

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОРИСТОГО КРЕМНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНОГО НОСИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Ю. А. Полковникова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 22.05.2017 г.

**Аннотация.** В статье приводится обзор литературных источников, содержащих информацию о свойствах пористого кремния как потенциального носителя лекарственных средств. Рассматриваются различные пути введения систем доставки лекарственных веществ: пероральный, внутривенный, внутриглазной, внутриопухолевый и т.д.

При проведении обзора литературных источников установлено, что разработка безопасных контейнерных материалов на основе пористого кремния для направленной и контролируемой доставки лекарств в организм является одним из важнейших аспектов современной медицины и фармации.

**Ключевые слова:** пористый кремний, наноматериалы, сорбция, лекарственные вещества

**Abstract.** The article presents a literature review containing information about the properties of porous silicon. Discusses the various routes of administration delivery systems of drugs: oral, intravenous, intraocular, intratumoral, etc.

The review of the literature established that the development of safe container materials for targeted and controlled drug delivery in the body is one of the most important aspects of modern medicine and pharmacy.

**Keywords:** porous silicon, nanomaterials, sorption, drugs

Бурное развитие различных научных направлений – химии, биологии, нанотехнологии, информационных технологий и компьютерного моделирования – позволило дать старт развитию новых направлений, которые еще несколько десятилетий назад всерьез и не рассматривались. Новые материалы, обладающие эксклюзивными физико–химическими, биологическими и электрическими свойствами, позволили совершить революционный прорыв в нанотехнологии [1, 2].

Начиная с 2008 года спрос на системы доставки лекарств в США ежегодно увеличивался более чем на 10% достигнув 132 миллионов долларов к 2012 году [3].

Новые высокоэффективные ЛФ, включающие в свой состав различные современные вспомогательные вещества, потребовали не только разработки новых технологий, но также тщательного изучения и решения таких специфических проблем, как безопасность их для организма, необхо-

димость строгого контроля и разработка параметров стандартизации [4, 5].

Одним из перспективных объектов для разработки наноструктурных систем доставки является пористый кремний [6, 7]. Впервые доклад о его биологической активности был сделан в 1995 году, что вызвало значительный интерес и породило ряд публикаций в последующие годы.

Цель настоящей работы – обзор литературных источников, включающих вопросы исследования создания лекарственных форм на основе пористого кремния.

Характеристика кремния как материала–носителя. Кремний является компонентом всех клеток человеческого организма, его среднесуточное потребление составляет порядка 20–50 мг. В зависимости от степени пористости, кремниевые частицы могут быть биологически активны, биоинертны или биоразлагаемы [8–11]. Биоинертные материалы не разлагаются в организме человека, но они и не являются вредными и легко экскретируются. Мезопористый кремний в организме че-

ловека разрушается до мономерных кремниевых кислот [12, 13].

Из-за легко изменяемой химии поверхности, пористый кремний позволяет крепление всех видов активных молекул на ее поверхности [14,15]. Одним из подходов к триггерному высвобождению лекарственного средства является использование термочувствительных полимеров. Так в эксперименте на пористый кремний был привит поли-N-изопропилакриламид и было показано, что изменение температуры существенно изменяет высвобождение противоракового лекарственного вещества камптотецина. Есть некоторые другие пути получения реактивного высвобождения, как например высвобождение, вызванное окислением и электрически усиленной эрозией пористого кремния [16].

На основе диоксида кремния получен осажденный силикагель с активным материалом (патент US № 4746513, кл. A01N 25/10, 1986 г.). Однако данным способом возможно получение наночастиц диаметром около 1 мкм.

В патенте RU № 2173140, кл. A61K 9/50, 2000 г. описан способ получения кремний-органолипидных микрокапсул, состоящий в том, что перед смешиванием липофильных и гидрофильных компонентов в липидную фракцию вводят в допустимых количествах кремнийорганические полимерные соединения.

В патенте RU № 2372890, кл. A61J3/00, 2009 г. описан способ получения наноразмерной системы доставки лекарственных средств на основе диоксида кремния мет-энкефалина на гидрозоле наночастиц диоксида кремния. Особенностью получения данной системы является добавление раствора твина-80 в количестве 0.5–2% от общего объема полученной системы.

