мультифакториальных и инфекционных заболеваний человека с учетом эпидемиологических данных о них, а также для разработки новых форм доставки молекул к месту их действия в организме человека [3].

На сегодняшний день многие производители лекарственных препаратов столкнулись с проблемой – создание новых химических субстанций, т. к. это является очень трудоемким и длительным процессом. Всем известны данные о количестве лекарственных препаратов, находящихся на мировом фармрынке – около 400 тыс., а вот количество субстанций на несколько порядков меньше. Поэтому большинство промышленно-научных интересов развиваются в двух направлениях:

1. Создание новых химических субстанций.

2. Создание препаратов, обладающих новыми свойствами на основе давно и хорошо известных лекарственных веществ:

2.1. разработка систем доставки биологически активных веществ;

2.2. получение лекарственных веществ в наноразмерах.

Рассмотрим более подробно второе направление.

2.1. Разработка систем доставки биологически активных веществ.

Наносистемы или наночастицы, используемые для доставки терапевтических молекул – представляют собой один из видов терапевтических систем. С их помощью удастся реализовать целенаправленный транспорт лекарственных веществ в орган-мишень или ткань-мишень. На рисунке 1 приведены наноструктуры, используемые как системы доставки лекарственных веществ.

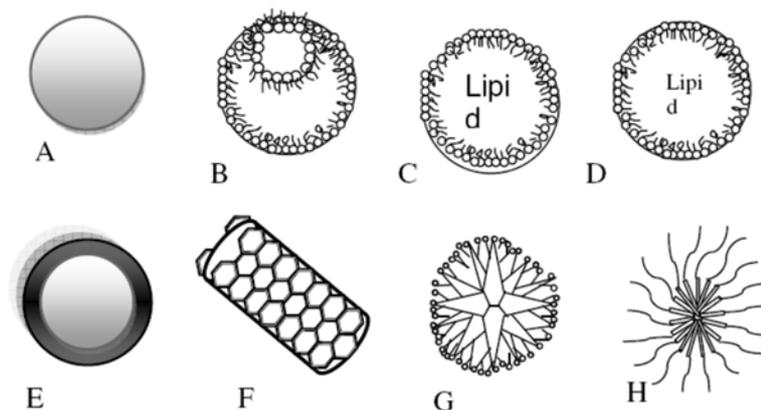


Рис. 1. Наноструктуры, используемые, как системы доставки лекарств.

A. Полимерные наночастицы.

B. Липосомы.

C. Твердые липидные наночастицы.

D. Наноэмульсии.

E. Нанокapsулы.

F. Углеродные наноматериалы (нанотрубки).

G. Дендримеры.

H. Полимерные мицеллы.

Наносистемы могут быть двух видов:

— наночастицы, представляющие монолитные, обычно сферические образования, содержащие лекарственное вещество по всей массе наночастицы или только на ее поверхности. Выделение лекарственного вещества из наночастицы происходит постепенно с контролируемой скоростью. К наночастицам относятся также нанокристаллы, состоящие только из лекарственного вещества, повергнутого

измельчению до соответствующих размеров, что позволяет им растворяться со скоростью, превышающей скорость растворения частиц более крупных размеров;

—нанокапсулы представляют собой полые сферические контейнеры (с толщиной стенки 10-30 нм), содержащие жидкую среду, в которой растворено лекарственное вещество. Высвобождение лекарства из nanoкапсулы происходит за счет диффузии лекарственного вещества через стенку или разрыва капсулы. Скорость высвобождения регулируется дизайном nanoкапсулы и способом их получения [1].

Нанокристаллы по сравнению с другими наносистемами имеют следующие преимущества:

- высокая (~100 %) степень содержания лекарственного вещества;
- простая и предсказуемая подача лекарственного вещества (скорость высвобождения растворимого лекарственного вещества зависит от скорости растворения нанокристаллов);
- распределение лекарственного вещества в организме происходит как обычно;
- простой и эффективный способ производства [3].

В отличие от макрокапсул (например, желатиновых) и микрокапсул (размером 500-10 мкм) наноносители предназначены не столько для перорального введения, сколько для инъекционного введения как внутривенного (транспорт к органам-мишеням либо длительная циркуляция в кровяном русле), так и внутримышечно (депо лекарственных веществ или постепенное поступление наноносителей либо выделяемых ими лекарственных веществ в кровоток). Например, подкожное введение инсулина в виде nanoкапсул или наночастиц приводит к длительному гипогликемическому эффекту, который наблюдается в течении суток. Также используется пероральное, ингаляционное и интраокулярное введение наноносителей. Возможна также интра- и трансдермальная подача лекарственных веществ с помощью наноносителей. Широко применяются наноносители в косметике.

