

NANOTEHNOLOGII FARMACEUTICE – APLICARE ȘI PERSPECTIVE

Mihail Anton¹, Octavian Diug², Eugen Diug¹, Nicolae Ciobanu¹, Diana Guranda¹

1. Catedra Tehnologia Medicamentelor
2. Laboratorul de Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului Științific în domeniul medicamentului

Summary

Pharmaceutical nanotechnologies – applications and perspectives

As the need for the development of new medicines is pressing, nanotechnology has been applied to diverse medical fields such as oncology, cardiovascular medicine, pulmonology etc. Indeed, nanotechnology is being used to refine discovery of biomarkers, molecular diagnostics, drug discovery and drug delivery. The ideal nanopharmaceutical agent must be safe, biocompatible, biodegradable and stealthy-disguised well enough that the body's immune system will not recognize it as foreign. This requires a very delicate balance between successful detoxification and preventing toxicity with the nanopharmaceuticals.

Rezumat

Din cauza necesităților crescînde de noi medicamente și ținînd cont de dezvoltarea nanotehnologiilor, acestea au fost aplicate în diferite domenii ale medicinei: oncologie, cardiologie, pulmonologie etc. Nanotehnologiile sunt utilizate pentru a rafina formularea biomarkerilor, diagnosticului molecular, formelor farmaceutice și transportului la țintă. Un nano-medicament ideal trebuie să fie sigur, biocompatibil, biodegradabil și invizibil pentru sistemul imun. Aceste cerințe necesită un echilibru foarte fin între beneficiile scontate și riscurile care pot apărea la administrarea de nanoparticule.

Introducere

Cuvîntul „nano” este de origine latină și semnifică „pitic”. Dimensiunile nano se referă la a miliarda parte dintr-o unitate, astfel un nanometru este a miliarda parte dintr-un metru ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$).

Nanotehnologia este știința care studiază procesele care au loc la nivel molecular. Este un domeniu multidisciplinar, care combină științele fundamentale cu cele aplicate, de tipul biofizicii, biologiei moleculare și bioingineriei. Nanotehnologiile au avut deja un impact major în dezvoltarea diverselor domenii ale medicinei, ca oftalmologie, cardiologie, endocrinologie, oncologie, pulmonologie, imunologie etc., precum și în diferite domenii îngust-specializate, ca transmiterea genelor, țintirea tumorilor, formularea vaccinurilor orale. Nanotehnologiile furnizează sisteme inteligente, aparate și materiale care prezintă viitorul aplicărilor farmaceutice [4].

În diverse aplicații farmaceutice, reducerea mărimii particulelor este o operație fundamentală. Aceasta sporește solubilitatea și biodisponibilitatea substanțelor, facilitează eliberarea principiului activ din forma farmaceutică și oferă oportunitatea de a selecta formularea optimă a unui medicament. De cele mai dese ori, reducerea dimensiunii particulelor este limitată la nivelul de microni (pulberi, emulsii, suspensii etc.). Nano-dimensiunile medicamentelor, însă, oferă o serie de avantaje: creșterea semnificativă a suprafeței totale a particulelor, sporirea solubilității, biodisponibilității, reducerea dozei de medicament, reducerea variabilității individuale a pacientului [6].

Nanotehnologiile farmaceutice sunt cele mai inovative și înalt-specializate domenii, care, conform estimărilor, ar putea revoluționa industria farmaceutică. Aceste tehnologii oferă oportunități majore în lupta cu un spectru foarte larg de maladii: detectarea cancerului în stadiile incipiente, contracararea diabetului zaharat, maladiilor neurodegenerative, precum și detectarea și nimicirea microorganismelor și virusurilor, asociate cu apariția infecțiilor.

Actualmente, industria farmaceutică este axată și interesată de cercetările în domeniul nanotehnologiilor, deoarece dezvoltarea noilor medicamente necesită investiții financiare și de

timp considerabile. Mai mult decât atât, patentul pentru o substanță activă expiră prea repede, ceea ce nu permite unei companii sa-și restituie cheltuielile pentru dezvoltarea unui preparat original. În aceste condiții, utilizarea nanotehnologiilor oferă cel mai performant și rentabil instrument de modelare a proprietăților substanțelor farmaceutice în direcția optimizării efectului terapeutic și minimizării efectelor adverse.

