



РНИМУ

имени Н.И. ПИРОГОВА

# Нанопористые кремниевые материалы в фармакологии

1 μm

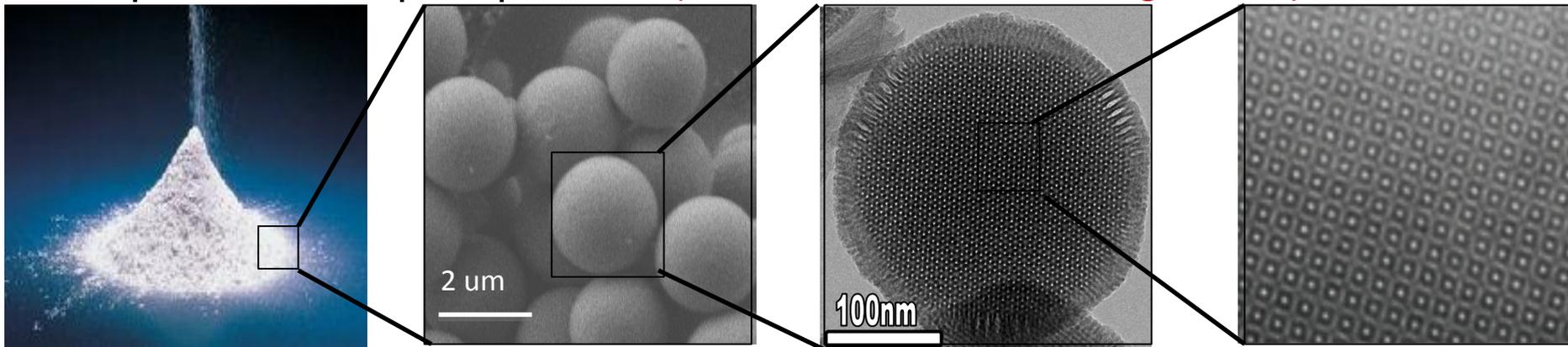
# Нанопористые микрочастицы на основе $\text{SiO}_2$

**Silica:** Синтетический, некристаллический диоксид кремния  $\text{SiO}_2$

## Пористые кремниевые частицы

содержат тысячи регулярных и одинаковых пор с уникальными свойствами

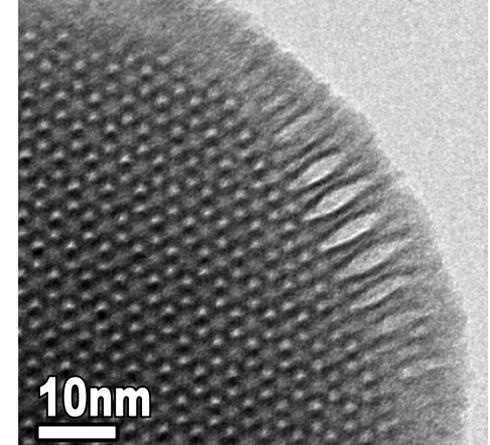
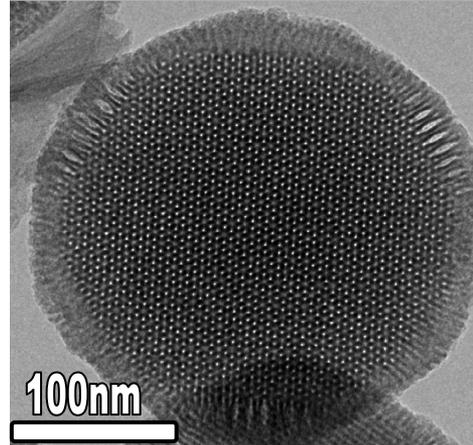
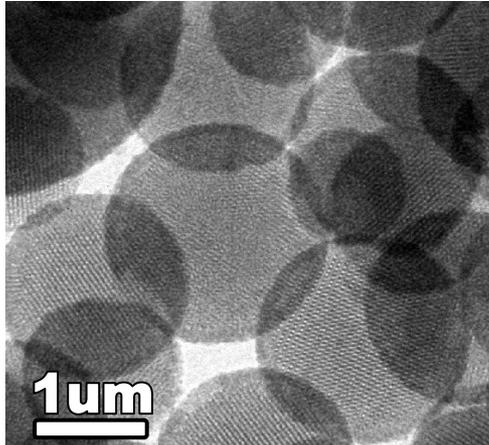
для доставки лекарств и других сопутствующих применений, позволяющих увеличить растворимость, контролируемое высвобождение и защиту активного фармацевтического компонента лекарственного препарата **API** (*Active Pharmaceutical Ingredient*).



# Свойства пористых кремниевых микрочастиц

**Нанопористые микрочастицы на основе кремния** обладают следующими характеристиками:

- Контролируемые размеры частиц: *от 100 нм до 30 мкм*
- Одинаковые поры с размером в диапазоне: *2 нм – 10 нм*
- Площадь поверхности: достигает *900 м<sup>2</sup>/г*



Che, Garcia-Bennett et al., *Nature Materials* 2003, 2, 801–805.

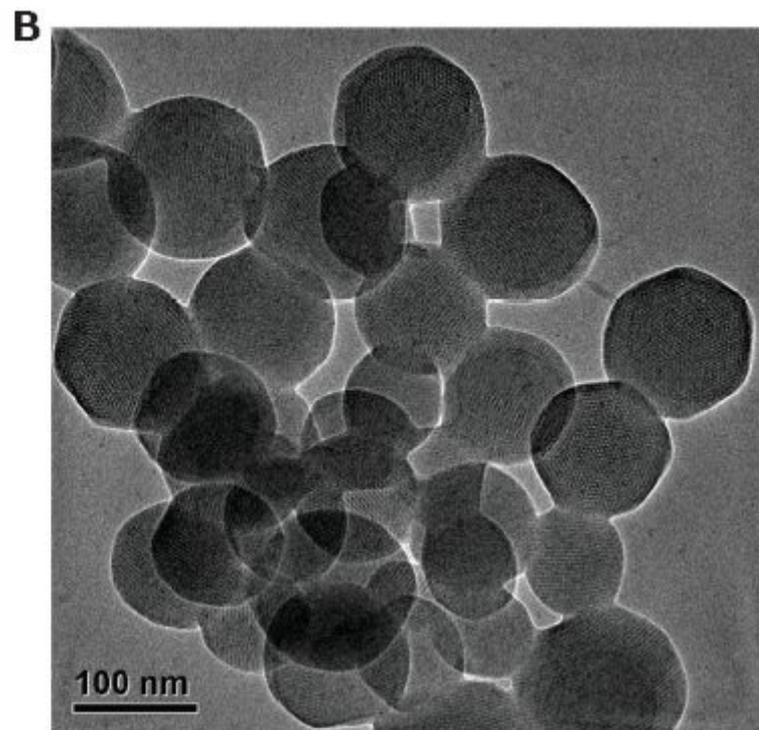
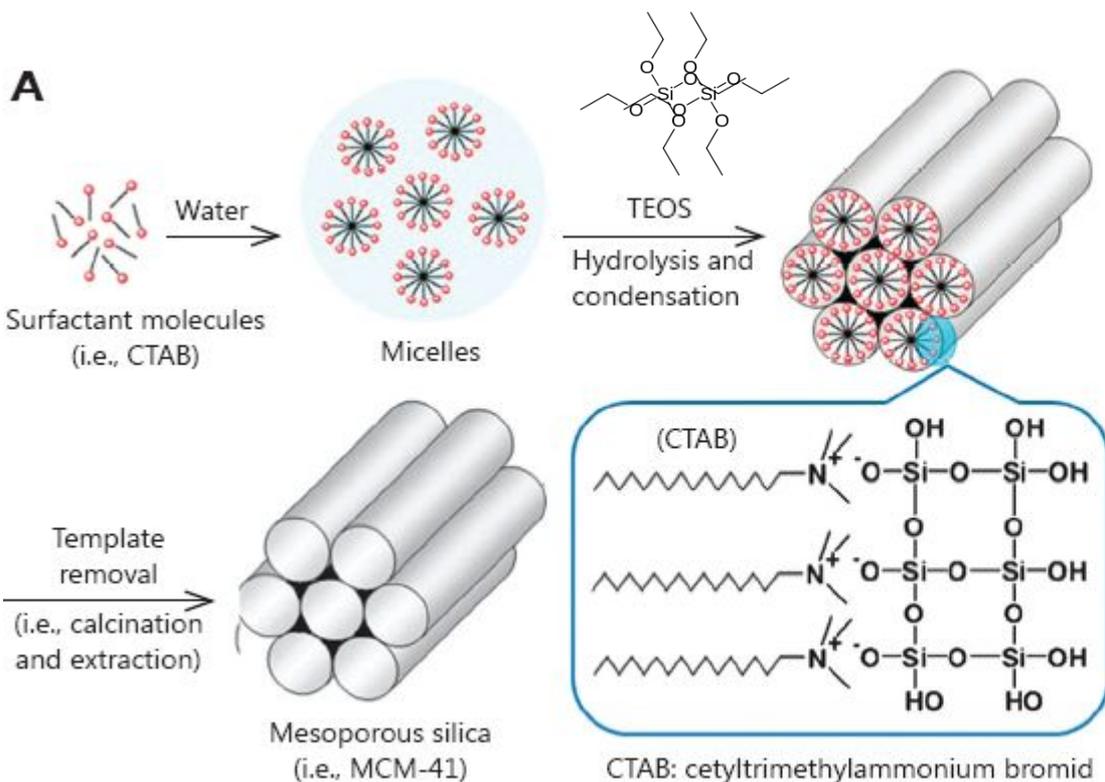
Garcia-Bennett, Terasaki et al., *Angewandte Chemie Int. Ed.*, 2005, 44, 5317 –5322.

