

Клініко-фармакологічні властивості наночастинок заліза

І.С. Чекман, А.М. Дорошенко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, Київ

Резюме. Залізо має велику кількість властивостей, які роблять його особливо корисним у вигляді наночастинок. По-перше, наночастинок заліза (НЗ) виявляють крайню хімічну реактивність. По-друге, НЗ із певним розміром серцевини мають унікальні суперпарамагнітні властивості, тому вони також називаються суперпарамагнітними наночастинками заліза. Оскільки НЗ легко окиснюються, вони зазвичай застосовуються у вигляді наночастинок оксиду заліза (НОЗ). НОЗ з відповідною поверхневою хімією можуть використовуватися у багатьох біомедичних застосуваннях, таких як контрастне посилення у магнітно-резонансній томографії (МРТ), тканинній регенерації, імунологічних аналізах, детоксикації біологічних рідин, магнітно-рідинній гіпертермії, доставці лікарських засобів і клітинній сепарації. У цій статті ми спробуємо викласти синтез і покриття, фармакологічні і токсикологічні властивості НОЗ, а також деякі їх біомедичні застосування у ролі контрастних агентів для МРТ, лікуванні залізодефіцитної анемії у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, магнітно-рідинній гіпертермії та магнітній доставці лікарських засобів. Фармакологічні властивості НОЗ, такі як біорозподіл, час напіврозпаду, метаболізм і виведення, залежать від їх розміру, поверхневого покриття і наявності лігандів для активного таргетингу. У великій кількості робіт показано, що НОЗ в цілому підлягають біологічному руйнуванню і визначаються як низько-токсичні. Але проблема токсичності НОЗ до кінця не вирішена.

Ключові слова: наночастинок заліза, наночастинок оксиду заліза, суперпарамагнетизм, фармакокінетика, магнітно-резонансна томографія, залізодефіцитна анемія, магнітно-рідинна гіпертермія, магнітна доставка лікарських засобів, токсичність.

Вступ

Металічні наночастинок одержані з різних металів та їх комбінацій, наприклад золота, срібла, міді, кобальту, заліза тощо, і кожній з цих наночастинок, як правило, притаманні особливі фізико-хімічні властивості (Сергеев Г.Б., 2007; Волков С.В. та співавт., 2008; Мовчан Б.А., 2008; Чекман І.С., 2008; Москаленко В.Ф. та співавт., 2009). Багато дослідників вивчають саме наночастинок заліза (НЗ) і наночастинок оксиду заліза (НОЗ) через їх унікальні суперпарамагнітні властивості і можливість до біодеградації в організмі, а також відносну поширеність і дешевизну цього біометалу (Saebo K.V., 2004; Cabuil V., 2008; Huber D.L., 2008).

Завдяки властивостям НОЗ ці наночастинок застосовують у багатьох біомедичних напрямках, таких як контрастне посилення при магнітно-резонансній томографії (МРТ), магнітно-рідинна гіпертермія (МРТ), доставка лікарських засобів, клітинна сепарація, відновлення тканин, детоксикація біологічних рідин тощо (Tartaj P., 2004; Laurent S. et al., 2008).

Деякі препарати на основі НОЗ затверджені для застосування в медицині або ще проходять випробування, тому у цьому огляді основна увага приділяється їх клініко-фармакологічним властивостям та деяким терапевтичним і діагностичним застосуванням *in vivo*.

Загальна характеристика НЗ і НОЗ

Залізо — невід’ємний елемент живого організму, який входить до складу багатьох залізовмісних білків і ферментів, таких як

цитохроми, пероксидази, оксидази, каталаза, гемоглобін, міоглобін тощо. Нестача цього мікроелемента в організмі людини проявляється дисеритропоетичною залізодефіцитною анемією (ЗДА), трофічними порушеннями (Зейхгорн Г., 1978; Уайт А. і соавт., 1981). Чим більше макроскопічне залізо подрібнене, тим більшою стає площа його поверхні і тим більше воно схильне до окиснення з утворенням оксидів заліза. Як наслідок у ролі НЗ у біомедичних застосуваннях часто виступають його оксиди, тобто НОЗ (Willard M.A. et al., 2004; Cabuil V., 2008; Huber D.L., 2008). Як НЗ, так і його оксидів належать до магнітних наночастинок. Але при розробці біомедичних застосувань завдяки здатності до біодеградації вони викликають більший інтерес порівняно з іншими магнітними наночастинками, наприклад такими, як наночастинок Со, FeCo тощо (Hütten A. et al., 2004; Saebo K.V., 2004; Willard M.A. et al., 2004).

І це не випадково, тому що НОЗ не є чимось новим у природі. Підтвердження цьому — їх виявлення у багатьох організмах (Walker M.M. et al., 1997). НОЗ в організмах поштових голубів і нерок (*Opocorhynchus nerka*, риба із сімейства лососевих) пов’язані із нервовою системою і допомагають цим тваринам орієнтуватися у магнітному полі Землі (Walker M.M. et al., 1997; Tian L. et al., 2007). НЗ також синтезуються деякими бактеріями (Bharde A. et al., 2005; Arakaki A. et al., 2008).

НОЗ складаються із серцевини і зовнішнього покриття. Серцевина представлена оксидом заліза (II,III) магнетитом (Fe_3O_4 або $Fe_2O_3 \cdot FeO$) та/чи оксидом заліза (III) маггемітом (γFe_2O_3). Серцевина складається із аморфної і кристалічної частин,

причому кристалів оксиду заліза може бути один чи декілька. Покриття забезпечують стабільність НОЗ у розчині та їх біосумісність. Маггеміт — феримагнітна кубічна форма оксиду заліза (III), яка відрізняється від зворотної шпінельної будови магнетиту наявністю вакансій у катіонній підґратці. Магнетит у складі НОЗ може перетворюватися на маггеміт під дією кисню чи окиснюючих речовин. Це призводить до зміни кольору речовини з чорно-коричневого на червоно-коричневий через окиснення Fe^{2+} . Варто відзначити, що незважаючи на певні розбіжності у будові, ці оксиди заліза володіють подібними магнітними властивостями, однак маггеміт має дещо нижче магнітне насичення (Willard M.A. et al., 2004; Chourpa I., et al. 2005).

Фізико-хімічні властивості НЗ і НОЗ

Нанозалізо має деякі властивості, які відрізняють цей біометал від макроскопічного заліза. По-перше, НЗ мають підвищену хімічну реактивність, яка може бути корисною у каталітичних застосуваннях. Причому вона сильно залежить від кількості атомів заліза у кластері (Сергеев Г.Б., 2007; Huber D.L., 2008). По-друге, як НЗ, так і НОЗ за певних розмірів виявляють суперпарамагнітні властивості. Залізо за фізичною природою належить до феромагнетиків, тобто його атоми мають некомпенсовані власні магнітні моменти, які завдяки внутрішнім взаємодіям можуть набувати певної впорядкованої просторової орієнтації. Внаслідок цього феромагнетика проявляють спонтанну намагніченість навіть за відсутності зовнішнього магнітного поля. Якщо феромагнетик повністю розмагнітати

(приклавши коерцитивну силу), виявляється, що він неоднорідний і «розпадається» на велику кількість магнітних доменів Вейса. Домени — частини об'єму феромагнетика, в яких магнітні моменти атомів орієнтовані однаково і тому домени намагнічені до насичення. При цьому сумарні магнітні моменти всіх доменів у розмагніченому феромагнетикі орієнтуються так, що взаємокомпенсують один одного. У феромагнетиках із нанометровими розмірами (~14 нм) «розпадання» на домени стає термодинамічно не вигідним, що призводить до формування однодомених суперпарамагнітних кристалів. Термін «суперпарамагнітний» вказує на сильну парамагнітну природу таких кристалів, тобто здатність до орієнтування зовнішнім магнітним полем. Але на відміну від парамагнетиків, вони мають значно більшу додатну магнітну сприйнятливості ($\chi > 0$), тобто властивість намагнічуватися і посилювати магнітний потік поля, в якому вони знаходяться. Хоча оксиди заліза магнетит і маггеміт належать до феромагнетиків, вони також мають магнітопорядкований стан, а тому майже не відрізняються за магнітними властивостями від феромагнетиків (заліза), і за певних розмірів їх нанокристалам також притаманний суперпарамагнетизм. Тому наночастинки магнетиту і маггеміту (тобто НОЗ), серцевина яких складається з одного чи декількох таких нанокристалів, ще називаються суперпарамагнітними НОЗ (СПНОЗ, superparamagnetic iron oxide nanoparticles — SPIONs). Отже, термін «СПНОЗ» підкреслює головну фізичну властивість дрібних НОЗ із однодоменною магнітною природою. Однак більші НЗ чи НОЗ втрачають суперпарамагнетизм і стають феромагнетиками чи феромагнетиками відповідно, їх петлі гістерезису розширюються (Willard M.A. et al., 2004; Толочко О.В. і соавт., 2005; Jun Y.W. et al., 2008).