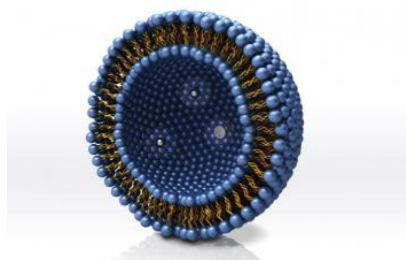
Totuși, costul dezvoltarea nano-medicamentelor este destul de mare. Anual, circa 12 mlrd. dolari SUA sunt alocate cercetărilor din acest domeniu. Țările cele mai interesate în dezvoltarea nanotehnologiilor farmaceutice sunt Statele Unite ale Americii și Japonia, care investesc anual circa 9 mlrd. dolari SUA. Totodată, din motiv că nanotehnologiile sunt un domeniu investițional de perspectivă, chiar și multe țări în curs de dezvoltare au decis să investească în această știință.

Principalele clase de nanoparticule utilizate în industria farmaceutică

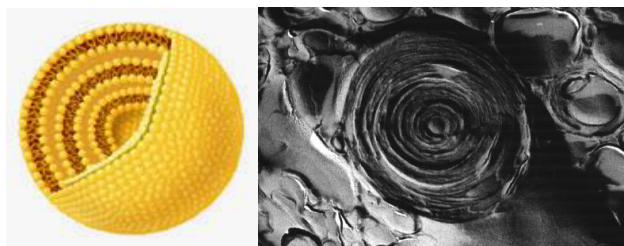
Lipozomi

Lipozomii sunt nanoparticule compuse dintr-un bistrat lipidic, care încapsulează un conținut apos. Moleculele amfifile, utilizate la prepararea acestor compuși sunt similare cu moleculele care alcătuiesc membranele celulare, din care motiv lipozomii sunt utilizați pentru transportarea, creșterea eficacității și micșorarea toxicității diferitor substanțe [6].

De obicei, lipozomii sunt clasificați în 3 categorii, în funcție de dimensiuni și lamelaritate (numărul de bistraturi lipidice): lipozomi unilamelari mici, lipozomi unilamelari mari și lipozomi multilamelari (Fig.1). Substanța activă poate fi localizată în spațiul apos (în caz că e hidrosolubil) sau în membrana lipidică (în caz că e liposolubil). Recent, a fost dezvoltată o generație nouă de lipozomi, numită „stealth” (invizibili), care au capacitatea de a evita identificarea lor de către sistemul imun, ceea ce sporește perioada de semi-dezagregare.



Lipozom unilamelar



Lipozomi multilamelari

Fig.1. Tipuri de lipozomi

Polimeri din chitozan

Chitozanul este un polizaharid linear, compus din β -1,4-D-glucozamină și N-acetil-glucozamină (Fig.2). Proprietățile particulelor de chitozan sunt determinate de faptul că la pH neutru sau bazic chitozanul este insolubil, iar la pH acid, datorită protonării aminogrupelor, devine solubil și poate elibera substanțele încapsulate. Recent, au fost dezvoltate 2 tipuri de structuri hibride cu utilizarea polimerilor din chitozan: conjugate polimer-proteină și conjugate polimer-substanță medicamentoasă [7]. Conjugarea polimerilor cu proteinele reduce din imunogenitate și crește perioada de semi-dezagregare a particulelor în organism, iar conjugarea cu substanțele medicamentoase sporește țintirea tumorilor (prin creșterea permeabilității și reducerii retenției) și, la nivel celular, în urma endocitozei, asigură transportarea lizosomotropică a medicamentului.