Garcia-Bennett et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 3189.

Garcia-Bennett et al., *Angewandte Chemie Int. Ed.*, 2007, 45, 2434 –2438.

# Получение пористых кремниевых микрочастиц

## Темплатный (template) / матричный синтез

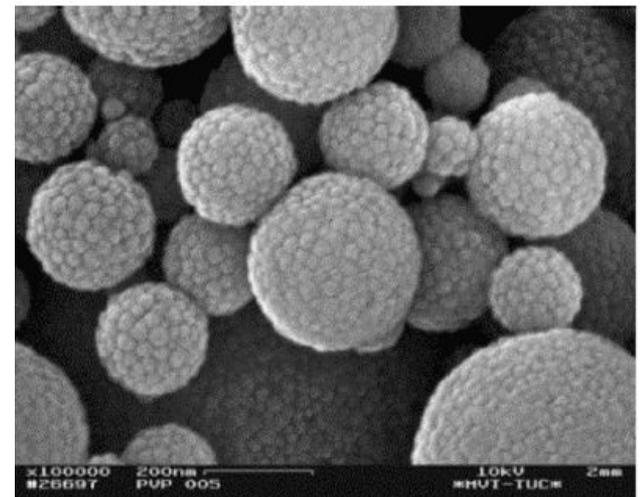
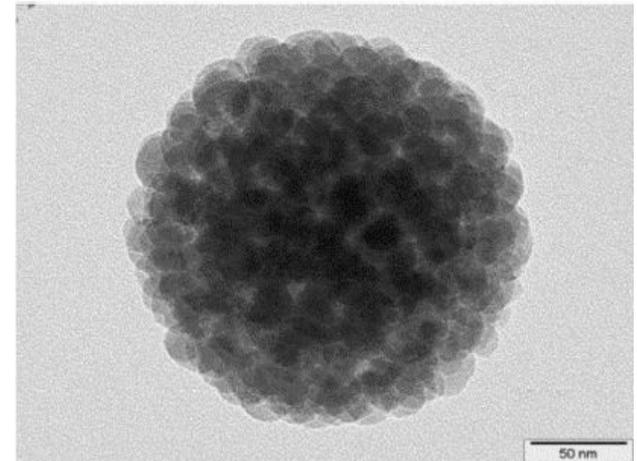
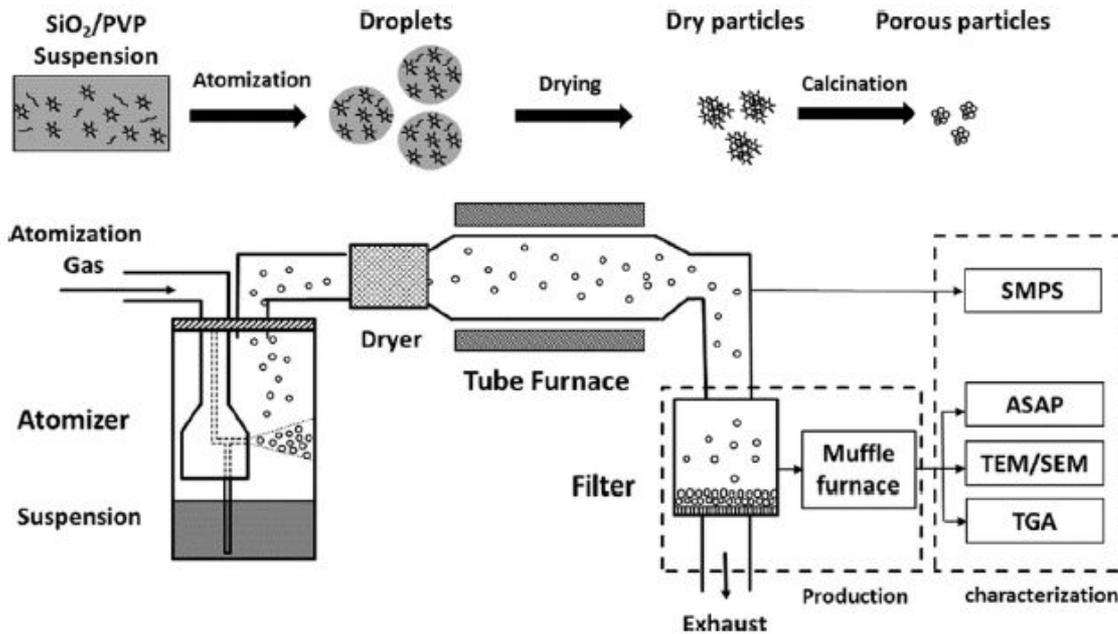


*Yang P, Gai S, Lin J. Chem Soc Rev 2012;41:3679-3698.*

- Матрица удаляется в ходе процессов:**
- кальцинирования при высокой температуре или
  - растворения в органических растворителях

