Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Храмешин Сергей Николаевич
Должность: Научный руководитель
Дата подписания: 20.08.2025 09:38:44
Уникальный программный ключ:
9e604e7f43158d9188ee2ea08e15bab0641b06c9

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Иркутский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра фармакогнозии и фармацевтической технологии

И. А. Мурашкина, А. А. Маркеев

НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Учебное пособие

Иркутск
ИГМУ
2022

УДК 61:606(075.8)
ББК 52.82я73
М91

Рекомендовано ЦКМС ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России в качестве учебного пособия для обучающихся по образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 33.05.01 Фармация при изучении дисциплины «Биотехнология»
(протокол № 1 от 26.10.2022)

Авторы:
И. А. Мурашкина – канд. фарм. наук, доцент, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России
А. А. Маркеев – ординатор кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Рецензенты:
Е. А. Илларионова – д-р хим. наук, проф., зав. кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России
А. А. Скрипко – канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Мурашкина, И. А.
М 91 Нанобиотехнологии в медицине и фармации: учебное пособие / И. А. Мурашкина, А. А. Маркеев; Иркутский государственный медицинский университет, Кафедра фармакогнозии и фармацевтической технологии. – Иркутск : ИГМУ, 2022. – 80 с. Текст : непосредственный.

Учебное пособие посвящено инновационным нанобиотехнологическим разработкам, широко применяемым в современной медицине и фармации, включает информационный материал по свойствам и применению нанобиотехнологических материалов в фармации и медицине. Для самоконтроля знаний, полученных при изучении материала, пособие содержит тестовые задания, контрольные вопросы и задания для самостоятельной работы с эталонами ответов.

Пособие предназначено для обучающихся по образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 33.05.01 Фармация при изучении дисциплины «Биотехнология».

УДК 61:606(075.8)
ББК 52.82я73

© Мурашкина И. А., Маркеев А. А., 2022
© ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5
ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ 7
1.1. Этапы развития и становления нанотехнологий 7
1.2. Области применения нанотехнологий 12
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ .. 16
ГЛАВА 3. НАНОЧАСТИЦЫ КАК НОВАЯ ФОРМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ 20
3.1. Нанокристаллы, наноалмазы 22
3.3. Системы доставки на основе полимерных частиц 25
3.4. Системы доставки на основе мицелл 27
3.5. Системы доставки на основе дендримеров 28
3.6. Системы доставки на основе углеродных наносфер 31
3.7. Системы доставки на основе углеродных нанотрубок 32
3.8. Неорганические наночастицы 35
ГЛАВА 4. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ 37
4.1. Методы анализа наноразмерных систем 37
4.2. Государственная регламентация нанотехнологических исследований в России и за рубежом 44
4.3. Показатели качества нанопрепаратов 46
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОТЕХНОЛОГИЙ . 49
5.1. Биочипы 49
5.2. Геношарики 51
5.3. Наносенсоры, нанопровода 52
5.4. Нанороботы для медицинских целей 53
ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОТЕХНОЛОГИЙ 54
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ 58

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ..... 61
ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ 62
ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ... 64
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ 71
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА..... 72
ПРИЛОЖЕНИЕ 74

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВ – вспомогательное вещество

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГПМА – 2-Гидроксипропилметакрилат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КПД – коэффициент полезного действия

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

НД – нормативная документация

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПАВ – поверхностно-активные вещества

ПВП – поливинилпирролидон

ПЭГ – полиэтиленгликоль

РАН – Российская академия наук

РФ – Российская Федерация

РЭС – ретикулоэндотелиальная система

ТСХ – тонкослойная хроматография

УНТ – углеродные нанотрубки

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире уделяется огромное внимание развитию нанотехнологий, которые открывают широкие перспективы в целенаправленном получении новых материалов, характеризующихся уникальными физико-химическими, биологическими и электрическими свойствами. Необходимость поиска высокотехнологичного оборудования вызвано потребностями общества в быстрой переработке огромных массивов информации, поэтому в странах с развитой экономикой и наукой исследования в области нанотехнологии являются высшими национальными приоритетами.

Нанотехнология является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей науки в самых разных отраслях, включая медицину и фармацию. Синергизм таких наук, как химия, биология, протеомика, нанотехнология, информационные технологии и компьютерное моделирование ускоряет процесс разработки оборудования и материалов для медицинских целей.

Учебное пособие разработано с целью освоения студентами основ нанотехнологии, производства наноразмерных устройств и материалов. В пособии дана история развития нанотехнологий, общая характеристика терапевтических систем доставки лекарственных препаратов и методы анализа наноразмерных систем. Представлены методы диагностики и лечения с помощью нанотехнологичного оборудования и их практическое применение в медицине и фармации. Для контроля освоения материала приводятся задания для самостоятельной работы с эталонами ответов, контрольные вопросы и тестовые задания.

Пособие составлено в соответствии с программами по фармацевтической технологии, биотехнологии и направлено на формирование компетенций по производству и оценке качества наноразмерных систем. Пособие предназначено для обучающихся по образовательной программе высшего образования – программе специалитета по специальности 33.05.01 Фармация при изучении дисциплины «Биотехнология».

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

Нанотехнологии – совокупность методов и приемов, применяемых при изучении, проектировании, производстве и использовании структур, устройств и систем, включающих целенаправленный контроль и модификацию формы, размера, интеграции и взаимодействия составляющих их наномасштабных элементов (1–100 нм) для получения объектов с новыми химическими, физическими, биологическими свойствами.

Греческое слово «nanos» означает «карлик». 1 нанометр равен одной миллиардной части метра (10^{-9} м). При уменьшении размера частиц до 100 нм и менее, свойства материалов (механические, каталитические и другие) существенно изменяются.

Нанонаука – междисциплинарная область фундаментальных наук (физика, химия, молекулярная биология), изучающая объекты размером порядка 1–100 нм. Целью нанонауки является создание новых наноструктур и наноматериалов, исследование их свойств и поиск возможного практического применения.

1.1. Этапы развития и становления нанотехнологий

Область науки и техники – нанотехнология и соответствующая терминология, появились сравнительно недавно. В 1905 г. Швейцарский физик Альберт Эйнштейн опубликовал работу, в которой доказывал, что размер молекулы сахара составляет примерно 1 нанометр.

Основателем нанотехнологии является американский физик, лауреат Нобелевской премии Ричард Фейнман, который в 1959 г. впервые выдвинул и обосновал идею создания веществ совершенно новым способом – «атомной укладкой», когда человек манипулирует нужными атомами поштучно, располагая их в требуемом порядке. Он обратил внимание на возможность и целесообразность получения электронных устройств в наноразмере. Однако в

то время не существовало технологии, позволяющей оперировать отдельными атомами.

Впервые термин «нанотехнология» применил в 1974 г. инженер Токийского университета Норио Танигучи для обработки материалов, но только через 20 лет, термин был введен в широкий научный оборот.

В 1980 г. в Японии был изготовлен первый полевой транзистор с высокой подвижностью носителей. В технологии производства транзисторов стали использоваться искусственно создаваемые пленки толщиной около 10 нм, что позволяло изготовлять устройства с новыми, принципиально улучшенными техническими характеристиками.

В 1981 г. в Швейцарии Гердом Биннингом и Генрихом Рорером был создан сканирующий туннельный микроскоп – прибор, позволяющий осуществлять наблюдение, изучение и атомное манипулирование в нанообъектах.

Началом отсчета роста интереса к нанотехнологии считают 1985 г., когда американские ученые Роберт Керл, Гарольд Крото, Ричард Смолли открыли новую форму углерода – фуллерен (Нобелевские премии по химии, 1996 г.). Это сферообразная молекула, включающая различное количество атомов углерода (от 36 до 540), соединённых между собой ковалентными связями. Одной из наиболее изученных молекул является фуллерен с 60 атомами углерода (C_{60}), напоминающий поверхность футбольного мяча и состоящий из 20 шестиугольных и 12 пятиугольных углеродных циклов. Внутри такого углеродного «мячика» образуется полость, в которую можно вводить атомы и молекулы других веществ, открывая возможность их безопасной доставки. Фуллерен получил свое название в честь американского архитектора Бакминстера Фуллера, сконструировавшего купол павильона США на выставке в Монреале в 1967 г., сходный по очертаниям с новой молекулой.

Эрнст Руск (Германия) изобрел просвечивающий электронный микроскоп (Нобелевская премия по физике, 1986 г.), позволяющий, в отличие от

туннельного микроскопа, осуществлять взаимодействие с любыми материалами, а не только с проводящими. Это открытие ускорило развитие экспериментальной техники в нанометровом диапазоне и значительно расширило представления о микромире и нанообъектах.

В 1986 г. американский футуролог Эрик Дрекслер опубликовал книгу «Машины созидания: приход эры нанотехнологии», в которой предсказал, что нанотехнология в скором времени начнет активно развиваться. Он предложил создавать устройства, названные им «молекулярными машинами» и указал перспективы развития нанотехнологий. Воображаемые устройства Дрекслера по своим размерам были значительно меньше, чем хорошо известные всем биологические клетки.

В 1989 г. ученые Дональд Эйглер и Эрхард Швецер из Калифорнийского научного центра компании «IBM» сумели выложить 35 атомами ксенона на кристалле никеля название своей компании.

В 1991 г. японский профессор Сумио Лиджима использовал фуллерены для создания углеродных нанотрубок (УНТ) диаметром 0,8 нм. УНТ – протяженные цилиндрические структуры диаметром в считанные нанометры. Их можно описать как свернутые в тонкую трубочку плоские листы графита мономолекулярной толщины. На их основе в наше время выпускаются материалы в сто раз прочнее стали.

В 1998 г. голландский профессор Технического университета Сиз Деккер создал транзистор на основе УНТ, используя их в качестве молекул. Для этого ему пришлось первым в мире измерить электрическую проводимость такой молекулы. Появились технологии создания УНТ длиной 300 нм.

В 1991 г. Япония начала осуществлять государственную программу по развитию техники манипулирования атомами и молекулами (проект «Атомная технология»), которая привлекла внимание исследователей во многих странах.

В 2000 г. администрация США объявила «Национальную нанотехнологическую инициативу» (*National Nanotechnology Initiative*), а в 2004

г. поддержала «Национальную наномедицинскую инициативу».

В 2000 г. немецкий физик Франц Гиссибл разглядел в кремнии субатомные частицы. Его коллега Роберт Магерле предложил технологию нанотомографии – создания трехмерной картины внутреннего строения вещества с разрешением 100 нм.

В 2002 г. Сиз Деккер соединил УНТ с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), получив единый наномеханизм.

В 2004 г. российские ученые из Великобритании, Константин Новоселов и Андрей Гейм, открыли графен (Нобелевская премия по физике, 2010 г.). Графен – это слой графита толщиною в один атом углерода. Это вещество является самым крепким и легким из всех известных веществ и обладает высокой электропроводимостью. Получение данного вещества дало большой технологический и научный толчок в развитии нанотехнологии.

В России впервые заявили о развитии нанотехнологий как приоритетной области исследований в рамках «Концепции развития в Российской Федерации работ в области нанотехнологий на период до 2010 г.».

В 2004–2006 гг. российский исследователь и изобретатель Виктор Иванович Петрик с помощью разработанного им газофазного метода очистки металлов и разделения изотопов получил наноструктуры ряда металлов (платины, железа, никеля).

В 2008 г. в Российской Федерации (РФ) законодательно утверждена «Концепция национальной системы мониторинга исследований и разработок в сфере нанотехнологий».

В соответствии с Федеральным законом «О Российской корпорации нанотехнологий» № 139-ФЗ от 19 июля 2007 г. в России создано акционерное общество «Роснано». Корпорация содействует реализации государственной политики в сфере нанотехнологий, финансируя инвестиционные проекты по производству нанотехнологической продукции, содействует развитию инфраструктуры в сфере нанотехнологий и

поддерживает программы подготовки и переподготовки кадров.

Основными направлениями инвестирования являются ядерная медицина и медицинское приборостроение, инновационная нанобиофармацевтика, наноэлектроника и фотоника, нанопокрытия и модификация поверхности, новые материалы, возобновляемая энергетика и энергоэффективность.

Российские компании, занимающиеся производством сканирующих зондовых микроскопов для образования, научных исследований и мелкосерийного производства: ЗАО «Нанотехнология МДТ», ООО «АИСТ-НТ» (г. Зеленоград), ООО «Нано Скан Технология» (г. Долгопрудный).

Для развития нанотехнологий в России необходимо решение ряда задач:

1. Формирование современной инфраструктуры наноиндустрии, включая ее приборно-инструментальную, информационно-аналитическую и методическую составляющие.
2. Формирование условий устойчивого функционирования и развития системы подготовки, переподготовки и закрепления кадров для обеспечения эффективности исследований и разработок в области наноиндустрии.
3. Развитие исследований и разработок, обеспечивающих создание новых конкурентоспособных нанотехнологий и видов нанотехнологической продукции, которые могут быть доведены до промышленного внедрения и производства.
4. Создание системы содействия продвижению продукции наноиндустрии на внутренний и внешний рынки высокотехнологичной продукции, системы обеспечения единства измерений, стандартизации, оценки соответствия и безопасности в наноиндустрии с целью увеличения объемов производства выпускаемой и востребованной продукции нанотехнологий.

1.2. Области применения нанотехнологий

Нанотехнологии приобретают все большее значение и начинают использоваться во всех промышленных отраслях, в электронике, информатике, энергетике, медицине, экологии, строительстве и сельском хозяйстве.

Достижения в разработке и изготовлении наноматериалов с заданными свойствами различного назначения определяются уровнем развития технологий, которые позволяют с атомной точностью получать наноструктуры необходимой конфигурации и размера. На основе уже открытых явлений создаются совершенно новые квантовые устройства и системы с широкими функциональными возможностями для оптических приборов, наноэлектроники, измерительной техники, информационных технологий нового поколения, средств связи. В настоящее время перспективы развития в области наноматериалов и нанотехнологий включают в себя целый ряд направлений физики, химии, биологии, электроники, медицины и других наук.

Созданы высокочувствительные биологические датчики (сенсоры), что открывает новые возможности микрообработки материалов и создания на этой основе новых производственных процессов и изделий. В основе данных исследований лежат изменения свойств материалов при переходе к нанометровому диапазону (около 10 нм). Происходит изменение таких важных характеристик веществ и материалов, как электропроводность, коэффициент оптического преломления, магнитные свойства, прочность, термостойкость. На основе материалов с новыми свойствами создаются новые типы солнечных батарей, преобразователей энергии, экологически безопасных продуктов и других технических устройств. Производство более дешевых, энергосберегающих и экологически безопасных материалов станет наиболее важным последствием внедрения нанотехнологий.