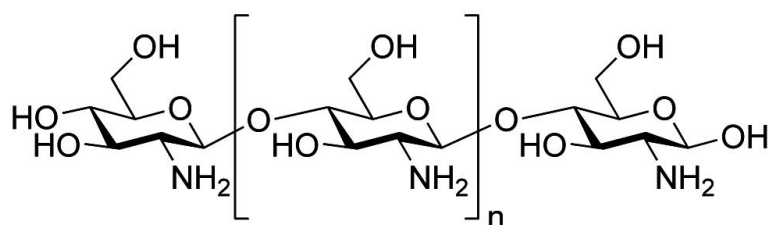


Fig.2. Structura chitozanului

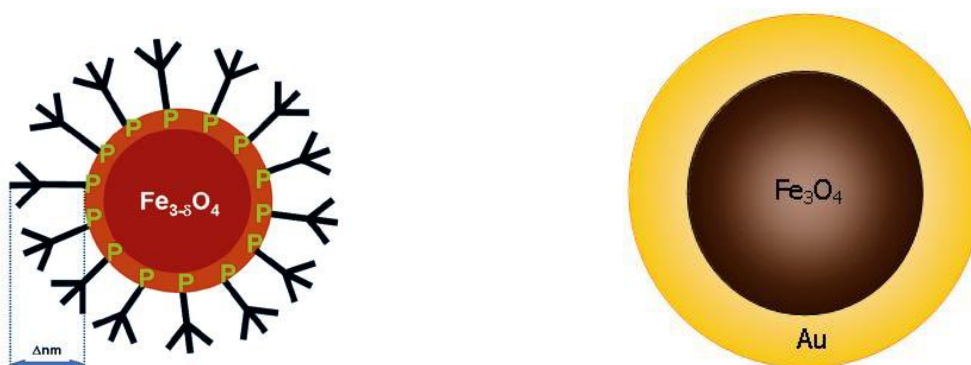
Nanoparticule din ceramică

Nanoparticulele din ceramică sunt sisteme anorganice cu structură poroasă, care pot fi utilizate ca vehicul pentru unele substanțe medicamentoase [3]. Aceste vehicule sunt compatibile cu siliciul, titanul și aluminiul, și pot fi utilizate în terapia cancerului. Totodată, dezavantajul major al acestor particule este faptul că nu sunt biodegradabile, ceea ce poate determina acumularea lor în organism, cu dezvoltarea reacțiilor adverse.

Nanoparticule metalice

Nanoparticulele metalice cuprind o clasă de agenți superparamagnetici cu dimensiunea de 15-60 nm, acoperiți cu dextrani, fosfolipide sau alți compuși care înhibă agregarea și asigură stabilitatea acestora. Aceste particule sunt utilizate ca agenți de transport activ sau pasiv.

Particulele acoperite cu aur sau alți agenți metalici sunt o subcategorie nouă de nanoparticule sferice metalice, care conțin un nucleu dielectric acoperit, de obicei, cu aur. Aceste particule posedă proprietăți optice și chimice favorabile pentru imagistică și diverse aplicații terapeutice (Fig.3).



Nanoparticule metalice acoperite cu fosfolipide

Nanoparticule metalice acoperite cu aur

Fig.3. Nanoparticule metalice

Nanoparticule din carbon

Nanoparticulele din carbon cuprind fullerenele și nanotuburile (Fig.4). Fullerenele sunt forme alotropice din carbon, cu structură poligonală, compuse exclusiv din 60 atomi de carbon. Aceste nanoparticule sunt caracterizate prin existența a numeroase punți de legătură, astfel încât suprafața particulelor poate fi funcțional utilizată pentru legarea de țesuturile organismului.

Nanotuburile sunt unele dintre cele mai utilizate nanostructuri, datorită conductibilității electrice înalte și rezistenței deosebite. Există 2 clase de nanotuburi din carbon: unistratificate și multistratificate [10]. Nanotuburile multistratificate au un diametru mai mare și constau din nanotuburi unistratificate dispuse concentric. Utilizarea nanotuburilor din carbon ține, în special, de transportul substanțelor medicamentoase și cedarea programată a acestora.