Известно, что традиционные лекарственные формы, применяемые в офтальмологии (глазные капли, глазные мази) «грешат» быстрым исчезновением из глазного яблока. В результате имеет место низкая биодоступность (1-3 %). Это приводит к необходимости частого применения лекарств, что мало способствует повышению эффективности. Использование технологии контролируемого высвобождения лекарственных веществ в новых лекарственных формах, подающих лекарственное вещество на глазное яблоко с заданной скоростью, позволяет увеличить биодоступность, уменьшить частоту введения препаратов (например, глазные полимерные биодеструктирующие пленки и глазные терапевтические системы типа «Окусерт»).

Среди глазных лекарственных веществ, используемых в наноносителях, наиболее распространены пилокарпин, бетаметазон, производные кортизона и бетаксалол. Для офтальмологических целей могут применяться не только наноносители, но и микрочастицы и микрокапсулы размером до 30 мкм из сшитого желатина, производных целлюлозы, декстрана и т.д., а также липидные микросферы [1, 2, 3].

Необходимо отметить, что системы доставки активных веществ сегодня связаны с рисками, то есть побочными эффектами. Большинство наносистем доставки лекарств содержат значительное количество структурообразователя, который далеко не всегда характеризуется фармакологической индифферентностью и хорошей биосовместимостью. До сих пор не решены проблемы безопасности, связанные с наличием таких вспомогательных веществ, как полимеры, которые, как известно, захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы, или поверхностно-активные вещества, способные негативно влиять на биологические мембраны. В результате из-за сложности и длительности процессов метаболизма наносистемы накапливаются в органах — печени и селезенке; в местах введения образуются капсулы и гранулемы; под влиянием наносистем может происходить гемолиз клеток, нежелательное структурирование окружающей среды. Поэтому наиболее безопасны фосфолипидные частицы, липосомы и наносомы, поскольку фосфолипиды не только биосовместимы, но и необходимы для нормального функционирования клеток организма [3, 5, 9]. Очевидно, поэтому именно эти средства доставки лекарств получили сегодня не только научное, но и практическое значение.

Поэтому, многие фармацевтические компании, которые занимаются разработкой нанолечеств связали свои дальнейшие разработки в этом направлении только с биологически расщепляемым наносистемой. В таблице 1 приведен обзор препаратов на основе нанотехнологий, которые уже выпускаются фармацевтической промышленностью.

Таблица 1

**Обзор препаратов на основе нанотехнологий,
выпускаемых промышленностью**

(Источник: Tropical Journal of Pharmaceutical Research, June 2009; 8 (3): 275-287)

Тип наноструктур	Название препарата	Действующее вещество	Компания-производитель
1	2	3	4
Полимерные наночастицы	Pegasys	Pegylated interferon alfa-2a	Nektar Therapeutics, CA, USA
	PEG-INTRON	Peginterferon alfa-2b	Nektar therapeutics, CA, USA
	Adagen	Adenosine deaminase	Enzon Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, NJ, USA
	Onscaspar	L-asparaginase	Enzon Pharmaceuticals Inc., NJ, USA
	Copaxone	Glatiramer Acetate	TevaPharmaceuticals, Tikva, Isreal
	Macugen	Pegaptanib Sodium	Nektar Therapeutics, San Carlos, CA, USA; OSI Pharmaceuticals, Melville, NY, USA
	Neulasta	Pegfilgrastim	Nektar Therapeutics, CA, USA; Amgen Inc, Thousand Oaks, CA, USA
	Somavert	Pegvisomant	Nektar therapeutics, CA, USA
1	2	3	4
Липосомы	Abelcet	Amphotericin B	Enzon Pharmaceuticals Inc.,