Энергетика. На основе нанотехнологий разработаны солнечные элементы, поглощающие энергию в инфракрасной части спектра. Металлические наноантенны в виде крошечных квадратных спиралек

наносятся на пластмассовую подложку. Коэффициент полезного действия (КПД) такой конструкции достигает 80 %, а у стандартных солнечных батарей – 20 %. Часть солнечной энергии, поглощенной Землей, интенсивно излучается в течение нескольких часов после захода Солнца. Наноантенны чувствительны к инфракрасному излучению и действуют дольше, чем обычные солнечные батареи. Изготовлены солнечные батареи из графена, они более эффективны в сравнении с кремниевыми батареями и имеют толщину бумажного листа.

Появились новые перспективы в изготовлении накопителей энергии. На несколько порядков увеличились емкости зарядных устройств, изготовленных на основе нановолокон кремния, графена. Графеновый аккумулятор позволяет автомобилю без подзарядки преодолевать 1000 км, время зарядки которого не более 16 секунд. Ионная проводимость нанокомпозитов позволяет создавать миниатюрные гибкие батареи. Ионисторы – суперконденсаторы, благодаря нанотехнологиям ими можно заменить аккумуляторы. Для их зарядки нужны считанные секунды, а емкость ионистора значительно превышает емкость аккумулятора.

Строительство. Покрасочные материалы для фасадов зданий на основе порошка известняка и графена, способны длительное время защищать стены от атмосферных воздействий и перепадов температур. При эксплуатации в экстремальных условиях износ строений будет минимальным. Например, фуллерены используются для создания лакокрасочных материалов, образующих самоочищающиеся покрытия. Они обладают свойством поглощать на поверхности под действием ультрафиолетовых лучей (свет) свободные радикалы, способные уничтожать микроорганизмы, окислять загрязняющие соединения. Впервые такая фотокаталитическая активность обнаружена у наночастиц диоксида титана (10–15 нм). Разработка уникальных по прочности материалов и конструкций в сочетании с классическими строительными материалами позволят создавать сооружения, поражающие воображение.

Информатика. Создаются новые высокопроизводительные устройства с приближением возможностей вычислительных систем к свойствам объектов живой природы с элементами интеллекта. Обеспечит многократное повышение производительности систем передачи, обработки и хранения информации.

Электроника. Нанотехнологии обеспечивают дальнейшее развитие и прогресс полупроводниковой техники и информационных приложений.

Изготовление транзисторов для микропроцессоров в компьютерной технике позволило уменьшить их размеры от 90 до 14 нм. При таких размерах на одном сантиметре кремния можно разместить миллиард транзисторов. Благодаря развитию наноэлектроники происходит уменьшение элементарной ячейки запоминающих устройств. Использование наноматериалов позволяет создавать устройства с уникальными влаго- и ударопрочными свойствами, которые имеют высокий КПД и длительный срок службы. Например, графеновые транзисторы будут работать быстрее и дольше, чем современная кремниевая техника. Графен обладает уникальными физико-химическими свойствами, которые делают его незаменимым в самых разных сферах. На базе графена можно создавать сенсорные экраны, гибкие электронные приборы, элементы электронных схем, с его использованием объем обрабатываемой информации в компьютерах увеличится от гигагерц до терагерц.

Использование фотопреобразующего белка бактериородопсина фотоорганотрофной галобактерии *Halobacterium halobium*, способного преобразовывать световую энергию в электрохимическую энергию генерируемых протонов водорода и АТФ, обеспечит новыми современными наноматериалами биомолекулярную электронику.

Медицина. Сочетание биологических и медицинских знаний вместе с достижениями электроники позволяют, используя нанотехнологии и наноматериалы, создавать микроэлектронные устройства (чипы) для контроля здоровья человека или животного. В перспективе наночастицы

станут использовать как средство доставки лекарств в пораженный участок организма, а на основе графена будут получены суперпрочные имплантаты.

В соответствии с принципами геномики лекарственные препараты (ЛП) в XXI веке должны будут выпускаться в индивидуальном порядке, согласно генетическим особенностям метаболизма, распределения, выведения и механизма действия лекарственных веществ (ЛВ). Для каждого конкретного пациента на основе его генной информации будут разрабатываться препараты, обеспечивающие максимальный лечебный эффект при данном заболевании.

Дальнейшие исследования позволят перейти от генома человека к изучению молекулярной структуры белков, особенностей их функционирования в живых организмах, механизмов их взаимодействия, что станет основой для практической реализации многих актуальных задач человечества, в частности, борьбы с онкозаболеваниями, вирусными заболеваниями, проблемами старения.

Институтом катализа Сибирского отделения РАН (Новосибирск) совместно с Информационно-технологическим институтом (Москва), разработан фотокаталитический очиститель и обеззараживатель воздуха «Аэро Люкс», в котором под действием УФ-лампы на поверхности нанодисперсного катализатора образуются свободные радикалы, разлагающие органические соединения, в том числе микроорганизмы. Эффективность фотокаталитического обеззараживания воздуха в 10–100 раз выше традиционной обработки помещения ультрафиолетовым светом.

Экология. Перспективными направлениями являются использование фильтров и мембран на основе наноматериалов для очистки воды, воздуха и опреснения морской воды. Использование различных сенсоров для быстрого биохимического определения химического и биологического воздействий, синтез новых экологически чистых материалов, биосовместимых и биодеградируемых полимеров, создание новых методов утилизации и переработки отходов. Например, применение нанопрепаративных форм на

основе бактериородопсина. Исследования, проведенные с натуральными образцами почв, которые были поражены радиацией и химическими веществами, показатели восстановление их с помощью разработанных препаратов бактериородопсина. Естественное состояние микрофлоры и плодородносности почвы возвращается к исходному за 2,5–3 месяца при радиационных поражениях и за 5–6 месяцев при химических.

Сельское хозяйство. В растениеводстве применение нанопрепаратов стероидного ряда, совмещенных с бактериородопсином, показало увеличение урожайности (1,5–2 раза) продовольственных (картофель, зерновые, овощные, плодово-ягодные) и технических (хлопок, лен) культур и повышение их устойчивости к неблагоприятным погодным условиям. В животноводстве нанодобавки используются для приготовления кормов, где они повышают продуктивность животных, а также способствуют повышению их сопротивляемости к стрессам и инфекциям.

Развитие нанотехнологии обеспечит существенный прорыв во многих областях, включая информационные технологии, биологию, создание «информационного общества», медицину и фармацию.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПРОИЗВОДСТВЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ НОСИТЕЛЕЙ

Вспомогательные вещества (ВВ) – это дополнительные вещества органической или неорганической природы, используемые для изготовления лекарственных форм (ЛФ) с целью её стабилизации или придания особых технологических и органолептических свойств.

Выбор ВВ должен осуществляться с учетом их влияния на стабильность и на биофармацевтические характеристики готового препарата. При разработке новых ЛФ проводят подбор ВВ индивидуально для каждого препарата с учетом

возможного их влияния на физико-химические свойства ЛВ и на их терапевтическую эффективность.

В результате взаимодействия ЛВ и ВВ на стадии приготовления и в процессе хранения могут образовываться токсические соединения и снижаться терапевтическая эффективность ЛП. ВВ определяют не только вид и характеристики ЛФ, но и интенсивность высвобождения ЛВ из соответствующей ЛФ, а также динамику поступления ЛП в организм больного человека.

При использовании ВВ можно регулировать фармакодинамику ЛВ (совокупность эффектов, вызываемых ЛВ) и их фармакокинетику (изменение во времени концентрации ЛВ в органах и тканях). Правильным подбором ВВ можно локализовать действие ЛП.

ВВ обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции могут усиливать, снижать, изменять характер действия ЛВ под влиянием различных причин и сочетаний (комплексообразование, адсорбция, молекулярные реакции), в результате этого изменяется скорость и полнота всасывания ЛВ.

Правильный выбор ВВ позволяет снизить концентрацию ЛВ при сохранении терапевтического эффекта. При выборе ВВ учитываются их функциональное назначение, обеспечение биодоступности, технологические свойства, экономичность и доступность. Таким образом, главная роль ВВ сводится к модификации фармакокинетики ЛВ и только затем к формообразованию.

Требования предъявляемые к ВВ:

- соответствие назначению ЛФ и максимальное проявление своих качеств;
- количество ВВ, за исключением растворителей, основ и наполнителей в ЛФ должно быть оптимальным (минимальным);
- обеспечение проявления необходимого фармакологического действия ЛВ с учетом его фармакокинетики;

– отсутствие отрицательного влияния на органолептические свойства ЛП;
– технологичность и стабильность;
– биологическая безвредность (отсутствие токсического, раздражающего, аллергического действия);
– отсутствие взаимодействия с ЛВ, тароукупорочными материалами и технологическим оборудованием;
– химическая и микробиологическая чистота;
– экономическая доступность;
– возможность производства промышленностью.

К ВВ относятся различные классы веществ, общим для которых является обеспечение определенных технологических функций при изготовлении ЛП. Одним из требований к составу ЛП является функциональная обоснованность применения ВВ.

С точки зрения нанотехнологии ВВ – вещество, используемое для изготовления дозированной ЛФ, а также субстанции с целью ее стабилизации или придания ей особых технологических или органолептических свойств.

При производстве наноразмерных носителей к ВВ предъявляться требования:
– соответствие медицинскому назначению ЛП, т. е. обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия ЛВ и особенностей его фармакокинетики;
– ВВ не должны влиять и изменять биологическую доступность ЛВ;
– используемые количества ВВ должны быть биологически безвредны и биосовместимы с тканями организма;
– соответствие формообразующих свойств изготовляемой ЛФ.

ЛФ, полученные методами фармацевтической нанотехнологии, обеспечат возможности контролирования распределения и высвобождения ЛВ на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровнях. Осуществление данной задачи позволит приблизиться к возможности проведения нацеленной

непосредственно на фармакологические мишени терапии целого ряда заболеваний.

Использование в фармацевтической технологии разнообразных ВВ, обладающих различным спектром свойств, позволяет значительно упростить технологию наносистем, механизировать процессы производства, улучшить свойства готовых ЛФ на основе наноразмерных систем.

Существует большое количество групп ВВ, применяемых с этими целями в фармацевтической нанотехнологии, а также значительное число классификаций, разработанных на их основе. В зависимости от назначения ВВ, используемые в производстве наночастиц, подразделяются на группы: матрицеобразователи, осмотические агенты, буферные растворы, криопротекторы, растворители, поверхностно-активные вещества и другие. Номенклатура вспомогательных веществ, применяемых в производстве наноразмерных носителей, представлена в таблице 1 (Приложение).

Системы доставки ЛВ в нанопрепаратах должны обладать определенными свойствами:

- должны отличаться высокой степенью чистоты и гомогенности, как по составу, так и по размеру частиц;
- должны быть полностью биосовместимы, т. е. не вызывать нежелательных побочных реакций ни в месте введения, ни в организме в целом, причем продукты их биодеградации также должны быть биологически инертными;
- высвобождение ЛВ должно протекать с требуемой скоростью.

В настоящее время ведется поиск и изучение свойств наноразмерных систем доставки лекарственных средств (ЛС) и новых ВВ, отвечающих всем требованиям фармацевтической нанотехнологии.

ГЛАВА 3. НАНОЧАСТИЦЫ КАК НОВАЯ ФОРМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Открытие и разработка новых ЛП с применением нанотехнологических методов является комплексной задачей ряда дисциплин и требует больших временных и материальных затрат.

Существует два пути создания новых ЛП:

- создание новых субстанций с последующим изготовлением из них готовых ЛФ стандартными процедурами;
- использование хорошо известных субстанций с последующей разработкой высоких технологий изготовления новых ЛФ с повышенной эффективностью действия, улучшенной биодоступностью и ослабленными побочными эффектами.

Применение нанотехнологий, позволяющих получать ЛП в виде разнообразных наноструктур или наночастиц, является одним из наиболее перспективных направлений повышения эффективности ЛП. Наномедицинские ЛП, внедренные в медицинскую практику, представлены в таблице 2 (Приложение).

Преимущества ЛС, полученных с использованием нанотехнологий:

- повышается растворимость многих ЛВ вследствие малого размера и большей активной поверхности частиц;
- увеличивается способность проникновения активных компонентов в клетки;
- улучшается фармакокинетика;
- возможность создания альтернативных ЛФ, переход от инъекционных форм к назальным и трансдермальным;
- возможность инкапсуляции, что способствует постепенному высвобождению ЛВ и увеличению времени его действия.

В настоящее время нанотехнологию используют для создания новых ЛП (конструирование лекарств) и развития системы доставки ЛП (таблица 3, приложение).

Этапы изучения и конструирования ЛС с использованием нанотехнологий в фармацевтике включают:

- биологический скрининг, т. е. поиск активных молекул (1–10 нм), взаимодействующих с биомишенью (белок размером до 100 нм);
- изучение механизма действия (поиск биомишени и выявление механизма взаимодействия с ней активной молекулы);
- компьютерный дизайн потенциально активных соединений путем расчета энергий взаимодействия молекул-кандидатов и биомишени на расстоянии нескольких нанометров, т. е. расчет возможных структур и положений молекул, соответствующих минимальной энергии такого взаимодействия (динамическое моделирование около 24 часов);
- целенаправленный контроль и модификация формы, размера, взаимодействия элементов, что приводит к улучшению либо появлению дополнительных характеристик и свойств получаемых продуктов (повышение эффективности, биодоступности, уменьшение токсичности и побочных эффектов).
- производство наноразмерных готовых ЛФ (липосомальные формы, биодеградируемые полимеры, нанокристаллы);
- применение таргетных (направленных) инновационных препаратов, обеспечивающих наноразмерное воздействие на биомишень, что приводит к улучшенному терапевтическому эффекту.

Нанотехнологии играют важную роль в разработке систем адресной доставки ЛП. Применение наночастиц улучшает биофармацевтические свойства ЛВ: абсорбцию, распределение, метаболизм, элиминацию.