# Получение пористых кремниевых микрочастиц

## Темплатный (template) / матричный синтез



L. Zeng, A.P. Weber / *Journal of Aerosol Science* 76 (2014) 1–12

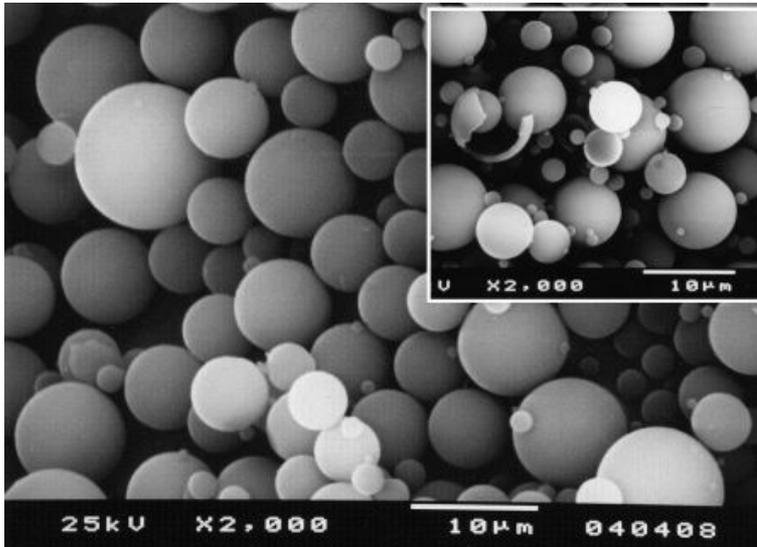
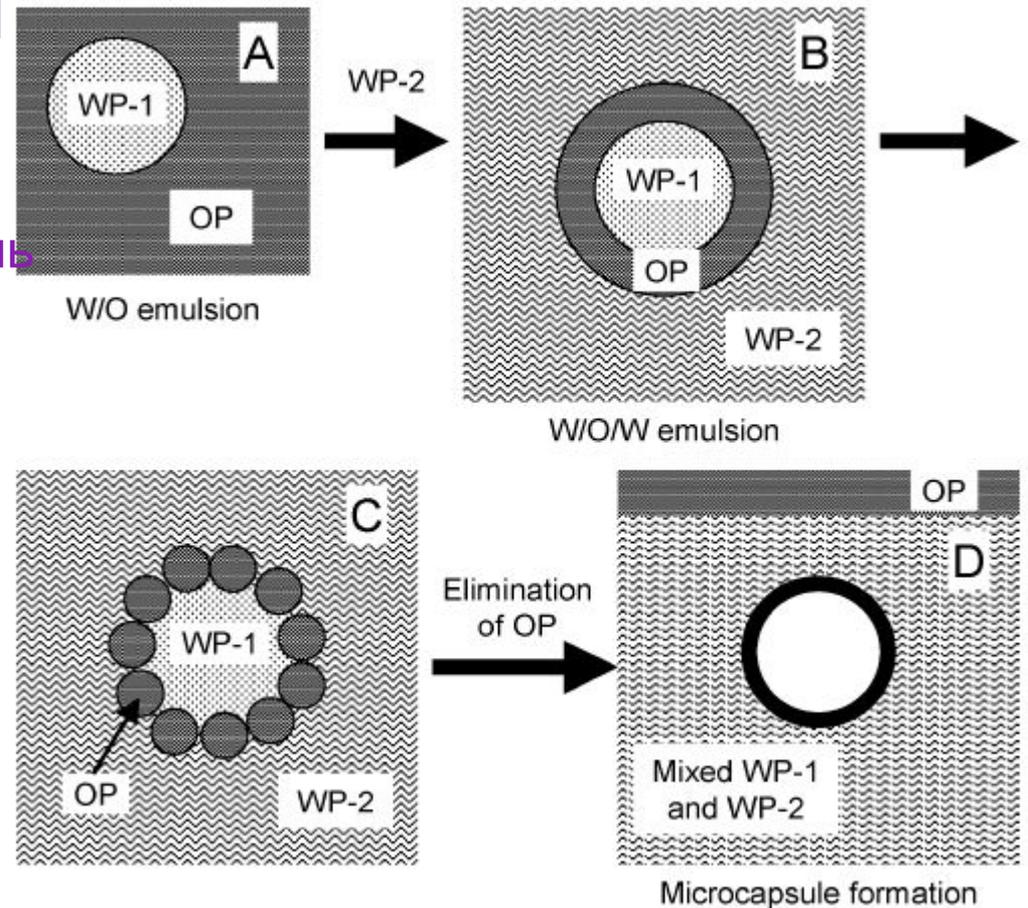
# Получение пористых кремниевых микрочастиц

## Золь-гель эмульсионный синтез (метод Ш)

WP-1 - водная фаза 1

OP - масляная фаза

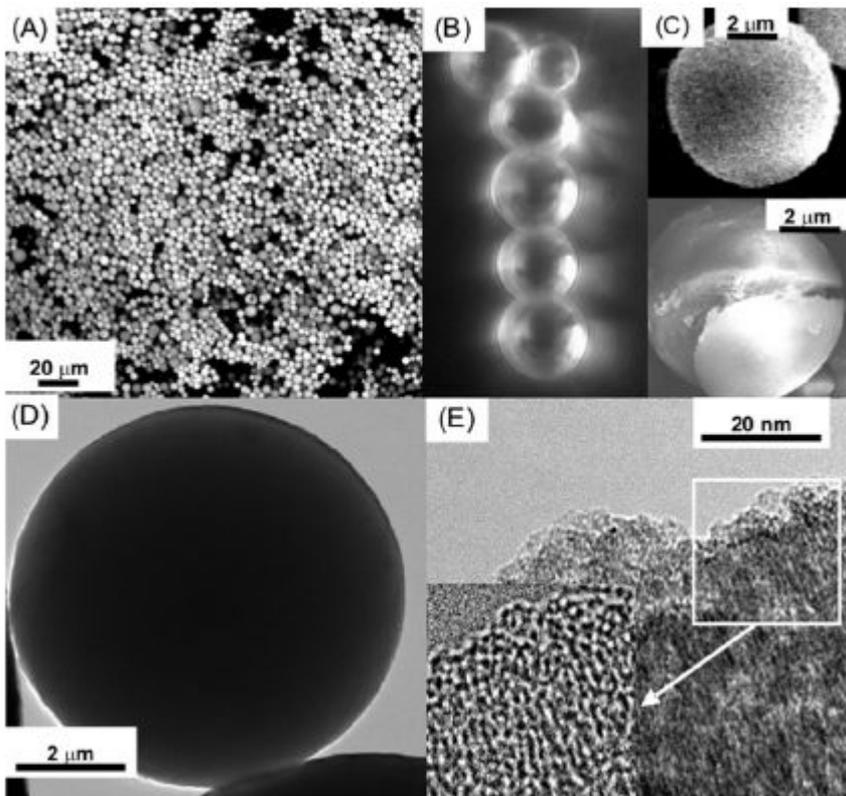
WP-2 - водная фаза 2-осадитель



*/Chem. Mater. 16 (2004) 5420-5426*

$Na_2SiO_3$  / Гексан /  $NH_4HCO_3$ ,  $KHCO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $NH_4NO_3$ ,  $NH_4Cl$ ,  $(NH_4)_2SO_4$

# Уникальные свойства поверхности кремниевых микрочастиц



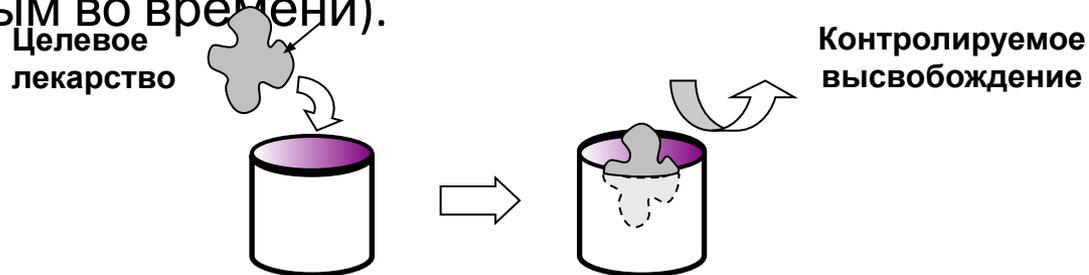
- *большая площадь поверхности*
- *сравнительно большой объем пор*
- *поверхность, содержащая силанольные группы => возможно модифицировать*
- *возможность «закрыть» каналы и «открыть» их в ответ на определенный импульс*
- *контролируемый процесс синтеза*

# Инкапсуляция, защита и улучшение растворимости лекарств посредством нанопористых материалов

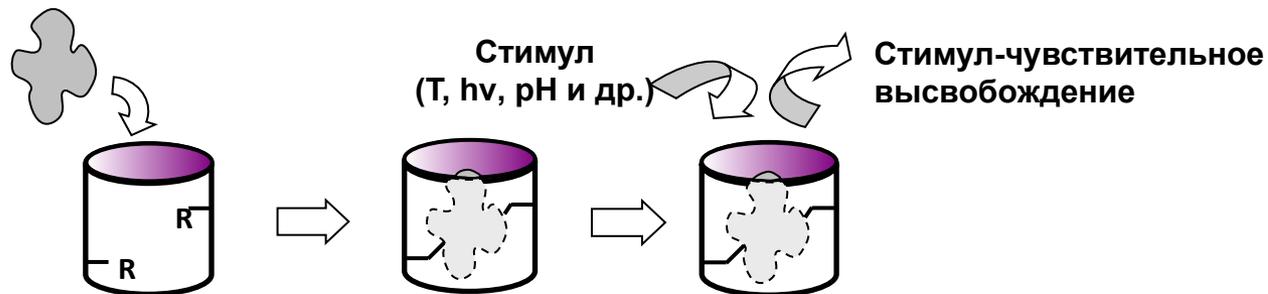
- Кремниевые нанопористые материалы широко используются для переноса, защиты и улучшения растворимости лекарственных препаратов.
- Пористые кремниевые частицы успешно были использованы для:
  - ✓ малых органических молекул
  - ✓ белков и пептидов
  - ✓ липидов
  - ✓ наночастиц и др.
- Загрузка (инкапсуляция) лекарственного препарата может происходить путем простой адсорбции или ковалентного связывания с внутренней поверхностью нанопор.
- Высвобождение лекарственного препарата может быть контролируемым и направленным.

