

ЛЕКЦИЯ

УДК 615:001

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ НАНОФАРМАКОЛОГИИ

В. А. Косолапов, А. А. Спасов

Кафедра фармакологии ВолГМУ

Нанотехнологии являются одним из ключевых направлений в развитии современной медицины и фармакологии, в частности. Это связано с огромными возможностями, открывающимися в отношении оптимизации свойств лекарственных препаратов и создания новых лекарств с использованием уникальных свойств наночастиц.

Ключевые слова: наночастица, нанотехнология, нанофармакология, наномедицина, супрамолекулярный комплекс.

PERSPECIVES AND PROBLEMS OF NANOPHARMACOLOGY

V. A. Kosolapov, A. A. Spasov

Nanotechnologies are one of key trends in the development of modern medicine and pharmacology in particular. It is associated with enormous possibilities towards optimization of drug properties and development of newer medicines using the unique properties of nanoparticles.

Key words: nanoparticle, nanotechnology, nanopharmacology, nanomedicine, supramolecular complex.

В начале XXI века нанотехнологии достигли статуса одного из ключевых направлений в дальнейшем развитии медицины. Эти технологические инновации объединены сегодня в понятие «наномедицина». Терминологически «нанотехнологии» определяются как исследования и технологические разработки на атомном, молекулярном и макромолекулярном уровне, ведущие к контролируемому созданию и использованию структур, устройств и систем с размерами 1—100 нм (10^{-9} м) (рис. 1). При этом наночастицы (НЧ) приобретают новые свойства и функции, отличающие

их от исходных материалов. К примеру, фуллерены и золотые наноболочки, два различных типа наночастиц, по своим физическим свойствам радикально отличаются от углерода или золота в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий. НЧ, обладая гетерогенностью, то есть находясь в другой по сравнению с окружающей средой фазе и обладая уникальными физико-химическими свойствами, принципиально отличаются от мелкогабаритных молекул, таких как бактериофаги, моноклональные антитела, а также гомеопатические лекарства [19].

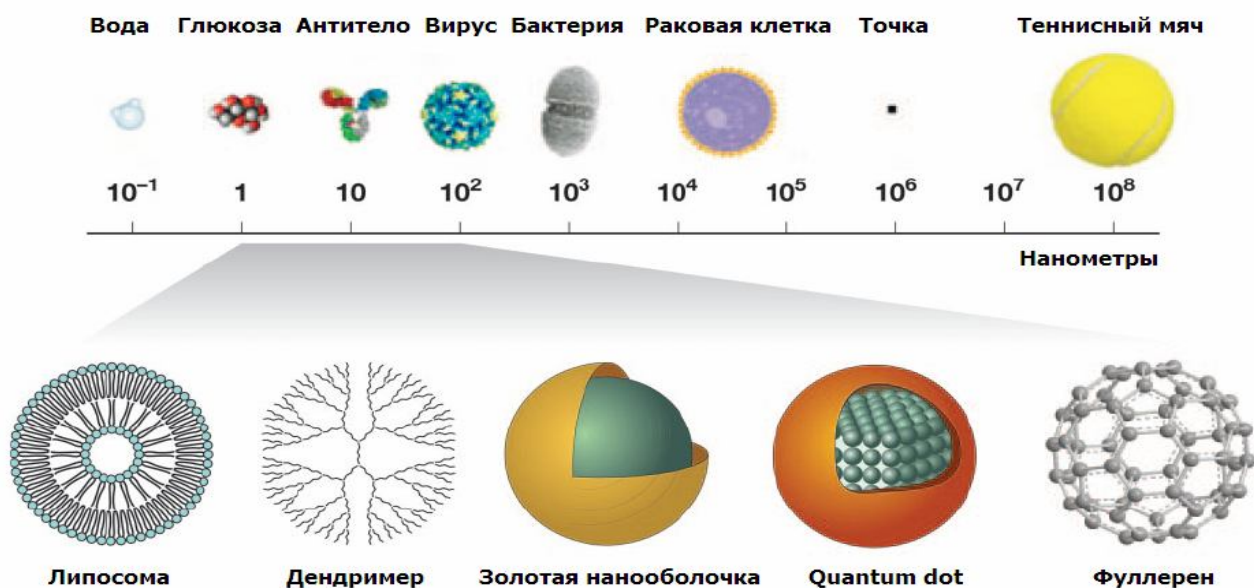


Рис. 1. Относительные размеры и примеры наночастиц [17]

Существующие сегодня и применяемые на практике разработки наномедицины включают в себя нанодиагностические системы и системы визуализации и мониторингования [14, 15], системы доставки лекарств [4, 13], а также нанолекарства [2].