К терапевтическим системам доставки ЛП относятся: нанокристаллы, полимерные наночастицы, липосомы, наноэмульсии, мицеллы, дендримеры,

наносферы и УНТ. Применение наноразмерных систем доставки ЛВ для некоторых групп ЛС представлено в таблице 4 (Приложение).

Использование наноносителей для доставки ЛС – успешно развивающееся направление применения нанотехнологий, имеющее практические результаты и промышленную реализацию.

3.1. Нанокристаллы, наноалмазы

Нанокристалл – отдельный однородный кристалл, имеющий непрерывную кристаллическую решётку, характеризующийся анизотропией свойств и имеющий размеры 100 нм. Биодоступность и растворимость ЛВ возрастает в несколько раз при переходе от обычных порошков к нанокристаллам (наносуспензиям). Преимущества нанокристаллов: высокая степень содержания ЛВ; простая и предсказуемая подача ЛВ (скорость высвобождения растворимого ЛВ зависит от скорости растворения нанокристаллов); распределение ЛВ происходит как обычно; простой и эффективный способ производства.

Применяются нанокристаллы для анальгетиков, когда важно быстрое подавление боли и уменьшение концентрации ЛВ в плазме крови.

Перспективным является использование в виде нанокристаллов рентгеноконтрастных веществ. Например, при коронарографии изображение сосудов сердца держится не более нескольких десятков секунд. Затем вследствие выхода вещества из сосудистого русла картина быстро теряет контрастность. Введение нанокристаллических рентгеноконтрастных веществ позволяет наблюдать за исследованием в течение нескольких десятков минут.

Наноалмазы – это наночастицы, представляющие собой ультрадисперсные алмазы углеродной наноструктуры (1–10 нм). Они используются для эффективной транспортировки здоровых генов в больные клетки организма. Это один из перспективных методов борьбы с генетическими и онкологическими заболеваниями. Наноалмазы не токсичны для организма,

хорошо растворимы в воде и являются полностью биосовместимыми с тканями организма.

Суть генной терапии заключается в помещении здорового генного материала в клетку, которая функционирует ненормально, что оздоравливает клетку и может придавать ей новые свойства. Однако одним из затруднений на пути развития этого направления медицины является транспортировка генов к клеткам. В настоящее время чаще всего применяется метод транспортировки генов с помощью вирусов, поскольку вирусы в ходе эволюции выработали эффективные механизмы проникновения в клетку. Перспективным методом доставки генетического материала является использование наноалмазов, покрытых полимерными оболочками. Так, при нанесении на поверхность наноалмазов полиэтиленимина 800 уровень доставки генного материала увеличивается в 70 раз.

Для фиксации результатов использовали элементы цепочки ДНК, вызывающие флуоресценцию, и количество клеток, проявивших свечение, позволило судить об объеме доставленных генов. Ведутся разработки многофункциональных наноалмазов, которые могут использоваться для отображения и доставки препарата.

Наноалмазы позволяют доставлять большие дозы ЛП, не вызывая поражения окружающих здоровых клеток и их последующего воспаления, как в случае использования липосом. Отдельные кристаллики наноалмазов по 2 нм группируют в кластеры диаметром 50–100 нм. ЛВ «прикрепляется» к поверхности отдельных кристалликов и не проявляет своей активности, находясь внутри кластера. При достижении цели, кластер разрушаться, медленно высвобождая ЛВ. Именно за счёт большой поверхности кристаллов с помощью такого метода можно доставлять направленно большие дозы ЛВ (в 5 раз), чем при использовании других методов.

3.2. Системы доставки на основе липосом

Системы доставки ЛВ на основе липосом были разработаны для увеличения растворимости и биологической доступности ЛВ. Однако традиционные системы доставки лекарств на основе липосом имеют ограниченное применение вследствие их неспецифического захвата ретикулоэндотелиальной системой (РЭС) в течение нескольких минут или часов, опсонизации и неустойчивости. Липосомы, покрытые или содержащие водорастворимые полимеры, например ПЭГ, способны подавлять опсонизацию.

Опсонизация – процесс адсорбции опсонинов на поверхности микроорганизмов и других инородных частиц, стимулирующий и облегчающий фагоцитоз данных частиц. Опсонины – специфические антитела, образующиеся в иммунизированном организме.

Встраивание полимеров в липосомы уменьшает их захват, распознавание иммунной системой и увеличивают стабильность мембран липосом.

Широко используются фосфолипидные транспортные системы на основе фосфолипидных наночастиц размером 20–50 нм. Природные фосфолипиды являются основой мембран липосом, они не токсичны, биодеградируемы, не вызывают аллергических реакций, благодаря строению и составу имеют высокое сродство к мембранам клеток, что и позволяет доставлять ЛС внутрь клетки. ЛВ, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность ЛС, подверженных биодеструкции в биологических жидкостях.

Липосомы имеют достаточно большие размеры, поэтому они могут удерживать инкапсулированные гидрофильные ЛВ в крови и в месте инъекции достаточно длительное время. В этом случае фармакокинетика и биораспределение ЛВ обусловливаются свойствами носителя, а само ЛВ будет высвобождаться медленно. Инкапсуляция при помощи наноносителей позволяет значительно улучшить фармакокинетику и снизить негативные свойства ЛВ. В липосомах ЛВ неактивно, пока оно связано с носителем и

проходит сквозь мембрану при помощи липосомы, если она не повреждена. Скорость выделения ЛВ из липосом и естественное ее разрушение зависят от физико-химических свойств носителя. Липосомы на основе холестерола менее подвержены биодеградации.

Химическая структура и физико-химические свойства гликолипидов и других лиганд оказывают большое влияние на транспортные свойства липосом. Липиды, расположенные на поверхности липосом, могут быть легко удалены из липидного бислоя при взаимодействии с липопротеинами и другими липидами тканей, что значительно снизит возможность адресной доставки ЛВ. На фармакокинетические характеристики липосом влияют размер, состав и тип липидов, использование водорастворимых полимеров (ПЭГ), путь введения.

Липосомы используются для конструирования эффективных антираковых ЛП. Учитывается соотношение размеров наночастиц и диаметра пор капилляров. Частицы, размер которых не превышает 150 нм, успешно достигают лимфатических капилляров после инъекции и локализуются в лимфатических узлах, а частицы большего размера локализуются в подкожном пространстве. Липосомы используются для адресной доставки ЛВ в нужный тип клеток. В качестве «молекулярного адреса» наиболее часто выбирают иммуноглобулины, имеющие соответствующие мишени на целевых клетках. Могут использоваться для парентерального введения таких ЛВ как амфотерицин В, пропофол. Характеристика липосом для направленного транспорта ЛВ представлена в таблице 5 (Приложение).

Основной недостаток липосом как ЛФ – небольшая стабильность при хранении, что ограничивает их применение в качестве ЛФ. Этого недостатка лишены полимерные наночастицы, имеющие те же области возможного применения.

3.3. Системы доставки на основе полимерных частиц

При создании систем доставки на основе полимерных наночастиц необходимо стабилизировать их поверхность путем нанесения слоя неионных

поверхностно-активных веществ (ПАВ) или полимерных макромолекул. Присутствие ПАВ (Pluronic®, Tetronic®) на поверхности наночастиц значительно снижает опсонизацию и межчастичную агломерацию частиц под действием сил Ван-дер-Ваальса. На время пребывания наночастиц в организме влияют такие параметры, как размер частиц, поверхностный заряд, молекулярный вес и тип используемого полимера.

Когда полимерная наночастица достигает органа-мишени, ЛВ диффундирует из полимерной матрицы через слой покрытия или вследствие разрушения структуры носителя. На кинетику высвобождения ЛВ оказывают влияние: структура наночастицы, тип и молекулярный вес используемого полимера, присутствие других наполнителей. Улучшение фармакокинетических свойств ЛВ при использовании наносистем доставки связано с особенностями внутренней структуры наночастиц. При переходе к наноразмерам значительно возрастает площадь поверхности, что приводит к улучшению растворимости, значительному увеличению максимальной концентрации ЛВ в плазме крови. Использование наночастиц не оказывает существенного влияния на скорость элиминации и адсорбции ЛВ.

При попадании ЛВ в кровеносную систему требуется обеспечить накопление и удержание молекул ЛВ в органе-мишени. На успех адресной доставки ЛВ влияют склонность белков к связыванию и время пребывания лиганд в кровеносной системе. Если ЛВ легко связывается белком, то время элиминации снижается. Это приводит к низкой проницаемости в клетки и к минимальному накоплению ЛВ в органе-мишени. Использование наночастиц с гидрофильным покрытием в качестве систем доставки позволяет «оттолкнуть» белки плазмы и тем самым избежать связывания ЛВ.

В настоящее время большое внимание уделяется разработке приборов из полимеров, применяемых для подкожных имплантантов, предназначенных для поддержания уровня ЛВ. Биодеградируемые синтетические полимеры (сополимеры молочной и гликолевой кислот, полимолочная кислота)

применяются в качестве систем доставки (в виде наночастиц) для различных классов ЛВ.

Наночастицы за счет малых размеров могут использоваться в ингаляционных ЛП. С целью повышения биодоступности противотуберкулезных ЛВ, а также для оценки эффективности их доставки при ингаляционном введении были получены и исследованы наночастицы сополимера молочной и гликолевой кислот с ЛВ. Данные по фармакокинетике при ингаляционном введении ЛВ сравнивались с аналогичными параметрами для перорально вводимого ЛП. Установлено, что при ингаляционном введении ЛВ его уровень в плазме крови был значительно выше, чем при инъекционном или пероральном введении.

3.4. Системы доставки на основе мицелл

Применение гидрофобных терапевтически активных веществ, имеет ряд недостатков: плохое поглощение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), низкая биодоступность и агрегация молекул, вызывающая эмболию. Их использование затрудняет плохая растворимость в воде, присущая многим ЛП, особенно противораковым.

Наиболее типичной структурой наночастиц, образованных на основе амфифильных полимеров являются мицеллы. Мицеллы – это коллоидные частицы размером от 5 до 100 нм, образующие в воде коллоидные системы. Морфология мицелл, которые можно получить из амфифильных полимеров, довольно разнообразна. Обычно сополимеры образуют агрегаты сферической формы, а так же могут быть палочкообразные формы, кольца, ламеллярные структуры, ленточные формы.

Полимерные мицеллы могут использоваться в качестве систем доставки гидрофобных молекул, улучшая их растворимость, и в качестве систем адресной доставки ЛП. Мицеллы, полученные самоорганизацией амфифильных двойных и тройных полимерных блоков в воде, обладают такими характеристиками, как наноразмер, термодинамическая стабильность, полая

структура. Это позволяет их использовать в качестве природных аналогов транспортных систем доставки ЛВ, повышая абсорбцию и распределение инкапсулированных ЛВ.

Поскольку стенки мицелл гидрофильные, их захват РЭС незначителен, что позволяет обезопасить переносимое ЛВ от быстрого разрушения, а также понизить его клиренс и элиминацию из организма. Клиренс (англ. clearance – очищение) – показатель скорости очищения биологических жидкостей или тканей организма от вещества в процессе его биотрансформации, перераспределения в организме, а также выведения из организма. Вследствие термодинамической стабильности и узкого распределения мицелл по размерам, их поведение аналогично отдельным молекулам, т. е. их биораспределение будет зависеть от молекулярного веса, что важно при химиотерапии рака.

Размер вводимых в кровоток частиц имеет большое значение. Частицы размером более 100 нм поглощаются клетками РЭС и там расщепляются до исходных компонентов, а частицы с меньшим размером могут преодолевать этот барьер и попадать в другие ткани и органы.

По сравнению с липосомами размер мицелл гораздо меньше, что позволяет применять их в качестве эффективных систем адресной доставки ЛВ, для диагностики и терапии заболеваний. Разработаны технологии позволяющие получить порошкообразные сухие липосомальные препараты высокой концентрации. Эффективность включения вводимых в липосомы ЛВ составляет 40–100 % в зависимости от характеристик вводимого ЛВ.

3.5. Системы доставки на основе дендримеров

Наноструктуры, такие как липосомы и мицеллы, часто применяемые в качестве систем доставки лекарств, могут быть нестабильными при действии на них тангенциальных сил (усилие сдвига) и при сильном разбавлении системы. В качестве альтернативы могут применяться системы доставки на основе макромолекул дендримеров, ЛВ к которым присоединяются путем образования ковалентных и других связей.

Дендримеры являются трехмерными разветвленными монодисперсными макромолекулами. Типичным для структуры дендримеров является повторяющийся паттерн ветвления вокруг центрального ядра, что обеспечивает геометрическую правильность дендримеров. После достижения пяти порядков ветвления, дендримеры начинают содержать в своём составе многочисленные полости, которые используются как наноконтейнеры для ЛВ. Такие уникальные свойства дендримеров, как высокая степень ветвления, глобулярная форма и легкость функционализации поверхности, делают эти соединения перспективными носителями ЛВ. Дендримеры могут служить носителями как гидрофильных, так и гидрофобных лекарственных молекул, а высвобождение ЛВ является контролируемым.

В отличие от линейных полимеров, которые состоят из повторяющихся мономеров, собранных в линейные цепи, дендримеры имеют древовидную структуру, на концах ветвей которой расположены функциональные группы.

Первое соединение с такой структурой было получено в 50-е годы прошлого века, а основные методы синтеза разработали в 80-е годы.

Достоинства дендримерных соединений:

- предсказуемые, контролируемые и воспроизводимые с большой точностью размеры макромолекул;
- наличие в макромолекулах каналов и пор, имеющих хорошо воспроизводимые формы и размеры;
- способность к высокоизбирательной инкапсуляции и иммобилизации низкомолекулярных веществ с образованием супрамолекулярных конструкций «гость–хозяин».

Дендримеры классифицируют в соответствии с числом генерации: чем оно выше, тем больше размер дендримера. Существуют различные типы химических дендримеров, функциональные группы на поверхности которых могут быть легко изменены с целью дальнейшего образования ковалентных связей с ЛВ или нековалентных связей с определенным набором лиганд. Кроме

того, присоединение лекарственного компонента к макромолекуле дендримера (инкапсуляция ЛВ) возможна за счет образования ионных и водородных связей, а также за счет действия сил Ван-дер-Ваальса. Размеры дендримерных структур с различной степенью генерации (повторяемости отдельных фрагментов), использующихся в качестве систем доставки, лежат строго в интервале от 5 до 20 нм.