Завдяки магнітним властивостям СПНОЗ застосовують у якості контрастних агентів (КА) для МРТ. Коли СПНОЗ розташовані у зовнішньому постійному магнітному полі, їх магнітні моменти орієнтуються відповідно напрямку магнітного поля і посилюють його магнітний потік. СПНОЗ створюють істотні локальні зміни у магнітному полі завдяки дуже великим магнітним моментам, що спонукає оточуючі протони (ядра водню у складі молекул, на які настроєні магнітно-резонансні томографи) швидко дефазувати, що викликає помітні зміни сигналу при МРТ. Таким чином, можливість посилення сигналу прихована не в самих СПНОЗ (як наприклад при контрастних рентгенологічних обстеженнях з BaSO_4), а в їх впливі на повздожню (спін-решітчасту, T1) та поперечну (спін-спінову, T2) релаксації оточуючих ядер на значно більших відстанях ніж розмір самих частинок. Причому СПНОЗ здатні значно скорочувати час спін-спінової релаксації, а тому посилювати T2-зважене зображення на МРТ. Тому їх ще називають «T2-КА» з негативним контрастним ефектом, оскільки вони створюють темні ділянки на дисплеї чи МР-томограмах. Але нове покоління СПНОЗ із розмірами менше 10 нм також

дуже добре посилюють T1-зважене зображення. Після зникнення магнітного поля броунівський рух порушує орієнтування СПНОЗ. Броунівські сили також перешкоджають агрегації СПНОЗ через магнітне притягання у розчині (Modo M.M., Bulte J.W., 2007; Jun Y.W. et al., 2008; Galdes C.F., Laurent S., 2009).

Синтез і покриття НОЗ

Найбільш поширеним методом отримання НОЗ є синтез за допомогою методу копреципітації (співосадження) солей заліза (II, III) у лужному середовищі (Massart R., 1981; Massart R., 1982). Потім новостворені НОЗ покривають мономерними чи полімерними покриттями-стабілізаторами, наприклад карбоксилатами (Shan Z. et al., 2007) чи поліетиленгліколем (ПЕГ) (Kohler N. et al., 2004). Альтернативним є їх приєднання до наночастинок під час процесу осадження (Molday R.S., 1984; Lutz J.F. et al., 2006). Велике різноміття факторів, таких як концентрація і природа луку, концентрація залізних (Fe^{3+}) і залістичних (Fe^{2+}) іонів, співвідношення $\text{Fe(III)}/\text{Fe(II)}$, режим нагрівання, ефективність перемішування, співвідношення декстран/залізо та інші, можна регулювати для синтезу НОЗ з певним розміром серцевини, загальним гідродинамічним розміром (ГДР, включає серцевину, її покриття і гидратний шар) та магнітними властивостями (Jolivet J.P. et al., 1992; Siro P., 2006; Chia C.H. et al., 2008).

НОЗ можна синтезувати й іншими методами. Можливе отримання їх узворотних міцеллах-нанореакторах (Yang H.H. et al., 2004). Сонохімічний синтез полягає у швидкому спаданні порожнин, утворених звуком, внаслідок чого нагріті протягом наносекунд солі заліза (II) перетворюються на НОЗ (Suslick K.S. et al. 1996; Abu Mukh-Qasem R., Gedanken A., 2005). При лазерному піролізі лазер нагріває газову суміш пентакарбонілу заліза і повітря, призводячи до утворення малих наночастинок (Bomati-Miguel O. et al., 2005). У Міжнародному центрі електронно-променевої технології Інституту електрозварювання ім. Є.О. Патона під керівництвом Б.О. Мовчана здійснюється синтез НОЗ шляхом електронно-променевого випаровування у вакуумі. При цьому макроскопічний об'єкт-попередник (металевий злиток) атомізується шляхом нагрівання потужним електронним променем. У подальшому створений паровий потік Fe_3O_4 конденсує на підкладці з утворенням НОЗ. Шляхом варіації температури підкладки можна регулювати середній розмір отриманих наночастинок (Мовчан Б.А., 2008). Більш детально методи отримання НОЗ описані у інших роботах (Willard M.A. et al., 2004; Laurent S. et al., 2008).

Покриття на поверхні НОЗ виконують важливі функції: забезпечують стабільність і розчинність, зменшують їх фагоцитоз, токсичність та імуногенність, а також забезпечують приєднання лігандів, лікарських засобів, захоплення клітинами-мішенями. Стабільність НОЗ від агрегації у біологічних середовищах та під дією магнітного поля визначається як рівновага між силами притягання (магнітні біполярні сили

притягання та сили Ван-дер-Ваальса) і відштовхування (електростатичного і стеричного) наночастинок. Застосовують різноманітні мономерні (карбоксилати, фосфати), неорганічні (кремнезем, золото, гадоліній) та полімерні (декстран, ПЕГ, полілінійовий спирт тощо) покриття (Laurent S. et al., 2008).

Кремнезем (діоксид кремнію, SiO_2) у ролі стабілізатора виступає завдяки двом механізмам. По-перше, шляхом екранування магнітної дипольної взаємодії. А по-друге, SiO_2 викликає електростатичне відштовхування частинок і запобігає їх агрегації. Останнє пояснюється тим, що ізоелектрична точка SiO_2 визначається при рН 2–3, тому таке покриття дає від'ємний електричний заряд при водневому показнику крові (Sun Y. et al., 2005). Наявність поверхневих гідроксильних груп у значній кількості забезпечує гідрофільність і ковалентне приєднання специфічних лігандів на магнітних частинках. Внутрішня пористість діоксиду кремнію може бути використана для розміщення спеціального лікарського засобу (Arguebo M. et al., 2007). Як приклад ferumoxsil, який застосовується для контрастування шлунково-кишкового тракту при МРТ, стабілізований оболонкою з кремнезему (Hahn P.F. et al., 1990).

Покриття НОЗ відіграють значну роль у перешкоджанні захопленню наночастинок фагоцитами ретикуло-ендотеліальної системи (РЕС). Час захоплення наночастинок (а відповідно і час напіввиведення (ЧНВ) із плазми крові) залежить від поверхневої функціоналізації та гідрофільності наночастинок, а також їх розмірів і, відповідно, варіює від кількох хвилин (Weissleder R. et al., 1989) до годин (Landry R. et al., 2005; Feraheme [Package insert], 2009). Різні білки, в тому числі антитіла, зв'язуються з поверхнями чужорідних тіл, прискорюючи їх захоплення. Для уникнення опсонізації у ролі біосумісного покриття застосовують декстран — полісахаридний полімер, який складається із розгалужених одиниць α -D-глюкопіранозилу. Декстран часто служить полімерним покриттям через його високу біосумісність (Lee K.M. et al., 2002; Gamara L.F. et al., 2005). Методом копреципітації з покриттям декстраном *in situ* (за Molday) синтезовані НОЗ ferumoxtran-10 і ferumoxides (Molday R.S., 1984). Подібний процес застосовується для ferucarbotran і ferumoxytol з *in situ* покриттям карбоксидекстраном і карбоксиметилдекстраном відповідно. НОЗ, покриті карбоксидекстраном такого чи навіть меншого розміру, поглинаються макрофагами у більшому ступені ніж ті, які покриті декстраном (Matuszewski L. et al., 2005). Тому ferucarbotran застосовують саме для візуалізації при МРТ органів РЕС — печінки і селезінки, де багато фагоцитів. Тобто покриття підбирається під певну мету. Застосування інших наведених препаратів також знаходяться у сфері візуалізації за допомогою МРТ, а також гематології і розглядатимуться нижче.

