

**ИССЛЕДОВАНИЕ,
ТЕХНОЛОГИЯ
И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
НАНОПОРИСТЫХ НОСИТЕЛЕЙ
ЛЕКАРСТВ В МЕДИЦИНЕ**

Под общей редакцией
академика РАН В. Я. ШЕВЧЕНКО,
академика РАН О. И. КИСЕЛЕВА,
проф. В. Я. СОКОЛОВА

Санкт-Петербург

ХИМИЗДАТ

2015

ББК 615.9 Издание осуществлено при поддержке

Ш 379 ЗАО «Научные приборы»

Авторы:

Шевченко В. Я., Киселев О. И., Соколов В. Н., Агафонов А. В., Алешина Н. А., Антропова Т. В., Анциферова Ю. С., Баранчиков А. Е., Бурyleв В. В., Васин А. В., Гордеев С. К., Долинина Е. С., Егоров В. В., Иванов В. К., Копица Г. П., Красильникова А. К., Кручинина И. Ю., Ксенофонтова О. И., Леньшин А. С., Мошников В. А., Парфенюк Е. В., Сотникова Н. Ю., Спивак Ю. М., Толстой В. П., Хамова Т. В., Шилова О. А.

Рецензенты:

Академик РАН, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой междисциплинарного материаловедения МГУ им. М. В.

Ломоносова В. М. Иевлев

Доктор химических наук, профессор, директор Института химии растворов им. Г.А. Крестова РАН А. Г. Захаров

Ш 379 **Шевченко В. Я. и др.**

Ш 379 Исследование, технология и использование нанопористых носителей лекарств в медицине / Под ред. акад. РАН В. Я. Шевченко, акад. РАН О. И. Киселева, проф. В. Н. Соколова. — СПб.: Химиздат, 2015. — 368 с., ил. + 8 с. цв. вклейка.

ISBN 978-5-93808-255-7

Рассмотрены основные тенденции развития технологии нанопористых контейнеров для лекарств. Обоснована перспективность применения пористого кремния в качестве биодоступного и биodeградируемого материала. Рассмотрены неорганические материалы, пригодные в качестве основы для контейнеров, и определена область наиболее эффективного применения каждого материала. Представлены современные методы получения и диагностики нано-пористых материалов.

Монография написана химиками, физиками, биологами и медиками, непосредственно работающими с представленными технологиями и материалами. В силу междисциплинарного подхода она может быть интересна широкому кругу специалистов-практиков, а также научным сотрудникам, преподавателям, студентам и аспирантам соответствующих специализаций.

4107030000-009

Ш050(01)-15

ISBN 978-5-93808-255-7

© Коллектив авторов, 2015

© ХИМИЗДАТ, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ, ХИМИЧЕСКОМ СОСТАВЕ ВЕЩЕСТВА И О НАНОМИРЕ	11
Литература по главе 1.....	30
Глава 2. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ	32
Литература по главе 2.....	44
Глава 3. УГЛЕРОДНЫЕ НАНОСТРУКТУРНЫЕ КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ КАК НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ОСНОВА ЛЕКАРСТВЕННОГО КОНТЕЙНЕРА	49
Литература по главе 3.....	68
Глава 4. ПОРИСТЫЙ КРЕМНИЙ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В БИОМЕДИЦИНЕ	70
4.1. Общие сведения о пористом кремнии	70
4.2. Технология получения пористого кремния	77
4.3. Особенности строения и состава поверхности	91
4.4. Примеры применения пористого кремния в биомедицине	99
Литература по главе 4.....	104
Глава 5. ЗОЛЬ ГЕЛЬ ТЕХНОЛОГИЯ - МЕТОД ЖИДКОФАЗНОГО СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И БИОАКТИВНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ	117
5.1. Золь-гель синтез как нанотехнология материалов.....	118
5.2. Золь-гель технология капсулирования веществ различной природы и дисперсности.....	134
Литература по главе 5.....	160
Глава 6. МЕЗОПОРИСТЫЕ ЧАСТИЦЫ КРЕМНЕЗЕМА КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОНТЕЙНЕРЫ	165
6.1. Мезопористые частицы кремнезема как наноконтейнеры для лекарственного препарата молсидомин: термодинамика и кинетика адсорбции	166

6.2. Исследование in vitro возможности применения нанокompозита иммуномодулятора ГМДП с частицами кремнезема для коррекции функции фагоцитов при эндометриозе	210
Литература по главе 6.....	236
Глава 7. НАНО- И МИКРОКОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ, ПОЛУЧАЕМЫЕ В УСЛОВИЯХ ПОСЛОЙНОГО СИНТЕЗА	253
Литература по главе 7.....	276
Глава 8. ТЕХНОЛОГИЯ ПОРИСТЫХ СТЕКОЛ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	285
8.1. Общие сведения о пористом стекле	286
8.2. Физико-химические основы процесса получения и структура пористых стекол.....	297
8.3. Применение пористых стекол	304
Литература по главе 8.....	308
Глава 9. ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ И АДСОРБЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ	314
9.1. Электронная микроскопия.....	314
9.2. Адсорбционные методы анализа.....	341
Литература по главе 9.....	357
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	361
Об авторах	362

ВВЕДЕНИЕ

*Not by teleology, but the chance association of atoms.
Cicero (De Natura Deorum)*

Разработка контейнеров для адресной доставки лекарств — одно из важнейших направлений нанотехнологической тематики. Его развитие обусловлено потребностями научно-технического прогресса на рубеже XX—XXI вв., особенно в областях, находящихся на «стыке» различных наук. Это направление носит междисциплинарный характер и имеет химические, физические, биологические и медицинские аспекты. Прогресс в области химии, физики, биологии и медицины составляет фундамент современного технологического прогресса. Ведущая роль в решении поставленных задач отведена нанотехнологиям, выделенным Президентом России в разряд «Приоритетных направлений развития науки, технологий и техники РФ». По прогнозам авторитетных специалистов нанотехнологии в XXI в. произведут революцию в материаловедении, сравнимую с компьютерным «бумом» XX в., который вывел информационный обмен на качественно новый уровень.