# Инкапсуляция, защита и улучшение растворимости лекарств посредством нанопористых материалов

- Ввиду наличия нанопор высвобождение лекарственного препарата является **контролируемым** и **продолжительным** (протяженным во времени).



- За счет связывания лекарственного препарата внутри нанопор с помощью особых химических связей, разрушающихся под действием излучения, температуры, значения pH среды и пр. высвобождение может быть **стимул-чувствительным**.

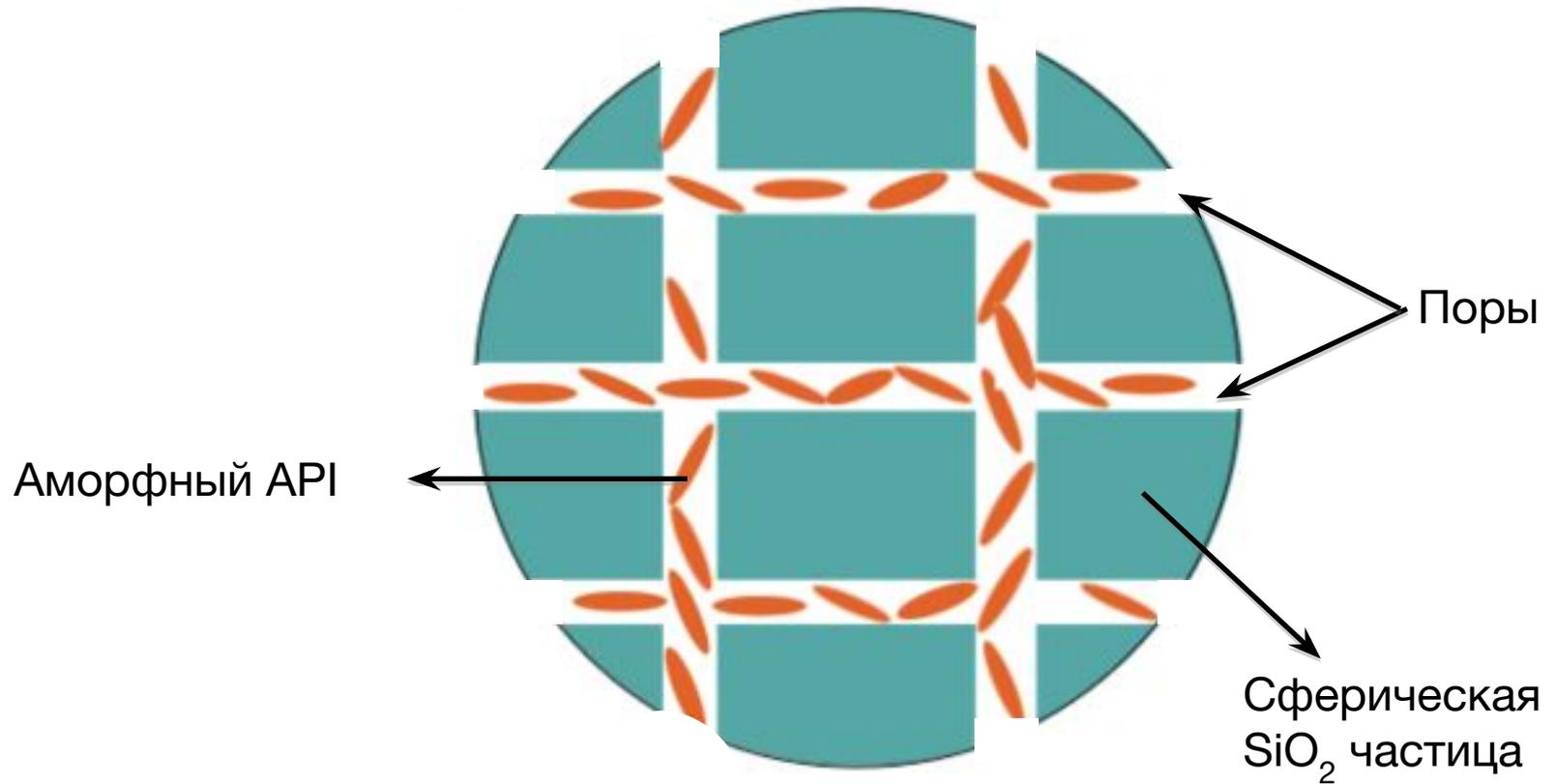


# Преимущества кремниевых нанопористых материалов

<b>Аморфный кремний</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• GRAS (признан безопасным)</li><li>• Утвержден для пищевой промышленности</li><li>• FDA одобренный наполнитель</li><li>• Соответствует Европейским требованиям фармакопеи</li></ul>
<b>Улучшение растворимости</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Слабо растворим</li><li>• Жировые шарики и кирпичная пыль</li></ul>
<b>Контролируемое высвобождение</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Подобранный кинетика высвобождения</li></ul>
<b>Защита</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Гидролиз</li><li>• pH в желудке</li><li>• Каталитическая деградация</li></ul>
<b>Вспомогательное средство при создании формуляции</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Агент против слипания и комкования</li><li>• Антистатический агент</li></ul>
<b>Улучшение хранения</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Защита от нагревания и света (годы)</li><li>• Уникальная стабильность в сухом виде</li></ul>
<b>Формуляция</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Суспензия для приема внутрь</li><li>• Гели, кремы</li><li>• Пластыри</li></ul>
<b>Производство и загрузка</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Производство в кг-масштабах</li><li>• Дешевизна</li></ul>

# Стабилизация аморфного АРІ (*Active Pharmaceutical Ingredient*)

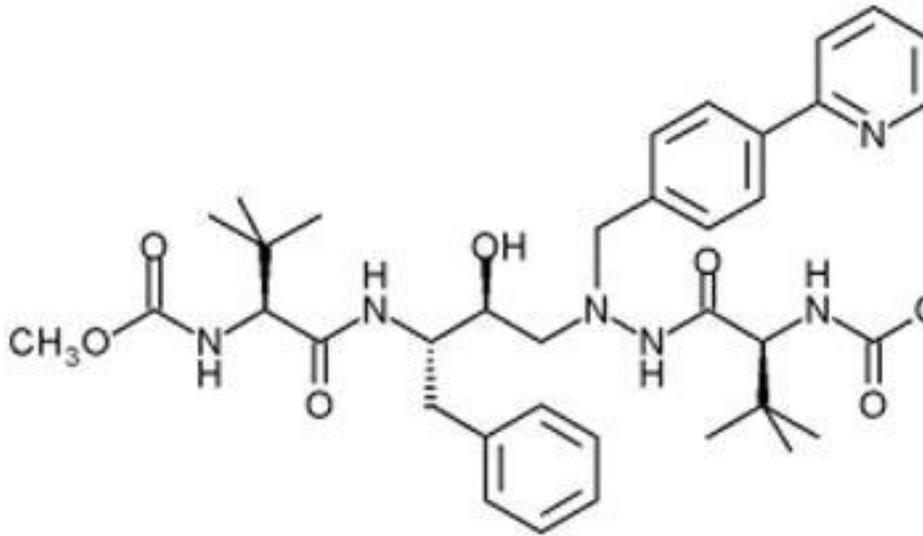
## внутри пор кремниевых микрочастиц



**Подавление рекристаллизации компонента  
благодаря размеру пор кремниевых частиц**

# Лекарственный препарат

## Атазанавир



- Несмотря на 4 нарушения *Правила пяти Липинского*, его **биодоступность составляет 60-68%** с **периодом полувыведения 6.5 ч.** Тем не менее **биодоступность является pH-зависимой** и уменьшается на 78% при нейтральных pH из-за осаждения лекарства.
- Патент Атазанавира истекает в 2017 году, что делает его прекрасным **кандидатом** для продления его жизненного цикла путем **перформуляции**.