			Bridgewater, NJ, USA
	Depocyt	Cytarabine	Enzon Pharmaceuticals Inc., NJ, USA
	AmBisome	Amphotericin B	Gilead Sciences Inc., Foster City, CA, USA
	Daunoxome	Daunorubicin	Gilead Sciences Inc., CA, USA
Липосомы	Myocet	Doxorubicin	Zeneus/Cephalon, Inc., Frazer, PA, USA
	Epaxal	Inactivated Hepatitis A virus	Berna Biotech, Bern, Switzerland
	Inflexal V	Inactivated influenza surface antigen	Berna Biotech, Bern, Switzerland
	DepoDur	Morphine	EKR Therapeutics, Bedminster, NJ, USA
	Visudyne	Verteporfin	QLT Inc., Vancouver, British Columbia, Canada; Novartis, Basel, Switzerland
	Doxil	Doxorubicin	Ortho Biotech, Bridgewater, NJ, USA
	Caelyx	Doxorubicin	Schering-Plough, Kenilworth, NJ, USA
	Estrasorb	Estradiol	Novavax, Rockville, MD, USA
	Survanta	Beractant (bovine lung homogenate)	Abbott Laboratories, IL, USA
	Alveofact	Bovactant(bovine lung lavage)	Boehringer Ingelheim GmbH, Ingelheim, Germany
	Curosurf	Poractant alfa (porcine lung homogenate)	Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italy
Полимерные мицеллы	Genexol-PM	Paclitaxel	Samyang Pharmaceutical, Daejeon City, Korea
Protein (albumin) nanoparticles	Abraxane	Paclitaxel	Abraxis BioScience, Los Angeles, CA, USA; Astra Zeneca, London, UK
Lipid colloidal dispersion	Amphotec	Amphotericin B	InterMune, Brisbane, CA, USA

Однако, около 90 % выпускаемых лекарственных препаратов представляют собой кристаллические вещества, большинство которых плохо растворяются в воде и других растворителях. Следствием плохой растворимости лекарств являются их малая биоактивность и степень усвоения (всасывания) организмом, что существенно снижает их терапевтическое действие.

Радикальным решением проблемы является измельчение лекарственных веществ до наноразмеров и приготовление таких лекарств в виде наносuspензий и наноэмульсий [4].

2.2. Получение лекарственных веществ в наноразмерах.

При измельчении относительно грубых частиц лекарственного вещества до микрометрового размера (со средним диаметром в диапазоне приблизительно 2-5 мкм) приводит к увеличению поверхностной площади в 10 раз. А при уменьшении

размера частицы лекарственного вещества до 500 нм площадь увеличивается в 100 раз, что приводит к увеличению растворимости.

Дисперсность является важнейшей характеристикой лекарственных наносuspензий, особенно в случае их применения для внутривенной инъекции: с уменьшением размеров частиц не только увеличивается эффективность их усвоения организмом, но также снижается опасность возникновения тромбов в результате закупорки частицами кровеносных сосудов. Однако при этом следует заметить, что утверждения типа «чем меньше частицы лекарства, тем лучше продукт» в общем случае являются неправомерными. Существует ряд специфических требований, предъявляемых к свойствам лекарственных наносuspензий, размеры частиц которых должны быть специально подобраны с учетом достигаемой терапевтической цели. Так, в случае, когда требуется очень быстрое всасывание, предпочтительным является размер около 100-200 нм. Если желательно более длительное растворение, средний диаметр частиц должен лежать в более высокой нанометровой области, например, 800-1000 нм.

Наносuspензии, наноэмульсии и наноаэрозоли представляют собой нанодисперсные системы, различающиеся агрегатным состоянием образующих их дисперсных фаз и дисперсионных сред.

Механическое измельчение больших частиц лекарственного вещества до наноразмеров проводят с помощью размалывания (шаровые мельницы струйные мельницы) и гомогенизации (гомогенизаторы высокого давления) («Top Down Technologies») [4, 7, 8, 9].

Недостатки технологии:

- Длительность процесса.
- Необходимость использования интенсивной энергии.
- Необходимость введения примесей.
- Затруднения с контролем размера частиц.
- Электростатические эффекты и др.

«Top Down Technologies» включает следующие методы:

- 1.1. Размалывание (Nanocrystals);
- 1.2. Гомогенизация под высоким давлением в водной среде (Dissocubes);
- 1.3. Гомогенизация под высоким давлением в неводной среде (Nanopure);
- 1.4. Осаждение (Precipitation);
- 1.5. Комбинация осаждения и гомогенизации под высоким давлением (Nanoededege);
- 1.6. Эмульсификация (Emulsification);
- 1.7. Другие.

