

АСПЕКТИ РОЗВИТКУ МАГНІТНОЇ НАНОФАРМАЦІЇ

І.О.Ведерникова

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Однією з галузей знань, які сьогодні швидко розвиваються є нанотехнології. В Україні узгоджено концепцію Державної цільової науково-технічної програми "Нанотехнології та наноматеріали" на 2010-2014 роки (офіційний портал НАН України <http://www.nas.gov.ua>). Мета цієї програми полягає у створенні сучасної національної наоіндустрії. Задачами є формування інфраструктури для проведення фундаментальних досліджень в галузі нанотехнологій, координація робіт по створенню і використанню нанотехнологій та наноматеріалів, а також підготовка відповідних фахівців.

Широкий міждисциплінарний світ нанотехнологій набуває значного розвитку і в фармації. Використання нанорозмірних магнітних матеріалів у фармацевтичних препаратах є однією з найпоширеніших тем наофармації сьогодні [13, 16, 19, 22, 33, 35]. Лікарський препарат з магнітними властивостями вирішує цілеспрямовану доставку активної речовини, фіксацію засобу у зоні патології, відкриває нові перспективи місцевого консервативного лікування, яке в багатьох випадках є найбільш оптимальним та раціональним.

Метою даної роботи є оцінка розвитку магнітної наофармації, щодо використання магнітних наночастинок у фармацевтичних препаратах.

Матеріали та методи дослідження

Як магнітний матеріал, який здатний до використання в створенні лікарських препаратів з магнітними властивостями, є синтетичні високодисперсні частинки феритів (солі феритної кислоти), зокрема магнетит (ферум (II) ферит). Синтез нао-

частинок магнетиту проводили методом хімічного конденсації [4]. Атестацію синтезованих частинок проводили термогравіметричним, рентгеноструктурним аналізом, електронною мікроскопією, визначенням магнітних параметрів.

Отримані результати та їх обговорення

Вже сьогодні розробкою та виробництвом магнітних мікро- та наночастинок у складі лікарських препаратів найбільш активно займаються американські та деякі європейські фірми: Bangs Laboratories, Polysciences Inc. Magforce Nanotechnologies AG [16].

Історія використання магнітних матеріалів високої дисперсності (нано- та мікророзміру) пов'язана з технічним прогресом. Перші магнітні рідини (МР) були створені для використання в техніці. Ця ідея призвела до впровадження принципово нових технічних приладів, розробці та удосконаленню технологічних процесів [1, 2, 25, 29, 36, 37]. Ґрунтуючись на накопиченому досвіді, вчені виявили інтерес до їх використання в медицині та фармації [11, 19, 27, 28]. Можна вважати, що саме це взагалі стало поштовхом для створення лікарських препаратів з магнітними наночастинками.

Існує декілька напрямків розвитку МР у медицині та фармації. Схематичне зображення еволюції використання магнітних наночастинок в медицині наведено на рис. 1.

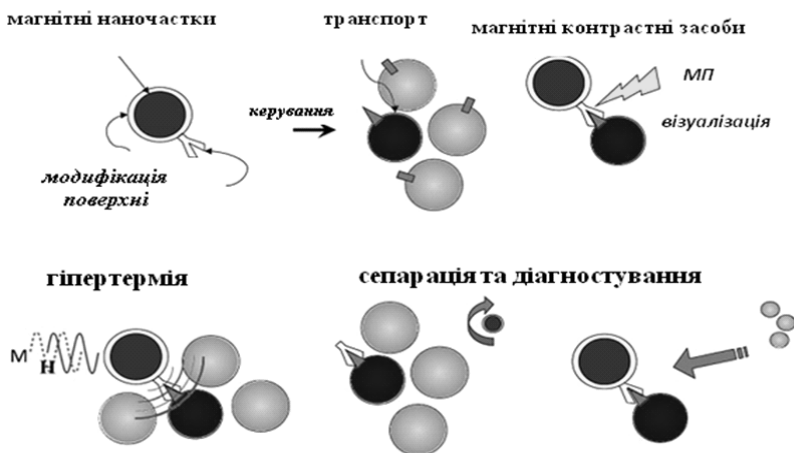


Рис. 1. Магнітні наночастинки в біомедицині [20].

Частинки використовуються з попередньою (за необхідності) модифікацією поверхні з метою досягнення біосумісності та специфічної функціональності. Вони здатні бути скеровані за допомогою зовнішнього магнітного поля (МП). Після магнітної локалізації лікарського засобу проводять необхідні терапевтичні або діагностичні дії.

