

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТА

В.С. Королев

vova.kor0lev@yandex.ru

SPIN-код: 7718-4724

МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Рассмотрены методики доставки препаратов в области нанотехнологии с помощью липосом и ферромагнитных наночастиц. Медицинские наночастицы — предмет одного из наиболее известных и перспективных разделов нанотехнологий в наше время. Малый размер таких частиц открывает новые возможности для взаимодействия с организмом человека. Один из таких способов применения нанотехнологий — направленная доставка лекарств: активное вещество «перевозится» в особых наночастицах, которые доставляют его в нужное место и высвобождают его. Рассмотрены различные аспекты данных технологий: производство наночастиц, их практическое использование, безопасность применения, структура частиц и потенциал дальнейшего развития для липосом и ферромагнитных частиц.

Ключевые слова

Нанотехнологии, медицина, липосомы, наночастицы, доставка препаратов, лекарства, везикулы, ферромагнитные частицы, фосфолипиды

Поступила в редакцию 17.03.2020

© МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2020

Введение. Нанотехнологии в последние годы подают большие надежды на скорые прорывы и новые направления в технологическом развитии многих сфер деятельности, включая и медицину. С развитием коллоидной химии, нанотехнологий и медицины появился огромный спектр возможностей применения в отрасли здоровья [1]. Среди таких направлений можно выделить:

- средства диагностики;
- протезирование и имплантология;
- гигиена;
- медицинские инструменты.

Наночастицы имеют большой потенциал для медицинских применений ввиду их значительно меньшего или схожего размера по сравнению с любым из фундаментальных биологических объектов, таких как клетки и белки, размеры которых составляют 5...100 мкм и 5...50 нм соответственно. Благодаря таким масштабам частицы могут легко перемещаться внутри человеческого организма, попадая в самые труднодоступные места. Препараты из таких частиц могут применяться как в уже привычных формах в виде инъекций, капсул, суспензий и подобных форм, так и с помощью новых лекарственных форм и методов вво-

да, таких как микроиглы и трансдермальные терапевтические системы. По сравнению с другими технологиями направленной доставки препарата, такими как акустическая или самоэмульсирующая система доставки лекарств, использование наночастиц-переносчиков, представленных ниже, более универсально. Но безопасны ли такие технологии для применения в медицине? Многие наноматериалы оказались вредными для организма человека, поскольку их малый размер позволил им обрести новые уникальные свойства, и некоторые из таких свойств делают часть наноматериалов токсичными для человека.

Липосомы и направленная доставка препаратов. Среди существующих применений нанотехнологий интерес представляет метод направленной доставки препарата, осуществляемый с помощью специальных частиц, имеющих размер 10...1000 нм и защищающих препарат от преждевременного усвоения до достижения нужной области в организме, тем самым поддерживая нужную концентрацию лекарства в течение долгого времени [2]. Частица-«транспортник» представляет собой липосому — мицеллообразную структуру из фосфолипидов (эферы спиртов или высших жирных кислот). Действующее вещество в зависимости от конкретного вида везикулы может храниться в ней по-разному: внутри полости, ограниченной гидрофильными головками фосфолипидов, или внутри толщи «стенки» везикулы, состоящей из гидрофобных хвостиков [3]. Структура частицы и способы содержания в ней препаратов показаны на рис. 1.