### Пути введения лекарственных форм на основе пористого кремния

#### *Пероральный путь введения*

Способность к проникновению активного вещества через кишечную мембрану определяется уже на стадии открытия лекарственного средства. Это зависит от химической структуры препарата, таким образом, улучшить препарат на стадии проектирования трудно. Скорость растворения также зависит от формы молекулы активного компонента, от лекарственной формы, от применяемых вспомогательных веществ [17].

Первая статья о применении пористого кремния для пероральной доставки лекарственного средства была опубликована группой американских учёных в 2003 году. В работе Форейкера и

др. микрочастицы пористого кремния были загружены инсулином, меченым флуоресцин изотиоцианатом. Проводилось сравнение проницаемости инсулина через монослой Caco-2 клеток, которые обычно используются в *in vitro* модели слизистой оболочки тонкой кишки человека для исследования поглощения перорально вводимых препаратов. Было отмечено, что проникновение инсулина, загруженного в пористый кремний, через монослой клеток почти в 10 раз выше по сравнению с жидкими препаратами с усилителями проникновения (лаурилсульфат натрия) и приблизительно в 50 раз выше по сравнению с жидкими препаратами [18].

Одним из ранних объектов, подвергавшихся загрузке в наночастицы мезопористого кремния и последующему изучению, является индометацин, как препарат с хорошо известными свойствами и тенденцией к образованию сольватов. В 2010 году появились важные публикации о корреляции данных *in vitro* и *in vivo*. Было установлено, что все фармакокинетические параметры индометацина были значительно улучшены при использовании пористого кремния в качестве носителя. Исследование, проведенное на голодных крысах, показало, что максимальная концентрация лекарственного вещества в плазме была в 2.5 раза больше при использовании пористого кремния, в то же время достижения пиковой концентрации снизилось с 2.75 до 0.56 ч. Кроме того, биодоступность индометацина увеличилась с 53.54% до 100% [19].

Компаниями Nanolek Holding Limited (Кипр) и ООО «Нанолек» Россия разрабатывается технология адресной доставки наноносителей из пористого кремния. На данном принципе планируется разработка группы твердых лекарственных форм, включающих препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, противораковые и противовирусные препараты. Действие уже известных активных веществ в этих препаратах продлевается за счет их сорбирования на наночастицах пористого кремния [20].

#### *Внутривенный путь введения*

Сложная организация иммунной системы человеческого организма создаёт значительные проблемы для внутривенного введения неорганических частиц. Для улучшения избирательности терапевтического воздействия на опухолевые ткани перспективно использование, так называемых, наноносителей для доставки лекарств.

На сегодняшний день уже разработан ориги-

нальный метод синтеза пористых кремнеземных наноносителей, представляющих собой монодисперсные сферические частицы кремнезема, обладающие регулярной внутренней наноканальной структурой. Частицы диаметром 50 – 200 нм могут использоваться в качестве многофункциональных систем адресной внутривенной доставки цитостатических препаратов в раковые опухоли при химиотерапии [21].

В экспериментах, проведенных на раковых клетках линии 3Т3 NIH (модифицированные фибробласты мыши), показано, что кремниевые наночастицы способны уменьшать количество раковых клеток до 80% [7].

Также были проведены исследования на клеточных линиях аденокарциномы толстой кишки человека LoVo и HT29, показавшие возможность применения двуслойной кремниевой матрицы для контролируемой доставки антиракового препарата доксорубицина. Также проводятся эксперименты по загрузке в частицы пористого кремния иных противораковых препаратов, таких как метотрексат и сорафениб, паклитаксел [22].

#### *Внутриглазное введение*

Сахарный диабет относят к социально значимым заболеваниям. Для эффективного лечения подобных заболеваний необходима адресная доставка лекарственного препарата в стекловидное тело, что является сложной задачей. Основными препятствиями являются гематоретинальный барьер и плотный пигментный эпителий сетчатки, которые снижают эффективность дозирования лекарств и усложняют введение [23].

Несмотря на перспективные соответствующие свойства, использование пористого кремния в практике внутриглазного введения лекарственного средства не были широко изучены. Лоу и др. имплантировали мембраны из пористого кремния в глаз крысы и наблюдали в течение 9 недель, пока кусочки не перестали быть видны под микроскопом. Имплантированный пористый кремний не разрушал нижележащие и прилегающие ткани, не вызывал заметного накопления воспалительных клеток, и не васкуляризировался. Результаты показали, что пористый кремний нетоксичен, не вызывает воспаления, биоразлагаем и подходит для доставки лекарств в стекловидное тело [24].