Дендримеры характеризуются упорядоченной трехмерной структурой, при этом встраивание различных функциональных групп как внутрь дендримера, так и на его поверхности позволяет делать макромолекулу гидрофильной или гидрофобной. Растворимость гидрофобных веществ в дендримере зависит от степени генерации: дендримеры, имеющие более разветвленную структуру, лучше захватывают гидрофобные ЛВ. На фармакокинетику систем доставки лекарств на основе дендримеров влияют поверхностный заряд и их молекулярный вес. На элиминацию дендримеров в ряде случаев может влиять молекулярный вес присоединенных молекул, а также наличие молекул ПЭГ на поверхности дендримера. Таким образом, целенаправленное расположение определенных функциональных групп в структуре дендримера позволяет снизить выведение его из плазмы крови печенью. Дендримеры, размер которых менее 5 нм, легко проникают сквозь стенки сосудов и выделяются почечной фильтрацией, что способствует снижению токсичности ЛВ.

Препараты, которые могут транспортироваться путем связывания с дендримерами: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), противомикробные, противовирусные ЛВ, предшественники ЛВ и скрининговые агенты, применяемые в дизайне ЛВ.

Были проведены исследования дендримера на основе полиамидоамина, используемого в качестве системы доставки флурбипрофена (НПВС). Инкапсулирование ЛВ в дендример позволило значительно увеличить процентное распределение, среднее время пребывания, период полувыведения.

3.6. Системы доставки на основе углеродных наносфер

В качестве наносфер выступают фуллерены C_{60} с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами. Эти группы могут быть подобраны таким образом, чтобы связываться с заранее выбранными биологическими мишенями. Спектр возможных применений наносфер чрезвычайно широк. Он включает борьбу с вирусными (грипп, ВИЧ), онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями, остеопорозом, заболеваниями сосудов. Например, наносфера может содержать внутри атом радиоактивного элемента, а на поверхности – группы, позволяющие ей прикрепиться к раковой клетке.

В Институте экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) использовали аддукт фуллерена с поливинилпирролидоном (ПВП). Это соединение хорошо растворимо в воде, а полости в его структуре близки по размерам к молекулам фуллерена C_{60}. Полости легко заполняются молекулами фуллерена, и в результате образуется водорастворимый аддукт с высокой антивирусной активностью. Поскольку сам ПВП не обладает антивирусным действием, вся активность приписывается содержащимся в аддукте молекулам фуллерена C_{60}.

В пересчете на фуллерен его эффективная доза составляет примерно 5 мкг/мл, что значительно ниже соответствующего показателя для ремантадина (25 мкг/мл), традиционно используемого в борьбе с вирусом гриппа. В отличие от ремантадина, который наиболее эффективен в ранний период заболевания, аддукт C_{60}/ПВП обладает устойчивым действием в течение всего цикла размножения вируса. Другая отличительная особенность сконструированного препарата – его эффективность против вируса гриппа А- и В-типа, в то время как ремантадин действует только на вирус А-типа.

Наносферы могут использоваться в диагностике, например, как рентгеноконтрастное вещество, прикрепляющееся к поверхности определенных клеток и показывающее их расположение в организме.

3.7. Системы доставки на основе углеродных нанотрубок

УНТ – это аллотропная модификация углерода, представляющая собой полые цилиндрические структуры диаметром от 0,1 до нескольких десятков нанометров и длиной от 1 микрометра до нескольких сантиметров, состоящие из одной или нескольких свёрнутых в трубку графеновых плоскостей.

УНТ являются одной из аллотропных форм углерода наряду с алмазом, графитом, графеном, фуллереном, карбином.

УНТ представляет собой полый цилиндр, поверхность которого сложена из множества правильных шестиугольников. В их вершинах расположены атомы углерода. Углеродная нанотрубка визуально напоминает лист бумаги свернутый в трубку, только вместо бумажной поверхности следует рассматривать графитовую (графеновую) плоскость. В научной среде цилиндрическую плоскость трубки принято называть графеновой. Толщина графеновой плоскости не превышает 1 атом углерода.

По количеству графеновых слоев УНТ делятся на однослойные (одностенные) и многослойные (многостенные). Однослойная УНТ похожа на «выкройку» графена, имеющей сеточную структуру и состоящую из бесчисленного множества правильных многоугольников. В многослойных УНТ расстояние между графеновыми слоями составляет 0,34 нм, как в обычном графите. Они характеризуются широким разнообразием форм и конфигураций.

Типы многослойных УНТ:

- в виде совокупности коаксиально вложенных друг в друга цилиндрических трубок;
- в виде совокупности вложенных друг в друга коаксиальных (шестигранных) призм;
- в виде свитка.

По типу торцов УНТ бывают открытыми и закрытыми.

Физические свойства нанотрубок находятся в прямой зависимости от хиральности (свойство молекулы не совмещаться в пространстве со своим

зеркальным отражением). В зависимости от индексов хиральности различают прямые, зубчатые, зигзагообразные и спиральные УНТ.

По электронным свойствам УНТ делятся на металлические и полупроводниковые. Тип проводимости зависит от хиральности УНТ, т. е. от группы симметрии, к которым принадлежит конкретная нанотрубка. Если индексы хиральности УНТ равны между собой или же их разность делится на три, УМП обладает металлическими свойствами, в любом другом случае она проявляет полупроводниковые свойства.

Свойства и преимущества УНТ:

- адсорбционные свойства (попав внутрь трубки, атомы и молекулы уже не могут выйти наружу, т. к. концы трубки запаиваются, а пройти через графеновые плоскости цилиндра они не могут, т. к. углеродные решетки слишком узки для большинства атомов);
- капиллярный эффект (УНТ втягивают в себя жидкие вещества и расплавленные металлы открытым концом);
- меньшая плотность (в 6 раз меньше стали). Материалы на основе УНТ при одинаковом объеме будут в десятки раз прочнее;
- высокая прочность (прочнее стали в 50–100 раз). Небольшая нить из УНТ диаметром 1 мм выдерживает груз весом 20 тонн, что в сотни миллиардов раз больше ее собственной массы;
- высокая гибкость. Под действием механических напряжений, превышающих критические, УНТ не ломаются, не повреждают свою структуру, а перестраивают её, сохраняя при этом высокую прочность, гибкость, прочие механические и электрические свойства. Эти свойства планируется использовать для создания искусственных мускулов, которые в 10 раз сильнее биологических при одинаковом объеме и обладают устойчивостью к высоким температурам, вакууму и химическим реагентам;
- повышенная теплопроводность (УНТ эффективно рассеивают тепло).

– повышенная электропроводность (в 1000 раз лучше меди). Электропроводность зависит от индекса хиральности. В одних случаях УНТ могут быть полупроводниками, в других – обладать металлическими свойствами и являться практически идеальными проводниками;
– высокая огнестойкость;
– рекордно высокая удельная поверхность (до 2600 $м^2/г$);
– высокая устойчивость к изнашиваемости;
– способность улучшать эксплуатационные характеристики других материалов при добавлении в их структуру;
– с помощью УНТ можно создавать полупроводниковые гетероструктуры, т. е. структуры типа «металл/полупроводник» или стык двух разных полупроводников,
– способность ловить радиоволны частотой от 40 до 400 МГц (обычные AM и FM волны), а затем усиливать и передавать их;
– УНТ занимают промежуточное положение между кристаллами и отдельными атомами (применение УНТ будет способствовать миниатюризации устройств).

Недостатком УНТ является их токсичность и канцерогенность, аналогичная асбестовым волокнам. Вместе с тем токсичность и канцерогенность нанотрубок весьма различны и зависят от диаметра и типа волокон. На сегодняшний день продолжаются исследования по вопросу биологической совместимости УНТ с живыми организмами. При работе с нанотрубками следует соблюдать меры безопасности, и в первую очередь обеспечить защиты органов дыхания и органов пищеварения,

Полые УНТ могут использоваться для диагностики заболеваний, выявления больных тканей и в качестве систем доставки ЛВ, благодаря возможности встраивания различных функциональных групп.

Системы доставки антибиотиков. Амфотерицин В – противогрибковый препарат широкого спектра действия, но при этом его применение ограничено

такими отрицательными качествами, как высокая токсичность, низкая растворимость в воде и способность агрегироваться на поверхности клеточной мембраны. При концентрации амфотерицина В, поступающего в ткани в чистом виде, в 10 мг/мл происходит гибель 40 % клеток ткани. Соединение данного антибиотика с УНТ позволяет повысить концентрацию антибиотика до 40 мг/мл без возникновения отрицательных эффектов.

Системы доставки ЛВ при химиотерапии рака. Метотрексат – широко известный противораковый лекарственный агент, который имеет такие отрицательные характеристики, как низкая биодоступность и токсичность. При использовании УНТ, имеющих встроенный «молекулярный адрес» для раковых клеток, наблюдается повышение его биодоступности и накапливание метотрексата в тканях опухоли. Повышение эффективности действия ЛВ обусловлено наличием стабильных амидных связей между ЛВ и УНТ-носителем, что замедляет высвобождение ЛВ из УНТ при его переходе в цитоплазму, тем самым повышая эффективность его взаимодействия с рецепторами клетки.

3.8. Неорганические наночастицы

В настоящее время возможно получение наночастиц из неорганических веществ (оксид железа, золото, платина). Эти наночастицы могут использоваться как средства доставки, как ЛП и как средства диагностики. В настоящее время использование частиц на основе оксида железа нацелено на терапию, а частиц золота – на диагностику, однако ученые пытаются расширить области их применения.

Наночастицы, разработанные на основе оксида железа и имеющие размер около 8 нм проникают через защитную пленку колонии бактерий эпидермального стафилококка и уничтожают бактерии. Ученые назвали их суперпарамагнетиками. Оксид железа был взят за основу из-за его магнитных свойств, которые позволяют довести наночастицы до очага поражения с помощью электромагнитного поля и наблюдать за процессом лечения при

помощи магнитно-резонансного отображения. Достигнув колонии клеток, наночастицы проникают через созданный колонией биощит, затем наночастицы проникают в клетки бактерий и разрушают их.

Установлено, что покрытые декстраном (водорастворимым высокомолекулярным полимером глюкозы) наночастицы оксида железа диаметром около 100 нм уничтожают раковую опухоль вследствие возникающего между ними взаимодействия, которого не наблюдается между наночастицами меньшего размера. В ходе исследований выяснилось, что хотя наночастицы оксида железа притягиваются друг к другу, декстрановое покрытие образует волоконца, делающие частицу похожей на «одуванчик», и эти волоконца отталкивают наночастицы, если те приближаются слишком близко друг к другу. Таким образом, наночастицы находятся на расстоянии друг от друга, но при этом это расстояние слишком мало, чтобы их могли уничтожить клетки-антитела организма. Кроме того, если данные наночастицы все-таки сближаются, под влиянием магнитного поля они начинают вращаться, нагреваются и отдают тепло в окружающую среду. В ходе опытов было установлено, что нагрев введенных наночастиц привел к полному разрушению раковых опухолей без последующего ее восстановления.

Разработаны наночастицы, задачей которых является транспортировка таксола непосредственно к опухолевой ткани. Таксол – синтетическое вещество, обладающее митогенными свойствами в отношении лимфоцитов. Этот препарат широко применяется в химиотерапии, но обладает рядом побочных эффектов и повреждает здоровые ткани.

В ходе исследований ученые присоединили к наночастицам молекулы производных фолиевой кислоты, потребляемой раковыми клетками в большом количестве. Наночастицы также несут молекулы флуоресцентной краски и намагниченное ядро оксида железа, что дает возможность легко наблюдать за их перемещением в организме с помощью оптического или магнитнорезонансного отображения. Можно наблюдать за тем, как протекает

лечение опухоли: наночастицы присоединяются к раковым клеткам через рецепторы, затем проникают через клеточную мембрану и выбрасывают находящиеся в ядре оксид железа, флуоресцентную краску и препарат, запуская процесс лечения и делая возможным наблюдение за ним. Использованная в структуре оболочки наночастицы фолиевая кислота обеспечивает быстрое и безошибочное присоединение к структуре клетки.

Частицы могут не содержать ЛП и использоваться в качестве контрастивных агентов для диагностики опухоли. Если она не будет обнаружена, оксид железа будет переработан организмом, а наночастицы без вреда для организма нейтрализуются в печени.

ГЛАВА 4. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

К основным характеристикам наноструктурных материалов относятся: кристаллическая структура, морфология кристаллов (зерен), средний размер кристаллов и их распределение по размерам, степень однородности элементарного состава по объему материала, термическая стабильность наноразмерной структуры, пористость.

4.1. Методы анализа наноразмерных систем

Для исследования наноразмерных систем применяются общие методы, что и для исследования обычных кристаллических материалов. Однако у наноматериалов существует особая специфика, которая заключается в предъявлении повышенных требований к разрешающей способности методов, а именно возможность исследовать участки поверхности образцов с размерами менее 100–200 нм.

Для дисперсных систем важным параметром определения является устойчивость системы при заданных условиях. Далее определяют размер частиц и распределение размера, форму частиц и распределение формы.

Микроскопия наноструктур. Самым прямым путем получения информации о размере частиц, а так же об их форме, и распределении в размере и форме, является использование прямой визуализации с помощью микроскопических методик. Используемые методики: электронная микроскопия, флуоресцентная микроскопия, световая микроскопия, различные растровые анализаторские микроскопии. Какая из этих методик подходит для анализа определенной системы зависит от системы, и от размера частиц.

Так, для частиц меньше 1 мкм, световая микроскопия не обеспечивает достаточной точности. Электронная или растровая микроскопия, должны быть применены для мягких систем (дисперсии микрогелей), растровая анализаторская микроскопия может осложняться из-за механических причин.

В результате микроскопии – информация о размере и форме частиц получается напрямую, что позволяет получить перспективную структурную информацию не только о самих частицах, но также о структуре агрегатов, образованных из частиц.

Необходимо сделать большое число микроскопических изображений для обеспечения статистической значимости. Это делает методики количественной микроскопии длительными.

Микроскопические изображения двухмерные, тогда как интересующие системы доставки в основном трехмерные, существует риск, что микроскопические картинки повреждаются явлениями проекции.

Наноиндентирование. Для исследования механических свойств различных материалов в нанометровом диапазоне широко применяется специальный метод определения микротвердости вещества – наноиндентирование (от англ. «indent» – выдалбливать, образовывать выемку).