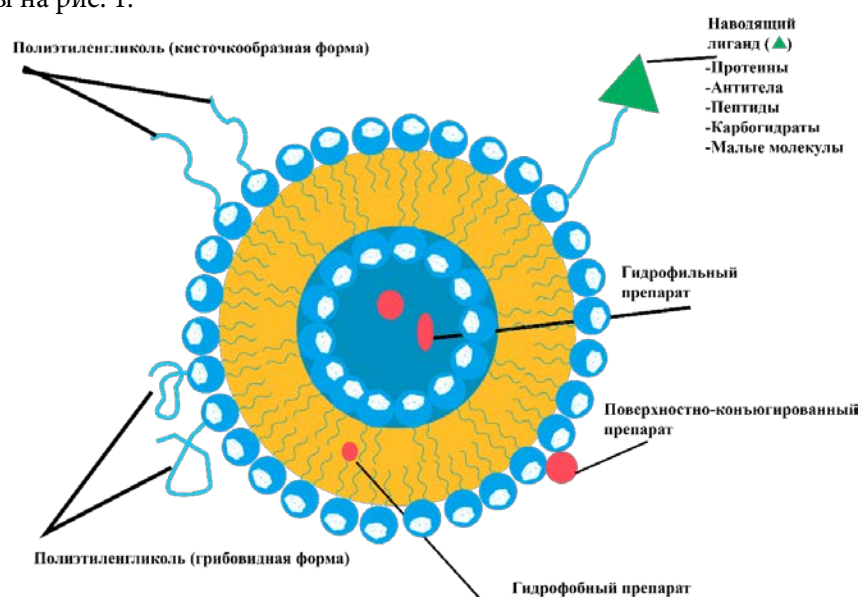


Рис. 1. Липосома, используемая для доставки лекарства

Среди главных недостатков таких частиц можно выделить:

- сравнительно быструю деградацию в кровяном русле;
- малый внутренний объем для активного вещества;
- доступность для лизиса ретикулоэндотелиальной системой клетки.

Липосомы можно получить различными способами, показанными на рис. 2.

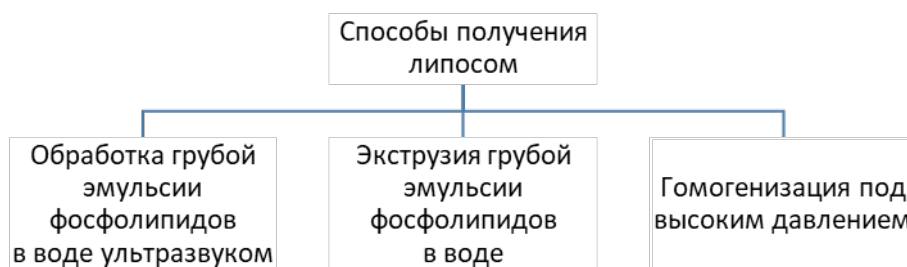


Рис. 2. Способы получения липосом

Одним из наиболее продуктивных методов производства фосфолипидных везикул можно считать гомогенизацию под высоким давлением, поскольку она не имеет таких недостатков, как сильный неконтролируемый разогрев рабочего раствора, неконтролируемое окисление фосфолипидов из-за большой площади соприкосновения с кислородом воздуха и загрязнение рабочего раствора частицами титана (от озвучивающего наконечника), в отличие от ультразвукового метода. Применение такого метода возможно и в промышленных масштабах. Гомогенизация под высоким давлением делится на два типа: щелевая гомогенизация и микрофлюидизация (продавливание водно-липидной эмульсии через каналы или капилляры конкретного размера и конфигурации) [4].

«Спусковым крючком» для высвобождения действующего вещества служат некоторые условия для запуска определенного физико-химического или биологического механизма, высвобождающего активное вещество из мицеллы. Создавая необходимые условия (такие как pH среды), можно легко высвободить абсорбированные соединения или открыть защитную оболочку везикулы в зависимости от способа удерживания препарата, вакцины или антител. Помимо этого, возможно применение «наводящих лиганд», закрепленных с помощью молекулы полиэтиленгликоля на везикуле, состоящих из определенных веществ (например, антител), которые повышают вероятность высвобождения вещества нужном месте [5]. Тем самым мы можем поддерживать высокую концентрацию лекарства только в необходимых местах, что значительно повысит эффективность любого лечения и снизит побочные эффекты в случаях с препаратами, вызывающих разрушительные последствия. Однако увеличить эффективность препаратов с такими частицами можно с помощью внедрения полиэтиленгликоля на поверхность липосомы, что значительно увеличивает время нахождения в системе кровообращения благодаря избеганию иммунного обнаружения, позволяя большему количеству частиц «дожить» до конца пути. Малый размер таких частиц позволяет им проходить даже через человеческие капилляры. Такие наночастицы могут поступать в организм разными путями: внутривенные, внутримышечные и подкожные инъекции, а также пероральное, офтальмологическое и даже трансдермальное введение, что делает их весьма универсальными.