Применение нанотехнологий с диагностической целью в настоящее время внедряется в повседневную жизнь. Программы нанодиагностики направлены на диагностирование ранних стадий онкозаболеваний, инфекций, например, вируса гепатита С, которым поражены около 3 млн. человек в России и 4 млн. человек в США [5]. Одно из наиболее развивающихся направлений в нанодиагностике сегодня — визуализация микрометастазов опухолей [14]. Активно развивается применение наноразмерных систем для диагностики *in vitro*, например, определение низких титров антител в реальном времени с использованием кремниевых наносистем с иммобилизованными антигенами [11].

Это становится возможным с внедрением в практику молекулярных детекторов (атомно-силовая микроскопия, нанопроводные и криомассдетекторы), биосенсоров, позволяющих видеть отдельные молекулы и их комплексы. Перспективным направлением является создание биосенсорных электрохимических систем на основе наноструктурированных электродов для проведения количественных измерений лекарственных препаратов и (или) их метаболитов в биологических средах [1].

В то же время использование нанобиотехнологий для лечения заболеваний менее изучено и ставит перед исследователями все больше вопросов. Это связано с комплексом физических, химических свойств и биологическим действием (в том числе токсическим) наночастиц и наноматериалов [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обзор существующих в настоящее время достижений в области использования нанотехнологии для оптимизации лечения с помощью лекарств и дальнейших перспектив развития в области нанофармакологии.

Развитие нанотехнологий с использованием белковых, липидных молекул, нуклеиновых кислот и их синтетических аналогов дает возможность создавать новые высокочувствительные и дешевые системы для лечения заболеваний. С точки зрения фармакологии, практически неограниченный интерес представляют резкие изменения всасывания и перераспределения биологически активных веществ, входящих в состав нанокомплексов или НЧ, особые способы биотрансформации, изменения количественной выраженности, а подчас и самого характера биологического действия.

Одним из главных направлений исследований является создание НЧ, включающих в свой состав молекулы лекарственных или других биологически

активных веществ [16]. При этом, в первую очередь, ставятся задачи направленной доставки лекарств, создания новых противоопухолевых, противомикробных, антиоксидантных и др. соединений [22]. Рассматриваются направления создания магнитоуправляемых наночастиц, обладающих термочувствительностью [18]. Также обсуждаются вопросы создания бионаночастиц, включающих в свой состав белковые структуры, способные прикрепляться к заданным типам клеток для коррекции возникающих патологий. В частности, имеются данные о биологических свойствах аминокислотных производных фуллеренов, фуллерен-содержащих пептидах и нуклеиновых кислотах [6]. В США в 2005г. на разных стадиях создания находилось 20 препаратов, включающих наноматериалы, для лечения онкологических, инфекционных, сосудистых заболеваний, а также диагностики [5].

В фармакологии наноматериалы возможно использовать в нескольких направлениях:

- 1) целевая доставка лекарств в определенные органы и клетки-мишени;
- 2) пролонгирование действия лекарственных веществ;
- 3) улучшение фармакологических свойств известных препаратов и создание новых (снижение эффективной дозы и системной токсичности);
- 4) применение наночастиц в качестве самих лекарств;
- 5) создание синтетических саморазмножающихся геномов.

В многочисленных исследованиях в качестве транспортеров лекарств использовали полимерные мицеллы, дендримеры, фуллерены, полимерные и керамические наночастицы, «клетки» из протеинов, наночастицы оболочек вирусов, липосомы и др. (табл. 1) [4, 6, 9, 10, 17, 21]. В этих случаях лекарства инкапсулировали, связывали ковалентно или абсорбировали на указанных частицах. Основной целью является повышение растворимости лекарств, что облегчает их доставку в организм. В ряде работ субстанцию измельчали с последующей стабилизацией и покрытием частиц, что вело к формированию нанокристаллов с возможностью их введения как внутрь (через рот), так и внутривенно [20].