Враховуючи, що магнітні наночастинки здатні бути візуалізовані, дуже поширені МР, які використовуються як магнітокеровані контрастні агенти для магніто-резонансної томографії (МРТ) [23, 34]. Компанія Advanced magnetic materials сьогодні постачає на світовий ринок магнітокеровані контрастні агенти з наночастками магнетиту GastroMARK, Feridex.

Завдяки тому, що магнітні наночастинки, у терапевтичному діапазоні температур, здатні до нагрівання у МП, стрімко розвиваються лікувально-діагностичні технології, а саме - магнітокеровані діагностичні композиції та магнітна гіпертермія злоякісних новоутворень [17, 24, 26, 32].

Можливість керувати рухом насиченої лікарськими речовинами МР за допомогою зовнішніх МП, базується на унікальних гідродинамічних властивостях таких систем. В чисельних роботах по магнітокерованому транспорту лікарських речовин [12, 13-15, 18, 32, 35], зазначається, що за допомогою МР вдається підвищити локальну концентрацію різних лікарських речовин в органах-мішенях, значно зменшити дозу препарату і, як наслідок, звести до мінімуму токсико-алергічні реакції організму.

Проводячи аналогію використання МР в техніці, можна виділити наступні дослідження: створення штучних тромбів, МР та суспензій для закриття зовнішніх свищів порожнистих органів (аналог герметизаторів в технічних приладах); визначення швидкості кровообігу та мікроциркуляції (як датчиків в техніці); магнітогідродинамічна сепарація формених елементів крові, нормальних та злоякісних клітин (аналог систем сепарації руд) [6, 11, 30, 31]. Метод магнітної сепарації використовує магнітні наночастинки з поверхнею, яка активізована специфічними біологічними речовинами (ДНК, антитіла тощо). Така частинка є активною по відношенню до подібної структу-

ри, що проявляється у зовнішньому МП. Технологія імуномагнітної сепарації (один з методів селекції клітин) зазначається [16, 35] як перспективний напрямок використання магнітних наночастинок. Базується вона на одночасному використанні вибірковості взаємодії моноклональних антитіл із мембранними антигенами клітин-цілей та магнітокерованості корпускулярних носіїв. Клітини, що селективно зв'язалися з частинками, набувають магнітоточливості та можуть вилучатися з вихідної суміші з використанням МП. Цей метод відрізняється високою експресністю - дозволяє за короткий час обробляти зразки з 10¹⁰ клітин. При цьому ні наночастинок, ні процедура сепарації не здійснюють істотного впливу на життєздатність, морфологію і функціональні якості біологічного матеріалу.

Аналізуючи дослідження по створенню лікарських препаратів з магнітними наночастинами, можна виділити наступні групи: магнітні пластирі, магнітні супозиторії, магнітні мазі, магнітні мікрокапсули, магнітні ліпосоми [3, 4, 7, 8, 11, 28].

На сучасному етапі розвитку нанотехнологій вже є можливість управління як сполукою у нанометровому масштабі, створення нових біосумісних композиційних матеріалів з унікальними властивостями, а також існують перспективи їх застосування. Одним з важливих аспектів розвитку магнітної нанофармації є порозуміння того, що високодисперсна система є найскладнішим об'єктом, бо на фоні фундаментальних макроскопічних властивостей з'являється індивідуальна специфіка наночастинок, яка пов'язана з розмірними, поверхневими та іншими факторами. Наявність додаткового ступеня свободи - магнітного моменту - безумовно функціонально робить магнітні наночастинок дуже цікавим об'єктом досліджень але й більш складним.

Підтвердженням тому є надзвичайно висока кількість публікацій, пов'язаних з дослідженням магнітних наночастинок, яка зросла за останні п'ятнадцять років у 8 разів. Ілюстрація цьому факту наведено на рис.2.

Як магнітний матеріал, що здатний до використання в створенні лікарських препаратів, є синтетичні частинки феритів (солі феритної кислоти), зокрема магнетит (ферум (II) ферит).