Ферромагнитные частицы. Направленную доставку препаратов, генов и даже радионуклидов можно также осуществлять с помощью ферромагнитных наночастиц. Такие частицы состоят из магнитного компонента (в большинстве случаев это магнетит (Fe_3O_4) или магемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), покрытого тонким слоем оксида кремния (SiO_2) и различными биосовместимыми полимерами к которым при необходимости также можно будет присоединить различные антитела и препараты, состоящие из цитотоксинов [6]. Также существуют феррокарбоновые частицы, получаемые тремя способами:

1) длительное совместное измельчение железных и углеродных порошков. При перемалывании углеродного адсорбента и железных частиц ферроуглеродные частицы образуются в результате механохимических процессов. Главная проблема этого метода заключается в появлении углеродных частиц (без железного сердечника) в полученном препарате, такие частицы могут адсорбировать лекарство, но ими невозможно управлять с помощью магнитного поля;

2) каталитическое восстановление углерода и железа во время взаимодействия оксида углерода (CO) с оксидами железа. При температуре $400\text{...}700\text{ }^\circ\text{C}$ происходит взаимодействие частично окисленных частиц железа диаметром $100\text{...}200\text{ нм}$ монооксидом углерода. Во время процесса взаимодействия оксида железа и CO происходит восстановление углерода и дальнейшее окисление оставшегося угарного газа. В результате на железных частицах образуется пористый углеродный слой;

3) плазмохимическая реконденсация железа и углерода с помощью дугового плазмотрона постоянного тока. Через сопло, являющееся одновременно одним из двух электродов, пропускают частицы карбонильного железа ($10\text{...}20\text{ нм}$) и углерода, которые затем впрыскиваются в линейную камеру с потоком газа-носителя (в данном случае аргона). Попадая в высокотемпературную зону дуги (примерно $6000\text{ }^\circ\text{C}$) материал испаряется, в потоке газа-носителя пары попадают в конденсационную камеру, где из-за обратного потока газа падает температура и образуются мелкие дисперсные частицы со средним размером $90\text{...}120\text{ нм}$.

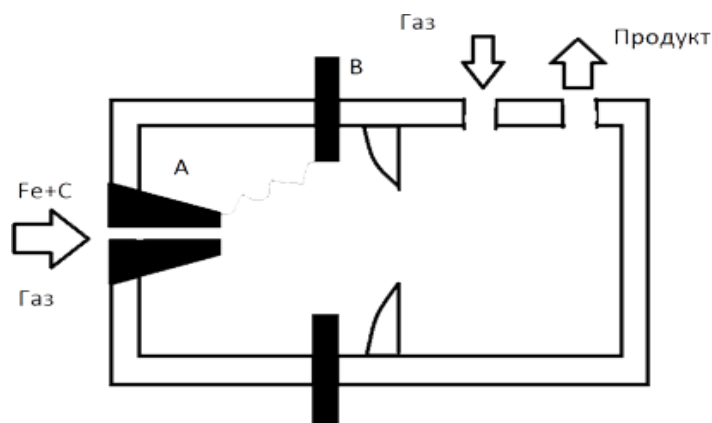


Рис. 3. Процесс получения феррокарбоновых наночастиц с помощью дугового плазмотрона