Еще одной возможностью использования наночастиц является транспорт лекарств к специфическим клеткам или непосредственно к определенным рецепторам, который может регулироваться или активироваться путем изменения кислотности среды, химических стимулов и др. [13]. Особое значение развитие систем доставки на основе наносистем имеет для лекарств, направленных на лечение онкозаболеваний, сахарного диабета, болезни Альцгеймера и Паркинсона, заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также противомикробных и противовирусных препаратов, генных препаратов и вакцин (табл. 1) [4, 10].

Таблица 1

Использование микро- и наночастиц для повышения эффективности фармакотерапии заболеваний [10]

Заболевание	Терапевтическое назначение	Наночастицы
Опухоли	-повышение эффективности -снижение токсичности -контроль распределения -улучшение проникновения в клетку	НЧ липосомы мицеллы ПЭГилированные НЧ ПЭГилированные липосомы
Инфекции	-повышение эффективности -снижение токсичности -контроль распределения -улучшение проникновения в клетку -потенцирование всасывания через слизистые оболочки -защита от деградации	НЧ липосомы ПЭГилированные НЧ ПЭГилированные липосомы антиген-презентирующие частицы
Эндокринные заболевания	-защита от деградации (пептиды, протеины) -потенцирование всасывания через слизистые оболочки -контролируемое высвобождение	НЧ липосомы
Аутоиммунные заболевания	-контроль целевого распределения к иммунной системе и клеткам воспаления -контролируемое высвобождение	ПЭГилированные НЧ ПЭГилированные липосомы
Болевой синдром	-контролируемое высвобождение -повышение биодоступности и распределения в ЦНС	липосомы лигандные липосомы лигандные НЧ солидные липидные НЧ
Генная терапия	-защита от деградации -доставка ДНК -улучшение проникновения в клетку и адресная доставка в цитоплазматические/ядерные компартменты	катионные наносферы катионные полимеры катионные липиды катионные наногели

Другим направлением использования наночастиц может являться пролонгирование действия лекарств. Использование НЧ может замедлить процессы элиминации лекарств из крови и продлить циркуляцию и контролировать высвобождение препарата, в частности, при сосудистых заболеваниях и опухолевом росте, когда присутствуют нарушения ангиогенеза [17]. Кроме того, наночастицы могут использоваться для визуализации сосудистых кровотоков, а в перспективе даже в качестве искусственных клеток крови (респираторы, клеточные).

Таким образом, основными функциями систем носителей для доставки лекарственных средств (ЛС) являются [4]:

- 1) доставка ЛС к специфическим камерам организма;
- 2) доставка ЛС к недоступным ранее местам действия;

3) предупреждение нежелательного распределения ЛС и побочных эффектов, связанных с этим;

4) предупреждение преждевременной метаболической инактивации ЛС;

5) обеспечение контроля высвобождения и действия ЛС на уровне фармакологической мишени.

Следующим важным аспектом разработок в области нанофармакологии является улучшение фармакологических свойств известных препаратов и создание новых средств со снижением эффективной дозы и системной токсичности. Так микронизация противодиабетического препарата «Глибенкламид» (манинил) (рис. 2) [2] дала возможность использовать его в гораздо меньших дозах по сравнению с обычными лекарственными формами.