# Лекарственный препарат

## Атазанавир

- Совместное введение Атазанавира с *ингибиторами протонной помпы (ИПП)* вызывает *снижение биодоступности* лекарства.
- *ИПП используется ВИЧ-пациентами* для лечения симптомов изжоги и болей в животе, которые часто являются побочными эффектами после ВИЧ-инфицирования и лечения.
- По самым скромным оценкам *количество ВИЧ-пациентов, получающим Атазанавир и ИПП* варьируется *от 20% до 40%*.
- Так как *ИПП - безрецептурные медикаменты*, вклад подобных взаимодействий лекарство-лекарство может быть недооценено.



**NANOLOGICA™**  
ENGINEERED NANOMATERIALS

## Nanologica Porous Silica Technology Platform:

*Improving Oral Bioavailability of*

*Atazanavir when Co-administered with Proton Pump Inhibitors*

[www.nanologica.com](http://www.nanologica.com)




SEARCH

- [Home](#)
- [Food](#)
- [Drugs](#)
- [Medical Devices](#)
- [Vaccines, Blood & Biologics](#)
- [Animal & Veterinary](#)
- [Cosmetics](#)
- [Radiation-Emitting Products](#)
- [Tobacco Products](#)

## For Consumers

Home > For Consumers > Consumer Information by Audience > For Patients and Patient Advocates



Consumer Information by Audience
<a href="#">For Patients and Patient Advocates</a>
<a href="#">HIV and AIDS Activities</a>
<a href="#">HIV/AIDS Related Therapies</a>
<a href="#">Clinical Trials and Drug Development</a>
<a href="#">What's New at FDA in HIV/AIDS</a>
<a href="#">Health Fraud Task Force</a>
<a href="#">Barrier Products</a>
<a href="#">HIV Testing</a>
<a href="#">Blood Donor Deferral</a>
<a href="#">Timeline / History</a>
<a href="#">HIV Related Advisory Committees</a>
<a href="#">Eating Defensively: Food Safety Advice for Persons with AIDS</a>
<a href="#">HIV/AIDS Historical Time Line 2010 - 2011</a>

### Atazanavir, with or without ritonavir should not be coadministered with proton pump inhibitors

Bristol-Myers Squibb has issued a Dear Healthcare Provider letter regarding important new pharmacokinetic data concerning the coadministration of REYATAZ (atazanavir) and Norvir (ritonavir) with Prilosec (omeprazole). Omeprazole is a proton-pump inhibitor (PPI) for the treatment of acid-related diseases that works by suppressing gastric acid secretion.

The following observations were made from a randomized, open-label, multiple-dose drug interaction study.

A 76% reduction in atazanavir area under the concentration-time curve (AUC) and a 78% reduction in atazanavir trough plasma concentration (C<sub>min</sub>) were observed when REYATAZ/ritonavir 300/100 mg was coadministered with omeprazole 40 mg.

Based on the study results:

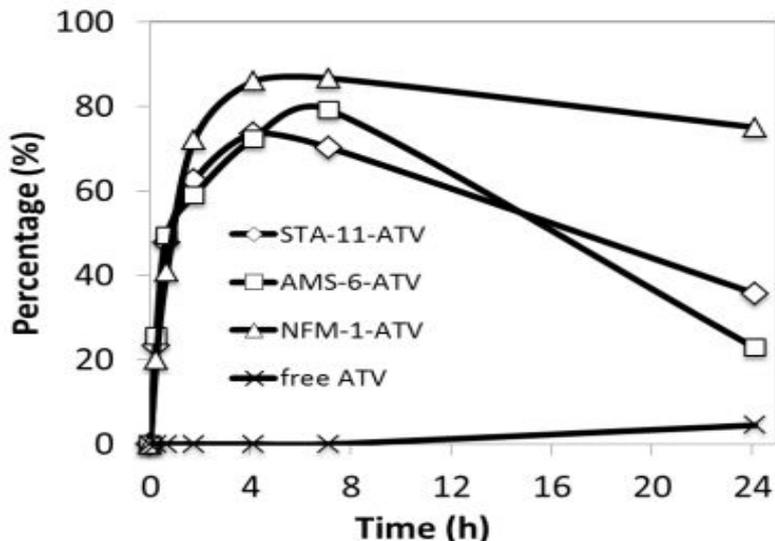
- \* DO NOT COADMINISTER REYATAZ OR REYATAZ/ritonavir with omeprazole due to the reduction in atazanavir exposure levels. This recommendation is consistent with the current REYATAZ U.S. Package Insert.
- \* It is not known whether the over-the-counter dose of omeprazole (20 mg once daily) would produce similar results; therefore, coadministration is not recommended.
- \* Increasing the REYATAZ/ritonavir dose to 400/100 mg in combination with omeprazole DID NOT result in REYATAZ exposures comparable to those observed with a regimen of REYATAZ/ritonavir 300/100 mg without omeprazole.
- \* Simultaneous administration of 8 ounces of cola given in an effort to decrease (acidify) gastric pH did not appear to affect this reduction.

Investigations regarding the potential drug interaction between REYATAZ (atazanavir sulfate) and H<sub>2</sub>-Receptor antagonists (another type of gastric medication) when coadministered are ongoing. Until data are available, clinicians should note the following statements from the REYATAZ Package Insert: "Reduced plasma concentrations of atazanavir are expected if H<sub>2</sub>-receptor antagonists are administered with REYATAZ (atazanavir sulfate). This may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. To lessen the effect of H<sub>2</sub>-receptor antagonists on atazanavir exposure, it is recommended that an H<sub>2</sub>-receptor antagonist and REYATAZ be administered as far apart as possible, preferably 12 hours apart."

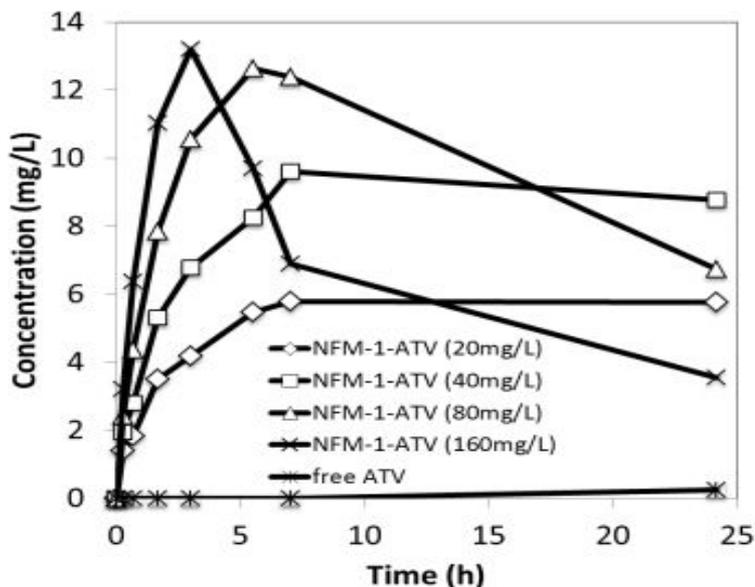
# In-vitro улучшение растворимости



*In vitro* изучение высвобождения препарата



Кривые растворения свободного Атазанавира (ATV) и 3х различных видов кремниевых пористых частиц, загруженных ATV в имитированной кишечной жидкости (pH = 6,8)