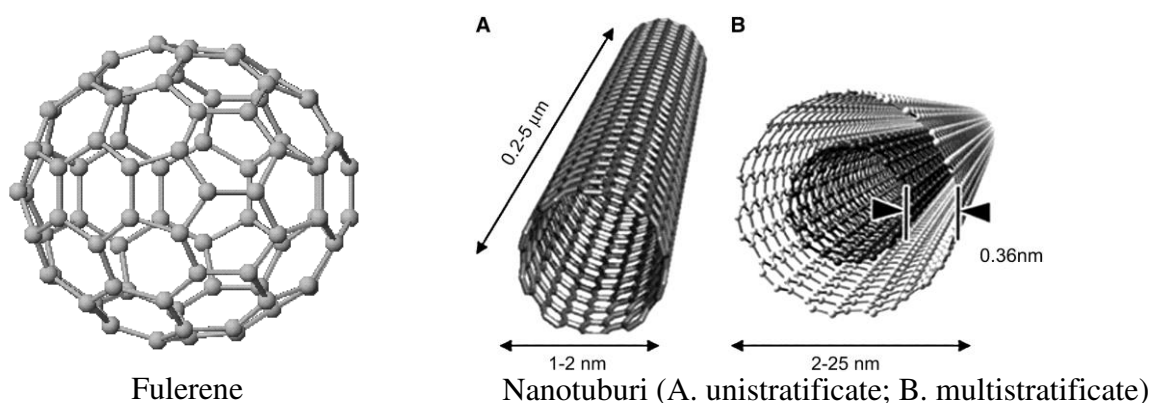


Fig.4. Nanoparticule din carbon

Nanocristale (puncte cuantice)

Punctele cuantice prezintă cristale de material semi-conductor de dimensiuni nanometrice, cu proprietăți fluorescente (Fig.5). Aceste particule, fiind acoperite cu alte materiale, asigură deispersia și previn scurgerea metalelor grele toxice, utilizate în diagnostic [9].



Fig.5. Puncte cuantice

Transportarea la țintă

Utilizarea agenților farmacologici, utilizând metode clasice de formulare farmaceutică, este deseori limitată de probleme de ordin farmacocinetic și farmacodinamic, cum ar fi eficacitatea redusă, lipsa specificității sau rezistența barierelor fiziologice. Mai mult decât atât, multe substanțe medicamentoase posedă solubilitate redusă, biodisponibilitate joasă sau sunt rapid excretate din organism. De asemeni, eficacitatea unor preparate (de obicei – agenților chimioterapeutici) este limitată de efectele adverse dozo-dependente, determinate de volumul mare de distribuție și toxicității neselective [7].

Utilizând nanotehnologiile, este posibil de a transporta substanța medicamentoasă direct la ținta biologică, evitând efectele sus-menționate și maximizând efectul terapeutic [4]. Avantajele nanotehnologiilor în transportarea la țintă sunt:

- dimensiunile mici ale particulelor, ceea ce permite pătrunderea prin diverse bariere pînă la celule individuale;
- este posibil de a încapsula, lega sau acoperi substanțele medicamentoase, astfel sporind solubilitatea, stabilitatea și absorbția medicamentului;
- evitarea contactului cu sistemul reticuloendotelial, astfel protejînd medicamentul de inactivarea prematură.

Dintre toate nanostructurile, liposomii sunt cel mai des utilizați cu scop de transport al substanțelor medicamentoase la ținta biologică. La moment, liposomii sunt antrenați în formularea medicamentelor anticancer cu conținut de paclitaxel, 5-fluorouracil și doxorubicină [8].

Eventuale repercursiuni asupra diferitor tipuri de țesuturi

Similar altor tehnologii noi din domeniul medicinei, nanotehnologiile farmaceutice au creat un șir de dezbateri legate de utilizarea particulelor de dimensiuni nano. Ariile principale de conflict sunt [1]:

1. Din cauza dimensiunilor extrem de mici și penetrabilității sporite, există riscul penetrării barierelor biologice și depozitării substanțelor în diferite organe și țesuturi, ceea ce poate determina repercursiuni neașteptate asupra proprietăților acestora (recent, un șir de investigații au demonstrat că nanoparticulele pot fi responsabile de diverse tipuri de organotoxicitate);
2. Toxicitatea nanoparticulelor poate fi determinată, de asemenea, de capacitatea organismului de a le elimina. Astfel, persistă riscul de creștere a expunerii la nanomedicamente din motiv că eliminarea lor poate fi diminuată.

Astfel, nu există o părere unică privitor la beneficiile și riscurile nano-terapiei, ceea ce determină necesitatea continuării studiilor în acest domeniu.