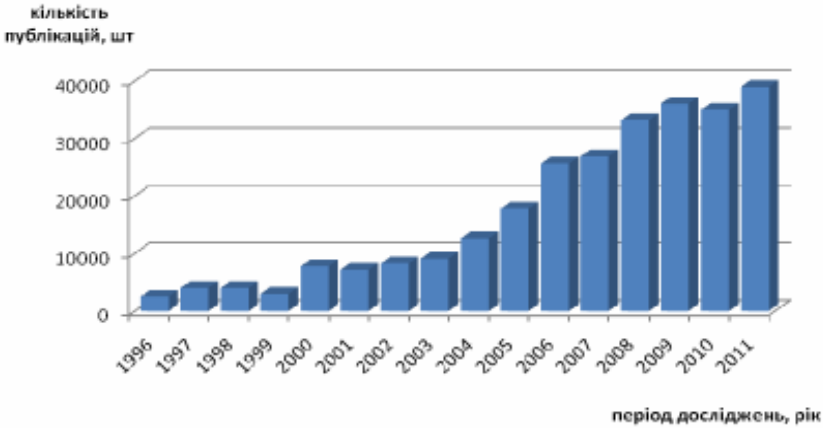


Рис.2. Діаграма кількості публікацій за темою (Ааналіз даних пошукової системи SciFinder Scholar, з використання ключових слів "magnetic nanoparticles").

На підставі проведених електронно-мікроскопічних досліджень було встановлено, що частинки магнетиту, синтезовані методом хімічної конденсації, мають розмір 10-50 нм. Термографічним та рентгенофазовим аналізами доведено, що за структурою, параметрами кристалевої решітки, температурними переходами одержані частинки магнетиту відповідають його макроаналогу. Специфіка високодисперсних частинок була виявлена при дослідженні їх магнітних властивостей. Було встановлено, що величина намагніченості насичування синтезованих наночастинок магнетиту майже в 2 рази менша за величину макроаналогу. Це обумовлено впливом значних площ відкритих поверхонь наночастинок. Крім того, при наявності розкиду за об'ємом малих часток фериту частина з них, напевно, знаходиться в суперпарамагнітному стані, що і призводить до зменшення величини намагніченості насичування для високодисперсних матеріалів.

Відсутність нормативно-технічної документації, затверджених методів стандартизації магнітних наночастинок суттєво гальмує процес розвитку нанофармації на теренах країн СНД. Це питання ставилося та обговорювалося зокрема на X Міжнародній Плеській конференції [9].

Насьогодні відомі поодинокі факти реєстрації лікарських препаратів, що містять частинки магнетиту. Так, наприклад, Фар-

макологічний комітет Грузії зареєстрував препарат "Унімаг" як протизапальний, бактерицидний засіб [10]. В Україні були проведені дослідження синтетичного магнетиту, підсумком чого стала розробка та затвердження технічних умов на магнетит синтетичний типу Fe_3O_4 для застосування в фармацевтичній та косметичній промисловості. "ТУ У 24.1-02010936-006:2008 Магнетит синтетичний типу Fe_3O_4 " зареєстровані Державним підприємством "Харківський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації" 31.03.2008 року.

Парадигма нанотехнологій жорстко пов'язана з високотехнологічним коштовним обладнанням, залученням фахівців суміжних напрямків. Як показує світова практика, довгий та під час тернистий шлях "від ідеї до розробки та її подальшого впровадження в виробництво" суттєво може бути скорочено співробітництвом у рамках наукових програм та проектів. За умов такої кооперації внесок медико-біологічних та фармацевтичних нанотехнологій, які зародилися на межі ХХ та ХХІ століть, згідно прогнозам [5], досягне найвищого рівня у 2025-2035 роках.

Висновки

Науковий напрямком розвитку сучасної нанофармації - створення магнітних лікарських препаратів, безумовно має перспективу свого розвитку в усьому світі. Що підтверджується чисельними публікаціями та міжнародними конференціями з цього питання. Грунтуючись на багаторічному досвіді використання магнітних рідин у техніці, намітилися основні напрямки застосування магнітних наночастинок в об'єктах медико-фармацевтичного призначення. Констатується тенденція розв'язання питання нормативно-технічної документації, затверджених методів стандартизації магнітних наночастинок та лікарських препаратів з їх використанням. У рамках розв'язання питання підготовки фахівців у сфері нанотехнологій зазначається створення курсів з викладанням цього предмету в вищих школах України.

Література

1. Берковский Б.М. *Магнитные жидкости* / Б.М. Берковский, В.Ф. Медведев, М.С. Краков. - М.: Химия, 1989. - 239 с.