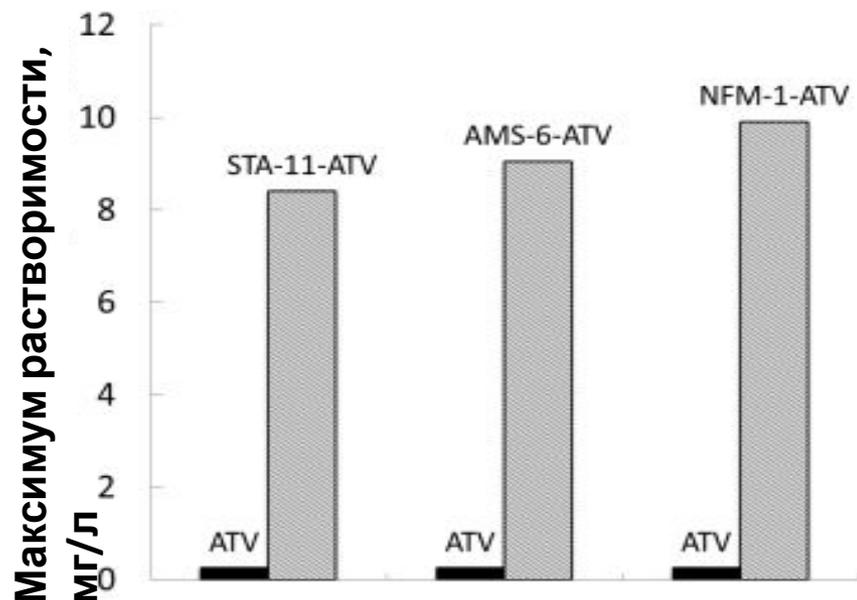
*Максимальная растворимость наблюдается для ATV, высвобождаемого из мезопористого кремния по сравнению со свободным кристаллическим ATV спустя 4 ч*

# In-vitro улучшение растворимости

Исследование растворимости в имитированной кишечной жидкости



*In vitro* изучение  
высвобождения  
препарата



ATV – свободный препарат  
Атазанавир

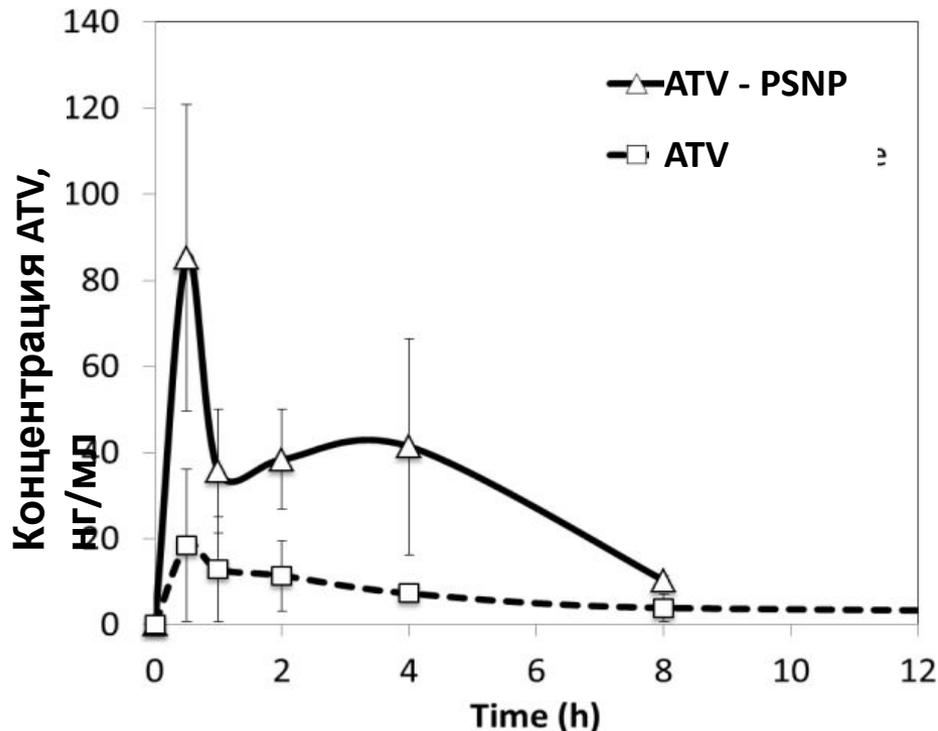
и различные виды  
кремниевых частиц,  
загруженных Атазанавиром

Переформуляция лекарственного препарата *Atazanavir* в мезопористые частицы **увеличивает** растворимость, **предохраняет** агент от изменений pH, **увеличивает** биодоступность.

# In-vivo улучшение растворимости



*In vivo* эксперимент



*Sprague Dawley* крысам вводили **Omeprazole (100 mg/kg)** за 5 часов до введения свободного **ATV** и кремниевых пористых частиц, загруженных ATV - **ATV - PSNP (10 mg/kg)**

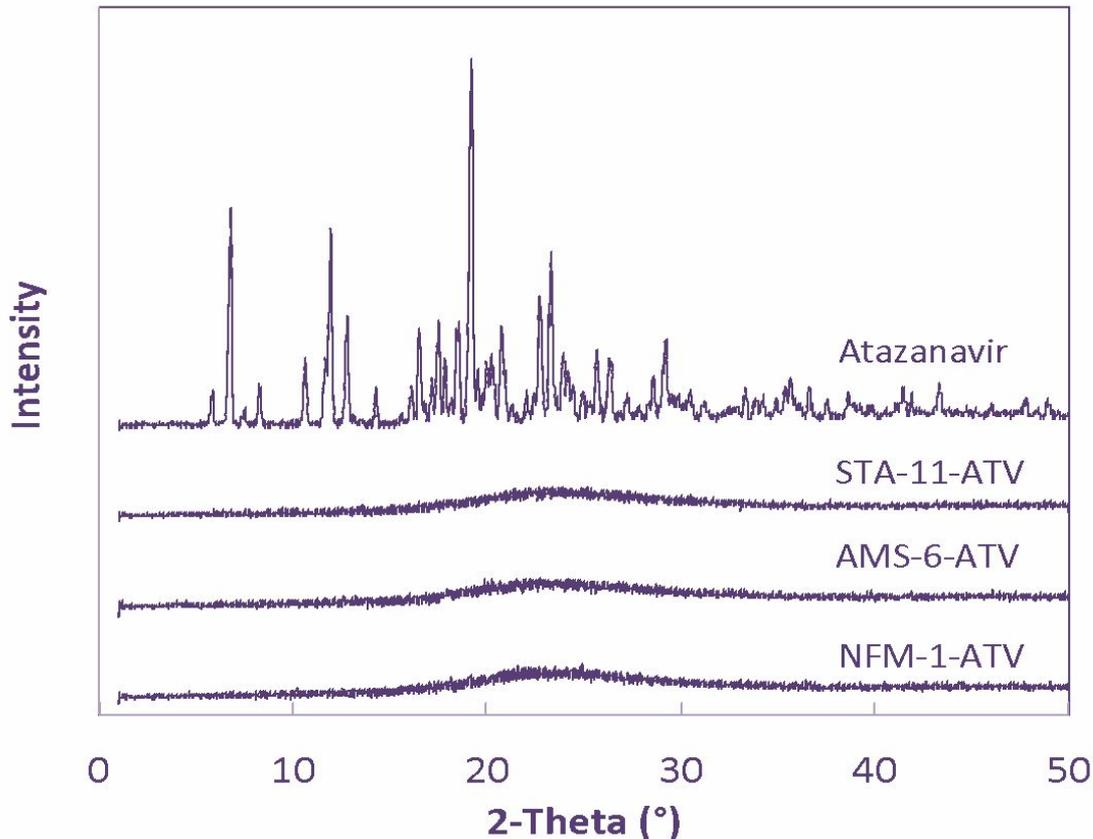
**Фармакокинетический профиль** для ATV в образцах цельной крови при совместном введении с Omeprazole.

Значение ± стандартное отклонение. N= 3 животных на временную точку.

C<sub>max</sub>: 18.35 ng/ml (ATV) and 85.25 ng/ml (NFM-1-ATV).

AUC: 65.84 ng h/ml (ATV) and 271.91 ng h/ml (NFM-1-ATV).