Для тривалого уникнення захоплення фагоцитами РЕС застосовують також ПЕГ — лінійний нейтральний полієфір, який забез-

печує «приховуючий» ефект від фагоцитозу. Тому наночастинки з таким покриттям дуже важко розпізнаються PEC (Lutz J.F. et al., 2006). Як приклад feruglose — СПНОЗ для контрастування кровоносного русла при МРТ, який має покриття з ПЕГ, а тому не дієвий для візуалізації органів PEC через знижений фагоцитоз макрофагами (Bachmann R. et al., 2002). ПЕГ також забезпечує низьку токсичність та імуногенність, визначає високу стабільність і розчинність наночастинок, здатний приєднувати ліганди (Kohler N. et al., 2004; Laurent S. et al., 2008).

Покриття впливають на токсикологічні властивості препаратів на основі НОЗ. На сьогодні дослідження показали, що наночастинки з полімерним покриттям в цілому мають мінімальний вплив на життєздатність і функції клітин (Arbab A.S. et al., 2003). Покриті декстраном НОЗ не впливають на життєдіяльність клітин, тоді як покриті гепарином виявляють токсичними (Villalueva A. et al., 2009). Також результати дослідження свідчать, що властивості поверхневого покриття НОЗ можуть впливати на захоплення їх клітинами-мішенями, наприклад злосякісними клітинами. При цьому позитивно заряджене покриття з декстрану приводить до кращого накопичення наночастинок у клітинах HeLa порівняно із негативно зарядженим (Villalueva A. et al., 2009). Таким чином, покриття значною мірою впливають на фармакологічні властивості НОЗ.

Класифікація НОЗ

Розміри НОЗ (СПНОЗ) впливають на їх фізичні і біологічні, а тому і фармакологічні властивості: більші частинки краще захоплюються макрофагами PEC (Matuszewski L. et al., 2005; Goya G.F. et al., 2008b), що показано наприклад при порівнянні фагоцитозу ferumoxides і ferumoxtran-10 (Raynal I. et al., 2004), проте менші, як правило, довше циркулюють у кровоносному руслі, добре проникають через капілярну стінку (Weissleder R. et al., 1990; Allkemper T. et al., 2002). Тому за розміром, а саме ГДР, СПНОЗ розподіляють на три типи: надмали суперпарамагнітні НОЗ (ultra-small superparamagnetic iron oxide nanoparticles — USPIO) з діаметром 10–50 нм, малі або стандартні суперпарамагнітні НОЗ (small/standard superparamagnetic iron oxide nanoparticles — SSPIO) з діаметром 60–150 нм, пероральні (великі) частинки оксиду заліза (micron-sized particles of iron oxide — MPIO) з діаметром у кілька мікрометрів (300 нм–3,5 мкм). USPIO має підкатегорії: монокристалічні НОЗ (monocrystalline iron oxide nanoparticles — MION) з діаметром 10–30 нм і їх різновид — монокристалічні НЗ з перехрестно-з'єднаним покриттям з декстрану (MION with cross-linked dextran coating — CLIO). MION так названі з метою підкреслити монокристалічну природу їх серцевини (Laurent S. et al., 2008; Geraldes C.F., Laurent S., 2009).

Все більше препаратів на основі НОЗ (переважно СПНОЗ) підтверджуються для застосування у медицині, зокрема у галузі візуалізації у ролі КА при МРТ і в гематології для лікування ЗДА. Зараз як КА для діа-

гностики уражень печінки і селезінки застосовують такі препарати SSPIO: ferumoxides (AMI-25) (Endorem™ — виробник «Guerbet» або Feridex® — виробник AMAG Pharmaceuticals, Inc), який складається із кристалів магнетиту 4,3–4,8 нм, покритих декстраном, має ГДР частинок приблизно 120–180 нм (Weissleder R. et al., 1989; Arbab A.S. et al., 2002) і ferucarbotran (SHU 555 A) (Resovist® виробництва «Bayer Schering Pharma AG»), серцевина якого складається з кількох кристалів магнетиту і маггеміту розміром ~4,2 нм кожен, покритих карбоксидекстраном, має ГДР ~62 нм (Reimer P. et al., 1998; Reimer P. et al., 2000).

До препаратів на основі USPIO належать: ferumoxtran-10 (AMI-227) (комерційні назви Sinerem® — виробник «Guerbet» та Combidex® — виробник «AMAG Pharmaceuticals»), який представлений кристалами з діаметром 4,3–4,9 нм, покритими декстраном із ГДР до 50 нм (Mack M.G. et al., 2002; Anzai Y. et al., 2003; Saleh A. et al., 2004); SHU 555 C (Supravist™ виробництва «Bayer Schering Pharma AG»), покритий карбоксидекстраном, має ГДР 21 нм (Gerald C.F., Laurent S., 2009); feruglose (NC 100150) (Clariscan® виробництва «GE Healthcare»), покритий ПЕГ, має ГДР ~15–20 нм (Bachmann P. et al., 2002); а також ferumoxytol (AMI-7228) (Feraheme [Package insert], 2009; Provenzano R. et al., 2009). Ці препарати — КА для МРТ. Останній застосовується також для лікування ЗДА і розглядатиметься окремо.

До пероральних КА (MPIO), які покращують візуалізацію шлунково-кишкового тракту при МРТ належать: ferumoxsil (AMI-121) (Lumirem® — виробник «Guerbet» або GastroMARK® — виробник «AMAG Pharmaceuticals»), покритий кремнеземом, має ГДР ~300 нм (Hahn P.F. et al., 1990) і ferristene (Abdoscan® виробництва «GE Healthcare»), зроблений з монодисперсних полімерних частинок діаметром 3 мкм, покритих нанокристалами оксиду заліза (Rinck P.A. et al., 1991; Gerald C.F., Laurent S., 2009).

Фармакологічні властивості НОЗ

Отже, як відмічалося, на фармакологічні властивості НОЗ, такі як їх спосіб введення, розподіл (в тому числі таргетинг, тобто націлювання на структуру-мішень, зокрема певну клітину), метаболізм, виведення, токсикологічні показники, побічні дії, впливають багато чинників. Серед яких основні: доза, ГДР та поверхневе покриття НОЗ, наявність чи відсутність лігандів для таргетингу, магнітні властивості (у разі їх спрямування до мішені магнітним полем).

НОЗ вводяться в організм парентеральним (внутрішньовенним) або ентеральним (пероральним чи ректальним) шляхами. Перше стосується усіх USPIO та SSPIO, причому введення може бути як болюсним (наприклад SHU555A), так і інфузійним (наприклад AMI-25) (Karabulut N., Elmas N., 2006). Ентеральним шляхом з метою контрастного МР-дослідження вводяться MPIO. Причому незначна частина заліза при цьому всмокту-

ється залежно від насичення організму цим металом (Hahn P.F. et al., 1990).