Также было доказано, что ковалентно загруженный в окисленный пористый кремний даунорубицин демонстрирует устойчивое внутриглазное высвобождение в течение 3 месяцев без каких-либо доказательств токсичности, в то вре-

мя как физически адсорбированный даунорубицин был высвобожден в течение 2 недель, и наблюдалась локальная токсичность для сетчатки из-за высокой концентрации даунорубицина [25].

Группа корейских учёных добавила новые функции в системы доставки лекарств на основе пористого кремния. Они использовали одномерный фотонный кристалл пористого кремния для внутриглазной доставки. Спектр отражения кристалла изменился с красного (даунорубицином) на зеленый, что позволяет проводить мониторинг высвобождения лекарства в режиме реального времени.

#### *Внутриопухолевое введение*

Непосредственная доставка противоопухолевых препаратов в место возникновения новообразования позволяет уменьшить вводимую дозу препарата и снизить количество проявлений побочных эффектов. In vivo эксперименты по введению в опухоль лекарственного препарата Со-рафениб, связанного с наночастицами пористого кремния показали, что данный способ введения препарата позволяет сохранить его в месте введения, таким образом, ингибируя рост опухоли. В случае аналогичного эксперимента с противоопухолевым препаратом метотрексат, химически конъюгированного с наночастицами пористого кремния, было зарегистрировано увеличение поглощения препарата клетками при помощи замедления высвобождения до 96 часов [26].

Значительный интерес также представляет бевацизумаб (Авастин) – препарат, представляющий собой рекомбинантное гиперхромное (гуманизированное, приближенное к человеческому) моноклональное антитело, способное селективно связываться с биологически активным VEGF, нейтрализуя его. В сочетании с более традиционными препаратами для химиотерапии этот препарат показывает высокую эффективность и тоже может быть введён непосредственно в место возникновения опухоли, поэтому нуждается в носителе, который обеспечил бы пролонгацию высвобождения [13,27,28].

#### *Брахитерапия*

В литературе описан интересный пример использования пористого кремния для брахитерапии, которая основана на локализованной доставке радиоактивного изотопа (например,  $^{125}\text{I}$  или  $^{32}\text{P}$ ) прямо к месту опухоли. Радиоактивно-устойчивый кремний в данном случае является идеальным переносчиком изотопов, снижающим их негативное воздействие на здоровые клетки [29].

### Медицинские сенсоры

Способность поверхности пористого кремния к практически любым преобразованиям, делает его перспективным материалом и для использования в качестве сенсоров для обнаружения небольших по размеру опухолей, а также для визуализации не удалённых в процессе хирургической операции остатков опухолевой ткани. Для этих целей используют люминисцентные кремниевые пористые наночастицы (LPSiNPs) [7].

Модифицированные частицы кремния можно использовать в качестве биосенсоров для детекции белков, антигенов или молекул нуклеиновых кислот. Поскольку пористый кремний имеет большую площадь поверхности, возможна модификация поверхности большим числом молекул [30].

### Ортопедия

Установлено, что частицы кремния могут быть использованы в тканевой инженерии и ортопедии для восстановления элементов соединительной ткани. Так, например, была показана способность пористого кремния стимулировать рост остеобластов, влияя на фазу минерализации костей [13,31].

### Лечение сахарного диабета

Описана интересная стратегия использования пористого кремния для лечения сахарного диабета. Был сконструирован контейнер на основе пористого кремния, обладающий иммуноизолирующими свойствами. Поры этого контейнера выполняют роль барьеров, проницаемых для инсулина, глюкозы и других метаболитических продуктов, но непроницаемых для цитотоксических клеток, макрофагов, антител [25].

### Неврология

Разработка новых лекарственных форм нейрорепарационных лекарственных препаратов ограничена двумя существенными проблемами: преодолением гематоэнцефалического барьера и проблемой селективности действующего агента по отношению к клеткам-мишеням в центральной нервной системе. Для решения этих проблем на сегодняшнем этапе развития нейрорепарационной фармакологии особенно перспективным представляется применение нанотехнологических подходов, позволяющих создавать многофункциональные высокоселективные наносистемы, способные доставлять транспортируемый агент сначала в церебральные микрососуды, а затем в интерстициальную жидкость и непосредственно к клеткам-мишеням в головном мозге [32].