Большинство веществ в наноформе значительно отличаются по химическим свойствам от своего макроскопического состояния, изменяется их каталитическая активность. Это объясняется тем, что удельная площадь поверхности (доля поверхностных атомов) и следовательно, механические

свойства (твердость, пластичность, упругость) у нанообъектов значительно выше, чем у веществ в обычном состоянии. Большинство материалов в субмикронных масштабах очень прочные, подобные алмазу, даже если в обычном состоянии являются мягкими материалами. В условиях наноконтакта твердость материала может во много раз превышать его макроскопическую твердость. Особенно сильно это проявляется в областях с характерными размерами менее 100 нм.

Наноиндентирование основано исключительно на механическом воздействии на исследуемую поверхность и не требует визуализации ее рельефа. Метод очень прост и заключается в прецизионном погружении зонда в поверхность образца на глубину нескольких нм и непрерывной регистрации прилагаемого усилия. Затем по этим данным строится диаграмма «сила давления – глубина погружения», из которой можно извлечь десятки параметров, характеризующих материал на нанометровом уровне.

Нановесы. Для работы с микроскопическими телами в Технологическом институте штата Джорджия (США) группа физиков создала самые чувствительные и самые маленькие в мире весы. Они состоят из тонкой УНТ длиной около 4 микрон, которая является чашкой весов. Если один конец УНТ закрепить и подвести электрический ток, то заряд сконцентрируется на ее втором конце, что вызовет изменение его первоначального положения. Меняя постепенно частоту электрического тока, можно добиться резонанса с частотой колебания трубки.

При помещении на свободный конец УНТ молекулы вещества, интенсивность ее колебания изменится прямо пропорционально весу молекулы. Чтобы измерить изменения колебаний трубки, применяется высокоточное лазерное оборудование. Для осуществления измерений необходимо откалибровать нанотрубку, замерить ее свободное колебание, а затем производить взвешивание. Если известна упругость нанотрубки, то можно по

смещению резонансной частоты определить массу частицы. Присоединенная масса может быть определена путем простого вычисления.

На нановесах можно взвесить объект массой около 10^{-15} г. Нанотрубочные весы нашли широкое применение для измерения массы бактерий, клеток, биомолекул и других биологических объектов.

Спектральные методы исследования. Для изучения наноструктур важно знать не только их массу или расположение атомов, но и то, из чего они состоят. Определять химический состав образцов, т. е. содержание в них атомов тех или иных элементов, позволяют методы спектроскопии, использующие различные приборы для исследования спектров излучения, поглощения, отражения, рассеяния.

Спектр – это распределение интенсивности электромагнитного излучения по длинам волн. Изменение энергетических уровней электронов в атомах сопровождается испусканием или поглощением фотонов различной частоты. Зная, какие частоты (спектральные линии) соответствуют атомам химических элементов, можно по спектру определить его состав.

Современные спектрометры позволяют одновременно исследовать спектры испущенного объектом излучения, люминесценции, рассеяния света, излучения, отраженного поверхностью объекта и излучения, прошедшего через образец. Это дает огромное количество информации не только о составе образца, но и о происходящих в нем квантовых процессах.

С помощью спектрометра можно узнать не только состав, но и количество наночастиц. Известно, что наночастицы в растворе имеют примерно одинаковый размер, но с течением времени слипаются в более крупные комочки и оседают. Соответственно, их количество в растворе постепенно уменьшается. По интенсивности спектральных линий, соответствующих материалу наночастиц, можно рассчитать концентрацию соответствующих атомов в растворе. Разделив ее на количество атомов в наночастице, получают количество наночастиц на кубический сантиметр раствора.

К спектральным методам относят методы исследования поверхности твердых тел, основанные на анализе энергетических спектров отраженных излучений, возникающих при облучении изучаемого материала электронами, ионами и фотонами. Так, например, широко применяемый метод рентгеноспектрального микроанализа имеет при количественном анализе диаметр анализируемого участка на образце не более 1–2 мкм, а метод рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия – 2–10 мм. Наиболее перспективными, информативными и иллюстративными методами являются электронная оже-спектроскопия и масс-спектроскопия вторичных ионов.

Лазерный микрозондовый анализ. Метод основан на использовании пучка импульсного лазерного излучения, под действием которого происходит испарение микрообъема материала из выбранной точки поверхности и его ионизация. Образующиеся ионы анализируются масс-спектрометром. Исследование материала проводят в вакууме. Длительность импульса излучения в ультрафиолетовом диапазоне светового спектра составляет 30 нм и менее. Диаметр пятна достигает порядка 100–500 нм. Благодаря относительно малой плотности энергии в пятне, невысокой начальной энергии испарившихся ионов и малому рассеянию этой энергии обеспечивается высокая чувствительность анализа при низких содержаниях элементов.

Метод позволяет исследовать все виды материалов и анализировать как положительные, так и отрицательные ионы всех химических элементов, а также разрешать изотопы и идентифицировать органические радикалы. Недостатком метода является достаточно низкая точность определения количественного содержания элементов (погрешность метода 10–30 %).

Динамическое световое рассеяние. Динамическое световое рассеяние (фотон-коррелирующая спектроскопия) – широко использующийся метод, который важен для определения размера мелко диспергированных частиц (500 нм). Метод основывается на временном проявлении светового рассеяния от дисперсии частиц. Из-за диффузии частиц, интерференция между световым

рассеянием от индивидуальных частиц приводит к интенсивным колебаниям (флуктуации). Метод основывается на мониторинге этих временных вариаций с интенсивностью светового рассеяния разбавленной дисперсии частиц.

Так как колебания в интенсивности рассеяния являются следствием диффузия-зависимых изменений концентрации, снижение функции автокорреляции рассеивающей интенсивности может использоваться для определения частичного коэффициента диффузии.

Недостатком метода является то, что крупные частицы непосредственно не анализируются и трудно идентифицируются. Это может вызывать значительные проблемы в разработке ЛФ, например, в отношении внутривенной доставки ЛВ, так как даже очень разбавленные агрегаты частиц могут вызывать заметные физиологические проблемы после применения, например, связанные с формированием эмболии.

Световая дифракция. Световая дифракция – оптическая методика для анализа размера частиц более 0,1 мкм. Световая дифракция требует работы с разведенными образцами частиц. Методика основывается на измерении светового рассеяния как функции угла рассеяния, и затем на приложении подходящих оптических теорий для того, чтобы выделить размер частиц и распределение размера. Метод совершенен и не требует калибровки, но он чувствителен к входным данным, например, отношение к оптическим свойствам диспергированных частиц. Так, для гетерогенных частиц (липосомы, пористые полимерные частицы), могут быть неточности при определении размера частиц.

Счетчик частиц. Подсчет частиц не является оптической методикой. Метод не требует сильных разведений, как в оптических методиках, что является преимуществом для характеристики более концентрированных дисперсных систем.

Подсчет частиц основывается на изменении сопротивления, происходящего в результате низкопроводящих частиц, обходящих тонкие

щели, над которыми течет ток. Это вызывает импульс напряжения, когда частица проходят над щелью, размер которых пропорционален объему частицы и может использоваться для анализа размера частиц.

Так как подсчет частиц основывается на «подсчете» всех частиц, проходящих щель, размер которой контролируется, легко получить распределение частиц этим методом. Ограничение методики в том, что анализ размера частиц ограничен для больших частиц.

Электрокинетические методы. При помещении заряженной частицы в электрическое поле, она будет перемещаться по направлению к электроду противоположного заряда. Скорость этого перемещения, так называемая электрофоретическая подвижность, может использоваться для характеристики заряда частиц. Более точно, информация, полученная из таких измерений, это величина электростатического потенциала плоскости сдвига, который обычно относится к дзета-потенциалу. Необходимо отслеживать накопление заряда частиц и поверхностей и эффекты поверхностных модификаций.

Измерение дзета-потенциала. Дзета-потенциал – это электрический потенциал, который возникает при перемещении частиц между концентрированным слоем ионов на поверхности частиц и слоем ионов среды, окружающей частицы. Наличие дзета-потенциала на границе скольжения дисперсных частиц вырабатывает на них одноименные заряды и электростатические силы отталкивания, что обеспечивает устойчивость коллоидного раствора и препятствует соединению частиц. Чем выше абсолютное значение дзета-потенциала, тем больше у белковых частиц отталкивающей силы. Дзета-потенциал – это мера устойчивости коллоидной массы. Измерение потенциала происходит в специальных электрофоретических камерах, по методу электрофоретического рассеивания света.

Результаты измерений на специальных анализаторах размера частиц и дзета-потенциала на любых производственных и научно-исследовательских этапах способствуют изучению такого важного параметра, как стабильность.

При разработке таких композиционных продуктов как наноразмерные суспензии, эмульсии или коллоиды, это является крайне важным моментом. Определению дзета-потенциала уделяют особое внимание, так как стабильность предполагаемых композиций помогает определить возможное поведение продукта в различных условиях.

Звуковые методы. Звуковые измерения являются неоптическим методом анализа наночастиц. В основе метода лежит электрофоретическая подвижность заряженных частиц в электрическом поле. Под действием переменного электрического поля, заряженные частицы совершают колебания в пространстве. Это приводит в движение окружающий раствор, затем генерируют ультразвуковой сигнал и анализируют для получения информации о дзета-потенциале и о размере частиц.

Чувствительность метода зависит от разности плотности между диспергированными частицами и внешней средой, чем больше плотность частиц, тем точнее анализ. Метод не доступен для исследования высоко сжимающихся систем, таких как эмульсии, липосомы и диспергированные газовые пузырьки.

4.2. Государственная регламентация нанотехнологических исследований в России и за рубежом

Лидером в области методологии анализа наноразмерных структур является США. Американское общество по испытанию материалов (American Society for Testing and Materials) разработало стандарты, касающиеся терминов, методов измерения и характеристики наночастиц, а также спецификации наноматериалов.

Национальный институт стандартов и технологий (National Institute of Standards and Technology) поддерживает разработку методов для характеристики и оценки свойств стандартного оборудования, разработку стандартных референс-материалов и исследования по созданию новых аналитических методов и технологий измерений.

Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration) ответственно за обеспечение безопасности, эффективности и надежности лекарств, медицинских приборов, биотехнологических продуктов, тканевых продуктов, вакцин, косметики и ЛП, созданных с использованием нанотехнологий, для человека и животных.

Россия, как и страны мирового сообщества, занимается вопросами развития и регламентации безопасности нанотехнологий и нанопродуктов. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) контролирует регламентацию безопасности нанотехнологий и нанопродуктов в России.

Развитие и становление наноиндустрии в России определяется следующими стратегическими документами:

- Концепция развития в России работ в области нанотехнологий на период до 2010 года (18.11.2004 г. № МФ-П7-6194).
- Президентская инициатива «Стратегия развития наноиндустрии» (24.04.2007 г. № Пр-688).
- Федеральная целевая программа «Развитие инфраструктуры наноиндустрии в РФ на 2008-2010 годы» (02.08.2007 г. № 498).
- Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» (17.10.2006 г. № 613).
- Программа развития наноиндустрии в РФ до 2015 года (17.01.2008 г.). Реализация стратегической цели Программы включает два этапа: первый этап – 2008–2011 гг., второй этап – 2012–2015 гг.
- Концепция долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 года (17.11.2008 г. № 1662-р).
- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 280 от 12.10.2007 г. «Об

утверждении и внедрении методических рекомендаций «Оценка безопасности наноматериалов»».

- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 54 от 23.07.2007 г. «О надзоре за продукцией, полученной с использованием нанотехнологий и содержащей наноматериалы». В документе обосновывается необходимость развития токсикологических исследований и методологии оценки риска в области получения, использования и утилизации наноматериалов и продукции нанотехнологий.
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 79 от 31.10.2007 г. «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов».
- Федеральный закон № 52-ФЗ от 30.03.1999 г. «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
- Федеральный закон №139-ФЗ от 19.07.2007 г. «О Российской корпорации нанотехнологий».
- ГОСТ ISO/TS 80004-1-2017 «Нанотехнологии». Дата введения 01.01.2018 г.

4.3. Показатели качества нанопрепаратов

Состав. При описании состава ЛФ указывают модифицированные международные непатентованные названия веществ в именительном падеже, допускается приводить в скобках их торговые названия. Количество десятичных знаков должно быть одинаковым при указании количества каждого вещества. Для всех компонентов приводят нормативную документацию (НД), регламентирующую их качество. В фармакопейной статье предприятия указаны фирма-производитель и страна для ЛВ и НД – для ВВ. Вещества, используемые в технологическом процессе и не содержащиеся в готовой ЛФ (вода, органические растворители), в состав не включаются, при необходимости их

остаточное содержание регламентируется в соответствующих разделах. Если ЛВ присутствует в виде соли или гидрата, то следует указывать его содержание в пересчете на массу активной части молекулы.

Описание. Основные требования к описанию ЛФ нанопрепаратов приводятся в Ф, ФСП, регламентирующих качество ЛФ.

Подлинность. Установление подлинности относится к универсальным испытаниям для всех ЛС. К основным методам установления подлинности относят ИК-спектрометрию, УФ-спектрофотометрию и хроматографические методы.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) является приоритетным хроматографическим методом идентификации. Для установления подлинности используется метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), в комбинации с ВЭЖХ. При проведении анализа с помощью УФ-спектрофотометрии, спектры могут оцениваться по положению максимумов и минимумов, так и сопоставлением спектров стандартного и испытуемого растворов.

Посторонние примеси. Основные тенденции в развитии методологии контроля примесей в ЛП включают:

- развитие аналитических методов с достаточной чувствительностью (ВЭЖХ, газовая хроматография, комбинированные методы);
- развитие методической и нормативной базы для контроля примесей во ВВ.

Побочные продукты синтеза, контролируют в субстанции до производства ЛП и затем в готовой ЛФ. Кроме продуктов деструкции фармацевтической субстанции в ЛП могут присутствовать примеси, которые образуются при взаимодействии ЛВ со ВВ, материалами первичной упаковки. При применении хроматографических методов анализа, чтобы избежать использования дорогостоящих и труднодоступных стандартных образцов примесей для оценки разделительной способности системы, возможно

применение приема «искусственного старения» – частичной деградации субстанции, например, при повышенной температуре, или ее модификации в результате реакций гидролиза, окисления, термо- и фотодеструкции. Цель такой обработки – получить возможные продукты разложения определяемого вещества, которые затем используют для проверки разделяющей способности хроматографической системы.