Розподіл SSPIO та USPIO в організмі має певні відмінності. Після внутрішньовенного введення SSPIO основна їх частина, зважаючи на великий ГДР (>50 нм), досить швидко затримується у печінці та селезінці. Це підтверджують дослідження R. Weissleder та співавторів (1989). Показано на прикладі міченого ізотопом ⁵⁹Fe AMI-25 дуже швидке накопичення цих SSPIO у печінці та селезінці, причому через 1 год у цих органах зосередилося до 90% введеної дози. І зовсім незначну кількість препарату виявлено у інших органах, зокрема нирках, легенях і мозку (Weissleder R. et al., 1989). ЧНВ із плазми крові SSPIO на рівні 6–8 хв (Weissleder R. et al., 1989; Reimer P. et al., 1998; Bomati-Miguel O. et al., 2005). Така тривалість ЧНВ зумовлена швидким захопленням SSPIO фагоцитами PEC. Це підтверджує серією гістологічних досліджень печінки, які показали накопичення заліза у клітинах Купфера по всій протяжності печінкових часточок протягом перших годин після введення AMI-25 (Weissleder R. et al., 1989).

На відміну від SSPIO, USPIO мають достатньо малі розміри (<50 нм). Внаслідок цього, а також завдяки біосумісним покриттям вони повільніше виділяються нирками та/чи затримуються у печінці і мають значно довший ЧНВ із плазми крові, який триває приблизно протягом години чи навіть більше (Weissleder R. et al., 1990; Saleh A. et al., 2004; Landry R. et al., 2005). Це вказує на зменшену опсонізацію і захоплення цих наночастинок фагоцитами PEC (Raynal I. et al., 2004). Більше того, USPIO краще ніж SSPIO проникають через капілярну стінку, що було продемонстровано на культурі ендотеліальних клітин. Електронномікроскопічні дослідження показали, що цей процес відбувається завдяки везикулярному транспорту і через інтерендотеліальні з'єднання (Weissleder R. et al., 1990). P.L. Arora та співавтори (2009) встановили, що НЗ індукують підвищення ендотеліальної проникності шляхом ремоделювання мікротрубочок під дією оксидантного стресу (Arora P.L. et al., 2009). На мічених за допомогою ізотопу ⁵⁹Fe USPIO показано, що, окрім типового для НОЗ накопичення у печінці (6,3% введеної дози на 1 г тканини) і селезінці (7,1%/г), значна частина наночастинок депонується у лімфатичних вузлах (3,6%/г) і кістковому мозку (2,9%/г). Отже, малі розміри і подовжений ЧНВ із плазми крові забезпечують проникнення USPIO через капілярну стінку і визначають більш розповсюджений тканинний розподіл (Weissleder R. et al., 1990). Вищенаведене дозволяє застосовувати USPIO у ролі КА для візуалізації лімфатичних вузлів, кісткового мозку, кровоносного русла (blood pool agents), а також переносників для активного таргетингу, в тому числі за допомогою магнітного поля (дивись нижче).

НОЗ, як і іншим наночастинкам, притаманне пасивне накопичення у ділянці злосякісної пухлини (пасивний таргетинг). Це зумовлене захопленням макрофагами і так званім ефектом підвищеної проникності й накопичення (enhanced permeability and

retention effect), який є проявом недосконалої судинної системи злویкісних пухлин, які швидко ростуть (Zimmer C. et al., 1995; Moore A. et al., 2000; Maeda H., 2001).

На розподіл НОЗ також впливає наявність на їх поверхні специфічних лігандів для активного таргетингу. За такої умови частинки будуть накопичуватися переважно у тканинах-мішенях (Moore A. et al., 2004). У разі магнітного таргетингу розподіл НОЗ коригується просторовими характеристиками зовнішнього магнітного поля (Lübbe A.S. et al., 1996).

Отже, можна підсумувати, що на розподіл НОЗ в організмі впливають розмір наночастинок (а саме ГДР), їх зовнішнє покриття, ЧНВ із плазми крові, а також наявність лігандів для таргетингу та/чи зовнішнього спрямовуючого магнітного поля.

Метаболізм НОЗ в організмі

Значною перевагою НОЗ (в тому числі як SSPIO, так і USPIO) є їх здатність до біодеградації в організмі, що було виявлено у гістологічних і радіологічних дослідженнях. На прикладі міченого за допомогою ⁵⁹Fe AMI-25 показано, що час напіврозпаду цього препарату у печінці й селезінці становить 3 і 4 дні відповідно, що свідчить про вивільнення із наночастинок і утилізацію заліза в цих органах. При гістологічних дослідженнях печінки також виявлено подібне: залізовміщуючі клітини (переважно клітини Купфера) поступово зникали, причому перш за все із центрлобулярних ділянок. І вже на 16-й день у паренхімі печінки не спостерігалось підвищеної кількості заліза. При цьому жодних гепатоцелюлярних патологічних змін не виявлено (Weissleder R. et al., 1989). У іншому дослідженні із застосуванням AMI-227 і SHU555A час напіврозпаду у печінці визначений у межах 8–10 днів (Saebo K.V., 2004). Отже, вищезазначене беззаперечно вказує на біодеградацію НОЗ в організмі.

Більше того, на прикладі міченого ⁵⁹Fe AMI-25 показано, що утилізоване залізо із НОЗ включається у гемоглобін еритроцитів. Наявність ⁵⁹Fe у гемоглобіні досягає піку на 5-ту–40-ву добу (20% введеної дози), а потім зменшувалася. Дослідження на щурах із ЗДА аліментарного походження показали, що як у разі призначення 30 мг Fe/kg заліза декстрану (Imferon), так і AMI-25, рівень гематокриту зростає до норми за 7 днів (Weissleder R. et al., 1989).

На біодеградацію НОЗ впливають їх покриття. Так, час напіврозпаду NC100150 у печінці із покриттям з ПЕГ становить 29 днів. На прикладі SHU555A продемонстровано, що зразки із однаковими покриттями (у цьому разі карбоксидекстраном), але різними розмірами частинок (12 і 69 нм), мають однакові показники часу напіврозпаду (10 днів), тобто швидкості біодеградації. Покриття, які обмежують доступ води до металічної серцевини, значно подовжують час біодеградації (Saebo K.V., 2004).

Залізо, утилізоване із НОЗ, виводиться з організму поступово. На прикладі міченого ⁵⁹Fe AMI-25 показано, що кліренс всього тіла від ⁵⁹Fe становить 20% введеної дози

на 14-й день і 35% введеної дози на 28-й день (Weissleder R. et al., 1989).

Фармакодинаміка НОЗ та їх біомедичні застосування *in vivo*

Фармакодинаміка НОЗ зумовлена магнітними властивостями та наявністю у їх складі заліза. Тому НОЗ мають протианемічну дію при ЗДА шляхом поповнення загального пулу заліза в організмі, властивість впливати на час релаксації T1- і T2-оточуючих протонів, що покращує візуалізацію певних структур при МРТ, гіпертермічну дію, тобто властивість поглинати енергію зовнішнього перемінного магнітного поля і перетворювати її на тепло. Остання застосовується при лікуванні злویкісних пухлин (Jun Y.W. et al., 2008; van Landeghem F.K. et al., 2009; Provenzano R. et al., 2009).

НОЗ у лікуванні ЗДА

На здатності вивільнених із НОЗ іонів заліза включатися у гемоглобін еритроцитів заснований новий препарат для лікування хворих на ЗДА. Ferumoxyl (Feraheme™ виробництва «AMAG Pharmaceuticals») — це ін'єкційний препарат для лікування ЗДА у дорослих хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН); це USPIO з нестехіометричного магнетиту, покриті карбоксиметилдекстраном, мають ГДР 17–31 нм. Вуглеводне покриття ізолює біоактивне залізо препарату від плазми крові, поки ferumoxyl не буде захоплений макрофагами ПЕС селезінки, печінки і кісткового мозку (Spinowitz B.S. et al., 2008; Feraheme [Package insert], 2009; Provenzano R. et al., 2009). Його перевагою над іншими препаратами заліза є менша кратність введення (двічі по 510 мг заліза з інтервалом 3–8 днів, замість 5–10 введень), а також відсутність втрат препарату під час гемодіалізу у хворих із ХНН (Danielson B.G., 2004; Landry R. et al., 2005).

Ferumoxyl також застосовують як КА для МРТ, наприклад у діагностиці невдало встановлених стентів при аневризмі аорти, тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок (Ersoy H. et al., 2004; Li W. et al., 2007).