В таблице 2 приведен обзор некоторых методов получения препаратов, которые используются в «Top Down Technologies».

Таблица 2

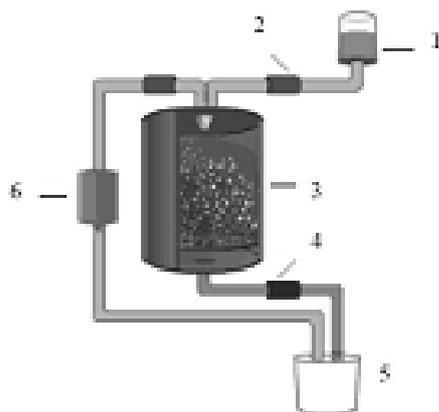
Обзор методов получения препаратов с помощью «Top Down Technologies»

(Источник: *International Journal of Nanomedicine* 2008;3(3) 295–309)

Технология	Преимущества	Недостатки	Лекарственные средства
1	2	3	4
Размалывание	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Возможность получения очень разведенных также как чрезвычайно сконцентрированных наносуспензий с содержанием ЛВ от 1 мг/мл до на 400 мг/мл. ✓ Наноразмерные частицы распределены в конечном продукте. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Процесс является очень трудоемким по времени. ✓ Некоторые фракции частиц находятся в микрометровом диапазоне. ✓ Нелегко увеличивать размер измельчения и вес. 	Rapamune Emend Tricor Megace ES Triglide
Осаждение	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Простота процесса. ✓ Дешевое оборудование. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Лекарственное средство должно растворяться хотя бы в одном растворителе. ✓ Необходимость использования растворителя. ✓ Рост кристаллов лекарственного средства должен быть лимитирован введением вспомогательного вещества. 	Карбамазепин Циклоспорин Griseofulvin Ретиноева кислота
Гомогенизация	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Возможность использования для большинства препаратов. ✓ Возможность получения очень разведенных так же как чрезвычайно сконцентрированных наносуспензий. ✓ Простое оборудование. ✓ Возможность производства в асептических условиях. ✓ Низкий риск загрязнения конечного продукта. ✓ Высокая степень гомогенизации. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Необходимость предварительной микронизации ЛВ. ✓ Металлические стенки гомогенизатора могут быть источником дополнительных ионов. 	Альбендазол Амфотерицин В Aphidicolin Atovaquone Azithromycin Budesonide Bupravaquone Clofazamine Fenofibrate Глюкокортикоидные пр-ты Ибупрофен Itraconazole Mitotane Nifedipine Omeprazole Paclitaxel Spironolactone

1	2	3	4
Эмульсия / Микроэмульсия	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Высокая степень солюбилизации лекарственного средства. ✓ Длительный срок годности. ✓ Простота приготовления. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Использование растворителей. Использование большого количества поверхностно-активных веществ и стабилизаторов. 	Breviscapine Griseofulvin Ибупрофен Mitotane
Размалывание в жидкой среде	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Возможность получения больших количеств препарата. Высокая гибкость в обработке. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Длительность процесса размалывания от нескольких часов до нескольких дней. ✓ Продолжительное размалывание может вызвать формирование аморфного порошка, который является агрегационно неустойчивым. 	Cilostazol Danazol Напроксен
Размалывание в твердой среде	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Легкость процесса. ✓ Не нужен органический растворитель. ✓ Короткое время размола. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Полученная масса неоднородна 	Clarithromycin Glibenclamide Glisentide Griseofulvin Индометацин Напроксен Nifedipine Фенитоин

Одной из наиболее перспективных технологий получения лекарственных наносуспензий является технология сверхкритических жидкостей. На рис. 2 показана установка для получения наночастиц по технологии суперкритических жидкостей.



- 1 – лекарственный раствор,
2 – помпа,
3 – кристаллизационная камера,
4 – регулятор давления,
5 – сверхкритический жидкий CO_2 ,
6 – CO_2

Рис. 2. Установка для получения наночастиц по технологии сверхкритических жидкостей

Жидкий диоксид углерода подается под давлением с определенной скоростью в кристаллизационную камеру при постоянной температуре. Раствор лекарственных веществ перемешивается и диспергируется вместе с диоксидом углерода. Образовавшиеся в результате кристаллизации раствора наночастицы осаждаются в сосуде [5].