# Доказательство улучшения стабильности



*Картина высокоугловой рентгеновской дифракции* свободного Атазанавира (ATV) и 3х различных типов кремниевых частиц, загруженных ATV.

Отсутствие пиков демонстрирует аморфное состояние активного фармацевтического компонента (API) даже *спустя 12 месяцев хранения* при комнатной температуре.

# Атазанавир: клиническая фармакология (СПИД)

- 62 % ВИЧ-пациентов страдают расстройством пищеварения
- 56 % ВИЧ-пациентов используют супрессанты кислот (не требуют рецепта)
- 20 % ВИЧ-пациентов страдают от гипохлоридемии



# Фармакологические свойства липосом и кремниевых нанопористых микрочастиц

Признак	Липосомы	Кремниевые частицы
Загружаемые агенты	Нет ограничений	Ограничения по размеру
Способ введения	В основном внутривенно	Внутривенно, перорально, гели, мази, пластыри
Стабильность при хранении	Термодинамически нестабильные коллоидные системы	Высокая стабильность, в сухом виде – до нескольких лет
Доставка лекарств	Пассивная и активная	Пассивная
Производство	Достаточно дорогое, низкомасштабное	Возможно получать кг-количества
Реакция РЭС	Сравнительно быстрый захват макрофагами	Большая инертность
Стабильность в организме	Способны разрушаться из-за взаимодействия с липопротеинами	Высокая стабильность
Высвобождение	Может быть контролируемым, не полное	Может быть контролируемым

# Использование мезопористых кремниевых материалов в индустрии продуктов питания

## БИОСЕНСО

## РЫ

- Для определения содержания вредных и токсических веществ используются специальные *биосенсоры* на основе различных лигандов, ферментов или других молекул, специфически взаимодействующих с определяемым веществом.
- Возможно поместить такие молекулы-биосенсоры в нанопоры кремниевых микрочастиц.
- Таким образом, сочетание молекулярных концепций и *трехмерных твердотельных организованных систем на основе мезопористого кремния* может открыть новые привлекательные и синергетические гетеросупрамолекулярные подходы для улучшения распознавания/зондирования различных веществ, представляющих интерес.

# Использование мезопористых кремниевых материалов в индустрии продуктов питания

Mesoporous support	Sensor	Unhealthy molecule
HMS	enzyme	nitrite
MCM-41	pyrylium compounds	biogenic amines
MCM-41	mercaptopropyl groups	methylmercury
SMPS	crown ether ligands	biogenic amines
Mesoporous SiO <sub>2</sub>	mesoporous SiO <sub>2</sub>	Sudan I
Mesoporous SiO <sub>2</sub>	mesoporous SiO <sub>2</sub>	Sudan I
MSN	Ab <sub>2</sub>	norethisterone antigen
MSN	GMSNs	streptomycin residues
MCM-48	pyridine	nickel

- мониторинг индустриальных процессов
- детектирование и удаление различных биогенных молекул
- определение следовых количеств соединений в окружающей среде, способных воздействовать на здоровье человека
- выявление нелегальных добавок в кормах , используемых в животноводстве

# Использование мезопористых кремниевых материалов в индустрии продуктов питания

## *ДОСТАВКА И ВЫСВОБОЖДЕНИЕ БИОАКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ*

- Нанопористые кремниевые микрочастицы могут успешно применяться для доставки различных биоактивных молекул, таких как микронутриенты, антимикробные агенты, антиоксиданты и др.
- Нанопористые кремниевые частицы являются превосходными контейнерами-переносчиками ввиду их исключительной стабильности, контролируемого размера пор и превосходной биосовместимости.

# Использование мезопористых кремниевых материалов в индустрии продуктов питания

Mesoporous support	Bioactive molecule loaded	Release mechanism	Properties in food
SBA-15	$\alpha$ -tocopherol	migration	antioxidant
SMPS	curcumin	migration	nutraceuticals
SMPS	oligophenol	migration	nutraceuticals
SMPS	trans- $\beta$ -carotene	migration	nutraceuticals
MCM-41	vitamin B <sub>2</sub>	pH changes	micronutrient
Mesoporous silica Hollow	vitamin B <sub>3</sub>	pH changes	micronutrient
MCM-41	dye	$\beta$ -D-galactosidase presence	nutrients
MCM-41	AITC	adsorption-desorption	natural antimicrobial
SBA-15	AITC	adsorption-desorption	natural antimicrobial
SMPS	(-)-menthol	adsorption-desorption	anesthetic/counterirritant