СПНОЗ – КА для МРТ

SSPIO, такі як AMI-25 і SHU555A, як наведено вище, порівняно швидко захоплюються макрофагами і переважно накопичуються у печінці й селезінці, тому підходять для покращення візуалізації цих органів на МРТ (Karabulut N., Elmas N., 2006). На основі відсутності у злویкісних пухлинах печінки клітин Купфера заснована візуалізація за допомогою SSPIO як первинних, так і метастатичних новоутворень (Reimer P. et al., 2000; Arbab A.S. et al., 2002). Засоби на основі SSPIO також здатні контрастувати і фокальні пухлини селезінки (Weissleder R. et al., 1988).

Завдяки вищезазначеним особливостям, зокрема подовженому ЧНВ із плазми крові, USPIO можуть застосовуватися у МРТ (Harisinghani M.G. et al., 1997; Allkemper T. et al., 2002), а також візуалізації кісткового мозку (Daldrop-Link H.E. et al., 2003). Оскільки частинки USPIO накопичуються у лімфатичних вузлах, вони можуть використовувати

тися для їх контрастування, в тому числі для виявлення метастазів (Mack M.G. et al., 2002). При цьому наночастинки залишають кровоносне русло лімфатичними судинами досягають лімфатичних вузлів, повторюючи просування емболів із злویкісних клітин (Anzai Y. et al., 2003; Harisinghani M.G. et al., 2003). А спостереження того, що USPIO ефективно захоплюються макрофагами та іншими фагоцитуючими клітинами, привело до оцінки їх у ролі КА для діагностики запальних і дегенеративних розладів, асоційованих із високою макрофагальною активністю, наприклад у разі ішемічного інсульту (Saleh A. et al., 2004), атеросклерозу, в тому числі ще до звуження просвіту судини (Ruehm S.G. et al., 2002; Kooi M.E. et al., 2003).

Вищезазначені методики належать до пасивного таргетингу, оскільки НОЗ спрямовуються до своїх «мішеней» завдяки певним фізіологічним процесам, наприклад циркуляції крові чи лімфи, фагоцитозу тощо. Але активне націлювання більш бажане, оскільки дає не лише фізіологічну інформацію, а й бачення специфічних молекулярних механізмів. Для цих методик підходящими є саме USPIO та їх підкатегорії, тому що в них подовжені ЧНВ із плазми крові, що забезпечує час для пошуку структури-мішені. Велика кількість ранніх маркерів раку і серцево-судинних захворювань оцінюються як цілі для НОЗ зі специфічними лігандами. Наприклад, надглікозильований муциновий антиген uMUC-1, пухлинний антиген, притаманий багатьом аденокарциномам, є мішенню для пептиду EPPT1 на поверхні CLIO (Moore A. et al., 2004); металопротеїназа-2 матриксу, інтегрована до мембрани ендопептидаза, яка надлишково експресується у гліомах та інших пухлинах мозку нейроектодермального походження, є мішенню для USPIO з пептидом хлоротоксином (Veissh O. et al., 2005). За допомогою USPIO із специфічними антитілами можна також візуалізувати ангіогенез у пухлині (Zhang C. et al., 2007). Активний таргетинг НОЗ також застосовується в кардіології для ранньої діагностики атеросклерозу, тромбозу та інфаркту міокарда (Weissleder R. et al., 1992; Jaffer F.A., Weissleder R., 2004). Раннє виявлення атеросклерозу, здійснене за допомогою НОЗ, націлених на ендотеліальні клітини, які експресують VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1 — молекула адгезії судинного ендотелію-1) (Kelly K.A. et al., 2005). Е-селектин, прозапальний маркер ендотеліальних клітин, який задіяний при атеросклерозі, таргетований USPIO з приєднаними специфічними антитілами (Reynolds P.R. et al., 2006).

Застосування НОЗ в онкології

Окрім вищезазначеної МР-діагностики онкологічних захворювань за допомогою НОЗ, ці частинки також застосовуються для лікування злویкісних пухлин. Більшість хіміотерапевтичних засобів відносно неспецифічні й можуть ушкоджувати здорові тканини, спричинюючи побічні ефекти, що може призвести до відміни їх застосування у кожному окремому випадку (Alexiou C. et al., 2000). Застосування біосумісних маг-

нітних рідин (тобто НОЗ у розчині) як систем для доставки лікарських засобів до патологічної ділянки (*locus morbi*) в організмі за допомогою магнітного поля називається «магнітний таргетинг (доставка) лікарських засобів» (Галанов А.И. и соавт., 2008). Зокрема продемонстрована магнітна доставка епірубіцину, мітоксантрону (Lübbe A.S. et al., 1996; Alexiou C. et al., 2000).

Магнітну гіпертермію (магнітно-рідинну гіпертермію — МРГ, *magnetic fluid hyperthermia*) можна визначити як підвищення температури, викликане дистанційно за допомогою зовнішнього магнітного поля, яке впливає на магнітні наночастинки у націленій ділянці. Ця методика ґрунтується на здатності суспензії НОЗ поглинати енергію перемінного магнітного поля із певною частотою і перетворювати її на тепло. Головною перевагою над загальноприйнятими методами є націленість руйнівного впливу з мінімальним впливом на оточуючі тканини (Goya G.F. et al., 2008a). Наприклад, F.K. Landeghem та співавтори (2009) цей метод лікування злоякісних новоутворень застосували на пацієнтах із гліобластомою (van Landeghem F.K. et al., 2009). На сьогодні клінічні дослідження МРГ запроваджені у Німеччині MagForce Nanotechnologies AG (www.magforce.de).

Варто відмітити, що на подібному принципі засноване гіпертермічне лікування новоутворень із застосуванням наноскопін золота (*gold nanopshells*). Але у ролі зовнішнього джерела енергії у цьому разі виступає не перемінне магнітне поле, а електромагнітне випромінювання близької інфрачервоної ділянки (Чекман І.С. та співавт., 2009).

Токсикологічні властивості й побічні реакції НОЗ

За даними R. Weissleder та співавторів (1989) гостра токсичність AMI-25 не спостерігається при дозах до 3000 мкмоль Fe/kg і LD50 перевищує цю дозу. При цьому підрахований індекс безпеки (співвідношення гострої летальної дози до ефективної дози) був вищим за 1:150. Підгострий і хронічний токсичні ефекти надлишку заліза проявляються гемохроматозом, якщо загальна кількість заліза в організмі перевищує 15 г. Цироз і гепатоцелюлярний рак можуть розвинутися, якщо концентрація заліза у печінці перевищує 4000 мкг/г (в нормі — 200 мкг/г). Кількість заліза у дозі AMI-25, яка пропонується для діагностичної візуалізації, є значно меншою порівняно із запасами заліза у печінці в нормі, тому значного впливу на загальну концентрацію заліза у печінці не спостерігається (Weissleder R. et al., 1989). Вплив препаратів НОЗ на репродуктивну систему не виявлений. Канцерогенез НОЗ поки не виявлений (Feraheme [Package insert], 2009).

НОЗ для лікування ЗДА та у якості КА при МРТ визначаються як низькотоксичні для людини, за винятком випадків явного передозування (Weissleder R. et al., 1989; Landry R. et al., 2005).

М.Т. Zhu та співавтори (2008) досліджували інгаляційний вплив НОЗ із розмірами

22 і 280 нм у дозах 0,8 і 20 мг/кг маси тіла на щурів. Отримані результати свідчать про запальну реакцію у легенях з індукцією активних форм кисню у клітинах, а також порушення у згортальній системі крові (Zhu M.T. et al., 2008).

З вищеведеного видно, що необхідне подальше вивчення токсикологічної характеристики НОЗ.