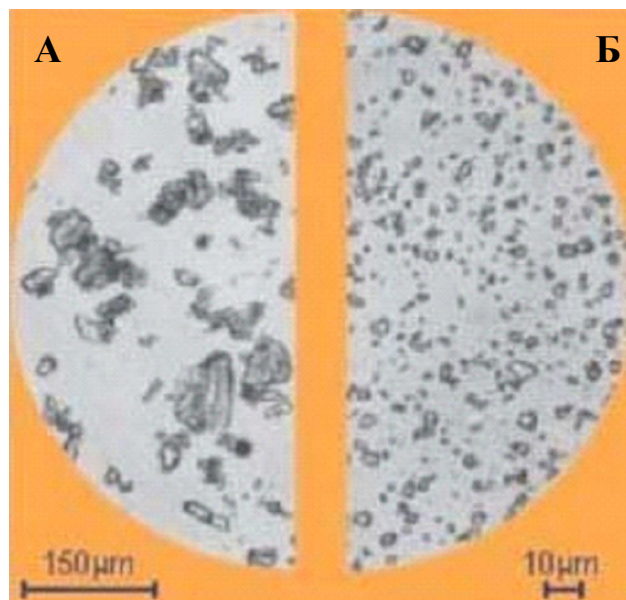


Рис. 2. Немикронизированный (А) и микронизированный (Б) манинил

Перспективным направлением в этой области является клатрирование известных лекарств, то есть создание лекарственных форм в виде супрамолекулярных комплексов, у которых активная часть молекулы вещества (фармакон) защищена от преждевременного метаболизма и приобретает улучшенные транспортные возможности и повышенное сродство к рецепторам, для чего, в частности, используют молекулы глицирризиновой кислоты [8] и других клатрирующих агентов (рис. 3).

При исследовании созданных клатратов известных препаратов разных фармакологических групп (табл. 2) было установлено, что данный подход позволяет значительно понизить эффективную дозу препаратов, а также добиться снижения токсичности полученных клатратов [8], что говорит о возможном создании эффективных низкодозных лекарств.

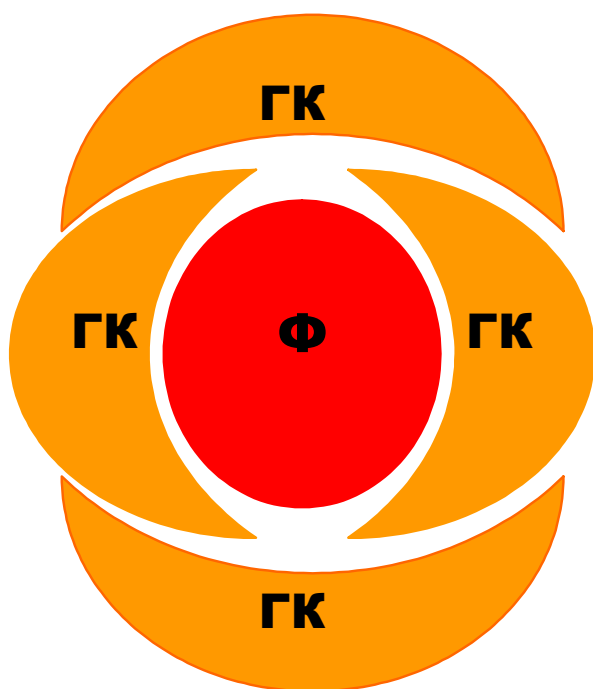


Рис. 3. Схема клатрата «глицирризиновая кислота-фармакон» молекулярного состава 4:1:
ГК — глицирризиновая кислота; Ф — фармакон

Таблица 2

Снижение эффективной дозы препаратов при клатрировании

Фармакон	Снижение эффективной дозы, разы
Флуоксетин	17
Фенибут	16
Нифедипин	10
НПВС	2

В настоящее время в Волгоградском государственном медицинском университете и Научно-исследовательском институте физической и органической химии Южного федерального (ЮФУ) университета ведутся совместные разработки по созданию и изучению клатратов разработанных ранее лекарственных препаратов с высокой противодиабетической, противоаритмической и антиоксидантной активностью.

Еще одним перспективным направлением в области создания нанолекарств является использование метода экстракции лекарственных веществ из растений в среде субкритической воды [7]. В частности, в ВолГМУ и ЮФУ проводятся совместные работы по экстракции гимнемовых сапонинов для создания препарата с оптимизированными противодиабетическими свойствами.

Вместе с тем существует целый ряд факторов, так называемых нанорисков [3], сдерживающих развитие и внедрение нанолекарств в медицинскую практику.

Это связано, прежде всего, с малой изученностью токсикологических свойств НЧ, используемых

при создании нанолекарств. Необходимо учитывать высокую реакционную способность наноструктур, способность их к кумуляции в окружающей среде и пищевых цепочках, возможность проникновения в печень, мозг, легкие и другие жизненно важные органы человека [3]. При этом существующие рутинные подходы, используемые в токсикологии, могут не выявить всех возможных рисков при применении наноматериалов [12], и требуется разработка новых токсикологических методов исследования нанолекарств.