В качестве носителей лекарств в настоящее время применяют полимеры, липосомы, гидроксипатиты, частицы металлов и их оксидов и прочие материалы. Разрабатываются технологии создания высокопористых наноматериалов, способных адсорбировать лекарства, а затем контролируемо высвобождать их, что особенно важно при создании препаратов пролонгированного действия. К материалам наноконтейнеров предъявляются жесткие требования по безопасности: в их состав не должны входить токсичные вещества. Кроме того, наноматериалы, попадающие в организм, должны обладать определенным «временем жизни», достаточным для диагностики и лечения заболеваний. Необходимо учитывать, что использование наномагериалов связано с риском вследствие высокой токсичности самих наночастиц, которые легко проникают в ткани, но тяжело выводятся. В связи с этим биodeградируемые* наноматериалы имеют особые преимущества.

В первой главе изложены общие представления о наномире, об особенностях образования химических веществ и наноматериалов. Она задает тон всему дальнейшему повествованию.

Во второй главе рассматриваются медико-биологические перспективы применения пористого кремния для получения лекарственных контейнеров. Подчеркивается, что использование этого материала стало прорывом в данной области, поскольку он обладает тремя важными свойствами: биосовместимостью, биодоступностью** и способностью к биodeградации. Это позволяет применять его для диагностики и лечения заболеваний, имплантации, биомолекулярного скрининга и других целей.

В третьей главе изложены результаты создания лекарственных контейнеров на основе наноалмаза.

Четвертая глава посвящена пористому кремнию, получаемому электрохимическим травлением. Рассматриваются исторические корни этой технологии, особенности технологического процесса и свойства получаемых наноматериалов, приводится их классификация и области применения, в первую очередь, в качестве контейнеров для лекарств.

Пятая глава раскрывает особенности золь-гель технологии. Первый ее раздел знакомит читателя с основными понятиями и по сути является «введением в эту технологию». Во втором разделе описаны возможности золь-гель технологии при капсулировании веществ различной природы (металлы, оксиды, красители, ферменты, биоактивные вещества, лекарства и т. п.) в кремнеземной или органо-неорганической матрице с равномерным распределением их по всему материалу в виде нановключений. Кроме того, в этом разделе приводится пример нового композиционного мезопористого материала, полученного гранулированием порошка кремния в присутствии кремнезоля.

В шестой главе описываются особенности золь-гель синтеза мезопористых носителей лекарств из аморфного кремнезема, который признан самым малотоксичным. Особое внимание уделено адсорбции лекарственного препарата «молсидо-мин». Следующий раздел этой главы имеет практическую направленность. В нем на примере конкретного лекарства — одного из вариантов мурамил-дипептида, который является активным веществом с иммуномодулирующим действием — обосновывается необходимость разработки подходов к доставке препаратов непосредственно в клетки-мишени с помощью наночастиц. Детально изучено действие на живой организм наночастиц кремнезема, в том числе модифицированного ами-нопропильными группами.

В седьмой главе рассмотрены возможности метода послойного синтеза при получении нано- и микроконтейнеров для доставки лекарств, которые могут включать биополимеры (в том числе — белки и нуклеиновые кислоты). В состав таких контейнеров, с помощью адсорбции могут быть включены наночастицы, везикулы и даже вирусы.

Восьмая глава посвящена технологии пористых стекол и перспективам их применения. В ней приведены общие сведения об этом наноматериале, физико-химические и технологические особенности его получения, примеры использования. Особое внимание уделено применению пористых стекол в качестве наноконтейнеров (элементов микрофлюидных чипов) для биохимического анализа.

В девятой главе кратко рассмотрены базовые методы для изучения структуры наноматериалов: методы растровой электронной микроскопии и адсорбционные методы.

Конкретный вклад каждого члена авторского коллектива в написание данной книги можно охарактеризовать следующим образом:

глава 1 — академик РАН В. Я. Шевченко, кандидат технических наук В. Н. Соколов;

глава 2 — академик РАН О. И. Киселев, кандидат технических наук В. Н. Соколов, кандидат биологических наук А. В. Васин, кандидат биологических наук В. В. Егоров, аспирантка О. И. Ксенофонтова;

глава 3 — доктор технических наук С. К. Гордеев; глава 4 — доктор физико-математических наук В. А. Мотников, кандидат физико-математических наук А. С. Леньин, кандидат физико-математических наук Ю. М. Спивак;

глава 5 — доктор химических наук О. А. Шилова, доктор технических наук И. Ю. Кручинина, кандидат технических наук В. Н. Соколов, кандидат химических наук Т. В. Хамова., глава 6, разд. 6.1—кандидат химических наук Е. В. Парфенюк, кандидат химических наук Н. А. Алешина, аспирантка Е. и. Долинина, доктор химических наук А. В. Агафонов;

глава 6, разд. 6.2 — доктор медицинских наук Н. Ю. Сотникова, доктор биологических наук Ю. С. Анциферова, кандидат медицинских наук А. К. Красильникова, кандидат химических наук Е. В. Парфенюк;

глава 7 — доктор химических наук В. П. Толстой, кандидат биологических наук В. В. Бурyleв;

глава 8 — доктор химических наук¹.В. Антропова;

глава 9 — доктор химических наук В. К. Иванов, кандидат химических наук А. Е. Баранчиков, научный сотрудник Г. П. Копица.