Побічні ефекти після застосування НОЗ, як правило, незначні й короточасні. Наприклад, після введення Ferumoxylol можуть спостерігатися нудота, запаморочення, гіпотензія, периферичні набряки (Singh A. et al., 2008; Feraheme [Package insert], 2009). При застосуванні на пацієнтах препарату на основі покритих декстраном НОЗ (ferumoxtran-10) найбільш типовими побічними реакціями є головний біль, біль у спині, вазодилатація і кропив'янка, які минають протягом доби (Anzai Y. et al., 2003). Після застосування перорального КА AMI-121 може відчуватися специфічний присмак у роті, нудота, короточасна водяниста діарея, зміна рівнів печінкових ферментів не спостерігається. Але можливе транзиторне підвищення рівня заліза в сироватці крові, що свідчить про його абсорбцію (Hahn P.F. et al., 1990).

Висновки

НЗ притаманні якісно нові властивості: суперпарамагнетизм і підвищення реакційної здатності. У зв'язку з чим суперпарамагнітні НОЗ застосовують у ролі КА для МРТ, а також у МРГ та магнітній доставці лікарських засобів. Оскільки вони зазнають біодеградації з вивільненням іонів заліза, ці наночастинки застосовують у лікуванні пацієнтів із ЗДА. Фармакологічні властивості НОЗ зумовлені їх розміром, зовнішнім покриттям, наявністю лігандів для таргетингу та/чи зовнішнього магнітного поля з певною просторовою конфігурацією. Хоча шляхи метаболізму НЗ відомі, їх токсичність потребує подальшого вивчення.

Література

- Волков С.В., Ковальчук С.П., Генко В.М., Решетняк О.В. (2008) Нанохімія. Наносистеми. Наноматеріали. Наукова думка, Київ, 422 с.
- Галанов А.И., Юрмазова Т.А., Савельев Г.Г. и др. (2008) Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа. Сибир. онкол. журн., 3(27): 50–57.
- Мовчан Б.А. (2008) Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме. В кн.: Б.А. Мовчан. Актуальные проблемы современного материаловедения. Т. 1. Академперіодика, Киев, с. 227–247.
- Москаленко В.Ф., Лісовий В.М., Чекман І.С. та ін. (2009) Наномедицина, нанофармакологія, нанофармація. Наук. вісн. Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, 2: 17–31.
- Сергеев Г.Б. (2007) Нанохімія. 2-е изд., испр. и доп. Изд-во МГУ, Москва, 336 с.
- Толочко О.В., Ли Д.-В., Чой Ч.-Дж. и др. (2005) Структура и магнитные свойства наночастиц на основе железа в оксидной оболочке. Письма в ЖТФ, 31(18): 30–36.
- Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э., Хилл Р., Леман И. (1981) Основы биохимии: В 3 т. Т. 3. (Пер. с англ.). Мир, Москва, 726 с.

Чекман І.С. (2008) Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект. Лк. справа. Врачб. дело, 1097(3–4): 104–109.

Чекман І.С., Дорошенко А.М., Загородний М.І. (2009) Металічні наноскопін — експериментально-клінічні основи. Укр. мед. часопис, 70(2): 99–103 (<http://www.umj.com.ua/archive/70/1397.html>, http://www.umj.com.ua/archive/70/pdf/1397_ukr.pdf).

Эйхгорн Г. (1978) Неорганическая биохимия. (Пер. с англ.). В 2 т. Т. 1. Мир, Москва, 712 с.

Abu Mukh-Qasem R., Gedanken A. (2005) Sonochemical synthesis of stable hydrosol of Fe₃O₄ nanoparticles. J. Colloid Interface Sci., 284(2): 489–494.

Alexiou C., Arnold W., Klein R.J. et al. (2000) Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. Cancer Res., 60(23): 6641–6648.

Ailkemper T., Bremer C., Matuszewski L. et al. (2002) Contrast-enhanced blood-pool MR angiography with optimized iron oxides: effect of size and dose on vascular contrast enhancement in rabbits. Radiology, 223(2): 432–438.

Anzai Y., Piccoli C.W., Outwater E.K. et al. (2003) Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: phase III safety and efficacy study. Radiology, 228(3): 777–788.

Apopa P.L., Qian Y., Shao R. et al. (2009) Iron oxide nanoparticles induce human microvascular endothelial cell permeability through reactive oxygen species production and microtubule remodeling. Part. Fibre Toxicol., 6:1.

Arakaki A., Nakazawa H., Nemoto M. et al. (2008) Formation of magnetite by bacteria and its application. J. R. Soc. Interface, 5(26): 977–999.

Arbab A.S., Ichikawa T., Sou H. et al. (2002) Ferumoxides-enhanced double-echo T2-weighted MR imaging in differentiating metastases from non-solid benign lesions of the liver. Radiology, 225(1): 151–158.

Arbab A.S., Bashaw L.A., Miller B.R. et al. (2003) Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging. Radiology, 229(3): 838–846.

Arruebo M., Fernández-Pacheco R., Ibarra M.R., Santamaría J. (2007) Magnetic nanoparticles for drug delivery. Nano Today, 2(3): 22–32.

Bachmann R., Conrad R., Kreft B. et al. (2002) Evaluation of a new ultrasmall superparamagnetic iron oxide contrast agent Clariscan, (NC100150) for MRI of renal perfusion: experimental study in an animal model. J. Magn. Reson. Imag., 16(2): 190–195.

Bharde A., Wani A., Shouche Y. et al. (2005) Bacterial aerobic synthesis of nanocrystalline magnetite. J. Am. Chem. Soc., 127(26): 9326–9327.

Bomati-Miguel O., Morales M.P., Tartaj P. et al. (2005) Fe-based nanoparticulate metallic alloys as contrast agents for magnetic resonance imaging. Biomaterials, 26(28): 5695–5703.

Cabuil V. (2008) Magnetic nanoparticles. In: J.A. Schwarz, C.I. Contescu, K. Putyera (Eds.) Dekker encyclopedia of nanoscience and nanotechnology, Vol. 3, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, p. 1985–2000.

Chia C.H., Zakaria S., Farahiyan R. et al. (2008) Size-controlled synthesis and characterization of Fe₃O₄ nanoparticles by chemical coprecipitation method. Sains Malaysiana, 37(4): 389–394.

Chourpa I., Douzdech-Eyrolles L., Ngaboni-Okassa L. et al. (2005) Molecular composition of iron oxide nanoparticles, precursors for magnetic drug targeting, as characterized by confocal Raman microspectroscopy. Analyst, 130(10): 1395–1403.

Daldrup-Link H.E., Rudelius M., Oostendorp R.A. et al. (2003) Targeting of hematopoietic progenitor cells with MR contrast agents. Radiology, 228(3): 760–767.

Danielson B.G. (2004) Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. J. Am. Soc. Nephrol., 15(Suppl. 2): S93–S98.