Потеря в массе при высушивании или вода. Показатель вводят для препаратов антибиотиков и в некоторых других случаях, когда содержание воды может влиять на свойства ЛВ, стабильность ЛП. Обязателен для ЛФ, полученных методом лиофильной сушки.

Остаточные органические растворители. Определение органических растворителей должно быть предусмотрено, если они используются в технологическом процессе изготовления нанопрепарата. Основным методом анализа содержания органических растворителей является метод газовой хроматографии.

Норма содержания органического растворителя должна рассчитываться, исходя из предельно допустимой суточной дозы растворителя и из максимальной суточной дозы ЛП, указанной в инструкции по медицинскому применению.

Однородность дозирования. Показатель представляет собой характеристику распределения ЛВ по единицам дозирования ЛП. ЛВ, применяемые в небольших дозировках, обладают сильным фармакологическим действием и малой терапевтической широтой. Требование однородности дозирования ЛВ связано с тем, что высокая биологическая активность многих ЛВ обусловливает содержание их в ЛФ в очень малых терапевтических дозах (0,005 г и менее). Введение этого показателя обеспечивает улучшение качества, повышение терапевтической эффективности и безопасности ЛП.

Необходимость оценки однородности дозирования обусловлена:

– возможностью неоднородного распределения ЛВ в ЛФ;

– возможностью смешивания разных серий готовой продукции;
– изменением однородности содержания в процессе хранения.

Количественное определение. В целях повышения качества выпускаемой продукции, количественное определение содержания ЛВ проводится не только в готовых ЛФ (лиофилизат, раствор, эмульсия), но и на промежуточных технологических стадиях.

В ФСП на ЛФ подробно описываются приемы пробоподготовки и методики количественного определения при использовании методов ВЭЖХ, спектрофотометрии или другие.

Микробиологическая чистота. Показатель является обязательным при оценке качества всех ЛП. В области анализа и стандартизации нанотехнологий и наноматериалов проводятся разработки норм, требований, методологий, стандартов, применение которых в ходе изучения физико-химических, фармако-токсикологических свойств продуктов нанотехнологий, экологических последствий и собственно нанотехнологических процессов позволит получать научно-обоснованные и объективные результаты.

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

5.1. Биочипы

Биочипы – революционное достижение биотехнологии. Использование нанотехнологий позволяет многократно повысить возможности по обнаружению и анализу сверхмалых количеств веществ. Одним из вариантов такого рода устройства является «лаборатория на чипе» (lab on a chip).

Современный биочип представляет собой твердую подложку (стеклянная, пластиковая или кремниевая пластинка), на которую секционно нанесены от нескольких десятков до нескольких миллионов ячеек с веществом-реагентом. Все реагенты расположены в определенном порядке и взаимодействуют с молекулами исследуемого образца как ключ с замком. При нанесении на

биочип исследуемого образца (капля крови, слюны) в том месте чипа, где есть соответствие между молекулами исследуемого вещества и молекулами зонда, образуется новый продукт, который определяется анализирующим оборудованием. Если молекулы исследуемого вещества предварительно пометить флуоресцентными красителями, то та ячейка, где произошло взаимодействие молекул, начнет светиться. Результат анализа образца представляет собой индивидуальный рисунок свечения отдельных ячеек микрочипа, регистрируемых специальной аппаратурой.

Биочипы позволяют получать надежные и информативные сведения о функционировании организма и развитии патологического процесса. Они могут производить диагностику как *in vivo* (при вживлении их в организм), так и *in vitro*. Технология белковых биочипов дает возможность в тысячи и десятки тысяч раз увеличить производительность большинства диагностических методов и резко снизить себестоимость анализов. Параллельно можно анализировать несколько образцов биологического материала. Весь процесс анализа, начиная от забора образца и до выдачи результатов, занимает несколько часов. Этот метод эффективен для проведения быстрой и точной идентификации болезнетворных вирусов и микроорганизмов (возбудителей туберкулеза, натуральной оспы, ВИЧ, гепатита). Важное медицинское применение биочипов – это диагностика лейкозов и раковых заболеваний.

Биочипы позволяют значительно ускорить испытание лекарств. Биоэлектронная микросхема *eSensor,* разработанная в компании *Motorola,* позволяет сократить время, проходящее между разработкой лекарства и его поступлением в продажу. Отсеивая пациентов, чьи гены неадекватно реагируют на новое ЛС, дальнейшие испытания можно проводить на тех, кто гарантированно излечится. Кроме того, *eSensor* позволяет быстро определить генетическую предрасположенность пациента к излечению теми или иными лекарствами.

Большая часть биочипов (94 %), производимых в настоящее время,

приходится на ДНК-чипы – матрицы, несущие молекулы ДНК. Генетический код человека хранится в виде двойной спирали ДНК, образованной двумя полимерными цепями. Каждая из этих цепей представляет собой длинную последовательность, образованную из четырех нуклеотидов (аденина, гуанина, тимина и цитозина). При этом последовательность одной цепи однозначно определяет последовательность другой, поскольку нуклеиновые кислоты, расположенные на одинаковых позициях в разных цепях, являются комплементарными. Именно на способности комплементарных оснований образовывать химические связи основан принцип действия биочипов. В ходе реакции происходит взаимодействие комплементарных цепей ДНК: одна из них (ДНК-проба) с известной последовательностью нуклеотидов зафиксирована на подложке (пластине), а другая одноцепочечная ДНК-мишень (зонд), меченная флуоресцентной меткой, вносится в ДНК-чип.

На Западе и в России сейчас сформировалось два разных направления и два разных стандарта по созданию и применению биочипов. Российские биочипы дешевле, а западные – объемнее. Сейчас число размещаемых на российском биочипе ячеек от нескольких десятков до нескольких сотен тысяч, а это соответствует тысячам пробирок с тысячами проводимых в них анализов. Такие биочипы представляют собой целые экспресс-лаборатории, которые дают возможность сэкономить массу времени как врачам, так и пациентам. При этом в России биочипами занимаются пока преимущественно исследовательские лаборатории, а на Западе – это, в первую очередь, военные исследования и коммерческое производство чипов для диагностики.

5.2. Геношарики

Австралийскими учеными были изобретены геношарики (*geneballs),* предназначенные для анализа генетической информации человека и определения его предрасположенности к тем или иным заболеваниям. Геношарик придставляет собой ДНК-чип в виде кварцевого шарика диаметром не более одной десятой толщины человеческого волоса. Поверхность шарика

испещрена каналами толщиной 10 нм, которые как губка могут впитывать флуоресцентную краску. Система работает по принципу штрих-кода – поверхность геношарика покрыта специфической ДНК, каждый ген которой обладает уникальным цветом. ДНК, находящаяся на геношарике, настроена на один определенный ген, с которым она и соединяется в образце исследуемой крови.

5.3. Наносенсоры, нанопровода

Наносенсор – датчик, содержащий чувствительные наноэлементы, которые воспринимают параметры анализируемого объекта (состав воздуха или крови) и передают их в виде пригодного для практического использования сигнала. Наносенсоры тоньше человеческого волоса, но при этом могут оказаться в 1000 раз чувствительнее стандартных анализов ДНК. Американские ученые, разработавшие наносенсоры, полагают, что врачи смогут проводить целый спектр различных анализов, пользуясь лишь одной каплей крови и при этом за считанные минуты детектировать вирусы, белки, ДНК. Одним из преимуществ данной системы является возможность моментально пересылать результаты анализа на карманный компьютер.

Нанопровод – провод толщиной в несколько атомов, изготовленный из атомов металлов, кремния или иных электропроводящих материалов. Нанопровода собираются атом за атомом на твердой поверхности, затем их можно покрывать различными молекулами, например, антителами, связывающими белки. В результате этого взаимодействия изменяется электрическая проводимость нанопровода, что сигнализирует о выявлении определенной субстанции. Нанопровода толщиной в несколько атомов, расположенные на тончайшей платформе между электродами, образуют нанотранзистор.

В 2004 г. американскими учеными был создан сенсор на основе нанопроводов, позволяющий детектировать даже единичную вирусную частицу, размер которой лежит в интервале от десятков до сотен нанометров.

Связывание вируса со специфическим антителом, нанесенным на поверхность нанопровода, вызывает изменение его электрической проводимости. Ученым также удалось создать наносенсор, способный одновременно выявлять и дифференцировать несколько видов вирусов на основе использования нескольких антител, специфических для каждого из них. Такие устройства могут успешно применяться в медицинской диагностике.

Разработаны наносенсоры, выявляющие определенную последовательность ДНК. В одном из таких устройств рецепторы, нанесенные на нанопровода, способны детектировать гены, несущие специфическую мутацию.

Перспективная область применения наносенсоров – диагностика опухолевых заболеваний, основанная на обнаружении онкобелков. Устройства, позволяющие детектировать комплексы белков, характерные для определенного вида опухолей, могут быть использованы для диагностики и оценки эффективности лечения.

5.4. Нанороботы для медицинских целей

В настоящее время все большее распространение получают миниатюрные устройства, которые могут быть помещены внутрь организма для диагностических и лечебных целей. Открываются широкие перспективы их миниатюризации и интеграции с наносенсорами; бортовыми системами управления и связи на основе молекулярной электроники и других нанотехнологий; источниками энергии, утилизирующими вещества, содержащиеся во внутренних средах организма.

Нанороботы – устройства размером в десятки нанометров, которые самостоятельно манипулируют атомами. Нанороботы будут обладать способностью самовоспроизводиться и создавать из произвольного органического и неорганического материала любые предметы. В итоге нанороботы, манипулируя молекулами, смогут создать любой предмет или существо. Наноробот, введенный в организм человека, сможет самостоятельно

передвигаться по кровеносной системе. На этом пути наноробот сможет исправить характеристики тканей и клеток, очистить организм от микробов и молодых раковых клеток, от холестерина.

В качестве систем управления для нанороботов могут быть использованы устройства наноэлектроники, такие как транзисторы на основе отдельных молекул или нанотрубок.

ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

Отрасль нанотехнологий и наноматериалов находит широкое применение в медицине. На сегодняшний день они применяются практически во всех ее отраслях и особенно широко в генетике, гематологии, гигиене, токсикологии, микробиологии. Современные объекты нанотехнологий в медицине:

- наноструктурированные материалы, в том числе поверхности с нанорельефом, мембраны с наноотверстиями;
- наночастицы (в том числе фуллерены и дендримеры);
- микро- и нанокапсулы;
- нанотехнологические сенсоры и анализаторы;
- наноинструменты и наноманипуляторы;
- микро- и наноустройства различной степени автономности.

Продукты нанотехнологий используют в диагностике, мониторинге, при создании биосенсоров и сорбентов, а также в качестве протезов, имплантатов, искусственных органов чувств. В хирургии находят применение микро- и наноустройства различной степени автономности, зондовые микроскопы, наноинструменты и наноманипуляторы, в дерматологии – солнцезащитные кремы.

Фармакотерапевтическая эффективность ЛФ определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) их из организма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов.

При анализе задач современной химиотерапии на передний план выходит, прежде всего, повышение селективности действия ЛВ в совокупности с разработкой новых подходов и методик на стадии создания ЛФ. Преградой для достижения данной цели является неспецифичность распределения их в организме после приема пищи из-за низкой проникающей способности через физиологические барьеры, структура вещества и размер молекулы.

Путем повышения биодоступности является уменьшение размера частиц, предварительно стабилизованных. Использование ЛВ в виде наноразмерных носителей позволяет увеличить скорость всасывания, растворения, абсорбции.

Наноносители могут быть использованы для доставки различных фармацевтических, диагностических и терапевтических средств непосредственно внутрь целевых клеток. Характеристика основных путей введения наноносителей представлена в таблицах 6, 7 (Приложение).

Кроме целенаправленного и внутриклеточного транспорта, важным преимуществом наноносителей является способность транспортировать высокотоксичные ЛВ внутрь раковых клеток при минимальном проявлении токсичности.

Наночастицы применяются в качестве контрастирующих реагентов для электронной, радио- и магнитно-резонансной томографии и других видов диагностических исследований. Спектр возможных применений чрезвычайно широк. Он включает борьбу с вирусными заболеваниями такими, как грипп и ВИЧ, онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями, остеопорозом, заболеваниями сосудов.

Нанокапсулы с нанопорами могут быть использованы для доставки ЛС в нужное место организма. Например, микрокапсулы для доставки и физиологически регулируемого выделения инсулина при диабете 1-го типа.

Адресная доставка лекарств к пораженным клеткам особенно актуальна для терапии онкологических заболеваний, патологии нервной и сердечно-сосудистой систем, в спортивной медицине. Направленный транспорт лекарств

в очаг развития патологического процесса позволяет добиться повышения эффективности лекарственной терапии. Для нее служат нанокапсулы (липосомы) или векторы для генной терапии (вирусные и невирусные).

Установлено, что комбинация рентгеновских лучей и золотых наночастиц значительно сокращает количество раковых клеток и препятствует дальнейшему росту опухоли, в то время как после традиционной радиотерапии опухоль через некоторое время продолжает расти. Золотые наночастицы сами по себе не производят никакого терапевтического эффекта. Метод оказался эффективным благодаря тому, что золото сильно поглощает рентгеновское излучение, сконцентрированное на опухоли. Это повышает количество энергии, которую необходимо сосредоточить на опухоли.

В настоящее время в экспериментальной и клинической фармакологии используют:

- дендримеры (обладающие антибластомным действием, выступают в роли транспортеров ЛС);
- липосомы (обладают антиагрегантным и антиоксидантным действием, повышают биодоступность и транспортируют лекарства);
- нанокластеры (обладают антиоксидантным действием, повышают синтез АТФ, усиливают восприимчивость к лекарствам, ускоряют биохимические реакции и метаболизм лекарств в организме);.
- фосфолипидные наночастицы (применяются для введения вакцин и лекарственных соединений).

На поверхности фуллеренов упорядоченно располагают химические группы, подобранные таким образом, чтобы могли связываться с ранее выбранными клетками-мишенями, и были эффективны в борьбе с такими вирусными заболеваниями, как грипп и ВИЧ, а также нейродегенеративными, кардиологическими и онкологическими заболеваниями, остеопорозом и заболеваниями сосудов. Также исследуется возможность фуллеренов играть роль «ловушки» для свободных радикалов и дается оценка их противовирусной

активности. Фуллерены обладают хорошей адсорбционной способностью, что способствуют созданию сорбентов на их основе для терапии атеросклероза.