Особенное внимание при изучении нанолекарств следует также уделять исследованию фармакокинетических свойств НЧ, в особенности, их распределению в организме и проникновению через биологические барьеры [12].

Будущее наномедицины и нанофармакологии, в частности, основано на рациональном дизайне наноматериалов и инструментов, тщательном изучении токсических свойств наночастиц, а также стандартизации процедур верификации полученных продуктов с использованием средств нановизуализации.

Дальнейшие исследования в этом направлении могут привести к повышению индивидуализации лечения, созданию интеллектуальных способов доставки лекарств и их высвобождения в том уровне, который необходим при конкретной патологии, взаимодействию с биологической средой, например с процессами опсонизации и другими барьерами, препятствующими доставке, будь они анатомическими, физиологическими, иммунологическими или биохимическими.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А. И. // Наука — здоровью человека: Материалы совместного общего собрания РАН, РАМН. — М.: Наука, 2005. — С. 69—75.
2. Карпов О. И. // РМЖ. — 2007.
3. Козырев С. В., Якуцени П. П. // Российские нанотехнологии. — 2008. — Т. 3, № 3—4.
4. Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — Т. 18, № 2. — С. 62—69.
5. Масычева В. И., Даниленко Е. Д., Белкина А. О. и др. // Ремедиум. — 2008. — № 9. — С. 12—16.
6. Пиотровский Л. Б., Киселев О. И. Фуллерены в биологии. — СПб.: ООО «Изд. Росток», 2006. — 336 с.
7. Тихомирова К. С., Борисенко Р. Н., Ветрова Е. В. и др. // Сверхкритические флюиды: теория и практика. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 1—4.
8. Толстикова Т. Г., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. // Вестник РАМН. — 2007. — Т. 77, № 10. — С. 867—874.
9. Allen T. M., Cullis P. R. Drug // Science. — 2004. — Vol. 303. — P. 1818—1822.
10. Couvreur P., Vauthier C. // Pharmaceutical Research. — 2006. — Vol. 23, № 7. — P. 1417—1449.
11. Cui Y., Wei Q., Park H., Lieber C. M. // Science. — 2001. — Vol. 293. — P. 1289—1292.

12. *De Jong W. H., Borm P. J.* // International J. Nanomed. — 2008. — Vol. 3, № 2. — P. 133—149.
13. *Drummond D. C., Zignani M., Leroux J. C.* // Prog. Lipid. Res. — 2000. — Vol. 39. — P. 409—460.
14. *Harisinghani M. G., Barentsz J., Hahn P. F., et al.* // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 2491—2499.
15. *Kobayashi H., Kawamoto S., Sakai Y., et al.* // J. Natl. Cancer Inst. — 2004. — Vol. 96. — P. 703—708.
16. *Kozyrev S. V., Yakutseni P. P.* // Books of Abstracts 7th Biennial Workshop «Fullerenes and Atomic Clusters», June 27 — July 1 2005, St.-Petersburg, Russia. — P. 49.
17. *McNeil S. E.* // J. Leukocyte Biol. — 2005. — Vol. 78. — P. 585—593.
18. *Moghimi M. S., Hunter C.A., Murray C. J.* // The FASEB Journ. — 2005. — Vol. 19 (3). — P. 311—330.
19. National Nanotechnology Initiative. 2006. What is Nanotechnology?// <http://www.nano.gov/html/facts/whatIsNano.html>.
20. *Rabinow B. E.* // Nat. Rev. Drug. Discov. — 2004. — № 3. — P. 785—796.
21. *Schmidt-Wolf G. D., Schmidt-Wolf I.G. H.* // Trends Mol. Med. — 2003. — № 9. — P. 67—72.
22. *Sivokon D., Yakutseni P.* // 1st Saint-Petersburg International Workshop on Nanobiotechnologies, SPb, Russia, 2006. — P. 106.

Контактная информация

Косолапов Вадим Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры фармакологии ВолГМУ, e-mail: farm@vlpost.ru.