Для получения лекарственных наносuspензий также перспективно использовать технологии, основанные на ультразвуковом диспергировании кристаллических микроразмерных частиц до наноразмерных. Ультразвуковое диспергирование частиц происходит по двум основным механизмам: в результате кавитационного разрушения – под действием ударных микроволн и микропотоков, возникающих при захлопывании кавитационных пузырьков, и в результате гидроабразивного разрушения – при соударениях частиц, движимых микропотоками и акустическими течениями [8].

Наноэмульсии могут быть получены двумя различными путями:

- конденсационным – формированием капелек требуемого размера из центров каплеобразования;
- диспергационным – дроблением сравнительно крупных капелек до наноразмерных [6].

Среди конденсационных методов, позволяющих получать наноэмульсии с размерами капелек менее 1 мкм, наиболее эффективен метод конденсации из паров, когда пар одной жидкости (дисперсная фаза) инжектируется в объем другой жидкости (дисперсионная среда). Особенно перспективным является вариант этого метода, основанный на использовании наноаэрозолей. При этом в пересыщенный пар вводят наночастицы размерами около 10 нм, которые играют роль центров каплеобразования. В результате образуется нанодисперсный туман, при пропускании которого через дисперсионную среду получают наноэмульсию.

Среди диспергационных методов заслуживает внимания электрический метод диспергирования, в котором капли жидкости дробятся до размеров 1 мкм и менее в электрическом поле высокого напряжения [3, 6].

Липидные наноэмульсии представляют собой разновидность жировых эмульсий для подачи лекарственных веществ.

Применение липидных наноэмульсий позволяет:

- пролонгировать действие лекарственного вещества;
- увеличить эффективность лекарственного вещества;
- снизить побочные эффекты;
- уменьшить реакции в месте введения (боль, воспаление);
- применять небольшие дозы и внутривенное введение;
- перевести в раствор нерастворимые липофильные лекарственные вещества.

Липидные наноэмульсии используют для нитроглицерина, таксола, диазепама, амфотерицина В и других лекарственных веществ [1].

Таким образом, применение нанотехнологий в практической фармации позволит не только создавать новые высокоэффективные препараты, а и усовершенствовать уже давно применяемые в медицине лекарственные средства. На ближайшее десятилетия прогнозы развития фармацевтической нанотехнологии очень оптимистичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев А.Е. Наноносители лекарственных веществ / Новая аптека. – 2009. – С. 2-6.
2. Миргазизов М.З., Колобов Ю.Р., Миргазизов Р.М., Иванов М.Б., Голосов Е.В., Хафизов Р.Г., Миргазизов А.М. Перспективы создания новых имплантационных материалов и дентальных имплантатов на основе нанотехнологий // Российский вестник дентальной имплантологии. - 2010. - Т. 1.- №21. - С. 96-100.
3. Тихоновский М.А., Шепелев А.Г., Пантеенко Л.В. Наноматериалы: анализ тенденций развития на основе данных об информационных потоках / Вопросы атомной науки и техники. – 2003. – № 13. – С. 103-110.
4. Nelson A Ocheke, Patrick O Olorunfemi, Ndidi C Ngwuluka. Nanotechnology and Drug Delivery Part 2: Nanostructures for Drug Delivery / Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – June 2009. – Vol. 8 (3). – P. 275-287.
5. Jens-Uwe A H Junghanns Rainer H Мyller. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications / International Journal of Nanomedicine. – 2008. – Vol. 3 (3). – P. 295–309.
6. Nanosized Emulsions as a Drug Carrier for Ocular Drug Delivery: A Review / Preeti KSuresh et al. / JITPS. – 2011. – Vol. 2 (2). – P. 59-75.
7. How To Prepare and Stabilize Very Small Nanoemulsions // Thomas Delmas Anne-Claude Couffin, Isabelle Texier et all. / Langmuir. – 2011. – Vol. 27 (5). – P. 1683–1692.
8. Nanosuspension - a new approach of bioavailability enhancement // Kalpesh S Wagh, Satish K. Patil, Anup K. Akarte, Dheeraj T. Baviskar / International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – May – June 2011. – Vol. 8, Issue 2, Article-011. – P. 61-65.
9. Prasanna Lakshmi, Giddam Ashwin Kumar. Nanosuspension technology: areview // Int J Pharm Pharm Sci. – 2010. – Vol. 2. – Suppl 4. – P. 35-40.