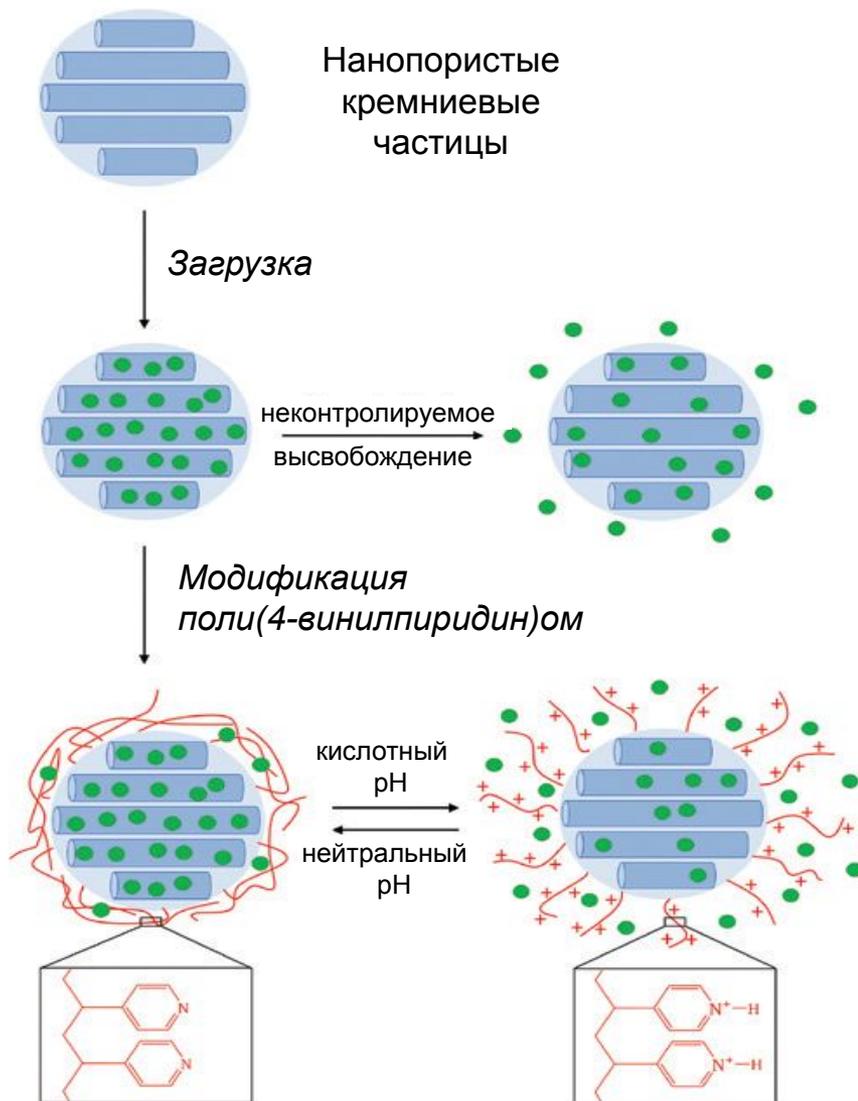
- *увеличение биодоступности*

- *контролируемое и стимул-чувствительное высвобождение*

- *изменение способа введения*

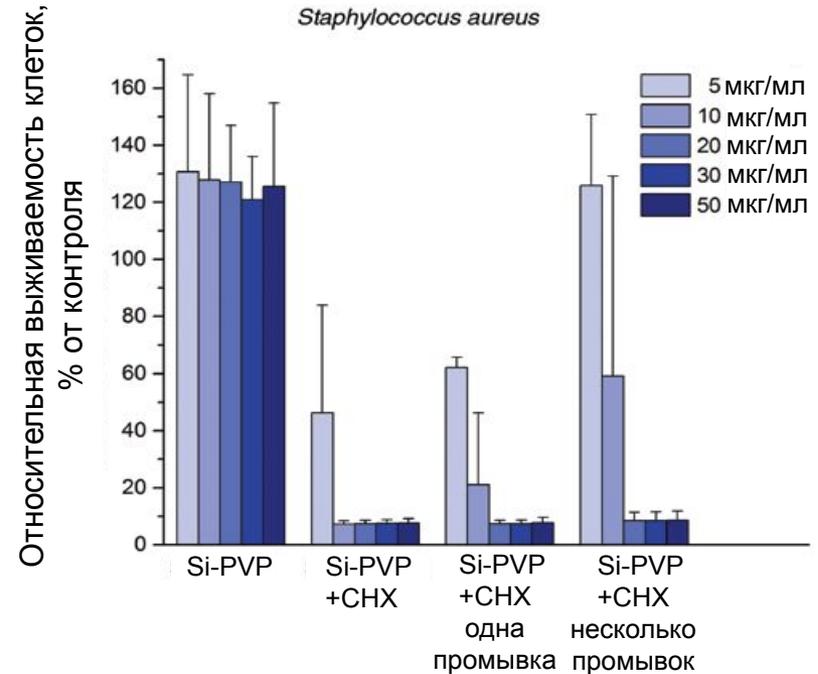
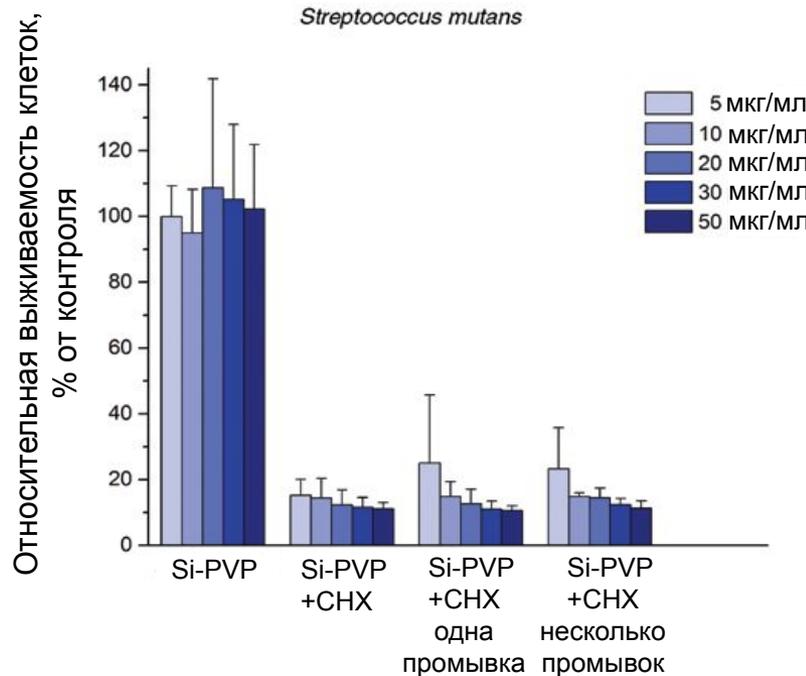
- *изменение фармакокинетики*

# Ингибирование развития биопленок



- Заболевания, связанные с образованием бактериальных биопленок, принадлежат к числу наиболее важных глобальных проблем здоровья человека.
- С помощью модификации нанопористых кремниевых частиц полимером поли(4-винилпиридин)ом удалось создать pH-чувствительную систему доставки хлоргексидина.
- При пониженном pH, который может наблюдаться при бактериальной инфекции, цепи полимера протонируются и благодаря электростатическому отталкиванию открывают нанопоры, из которых высвобождается хлоргексидин, оказывая антибактериальное действие.

# Ингибирование развития биопленок

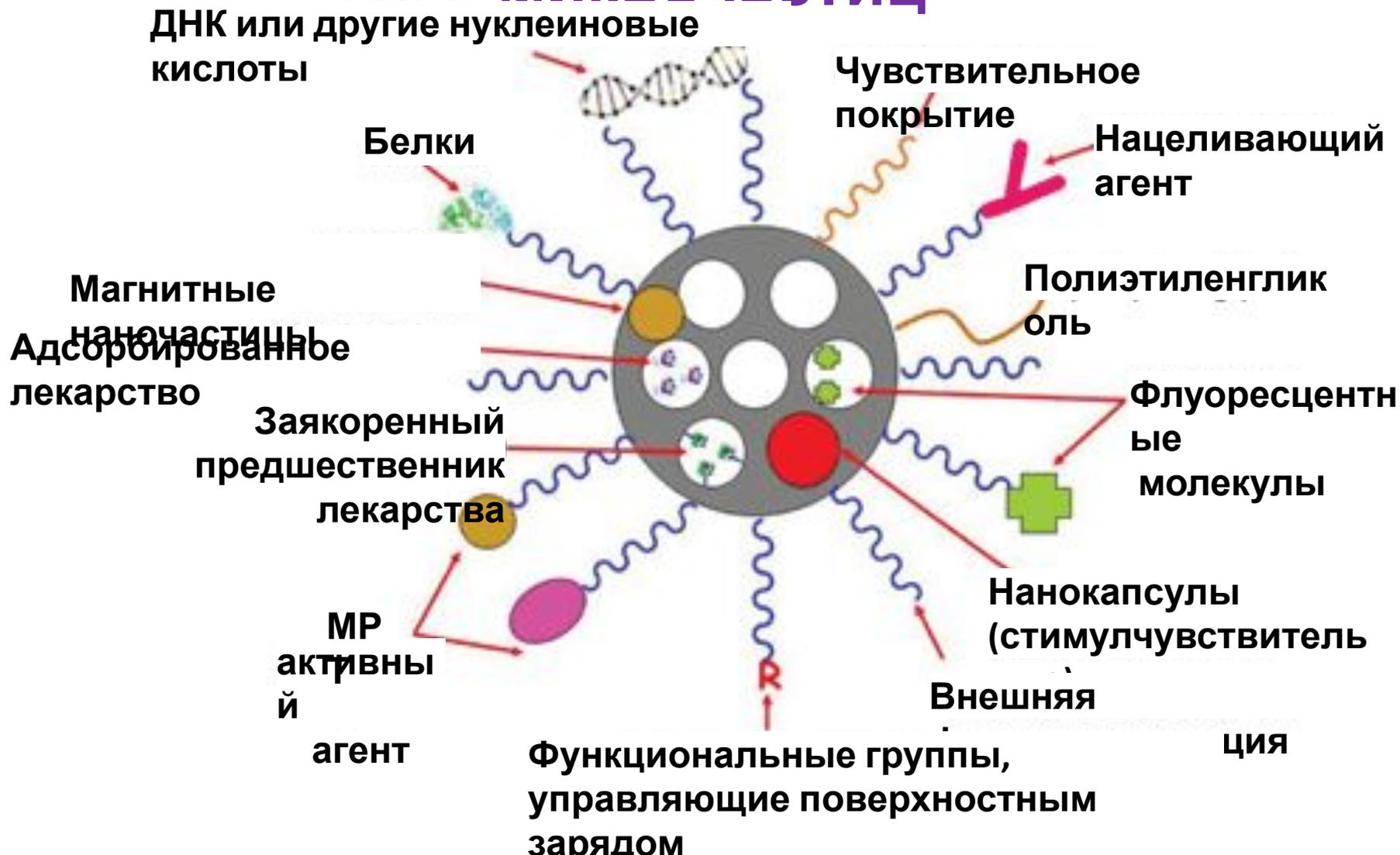


**Si-PVP** – нанопористые кремниевые микрочастицы, модифицированные поли(4-винилпиридин)ом

**Si-PVP+CHX** – нанопористые кремниевые микрочастицы, модифицированные полимером и загруженные хлоргексидином

*Fullriede et al., 2016*

# Перспективы применения нанопористых кремниевых микрочастиц



*Спасибо*

**Будьте здоровы и  
любимы...**