Внедрение препарата в частицы происходит с помощью сорбции. Главная особенность таких частиц заключается в том, что движением по кровеносной системе этих частиц можно управлять с помощью внешнего магнита, задерживающего их в нужном месте, и тем самым точно контролировать расположение частиц, что позволяет обеспечить локальное действие препарата путем повышения его концентрации в нужном месте [7]. Например, при лечении онкологических больных можно не допускать взаимодействия препарата с незараженными тканями, тем самым предотвращая многие губительные побочные эффекты, делая процесс такого лечения значительно менее тяжелым для пациента. Точность управления задерживанием препарата в определенном месте позволяет помимо онкологических заболеваний эффективно лечить тромбоз и локальные инфекционные заболевания. При достижении нужного места частицами активное вещество высвобождается из магнитного носителя с помощью специального фермента или при изменении физиологических условий, например, при изменении pH среды или с помощью переменного магнитного поля. Также частицы можно сделать рассасывающимися организмом, заменив кремний и полимеры полисахаридом декстраном благодаря чему такие частицы после использования могут быть выведены организмом естественным путем через печень. Такой метод обладает значительными преимуществами по сравнению с традиционными методами доставки препаратов или трансфекции, включая сокращение времени процесса усвоения (порядка 10 мин по сравнению с 2–4 ч), высокие показатели трансфекции при более низких дозах вектора и повышение эффективности. Кроме того, магнитофекция имеет главное преимущество в безопасности, заключающееся в том, что она использует естественные пути поглощения (эндоцитические механизмы клеток в процессе трансфекции, не разрушая клеточную мембрану), что приводит к высокой жизнеспособности клеток после трансфекции. Также такие частицы можно использовать не только в медицинских целях, но и в целях технического обслуживания различных систем, например систем водяного охлаждения или для создания более эффективных смазок [8].

Выводы. Несмотря на возможную опасность таких технологий, опасность вышеперечисленных частиц ничем не отличается от возможной опасности любого другого лекарства и требует таких же мер контроля, как и любые другие препараты, при изготовлении которых не используются нанотехнологии [9]. Подобные частицы могут снизить эффект побочных эффектов при «вредных» способах лечения (таких как химиотерапия) и даже обеспечить достижение препаратом труднодоступных мест, причем это может наведение препарата происходить как само в результате реакции на особые условия пораженной части (липосомы), так и вручную с помощью создания пульсирующего электромагнитного поля в нужном месте (ферромагнитные частицы).

В отличие от ферромагнитных частиц липосомы уже активно применяются в различных препаратах: от предназначенных для химиотерапии до простых

косметических средств. Ферромагнитные наночастицы используются пока только в качестве контраста.

Помимо применения в медицине данные методики имеют потенциал использования в микросистемной технике, мехатронике и бионаноинженерии.

Литература

- [1] Адамова А.А., Шведова А.Г., Фирсов А.А. Анализ применения электрофизических методов и средств в психиатрии и неврологии. *Технологии инженерных и информационных систем*, 2019, № 3, с. 53–62.
- [2] Kreuter J. Nanoparticles and microparticles for drug and vaccine delivery. *J. Anat.*, 1996, vol. 189, no. 3, pp. 503–505.
- [3] Çağdaş M., Sezer A.D. Bucak S. Liposomes as potential drug carrier systems for drug delivery, application of nanotechnology in drug delivery. IntechOpen, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5772/58459>
- [4] Стрекалова О.С. Фосфолипидные наночастицы: получение, характеристика, использование для транспорта лекарств в организме. Дисс. ... канд. биол. наук. М., ИБМХ РАМН, 2010.
- [5] Torchilin V. Multifunctional nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, vol. 58, no. 14, pp. 1532–1555. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.009>
- [6] Родунер Э. Размерные эффекты в наноматериалах. М., Техносфера, 2010.
- [7] Estelrich J., Escibano E., Queralt J., et al. Iron oxide nanoparticles for magnetically guided and magnetically responsive drug delivery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 8070–8101. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms16048070>
- [8] Задошенко Е.Г., Бурлакова В.Э. Изучение влияния ферромагнитных наночастиц на триботехнические характеристики смазок. *Вестник ДГТУ*, 2015, № 1(80), с. 85–92. DOI: <https://doi.org/10.12737/10391>
- [9] Jain K., Mehra N.K., Jain N.K. Nanotechnology in drug delivery: safety and toxicity issues. *Curr. Pharm. Des.*, 2015, vol. 21, no. 29, pp. 4252–4261.