Задачами ЛС нового поколения является снабжение их такими системами доставки, которые обеспечивают постепенное дробное поступление лекарств в строго определенные органы или клетки-мишени. Разработанные системы доставки используются во всех отраслях медицины: в эндокринологии, кардиологии, пульмонологии, онкологии и других.

Создание бактерицидных и противовирусных средств на основе нанобиотехнологий и их использование в медицине позволит создать принципиально новые ЛС на основе наночастиц различного происхождения.

Необходимо правильно оценить эффекты нанотерапии и возможные риски их применения. Актуальным является изучение фундаментальных закономерностей проявления биологических и токсических эффектов наночастиц, в зависимости от их формы, размера, исходного материала, площади поверхности, заряда, дозы, путей введения, концентрации в области органа-мишени и продолжительности воздействия.

Наночастицы и наноматериалы обладают комплексом физических, химических свойств и биологическим действием (в том числе токсическим), которые отличается от свойств того же вещества в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий. Наноматериалы относятся к новому классу продукции, поэтому характеристика их потенциальной опасности для здоровья человека и состояния среды обитания необходима и проводится в соответствии с законодательной базой.

Таким образом, наноматериалы и их производство связаны с необходимостью проведения токсикологических исследований, разработкой методологии оценки риска и методов идентификации и количественного определения наноматериалов, а так же с разработкой правовых документов.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ

1. НАНОЧАСТИЦЫ ЖЕЛЕЗА МОГУТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
   1) рака
   2) туберкулёза
   3) болезни Альцгеймера
   4) гемофилии

2. НАНОТРУБКИ ВОЗМОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ В МЕДИЦИНЕ ДЛЯ
   1) сращивания костей
   2) свертывания крови
   3) доставки лекарственных средств

3. ТЕРМИН «НАНОТЕХНОЛОГИЯ» БЫЛ ВВЕДЕН
   1) в 1959 г. Ричардом Фейнманом
   2) в 1974 г. Норио Танигучи
   3) в 1986 г. Эриком Декслером

4. ПРИСТАВКА «НАНО» ОЗНАЧАЕТ
   1) одну миллионную
   2) одну миллиардную
   3) одну десятую

5. ОСНОВАТЕЛЕМ НАНОТЕХНОЛОГИИ ЯВЛЯЕТСЯ
   1) Р. Фейнман
   2) Н. Танигучи
   3) Б. Фуллер

6. ГРАФЕН – ЭТО
   1) нанотрубка
   2) углеродный наноматериал
   3) разновидность наноробота

7. ТЕРМИН ФУЛЛЕРЕН ПРОИЗОШЕЛ ОТ
   1) греческого «яйцо»
   2) клингонского «мяч»
   3) фамилии архитектора

8. ФУЛЛЕРЕН СОСТОИТ ИЗ АТОМОВ
   1) углерода
   2) фосфора

3) золота
4) железа

9. ФУЛЛЕРЕН ИМЕЕТ ФОРМУ
   1) пластины
   2) трубки
   3) мяча

10. ГЕНОШАРИК ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ
   1) ДНК-чип
   2) трехмерную разветвленную макромолекулу
   3) углеродный наноматериал

11. АЛЛОТРОПНЫЕ ФОРМЫ УГЛЕРОДА
   1) графен
   2) фуллерен
   3) алмаз
   4) все перечисленное

12. К НАНОМАТЕРИАЛАМ ОТНОСЯТСЯ ОБЪЕКТЫ, ОДИН ИХ ХАРАКТЕРНЫХ РАЗМЕРОВ КОТОРЫХ ЛЕЖИТ В ИНТЕРВАЛЕ
   1) от 1 до 100 нм
   2) от 100 до 500 нм
   3) от 1 до 50 нм
   4) от 1 мм до 1 см

13. РАЗНОВИДНОСТЬЮ НАНОМАТЕРИАЛОВ ЯВЛЯЕТСЯ
   1) углеродная нанотрубка
   2) фуллерен
   3) фуллерит
   4) липосомы

14. НАНОМАТЕРИАЛ, ИМЕЮЩИЙ ДРЕВОВИДНУЮ СТРУКТУРУ
   1) фуллерен
   2) дендример
   3) углеродная нанотрубка
   4) нанокластер

15. НАНОЧАСТИЦЫ ШАРОВИДНОЙ ФОРМЫ, ОГРАНИЧЕННЫЕ БИЛИПИДНОЙ МЕМБРАНОЙ, В ПОЛОСТИ КОТОРОЙ НАХОДИТСЯ ВОДНАЯ СРЕДА
   1) цеолиты
   2) липосомы

3) нанопористые мембраны
4) дендримеры

16. ОТЛИЧИЕ ФУЛЛЕРЕНОВ ДРУГ ОТ ДРУГА ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В
1) числе атомов кремния
2) числе атомов водорода
3) числе молекул кислорода
4) числе атомов углерода

17. ФУЛЛЕРИТАМИ НАЗЫВАЮТСЯ ФУЛЛЕРЕНЫ В
1) газообразном состоянии
2) кристаллическом состоянии
3) жидком состоянии
4) полужидком состоянии

18. В КАЧЕСТВЕ КОНТЕЙНЕРА ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ УДОБНЕЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ
1) дендримеры не ветвящиеся
2) дендримеры после двух порядков ветвления
3) дендримеры после пяти порядков ветвления
4) дендримеры после десяти порядков ветвления

19. ОСОБЕННОСТЬ СТРОЕНИЯ ДЕНДРИМЕРА ПОСЛЕ ПЯТИ ПОРЯДКОВ ВЕТВЛЕНИЯ
1) появляются дополнительные ответвления
2) исчезают полости
3) исчезают дополнительные ответвления
4) появляются полости

Выберите несколько правильных ответов

20. СИСТЕМАМИ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ЯВЛЯЮТСЯ
1) липосомы
2) фуллерены
3) геношарики
4) дендримеры

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

1 – 1	2 – 3	3 – 2	4 – 2	5 – 1
6 – 2	7 – 3	8 – 1	9 – 3	10 – 1
11 – 4	12 – 1	13 – 1	14 – 2	15 – 2
16 – 4	17 – 2	18 – 3	19 – 4	20 – 1, 2, 4

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задание № 1

Для исследования механических свойств различных материалов в нанометровом диапазоне широко применяется специальный метод определения микротвердости вещества – наноиндентирование. Раскройте сущность метода «наноиндентирование» и назовите прибор, применяемый в данном методе, опишите его устройство.

Задание № 2

На сегодняшний день известно, что применение нанотехнологий в производстве является одним из наиболее перспективных направлений повышения эффективности ЛС. Приведите основные преимущества ЛС, полученных с использованием нанотехнологий и перечислите этапы создания лекарств нанотехнологического происхождения.

Задание № 3

Нанотехнологии играют важную роль в разработке систем адресной доставки лекарств. Для этих целей создаются различные конструкции на основе наночастиц для точечной и направленной доставки ЛВ. Перечислите наноносители для доставки ЛП. Опишите устройство наноносителей на основе углеродных наносфер, нанотрубок и их использование с диагностической и лечебной целью.

Задание № 4

Использование микро- и нанотехнологий позволяет многократно повысить возможности по обнаружению и анализу сверхмалых количеств различных веществ. Одним из вариантов такого рода устройства является «лаборатория на чипе». Опишите, что представляют из себя нанопровод, использующийся в качестве наносенсора.

Задание № 5

Наноматериалы и их производство связаны с необходимостью проведения токсикологических исследований, разработкой методологии оценки риск, методов идентификации и количественного определения наноматериалов, а также развитием правовых документов. Назовите национальную НД, регулирующую безопасность нанотехнологий и наноматериалов для людей и животных, укажите направления исследований в области безопасности нанотехнологий.

ЭТАЛОНЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАНИЙ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Задание № 1

Для исследования механических свойств различных материалов в нанометровом диапазоне широко применяется специальный метод определения микротвердости вещества – наноиндентирование (от англ. «indent» – выдалбливать, образовывать выемку).

Вещества в наноформе значительно отличаются по химическим свойствам от своего макроскопического состояния, в частности, изменяется их каталитическая активность. Это объясняется тем, что удельная площадь поверхности (доля поверхностных атомов) у нанообъектов значительно выше, чем у веществ в обычном состоянии. То же самое справедливо и для механических свойств (твердости, пластичности, упругости).

Наноиндентирование основано исключительно на механическом воздействии на исследуемую поверхность и не требует визуализации ее рельефа. Метод заключается в прецизионном погружении зонда в поверхность образца на глубину нескольких нм и непрерывной регистрации прилагаемого усилия. Затем по этим данным строится диаграмма «сила давления – глубина погружения», из которой можно извлечь десятки параметров, характеризующих материал на нанометровом уровне.

Наноиндентор состоит из силовой ячейки, датчика перемещения и контроллера.

Задание № 2

Применение нанотехнологий, позволяющих получать ЛП в виде наночастиц, является одним из наиболее перспективных направлений повышения эффективности ЛП.

Преимущества ЛС, полученных с использованием нанотехнологий:

– повышается растворимость многих ЛВ вследствие малого размера и большей активной поверхности частиц;
– увеличивается способность проникновения активных компонентов в клетки;
– улучшается фармакокинетика;
– возможность создания альтернативных ЛФ, переход от инъекционных форм к назальным и трансдермальным;
– возможность инкапсуляции, что способствует постепенному высвобождению ЛВ и увеличению времени его действия.

В настоящее время нанотехнологию используют для создания новых ЛП (конструирование лекарств) и развития системы доставки ЛП.

Этапы изучения и конструирования ЛС с использованием нанотехнологий в фармацевтике включают:

– биологический скрининг, т. е. поиск активных молекул (1–10 нм), взаимодействующих с биомишенью (белок размером до 100 нм);
– изучение механизма действия (поиск биомишени и выявление механизма взаимодействия с ней активной молекулы);
– компьютерный дизайн потенциально активных соединений путем расчета энергий взаимодействия молекул-кандидатов и биомишени на расстоянии нескольких нанометров, т. е. расчет возможных структур и положений молекул, соответствующих минимальной энергии такого взаимодействия (динамическое моделирование около 24 часов);
– целенаправленный контроль и модификация формы, размера, взаимодействия элементов, что приводит к улучшению либо появлению дополнительных характеристик и свойств получаемых продуктов (повышение эффективности, биодоступности, уменьшение токсичности и побочных эффектов).
– производство наноразмерных готовых ЛФ (липосомальные формы, биодеградируемые полимеры, нанокристаллы);

– применение таргетных (направленных) инновационных препаратов, обеспечивающих наноразмерное воздействие на биомишень, что приводит к улучшенному терапевтическому эффекту.

Задание № 3

К терапевтическим системам доставки ЛП относятся: нанокристаллы, полимерные наночастицы, липосомы, наноэмульсии, мицеллы, дендримеры, наносферы и УНТ.

В качестве углеродных наносфер выступают фуллерены C_{60} с упорядоченно расположенными на их поверхности химическими группами, подобранными таким образом, чтобы связываться с заранее выбранными биологическими мишенями. Наносферы применяют для борьбы с вирусными (грипп, ВИЧ), онкологическими и нейродегенеративными заболеваниями, остеопорозом, заболеваниями сосудов. Наносфера может содержать внутри атом радиоактивного элемента, а на поверхности – группы, позволяющие ей прикрепиться к раковой клетке.

ПВП хорошо растворим в воде, а полости в его структуре близки по размерам к молекулам фуллерена C_{60}. Полости легко заполняются молекулами фуллерена, образуется водорастворимый аддукт с высокой антивирусной активностью. В отличие от ремантадина, который наиболее эффективен в ранний период заболевания, аддукт C_{60}/ПВП обладает устойчивым действием в течение всего цикла размножения вируса гриппа. Другая отличительная особенность сконструированного препарата – его эффективность против вируса гриппа А- и В-типа, в то время как ремантадин действует только на вирус А-типа.

Наносферы также используются в медицинской диагностике (рентгеноконтрастное вещество, прикрепляющееся к поверхности определенных клеток и показывающее их расположение в организме).

УНТ – это аллотропная модификация углерода, представляющая собой полые цилиндрические структуры диаметром от 0,1 до нескольких десятков нанометров и длиной от 1 микрометра до нескольких сантиметров, состоящие из одной или нескольких свёрнутых в трубку графеновых плоскостей.

Полые УНТ могут использоваться для диагностики заболеваний, выявления больных тканей и в качестве систем доставки ЛВ, благодаря возможности встраивания различных функциональных групп.

Амфотерицин В – противогрибковый препарат широкого спектра действия, но при этом его применение ограничено такими отрицательными качествами, как высокая токсичность, низкая растворимость в воде и способность агрегироваться на поверхности клеточной мембраны. При концентрации амфотерицина В, поступающего в ткани в чистом виде, в 10 мг/мл происходит гибель 40 % клеток ткани. Соединение данного антибиотика с УНТ позволяет повысить концентрацию антибиотика до 40 мг/мл без возникновения отрицательных эффектов.

Метотрексат – широко известный противораковый лекарственный агент, который имеет такие отрицательные характеристики, как низкая биодоступность и токсичность. При использовании УНТ, имеющих встроенный «молекулярный адрес» для раковых клеток, наблюдается повышение его биодоступности и накапливание метотрексата в тканях опухоли. Повышение эффективности действия ЛВ обусловлено наличием стабильных амидных связей между ЛВ и УНТ-носителем, что замедляет высвобождение ЛВ из УНТ при его переходе в цитоплазму, тем самым повышая эффективность его взаимодействия с рецепторами клетки.

Задание № 4

Нанопровод – провод толщиной в несколько атомов, изготовленный из атомов металлов, кремния или иных электропроводящих материалов. Нанопровода собираются атом за атомом на твердой поверхности, затем их

можно покрывать различными молекулами, например, антителами, связывающими белки. В результате этого взаимодействия изменяется электрическая проводимость нанопровода, что сигнализирует о выявлении определенной субстанции. Нанопровода толщиной в несколько атомов, расположенные на тончайшей платформе между электродами, образуют нанотранзистор.

В 2004 г. американскими учеными был создан сенсор на основе нанопроводов, позволяющий детектировать даже единичную вирусную частицу, размер которой лежит в интервале от десятков до сотен нанометров. Связывание вируса со специфическим антителом, нанесенным на поверхность нанопровода, вызывает изменение его электрической проводимости. Ученым также удалось создать наносенсор, способный одновременно выявлять и дифференцировать несколько видов вирусов на основе использования нескольких антител, специфических для каждого из них. Такие устройства могут успешно применяться в медицинской диагностике.