- Ersoy H., Jacobs P., Kent C.K., Prince M.R.** (2004) Blood pool MR angiography of aortic stent-graft endoleak. *Am. J. Roentgenol.*, 182(5): 1181–1186.
- Feraheme [Package insert]** (2009) AMAG Pharma, Inc., Lexington, MA (<http://www.amag-pharma.com/documents/feraheme-productinsert.pdf>).
- Gamarra L.F., Brito G.E., Pontuschka W.M., et al.** (2005) Biocompatible superparamagnetic iron oxide nanoparticles used for contrast agents: a structural and magnetic study. *J. Magn. Magn. Mater.*, 289: 439–441.
- Geraldes C.F., Laurent S.** (2009) Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol. Imaging*, 4(1): 1–23.
- Goya G.F., Grazú V., Ibarra M.R.** (2008a) Magnetic nanoparticles for cancer therapy. *Current Nanoscience*, 4(1): 1–16.
- Goya G.F., Marcos-Campos I., Fernández-Pacheco R. et al.** (2008b) Dendritic cell uptake of iron-based magnetic nanoparticles. *Cell Biol. Int.*, 32(8): 1001–1005.
- Hahn P.F., Stark D.D., Lewis J.M. et al.** (1990) First clinical trial of a new superparamagnetic iron oxide for use as an oral gastrointestinal contrast agent in MR imaging. *Radiology*, 175(3): 695–700.
- Harisinghani M.G., Saini S., Weissleder R. et al.** (1997) Differentiation of liver hemangiomas from metastases and hepatocellular carcinoma at MR imaging enhanced with blood-pool contrast agent code-7227. *Radiology*, 202(3): 687–691.
- Harisinghani M.G., Barentsz J., Hahn P.F. et al.** (2003) Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 348(25): 2491–2499.
- Huber D.L.** (2008) Iron nanoparticles. In: J.A. Schwarz, C.I. Contescu, K. Putyera (Eds.) *Dekker encyclopedia of nanoscience and nanotechnology*, Vol. 3, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, p. 1681–1687.
- Hütten A., Sudfeld D., Ennen I. et al.** (2004) New magnetic nanoparticles for biotechnology. *J. Biotechnol.*, 112(1–2): 47–63.
- Jaffer F.A., Weissleder R.** (2004) Seeing within: molecular imaging of the cardiovascular system. *Circ. Res.*, 94(4): 433–445.
- Jolivet J.P., Belleville P., Tronc E., Livage J.** (1992) Influence of Fe (II) on the formation of the spinel iron oxide in alkaline medium. *Clay Clay Miner.*, 40(5): 531–539.
- Jun Y.W., Seo J.W., Cheon J.** (2008) Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences. *Acc. Chem. Res.*, 41(2): 179–189.
- Karabulut N., Elmas N.** (2006) Contrast agents used in MR imaging of the liver. *Diagn. Interv. Radiol.*, 12(1): 22–30.
- Kelly K.A., Allport J.R., Tsourkas A. et al.** (2005) Detection of vascular adhesion molecule-1 expression using a novel multimodal nanoparticle. *Circ. Res.*, 96(3): 327–336.
- Kohler N., Fryxell G.E., Zhang M.** (2004) Bifunctional poly(ethylene glycol) silane immobilized on metallic oxide-based nanoparticles for conjugation with cell targeting agents. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(23): 7206–7211.
- Kooi M.E., Cappendijk V.C., Cleutjens K.B. et al.** (2003) Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by *in vivo* magnetic resonance imaging. *Circulation*, 107(19): 2453–2458.
- Landry R., Jacobs P.M., Davis R. et al.** (2005) Pharmacokinetic study of ferumoxytol: a new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.*, 25(4): 400–410.
- Laurent S., Forge D., Port M. et al.** (2008) Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem. Rev.*, 108(6): 2064–2110.
- Lee K.M., Kim S.G., Kim W.S. et al.** (2002) Properties of iron oxide particles prepared in the presence of dextran. *Korean J. Chem. Eng.*, 19(3): 480–485.
- Li W., Salantri J., Tutton S. et al.** (2007) Lower extremity deep venous thrombosis: evaluation with ferumoxytol-enhanced MR imaging and dual-contrast mechanism — preliminary experience. *Radiology*, 242(3): 873–881.
- Lübbe A.S., Bergemann C., Riess H. et al.** (1996) Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors. *Cancer Res.*, 56(20): 4686–4693.
- Lutz J.F., Stiller S., Hoth A. et al.** (2006) One-pot synthesis of PEGylated ultrasmall iron-oxide nanoparticles and their *in vivo* evaluation as magnetic resonance imaging contrast agents. *Biomacromolecules*, 7(11): 3132–3138.
- Mack M.G., Balzer J.O., Straub R. et al.** (2002) Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of head and neck lymph nodes. *Radiology*, 222(1): 239–244.
- Maeda H.** (2001) The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: the key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. *Adv. Enzyme Regul.*, 41: 189–207.
- Massart R.** (1981) Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. *IEEE Trans. Magn.*, 17(2): 1247–1248.
- Massart R.** (1982) Magnetic fluids and process for obtaining them, US Patent 4329241, in US.
- Matuszewski L., Persigehl T., Wall A. et al.** (2005) Cell tagging with clinically approved iron oxides: feasibility and effect of lipofection, particle size, and surface coating on labeling efficiency. *Radiology*, 235(1): 155–161.
- Modo M.M., Bulte J.W.** (Eds.) (2007) *Molecular and cellular MR imaging*. CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, 440 p.
- Molday R.S.** (1984) Magnetic iron-dextran microspheres. US Patent 4452773 in US.
- Moore A., Marecos E., Bogdanov A. Jr, Weissleder R.** (2000) Tumoral distribution of long-circulating dextran-coated iron oxide nanoparticles in a rodent model. *Radiology*, 214(2): 568–574.
- Moore A., Medarova Z., Potthast A., Dai G.** (2004) *In vivo* targeting of underglycosylated MUC-1 tumor antigen using a multimodal imaging probe. *Cancer Res.*, 64(5): 1821–1827.
- Provenzano R., Schiller B., Rao M. et al.** (2009) Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 4(2): 386–393.
- Raynal I., Prigent P., Peyramaure S. et al.** (2004) Macrophage endocytosis of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: mechanisms and comparison of ferumoxides and ferumoxtran-10. *Invest. Radiol.*, 39(1): 56–63.
- Reimer P., Müller M., Marx C. et al.** (1998) T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A: Dependence on field strength and plasma concentration—preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. *Radiology*, 209(3): 831–836.
- Reimer P., Jähne N., Fiebich M. et al.** (2000) Hepatic lesion detection and characterization: value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology*, 217(1): 152–158.
- Reynolds P.R., Larkman D.J., Haskard D.O. et al.** (2006) Detection of vascular expression of E-selectin *in vivo* with MR imaging. *Radiology*, 241(2): 469–476.
- Rinck P.A., Smevik O., Nilsen G. et al.** (1991) Oral magnetic particles in MR imaging of the abdomen and pelvis. *Radiology*, 178(3): 775–779.
- Ruehm S.G., Corot C., Vogt P. et al.** (2002) Ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of atherosclerotic plaque in hyperlipidemic rabbits. *Acad. Radiol.*, 9(Suppl. 1): S143–S144.
- Saebø K.B.** (2004) Degradation, metabolism and relaxation properties of iron oxide particles for magnetic resonance imaging. Comprehensive summaries of Uppsala dissertations from the faculty of medicine, Uppsala university, Sweden, 92 p.
- Saleh A., Schroeter M., Jonkmans C. et al.** (2004). *In vivo* MRI of brain inflammation in human ischaemic stroke. *Brain*, 127(Pt 7): 1670–1677.
- Shan Z., Yang W.S., Zhang X. et al.** (2007) Preparation and characterization of carboxyl-group functionalized superparamagnetic nanoparticles and the potential for bio-applications. *J. Braz. Chem. Soc.*, 18(7): 1329–1335.
- Singh A., Patel T., Hertel J. et al.** (2008) Safety of ferumoxytol in patients with anemia and CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 52(5): 907–915.
- Sipos P.** (2006) Manufacturing of size controlled magnetite nanoparticles potentially suitable for the preparation of aqueous magnetic fluids. *Rom. Rep. Phys.*, 58(3): 269–272.
- Spinowitz B.S., Kausz A.T., Baptista J. et al.** (2008) Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 19(8): 1599–1605.
- Sun Y., Duan L., Guo Z. et al.** (2005) An improved way to prepare superparamagnetic magnetite-silica core-shell nanoparticles for possible biological application. *J. Magn. Magn. Mater.*, 285(1–2): 65–70.
- Suslick K.S., Fang M., Hyeon T.** (1996) Sonochemical synthesis of iron colloids. *J. Am. Chem. Soc.*, 118(47): 11960–11961.
- Tartaj P.** (2004) Nanomagnets for biomedical applications. In: H.S. Nalwa (Ed.) *Encyclopedia of nanoscience and nanotechnology*, Vol. 6, American Scientific Publishers, Valencia, CA, p. 823–842.
- Tian L., Xiao B., Lin W. et al.** (2007) Testing for the presence of magnetite in the upper-beak skin of homing pigeons. *Biomaterials*, 28(2): 197–203.
- van Landeghem F.K., Maier-Hauff K., Jordan A. et al.** (2009) Post-mortem studies in glioblastoma patients treated with thermotherapy using magnetic nanoparticles. *Biomaterials*, 30(1): 52–57.
- Veiseh O., Sun C., Gunn J. et al.** (2005) Optical and MRI multifunctional nanoprobe for targeting gliomas. *Nano Lett.*, 5(6): 1003–1008.
- Villanueva A., Cañete M., Roca A.G. et al.** (2009) The influence of surface functionalization on the enhanced internalization of magnetic nanoparticles in cancer cells. *Nanotechnology*, 20(11): 115103.
- Walker M.M., Diebel C.E., Haugh C.V. et al.** (1997) Structure and function of the vertebrate magnetic sense. *Nature*, 390: 371–376.
- Weissleder R., Hahn P.F., Stark D.D. et al.** (1988) Superparamagnetic iron oxide: enhanced detection of focal splenic tumors with MR imaging. *Radiology*, 169(2): 399–403.
- Weissleder R., Stark D.D., Engelstad B.L. et al.** (1989) Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 152(1): 167–173.
- Weissleder R., Elizondo G., Wittenberg J. et al.** (1990) Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radiology*, 175(2): 489–493.
- Weissleder R., Lee A.S., Khaw B.A. et al.** (1992) Antimyosin-labeled monocrySTALLINE iron oxide allows detection of myocardial infarct: MR antibody imaging. *Radiology*, 182(2): 381–385.
- Willard M.A., Kurihara L.K., Carpenter E.E. et al.** (2004) Chemically prepared magnetic nanoparticles. In: H.S. Nalwa (Ed.) *Encyclopedia of nanoscience and nanotechnology*, Vol. 1, American Scientific Publishers, Valencia, CA, p. 815–848.
- Yang H.H., Zhang S.Q., Chen X.L., et al.** (2004) Magnetite-containing spherical silica nanoparticles for biocatalysis and bioseparations. *Anal. Chem.*, 76(5): 1316–1321.
- Zhang C., Jugold M., Woenne E.C. et al.** (2007) Specific targeting of tumor angiogenesis by RGD-conjugated ultrasmall superparamagnetic iron