2. Блум Э.Я. *Магнитные жидкости* / Э.Я. Блум, М.М. Майоров, А.О. Цеберс. - Рига: Зинатне, 1989. - 386 с.
3. Вивчення властивостей мазі на гідрофільній основі з магнетитовим компонентом / І.О. Ведерникова, Є.Я. Левітін, Т.О. Онопрієнко [та ін.] // *Медицина хімія*. - 2004. - Т. 6, № 2. - С.101-104.
4. Ведерникова І.О. *Синтез, властивості та біологічна активність магнетиту та магнітокерованої рідини* : дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 / І.О. Ведерникова. - Харків, 2006. - 133 с.
5. Гусев А.И. *Нанокристаллические материалы: методы получения и свойства* / А.И. Гусев. - Екатеринбург: УрО РАН, 1998. - 199с.
6. Мошечков Н.Г. *Создание магнитного сепаратора МСК-1 и иммуномагнитного сорбента при лечении онкологических и других заболеваний* / Н.Г. Мошечков, Р.С. Махлин, Е.А. Блохин [и др.] // *Труды X Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям*. - Иваново: ИГЭУ, 2002. - С. 343-346.
7. Сергиенко А.В. *Ранозаживляющая активность мазей на основе магнетита* / А.В. Сергиенко // *Фармация*. - 2005. - Т. 43, № 2. - С. 25-26.
8. Смолянинова М.В. *Изучение связи между составом и свойствами двухслойных магнитных ректальных суппозиторий с ферритом бария*: дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 / М.В. Смолянинова. - М., 2000. - 98 с.
9. Стандартизация магнитных лекарственных форм / С.П. Завадский, Ю.Я. Харитонов, О.Г. Черкасова [и др.] // *Труды X Международной Плесской конференции по магнитным жидкостям*. - Иваново: ИГЭУ. - 2002. - С. 336-337.
10. Цкитишвили Т. *Препарат Унимаг в лечении генерализованного пародонтита* / Т. Цкитишвили // *ДентАрт*. - 2007. - № 2. - С.9-12.
11. Черкасова О.Г. *Магнитные поля и магнитные лекарственные формы в медицине* / О.Г. Черкасова // *Хим.-фарм. журнал*. - 1991. - Т.25, № 5. - С. 4-12.
12. *Advancement in the field of magnetic fluids for drug discovery, medicine and biotechnology* / Z. Saiyed, S. Telang,

C. Ramchand [et al.] // *Indian J. Eng. Mater. Sci.* - 2004. - №11. - P. 358-362.

13. Alexiou C. *Delivery of superparamagnetic nanoparticles for local chemotherapy after intraarterial infusion and magnetic drug targeting* / C. Alexiou, R. Jurgons, C. Seliger // *Anticancer Res.* - 2007. - Vol.27, №10. - P. 2019-2022.

14. Amirfazli A. *Magnetic nanoparticles hit the target* / A. Amirfazli // *Nature Nanotechnology.* - 2007. - № 22. - P. 21-27.

15. Emerich D. *Targeted nanoparticle-based drug delivery and diagnosis* / D. Emerich, C. Thanos // *J. Drug Target.* - 2007. - Vol.15, №3. - P. 163-171.

16. *Enabling individualized therapy through nanotechnology* / J. Sakamoto, B. Godin, E. Blanco [et al.] // *Pharmacol. Res.* - 2010. - Vol.62, № 2. - P. 57-89.

17. Goya G. *Magnetic nanoparticles for cancer therapy* / G. Goya, V. Grazu, M. Ibarra // *Current nanoscience.* - 2008. - Vol.4, № 1. - P. 801-816.

18. Gupta A. *Lactoferrin and ceruloplasmin derivatized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeting cell surface receptors* / A. Gupta, A. Curtis // *Biomaterials.* - 2004. - Vol. 25, № 2. - P. 3029-3040.

19. Koppiseti V. *Magnetically Modulated Drug Delivery Systems* / V. Koppiseti, B. Sahiti // *Int. J. Drug Dev. & Res.* - 2011. - Vol.3, №1. - P. 260-266.

20. Krishnan K. *Biomedical nanomagnetism: a spin through possibilities in imaging, diagnostics, and therapy* / K. Krishnan // *IEEE Transactions on magnetic.* - 2010. - Vol.46, № 7. - P.2523-2558.

21. Kumar C. *Nanomaterials for medical diagnosis and therapy* / C. Kumar. - Darmstadt, Germany: Wiley VCH, 2009. - 143 p.

22. Latorre M. *Applications of magnetic nanoparticles in medicine: magnetic fluid hyperthermia* / M. Latorre, C. Rinaldi // *P.R. Health Sci. J.* - 2009. - Vol.28, № 3. - P. 227-238.

23. *Magnetic fluids as contrast media* / A.F. Tsyb, I.S. Amosov, B.M. Berkovsky [et al.] // *J. Magn. Mater.* - 1993. - Vol.39, № 2. - P. 183-186.

24. *Magnetic polyepsilon-caprolactone nanoparticles containing Fe₃O₄ and gemcitabine enhance anti-tumor effect in pancreatic*

cancer xenograf mouse model / J. Gang, W. Hyung, J. Wen [et al.] // J. Drug. Target. - 2007. - № 15. - P. 445-453.