Проведенные исследования показали возможность сорбции на мезопористый кремний лекар-

ственных веществ нейротропного действия – афобазола и винпоцетина с использованием простых и недорогих технологических подходов. Установлено, что механизм сорбции этих лекарственных веществ на поверхность пористого кремния имеет преимущественно физический характер. Полученные системы доставки обладают *in vitro* пролонгированным действием, сравнимым со степенью высвобождения данных лекарственных веществ из микрокапсулированных форм [33,34].

Таким образом, показана возможность использования наночастиц пористого кремния в качестве средства адресной доставки лекарственных веществ различного фармакологического действия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чехонин В.П. Медицинские наночастицы и наноконтейнеры в диагностике и векторной терапии заболеваний ЦНС / В.П. Чехонин, В.П. Баклашев, Д.А. Кузнецов // Вестник РГМУ. — 2010. — № 4. — С. 10–15.
2. Бирам Д.А. Фармацевтическая нанотехнология как ключевой фактор экономического развития / Д.А. Бирам, Д.К. Смагулова, Б. Кенич // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2015. — № 3(12). — С. 98–101.
3. Нанотехнологии в медицине и фармацевтике / А.И. Марахова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2015. — № 1(10). — С. 72–78.
4. Дёмина Н.Б. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы / Н.Б. Дёмина, С.А. Скатков, А.И. Тенцова // Фармация. — 2012. — №4. — С. 47–50.
5. Дёмина Н.Б. Перспективные стратегии развития наноносителей / Н.Б. Дёмина, С.А. Скатков, А.И. Тенцова // Фармация. — 2012. — №7. — С. 53–55.
6. Kumar D. Sathis Porous silicon – a novel biomaterial for drug delivery / Kumar D. Sathis, David Banji, Bindu Madhavi // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. — 2009. — Vol. 1. — Pp. 8–16.
7. Пористый кремний и его применение в биологии и медицине / О.И. Ксенофонтова [и др.] // Журнал технической физики. — 2014. — Т. 84, вып. 1. — С. 67–78.
8. Canham L. Handbook of Porous Silicon. Springer. — 2014. — 1017 p.
9. Diffusion and Molecular Exchange in Hollow Core-Shell Silica Nanoparticles / A. Pochert [et al.] // Langmuir. — 2015. — Vol. 31. — Pp. 10285–10295.