oxide particles using a clinical 1.5-T magnetic resonance scanner. *Cancer Res.*, 67(4): 1555–1562.

Zhu M.T., Feng W.Y., Wanga B. et al. (2008) Comparative study of pulmonary responses to nano- and submicron-sized ferric oxide in rats. *Toxicology*, 247(2–3): 102–111.

Zimmer C., Weissleder R., Poss K. et al. (1995) MR imaging of phagocytosis in experimental gliomas. *Radiology*, 197(2): 533–538.

Клинико-фармакологические свойства наночастиц железа

И.С. Чекман, А.М. Дорошенко

Резюме. Железо имеет большое количество свойств, которые делают его особенно полезным в виде наночастицы. Во-первых, наночастицы железа (НЖ) обладают крайней химической реактивностью. Во-вторых, НЖ с определенным размером сердцевинки имеют уникальные суперпарамагнитные свойства, поэтому они также называются суперпарамагнитными наночастицами железа. Поскольку НЖ легко окисляются, они обычно используются в качестве наночастиц оксида железа (НОЖ). НОЖ с подходящей поверхностной химией могут быть использованы во многих биомедицинских применениях, таких как контрастное усиление в магнитно-резонансной томографии (МРТ), тканевой регенерации, иммунологических анализах, детоксикации биологических жидкостей, магнитно-жидкостной гипертермии, доставке лекарственных средств и клеточной сепарации. В этой статье мы поподробнее изложим синтез и покрытия, фар-

макологические и токсикологические свойства НОЖ, а также некоторые их биомедицинские применения в качестве контрастных агентов для МРТ, лечения железодефицитной анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, магнитно-жидкостной гипертермии и магнитной доставки лекарственных средств. Фармакологические свойства НОЖ, такие как биораспределение, время полураспада, метаболизм и выведение, зависят от их размера, поверхностного покрытия и наличия лигандов для активного таргетинга. В большом количестве работ показано, что НОЖ в целом подлежат биологическому разрушению и определяются как низкотоксичные. Но проблема токсичности НОЖ до конца не решена.

Ключевые слова: наночастицы железа, наночастицы оксида железа, суперпарамагнетизм, фармакокинетика, магнитно-резонансная томография, железодефицитная анемия, магнитно-жидкостная гипертермия, магнитная доставка лекарственных средств, токсичность.

Clinico-pharmacological properties of iron nanoparticles

I.S. Chekman, A.M. Doroshenko

Summary. Iron has a number of properties that make it particularly useful as a nanoparticle. Firstly iron nanoparticles (INs) possess extreme chemical reactivity. Secondly INs with certain core size possess unique superparamagnetic properties, therefore they are also called as superparamagnetic iron nano-

particles. As INs are easily oxidized they are commonly used as iron oxide nanoparticles (IONs). IONs with appropriate surface chemistry can be used for numerous biomedical applications, such as magnetic resonance imaging (MRI) contrast enhancement, tissue repair, immunoassay, detoxification of biological fluids, magnetic fluid hyperthermia, drug delivery, and cell separation. In this article we attempt to illustrate IONs' synthesis and coating, pharmacological and toxicological properties, and several biomedical applications, including MRI contrast agents, treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease, magnetic fluid hyperthermia, and magnetic drug delivery. Pharmacological properties of IONs, such as biodistribution, half-life, metabolism and clearance, depend on their size, surface coating and the presence of targeting ligands for active targeting. Numerous studies have shown that IONs are generally biodegradable and considered to have low toxicity. But the problem of IONs' toxicity has not been solved completely.

Key words: iron nanoparticles, iron oxide nanoparticles, superparamagnetism, pharmacokinetics, magnetic resonance imaging, iron deficiency anemia, magnetic fluid hyperthermia, magnetic drug delivery, toxicity.

Адреса для листування:

Чекман Іван Сергійович
03057, Київ, просп. Перемоги 34,
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця, кафедра
фармакології та клінічної фармакології
E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk

Реферативна інформація

Експерты FDA против расширения показаний Bystolic®

По материалам news.morningstar.com

11 января 2010 г. группа экспертов Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) рекомендовала, чтобы управление не одобряло расширение показаний блокатора β_1 -адренорецепторов Bystolic® (небиволол, «Forest Laboratories Inc.») для лечения пациентов с сердечной недостаточностью, — сообщает издание «Morningstar». Эксперты проголосовали единогласно против того, чтобы данный препарат был одобрен для какой-либо популяции пациентов с сердечной недостаточностью с целью снижения смертности и госпитализации вследствие сердечно-сосудистых событий.

В обзоре FDA, изданном перед встречей экспертов, предлагалось данный препарат, ранее одобренный для лечения артериальной гипертензии, не одобрять по вновь предложенному показанию вследствие проблем, связанных с интерпретацией полученных в ходе исследования результатов. Кроме того, эксперты указывают на то, что результаты исследования не продемонстрировали существенного отличия в снижении смертности и госпитализации вслед-

ствие сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимавших Bystolic, в сравнении с теми пациентами, которые получали плацебо.

В FDA подают заявку на одобрение Qnexa®

По материалам www.vivus.com

29 декабря 2009 г. американская биофармацевтическая компания «Vivus Inc.» объявила о том, что подала в FDA заявку на одобрение препарата Qnexa® (фентермин+топирамат). Кандидат-препарат предназначен для терапии ожирения у пациентов с другими хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2-го типа или артериальная гипертензия.

В пресс-релизе компания сообщает, что заявка основывается на положительных результатах финальных фаз клинических исследований EQUIP и CONQUER, которые показали, что применение Qnexa® приводит к значительному уменьшению массы тела пациентов в сравнении с лицами, принимавшими плацебо, а также соответствуют регуляторным требованиям FDA для продуктов, предназначенных для уменьшения массы тела.

Тем временем другая компания, «Arenia Pharmaceuticals Inc.», подала к одобрению заявку на иной препарат — лорказерин, — который составит конкуренцию Qnexa®.