25. *Magnetorheological fluids / G. Bossis, S. Lacis, A. Meunier [et al.] // J. Magn. Magn. Mater. - 2002. - Vol.252, № 11. - P. 224-228.*

26. *Nanoparticle-based diagnosis and therapy / D. Groneberg, M. Giersig, T. Welte [et al.] // Curr. Drug Targets. - 2006. - Vol.7, № 6. - P. 643-651.*

27. *Recent advances on surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles and their biomedical applications / A. Gupta, R. Naregalkar, V. Vaidya [et al.] // Nanomed. - 2007. - № 2. - P. 23-39.*

28. *Scientific and clinical applications of magnetic carriers / U. Hafeli, W. Schutt, J. Teller [et al.]. - New York: PLENUM Press, 1997. - 644 p.*

29. *Study of the magnetorheological response of aqueous magnetite suspensions stabilized by acrylic acid polymers / J. Viota, A. Delgado, J. Arias [et al.] // J. Colloid Interface Sci. - 2008. - Vol. 324, № 1-2. - P. 199-204.*

30. *Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake / Y. Zhang, N. Kohler, M. Zhang [et al.] // Biomaterials. - 2002. - Vol. 23, № 1. - P. 1553-1561.*

31. *Targeted transarterial therapy of Vx-2 rabbit liver tumor with Yttrium-90 labeled ferromagnetic particles using an external magnetic field / H. Kobeiter, C. Georgiades, T. Leakakos [et al.] // Anticancer Res. - 2007. - № 27 (4). - P. 755-760.*

32. *Thermally cross-linked superparamagnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and application as a dual imaging probe for cancer in vivo / H. Lee, S. Park, S. Moon [et al.] // J. Am. Chem. Soc. - 2007. - № 127. - P. 39-45.*

33. *Tuan Vo-Din. Nanotechnology in biology and medicine / Vo-Din. Tuan. - New York: CRC Press, 2007. - 792 p.*

34. *USPIO-enhanced MR imaging of macrophage infiltration in native and transplanted kidneys: initial results in humans / O. Hauger, N. Grenier, C. Deminere [et al.] // Eur. Radiol. - 2007. - №. 17. - P. 2898-2907.*

35. Vizirianakis I. *Nanomedicine and personalized medicine toward the application of pharmacotyping in clinical practice to improve drug-delivery outcomes / I. Vizirianakis// Nanomedicine. - 2011. - №7. - P. 11-17.*

36. Zahn M. *Magnetic fluid and nanoparticle applications to nanotechnology / M. Zahn// Journal of Nanoparticle Research. - 2001. - №3. - P. 73-78.*

37. Zubarev A. *Rheological properties of magnetic suspensions / A. Zubarev, L. Iskakova// J. Phys. Condens. Matter. - 2008. - № 20. - P. 38-41.*

Резюме

Ведерникова І.О. *Аспекти розвитку магнітної нанофармації.*

Проведено аналіз експериментальних досліджень по використанню магнітних наночастинок у складі фармацевтичних препаратів. Відображено міждисциплінарний зв'язок нанотехнологій: магнітні рідини у техніці - магнітна нанофармація. Обґрунтовано напрямки розвитку магнітних рідин у медицині та фармації. Дана класифікація лікарських препаратів з магнітними наночастинками.

Ключові слова: магнітні наночастинки, лікарські препарати.

Резюме

Ведерникова И.А. *Аспекты развития магнитной нанофармации.*

Проведен анализ литературных данных экспериментальных исследований по использованию магнитных наночастиц в составе фармацевтических препаратов. Показана междисциплинарная связь нанотехнологий: магнитные жидкости в технике - магнитная нанофармация. Обоснованы направления развития магнитных жидкостей в медицине и фармации. Дана классификация лекарственных препаратов с магнитными наночастицами.

Ключевые слова: магнитные наночастицы, лекарственные препараты.

Summary

Vedernikova I.A. *Aspects of development of magnetic nanopharmacy.*

Analysis of the literature of experimental studies on the use of magnetic nanoparticles in the pharmaceutical preparations have been done. The interdisciplinary communication of nanotechnology was shown: magnetic fluid in technology - the magnetic nanofarmacy. The directions of development of magnetic fluids in medicine and pharmacy are substantiated. The drugs with magnetic nanoparticles were classified.

Key words: magnetic nanoparticles, drugs.

Рецензент: д.мед.н., проф.М.А.Мохорт