10. Состав и реакционная способность нанопорошков пористого кремния / А.С. Леньшин [и др.] // Неорганические материалы. — 2012. — Т. 48, № 10. — С. 1091–1096.
11. Котковский Г.Е. Фотофизические свойства пористого кремния и его применение в технике и биомедицине / Г.Е. Котковский, Ю.А. Кузищин, И.Л. Мартынов // Ядерная физика и инжиниринг. — 2013. — Т.4. — №2. — С. 174–192.
12. Preparation and degradation of the optical properties of nano-, meso-, and macroporous silicon / A.S. Lenshin [et al.] // Materials Science in Semiconductor Processing, February. — 2015. — Vol. 30. — Pp. 25–30.
13. Фармацевтическая технология. Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине / А.И. Сливкин [и др.] // Под редакцией И.И. Краснюка (ст.). Москва. 2017. — 560 с.
14. Физико-химические свойства поверхностей модифицированных наночастицами металлов / Н.В. Соцкая [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. — 2009. — Т.9. — Вып. 5. — С. 643–652.
15. Arruebo M. Drug delivery from structured porous inorganic materials / M. Arruebo // Advanced Review. — 2011. — №4. — Pp.16–30.
16. Chang-Fang Wang. Chemical Surface Modification of Porous Silicon Nanoparticles for Cancer Therapy. PhD dissertation. University of Helsinki. Helsinki. 2015.
17. Ojanen S. Drug loading of mesoporous silicon particles. Master's thesis. Lappeenranta University of Technology, Lappeenranta, 2008.
18. Salonen J. Drug delivery with porous silicon. Handbook of Porous Silicon. Switzerland: Springer International Publishing, 2014.
19. Tahvanainen M. Tablet formulations of indometacin-loaded mesoporous silicon microparticles / M. Tahvanainen, T.Rotko, E. Makila // Int. J. Pharm. — 2012. — 422. — Pp.125–131.
20. Пат. 2541121 Рос. Федерация, МПК А61К 31/7036, А61К 36/28, А61К 38/57, А61К 47/02, А61К 47/30, В82В 1/00, В82У 5/00. Средство внутриклеточной доставки биологически активного высокомолекулярного соединения на основе наночастиц и способ его получения / С.В. Козлов, В.Н. Ласкавый, А.В. Двоенко, Р.Р. Хабеев, С.А. Староверов (РФ) — № 2014113432/15; Заявл. 07.04.2014; Опубл. 10.02.2015.
21. Трофимова Е.Ю. Синтез и свойства монодисперсных наноструктурированных сферических частиц кремнезёма и функциональных материалов на их основе: дис. канд. хим. наук : (02.00.21 : 02.00.11) / Е.Ю. Трофимова; РАН. Физ-техн. Ин-т им. А.Ф. Иоффе. — СПб., 2012. — 165 с.
22. Dongfei Liu. Porous silicon-based mulricomposites for drug delivery. Academic dissertation. University of Helsinki, Helsinki, 2014.
23. Коненков В.И. Анти-VEGF препараты в лечении диабетического макулярного отёка / В.И. Коненков, В.В. Климонтов, В.В. Черных // Сахарный диабет. — 2013. — №4. — С. 78–84.
24. Anglin E.J. Chemically modified and nanostructured porous silicon as a drug delivery material and device. PhD dissertation. University of California, San Diego, 2007.
25. Кузьмин А.Г. Анти-VEGF препараты для лечения диабетической ретинопатии / А.Г. Кузьмин, Д.В. Липатов, О.М. Смирнова // Офтальмохирургия. — 2009. — №3. — С. 11–14.
26. Duncan R. Polymer-drug conjugates: towards a novel approach for the treatment of endrocine-related cancer / R. Duncan // Nat. Rev. Cancer. — 2006. — Vol. 6. — P.688–701.
27. Santos H.A. Nanostructured porous silicon materials: potential candidates for improving drug delivery / H.A. Santos, J. Hirvonen // Nanomedicine. — 2012. — 7 (9). — P.1281–1285.
28. Hernandez M. Surface anhased fluorescence of anti-tumoral drug emodin adsorbed on silver nanoparticles and loaded on porous silicon / M. Hernandez, G. Recio, R.J. Martin-Palma // Nanoscale Research Letters. — 2012. — № 7. — 47–54.
29. Rezos G. Nanostructured Silicon – applications in drug delivery. Innovetions / G. Rezos // Innovations in Pharmaceutical Technology. — 2005. — № 2. — С. 64–67.
30. Pat. 2015 / 9023896 B2 US, Int. A61K 47/02. porous silicon drug-eluting particles / Ashton P.(MA), Guo H.(MA), Chen J.(MA), Canham L. (GB). — № 20100278931; appl. 4.05.2010; publ. 5.05.2015, № 12/773. — Pp. 7.
31. Pat. 2014 / 8623399 B2 US, Int. C1. A61F 2/02. Methods pf producing mesoporous drug delivery implants / Canham; Leigh T., Barrett C.P., Cox T.I. (GB). — № 20130064965; appl. 12.09.2012; publ. 7.01.2014, № 13/612. — Pp.5.
32. Современные подходы к диагностике, профилактике и терапии когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / В.Ю. Лобзин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2014. — № 2. — С. 51–56.

33. Особенности формирования и оптические свойства системы точечной доставки лекарственного вещества пористый кремний/афобазол /А.С. Леньшин [и др.] // Нанoeлектроника, нанофотоника и нелинейная физика доклады XI Всероссийской конференции молодых ученых. — 2016. — С. 252-253.

34. Изучение процесса осаждения и высвобождения винпоцетина из системы адресной доставки лекарственного вещества на основе наночастиц пористого кремния / Ю.А. Полковникова [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. — Серия: Химия. Биология. Фармация. 2016. — № 3. — С. 120-125.

*Воронежский государственный университет  
Полковникова Ю. А., к. фармацевт. н., доцент  
кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии  
Тел.: +7 908 139-75-82  
E-mail: juli-polk@mail.ru*

*Voronezh State University  
Polkovnikova Yu. A., PhD., Associate Professor  
of the department of pharmaceutical chemistry and  
pharmaceutical technology  
Ph.: +7 908 139-75-82  
E-mail: juli-polk@mail.ru*