Разработаны наносенсоры, выявляющие определенную последовательность ДНК. В одном из таких устройств рецепторы, нанесенные на нанопровода, способны детектировать гены, несущие специфическую мутацию.

Перспективная область применения наносенсоров – диагностика опухолевых заболеваний, основанная на обнаружении онкобелков. Устройства, позволяющие детектировать комплексы белков, характерные для определенного вида опухолей, могут быть использованы для диагностики и оценки эффективности лечения.

Задание № 5

Наноматериалы относятся к абсолютно новому классу продукции, и характеристика их потенциальной опасности для здоровья человека и среды обитания является обязательной. Наночастицы и наноматериалы обладают

комплексом физических, химических свойств и биологическим действием (в том числе токсическим), которые отличается от свойств того же вещества в форме сплошных фаз или макроскопических дисперсий.

Деятельность, связанная с определением уровня безопасности нанотехнологий и наноматериалов для животных, человека и окружающей среды, интенсивно развивается.

Одним из документов правового регулирования внедрения наноматериалов в РФ является постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 31.10.2007 г. № 79 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов».

В Концепции представлены:

- классификация и область применения наноматериалов;
- характеристика новых свойств и поведения наноматериалов в окружающей среде и биологических объектах;
- особенность оценки риска производства и использования наноматериалов;
- анализ сведений о безопасности производства и использования наноматериалов;
- порядок организации надзора и проведения токсикологических исследований наноматериалов.

В настоящее время оценка риска производства и использования наноматериалов затруднена в связи с необходимостью разработки новых документов, так как существующая в настоящее время методология оценки риска основывается на полной токсикологической оценке конкретного вещества или соединения и определении зависимости «доза–эффект». Однако для наноматериалов данная методология неприменима по следующим причинам:

- токсичность наночастиц не может быть выведена по сравнению с аналогами в макродисперсной форме или в виде сплошных фаз, так как токсикологические свойства наноматериалов являются результатом не только их химического состава, но и физических свойств и характеристик;
- отсутствуют стандартизованные индикаторы нанотоксичности, которые должны обязательно учитывать вклад таких характеристик, как поверхностные характеристики, размер, форма, состав, химическая реактивность составляющих их частиц;
- отсутствуют полные данные об органах-мишенях действия конкретных наноматериалов;
- методы выявления, идентификации и количественного определения наноматериалов в объектах окружающей среды, пищевых продуктах и биосредах, которые могли бы достоверно отличить их от химических аналогов в макродисперсной форме, недостаточно разработаны;
- отсутствуют или недоступны новые базы данных и математические модели, опирающиеся на достижения биоинформатики и экспериментальные данные по токсичности отдельных наноматериалов.

Кроме необходимости оценки риска использования наноматериалов и разработки соответствующих методик необходимо изучение:

- путей поступления наноматериалов в организм;
- распределения по органам и тканям (в том числе в мозге) человека;
- процессов выведения наноматериалов из органов и тканей;
- токсичности используемых наноматериалов.

Порядок надзора и проведения токсикологических исследований наноматериалов связан с разработкой методов обнаружения, идентификации и количественного определения наноматериалов в объектах окружающей среды, пищевых продуктах и биологических средах.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Вклад отечественных и зарубежных ученых в развитие нанотехнологических исследований.
2. Назовите области применения нанотехнологий. Приведите примеры.
3. Требования, предъявляемые к ВВ, используемых в нанотехнологическом производстве.
4. Дайте классификацию ЛФ на основе наночастиц. Приведите примеры.
5. Укажите строение УНТ. Применение УНТ в медицине.
6. Дайте характеристику нанокристаллов. Области их применения.
7. Укажите особенности строения дендримеров и их практическое применение.
8. Назовите НД, регламентирующую нанотехнологические исследования в России.
9. Перечислите показатели качества наноразмерных систем.
10. Приборы, используемые для анализа наноразмерных систем.
11. Опишите строение биочипа и принцип его работы.
12. Назовите перспективы использования нанотехнологий для диагностики и лечения заболеваний.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Сазыкин Ю. О. Биотехнология : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Ю. О. Сазыкин, С. Н. Орехов, И. И. Чакалева ; под ред. А. В. Катлинского. – Москва : Издательский центр «Академия», 2008. – 256 с. – ISBN 978-5-7695-5506-0. – Текст : непосредственный.

2. Орехов, С. Н. Фармацевтическая биотехнология / С. Н. Орехов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с. – ISBN 978-5-9704-2499-5. – Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. – URL : https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970424995.html (дата обращения: 19.10.2022). – Режим доступа : по подписке.

Дополнительная литература

1. Орехов, С. Н. Фармацевтическая биотехнология : рук. к практ. занятиям / С. Н. Орехов [и др.] ; под ред. А. В. Катлинского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 432 с. – ISBN 978-5-9704-3435-2. – Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. – URL : https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970434352.html (дата обращения: 19.10.2022). – Режим доступа : по подписке.

2. Алексеев, К. В. Фармацевтическая нанотехнология : учеб. пособие / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, С. А. Кедик; под ред. С. А. Кедика. – Москва : ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 2012. – 542 с. – ISBN 978-5-905057-05-2. – Текст : непосредственный.

3. Баксанский, О. Е. Нанотехнологии, биомедицина, философия образования в зеркале междисциплинарного контекста / О. Е. Баксанский, Е. Н. Гнатик, Е. Н. Кучер. – Москва : Ленанд, 2018. – 222 с. – ISBN 978-5-9710-5041-4. – Текст : непосредственный.

4. Кузнецов, Н. Т. Основы нанотехнологии : учебник / Н. Т. Кузнецов. – Москва : БИНОМ, 2014. – 397 с. – ISBN 978-5-9963-0853-8. – Текст :

непосредственный.

5. Ковшов, А. Н. Основы нанотехнологии в технике : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А. Н. Ковшов, Ю. Ф. Назаров, И. М. Ибрагимов. – Москва : ИЦ Академия, 2011. – 240 с. – ISBN 978-5-7695-8040-6. – Текст : непосредственный.

6. Гусев, А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / А. И. Гусев. – Москва : Физматлит, 2009. – 414 с. – ISBN 978-5-9221-0582-8. – Текст : непосредственный.

7. Наноструктурные покрытия и наноматериалы : учебник / Н. А. Азаренков, В. М. Береснев, А. Д. Погребняк, Д. А. Колесников. – Москва : КД Либроком, 2012. – 368 с. – ISBN 978-5-397-02385-6. – Текст : непосредственный.

ПРИЛОЖЕНИЕ

СПРАВОЧНЫЕ ТАБЛИЦЫ

Таблица 1

Вспомогательные вещества, применяемые в производстве наноразмерных носителей

Группа	Вещество
Полимеры	Полимеры и сополимеры N-винипирролидона, полимеры и сополимеры акриламида, полимеры и сополимеры окисиэтилена и их производные, полимеры и сополимеры винилацетата, полимеры и сополимеры акриловой и метакриловой кислот, полимеры и сополимеры молочной кислоты, полимеры и сополимеры цианоакрилатов, альгинаты, циклодекстрины
Липиды	Глицерофосфолипиды, лецитин, воски
Растворители	Хлористый метилен, дихлорэтан, хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетон
Криопротекторы	Маннит, сахароза, глюкоза
Поверхностно-активные вещества	Твины, плюроники, тетроники
Буферные растворы	Фосфатный, ацетатный и трис-ацетатный буферы

Таблица 2

Наномедицинские ЛП, внедренные в медицинскую практику

Система доставки	ЛП, производитель	Область применения
Полимер-протеиновые конъюгаты	Пегасис (Pegasis), Рош	Гепатит С
	Нейласта (Neulasta), Amgen	Нейтропения
	Pen-Intron, Schering-Plough	Гепатит С
Липосомы	Цэликс (Caelyx), Schering-Plough	Онкология
Активные нанокристаллы	Rapamune, Wyeth-Ayerst Lab	Иммуносупрессия (трансплантология)

Таблица 3

Полимерные нанопрепараты в стадии клинического изучения

ЛП	Статус	Медицинское применение
Мицеллы из ПЭГ-доксорубицина	Фаза 1 клинических испытаний	Рак поджелудочной железы
Кополимер ГПМА-доксорубицин	Фаза 2 клинических испытаний	Опухоли легкого и молочных желез
Кополимер ГПМА-доксрубицингалактозамин	Фаза 2 клинических испытаний	Рак печени
Кополимер ГПМА-платинат	Фаза 2 клинических испытаний	Различные опухоли
Декстрандоксор убицин	Фаза 1 клинических испытаний	Различные опухоли
ПЭГ-комптотецин	Фаза 2 клинических испытаний	Различные опухоли

Таблица 4

Применение наноразмерных систем доставки ЛВ для некоторых групп ЛС

Наносистемы	**Противоопухолевые ЛС**	**Антибиотики/виростатики**	**Протеины/ пептиды**	**Генноинженерные ЛС**	**ЛС для лечения больных СПИДом**	**Вакцины**	**Радиотерапевтические ЛС**	**Иммуноподавляющие ЛС**
Липосомы	+	+		+		+		
Полимерные наночастицы	+	+	+	+	+	+		
Твердые липидные наночастицы	+	+	+	+		+		+
Соединения (конъюгация) полимеров и ЛВ	+		+					
Полимер-протеиновые соединения			+					
Дентромеры	+	+		+	+			
Фуллерены	+				+		+	

Таблица 5

Классификация и преимущества различных модификаций липосом для направленного транспорта ЛВ

Способ введения	Классификация липосом	Механизм фармацевтического эффекта
Трансдермальный	Ультрагибкие липосомы	Проникают в поры значительно меньшего диаметра, чем они сами
Интраназальный	Заряженные ультрагибкие липосомы	Поверхностный заряд повышает мукоадгезивные свойства липосом, что делает возможным прямую абсорбцию липосом через слизистую носа
Пероральный	Хитозан-содержащие липосомы	Легче проникают через мукополисахаридную слизь, выстилающую пищеварительный тракт
	Липосомы, ассоциированные с фолиевой кислотой	Эффективно проникают в системный кровоток, посредством механизма активного клеточного транспорта и лиганд-зависимого фагоцитоза клеток кишечника
	Липосомы с полимерной сердцевиной	Наличие полимерного кора позволяет в разы снизить ферментативную биодеградацию липосом в пищеварительном тракте
	Липосомы, содержащие лецитин	Транспортируются через мембраны энтероцитов клеточными белками-переносчиками карбогидратов
	Липосомы, содержащие октааргинин	Октааргинин – пептид легко преодолевающий мембраны клеток кишечника; значительно увеличивает биодоступность липосом
Инъекционный пероральный	Стерически стабилизированные стеллс-липосомы	Липосомы покрыты оболочкой из ПЭГ, что делает их невидимыми для фагоцитарных клеток и обеспечивает их лучшую сохранность в кровотоке при транспортировке к органу мишени
Инъекционный	Иммунолипосомы	Содержание антитела к пораженным органам и покрытые ПЭГ
	pH-, термочувствительные и магнитоуправляемые липосомы	Освобождение липосомальных ЛВ при снижении pH, повышении температуры до 37–41 °С и действия магнитного поля

Таблица 6

Характеристика основных парентеральных путей введения наноносителей

Путь введения	Достоинства	Недостатки
Внутривенный	– Быстрое развитие эффекта; – можно использовать при бессознательном состоянии пациента; – можно быстро изменять дозу; – не раздражает ЖКТ	– Необходимо соблюдать асептику; – предельная точность дозировки из-за возможности быстрого нарастания плазменной концентрации ЛВ; – возможны тромбозы, тромбоэмболии, флебиты; – нужна помощь медперсонала
Внутримышечный	– Кровоток увеличивается при физических нагрузках, в мышцах верхних конечностей он сильнее; – нет раздражения ЖКТ; – создает депо ЛВ; – надежность.	– Болезненность; – нужна помощь медперсонала.
Подкожный	– Абсорбция быстрая из водных растворов, медленная из некоторых специальных ЛП, в основном на масле; – надежность; – возможность использования в амбулаторных условиях.	– Нельзя вводить большые объемы ЛП; – нельзя вводить раздражающие вещества; – при периферической циркуляторной недостаточности абсорбция медленная и скудная; – могут вызывать липоатрофию; – неустойчивая абсорбция.
Ингаляционный	– ЛП быстро проникает в организм и выводится; – возможность использования в амбулаторных условиях в большинстве случаев; – обеспечивают высокую локальную концентрацию в бронхах; – минимальный системный эффект, хотя могут быть использованы для системного действия (эрготамин).	– Нужна специальная аппаратура или портативные приборы; – нельзя использовать при бронхообструкции, т. к. накапливается слизь; – возможно поступление в ЖКТ и раздражение слизистой.
Местный	– Высокая местная концентрация без значительного системного эффекта; – простота в использовании.	– При повреждении тканей всасывание нарушается и возникает системное действие.

Таблица 7

Характеристика основных энтеральных путей введения наноносителей

Путь введения	Достоинства	Недостатки
Сублингвальный, аппликация на слизистую оболочку рта	– Быстрое всасывание через слизистую оболочку полости рта; – концентрация ЛВ выше, чем при приеме перорально (не метаболизируется в печени, не разрушается секретами ЖКТ, не связывается с пищей).	– Нельзя назначать ЛП неприятного вкуса; – нельзя назначать ЛП раздражающие слизистую оболочку; – всасывание зависит от многих факторов.
Пероральный	– Наиболее удобно, экономично и безопасно; – возможность использования в амбулаторных условиях.	– Всасывание нестабильное и неполное: ЛВ может быть плохо растворимо, медленно абсорбироваться, разрушаться ферментами ЖКТ; – влияет прием пищи (ЛВ метаболизируется, это снижает активную концентрацию); – нельзя применять при рвоте и в бессознательном состоянии.
Ректальный	– Можно применять у больных с рвотой; – можно применять при бессознательном состоянии; – можно применять при застойных состояниях ЖКТ, печени; – ЛВ не метаболизируется в печени.	– Всасывание нерегулярное и неполное; – может быть раздражающее действие; – белки, жиры, полисахариды в толстом кишечнике не всасываются.

Учебное издание

Мурашкина Ирина Анатольевна
Маркеев Александр Андреевич

НАНОБИОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

Учебное пособие