Королев Владимир Сергеевич — студент кафедры «Конструирование и производство электронной аппаратуры», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

Ссылку на эту статью просим оформлять следующим образом:

Королев В.С. Использование наночастиц для направленной доставки препарата. *Политехнический молодежный журнал*, 2020, № 04(45). <http://dx.doi.org/10.18698/2541-8009-2020-04-600>

THE USE OF NANOPARTICLES FOR TARGETED DRUG DELIVERY

V.S. Korolev

vova.kor0lev@yandex.ru

SPIN-code: 7718-4724

Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

The paper is devoted to the methods of drug delivery in the field of nanotechnology using liposomes and ferromagnetic nanoparticles. Medical nanoparticles are the subject of one of the most famous and promising sections of nanotechnology in our time. The small size of such particles opens up new possibilities for interaction with the human body. Such application of nanotechnology is targeted drug delivery: the active substance is "transported" in special nanoparticles that deliver it to the right place and release it. Various aspects of these technologies are considered: the production of nanoparticles, their practical use, safety of use, particle structure and potential for further development for liposomes and ferromagnetic particles.

Keywords

Nanotechnology, medicine, liposomes, nanoparticles, drug delivery, drugs, vesicles, ferromagnetic particles, phospholipids

Received 17.03.2020

© Bauman Moscow State Technical University, 2020

References

- [1] Adamova A.A., Shvedova A.G., Firsov A.A. Analysis of the application of electrophysical methods and means in psychiatry and neurology. *Tekhnologii inzhenernykh i informatsionnykh sistem* [Technologies of Engineering and Information Systems], 2019, no. 3, pp. 53–62 (in Russ.).
- [2] Kreuter J. Nanoparticles and microparticles for drug and vaccine delivery. *J. Anat.*, 1996, vol. 189, no. 3, pp. 503–505.
- [3] Çağdaş M., Sezer A.D. Bucak S. Liposomes as potential drug carrier systems for drug delivery, application of nanotechnology in drug delivery. *IntechOpen*, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5772/58459>
- [4] Strekalova O.S. Fosfolipidnye nanochastitsy: poluchenie, kharakteristika, ispol'zovanie dlya transporta lekarstv v organizme. Diss. kand. biol. nauk [Phospholipid nanoparticles: obtaining, characteristics, application for medicine transport in organism. Kand. biol. sci. diss.]. Moscow, IBMKh RAMN Publ., 2010 (in Russ.).
- [5] Torchilin V. Multifunctional nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006, vol. 58, no. 14, pp. 1532–1555. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.009>
- [6] Roduner E. Razmernye efekty v nanomaterialakh [Size effects in nanomaterials]. Moscow, Tekhnosfera Publ., 2010 (in Russ.).
- [7] Estelrich J., Escibano E., Queralt J., et al. Iron oxide nanoparticles for magnetically guided and magnetically responsive drug delivery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 8070–8101. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms16048070>
- [8] Zadoshenko E.G., Burlakova V.E. Study of ferromagnetic nanoparticles effect on tribotechnical lubricating characteristics. *Vestnik DGTU* [Vestnik of Don State Technical University], 2015, no. 1(80), pp. 85–92. DOI: <https://doi.org/10.12737/10391> (in Russ.).
- [9] Jain K., Mehra N.K., Jain N.K. Nanotechnology in drug delivery: safety and toxicity issues. *Curr. Pharm. Des.*, 2015, vol. 21, no. 29, pp. 4252–4261.

Korolev V.S. — Student, Department of Electronic Equipment Design and Technology, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

Please cite this article in English as:

Korolev V.S. The use of nanoparticles for targeted drug delivery. *Politekhicheskiy molodezhnyy zhurnal* [Politechnical student journal], 2020, no. 04(45). <http://dx.doi.org/10.18698/2541-8009-2020-04-600.html> (in Russ.).