Sistemul respirator

Sistemul respirator este o cale importantă de penetrare în organism. Este omnicunoscut faptul că plămîinii sunt în special expuși la poluanții atmosferici, unii de dimensiuni comparabile cu nanoparticulele. Astfel, este posibil de a trage unele paralele privitor la mecanismul de acțiune și de provocare a fenomenelor toxice. Este demonstrat că poluanții de dimensiuni nano induc activarea diferitor factori de transcripție, rezultând în sinteza proteinelor proinflamatoare: IL-8, IL-6 și TNF- α , cu dezvoltarea ulterioară a inflamației și a stresului oxidativ [2]. Nanoparticulele determină o toxicitate pulmonară sporită, în comparație cu particulele de dimensiuni mai mari care posedă aceeași compoziție chimică sau concentrație. Astfel, este necesar de a ține cont de activitatea pro-inflamatoare a nanoparticulelor la nivelul țesutului pulmonar în cazul dezvoltării formelor farmaceutice inhalatoare (spre exemplu, aerosoli) cu conținut de nanotransportatori.

Tractul gastrointestinal și pielea

Tractul gastrointestinal este a doua cale importantă de penetrare a nanoparticulelor în organism. Administrarea nanoparticulelor per os poate determina dezvoltarea reacțiilor inflamatoare la nivelul mucoasei gastrointestinale, apariția colitei ulcerative, maladiei Crohn sau acutizarea maladiei inflamatorii intestinale. Totuși, pînă acum nu există studii publicate care ar demonstra o legătură directă dintre administrarea nanoparticulelor și dezvoltarea acestor efecte adverse.

La nivelul pielii, *in vitro* a fost demonstrat că nanoparticulele de carbon pot induce stresul oxidativ în keratocite. Rezultatele nu au fost extrapolate *in vivo*.

Sistemul sanguin

Odată ajunse în circuitul sistemic, nanoparticulele pot induce dezvoltarea unor reacții adverse sanguine. Spre exemplu, este demonstrat că nanoparticulele din carbon sunt capabile de a induce agregarea plachetară și dezvoltarea trombozei arteriale [1]. Nanoparticulele, de asemenea, pot determina modificări morfologice citotoxice în celulele endoteliale ale vaselor sanguine, cum ar fi inducerea răspunsului pro-inflamator, inhibiția creșterii celulare sau sinteza oxidului de azot.

Concluzii

Dezvoltarea nanotehnologiilor și elaborarea diferitor tipuri de nanoparticule oferă noi oportunități și provocări pentru medicină și farmacie. Nanomateriile și nanoparticulele pot deveni piatra de temelie în crearea nanosistemelor inovative cu utilizare în descoperirea și transportarea substanțelor medicamentoase, diagnosticul molecular etc. Însă deoarece nanoparticulele pot cauza și efecte nefaste, este necesară dezvoltarea unei noi ramuri a toxicologiei. Astfel, dezvoltarea și implementarea nanotehnologiilor farmaceutice trebuie să meargă în tandem cu aprecierea riscurilor și repercursiunilor asupra organismului.

Bibliografie

1. BROOK R.D., FRANKLIN B., CASCIO W. et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the american heart association. In: *Circulation*, 2004, 109, p. 2655-2671.
2. BROWN D.M., DONALDSON K., BORM P.J. et al. Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF-alpha cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles. In: *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 2004, 286, L344-L353.
3. CHERIAN A.K., RANA A.C. AND JAIN S.K. Self-assembled carbohydrate stabilized ceramic nanoparticles for the parenteral delivery of insulin. In: *Drug Dev Ind Pharm.*, 2000, 26, p. 459-463.
4. EERIKAINEN H., WATANABE W., KAUPPINEN E.I. AND AHONEN P.P. Aerosol flow reactor method for synthesis of drug nanoparticles. In: *Eur J Pharm Biopharm.*, 2003, 55, p. 357-360.
5. FONSECA C., SIMOES S., GASPAR R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity. In: *J Control Release*, 2002, 83, p. 273-286.
6. GEHO D.H., LAHAR N., FERRARI M., et al. Opportunities for nanotechnology-based innovation in tissue proteomics. In: *Biomed Microdevices*, 2004, 6, p. 231-239.
7. KUBIK T., BOGUNIA-KUBIK K., SUGISAKA M. Nanotechnology on Duty in Medical Applications. In: *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2005, 6, p. 17-33.
8. VASIR J.K., REDDY M.K, LABHASETWAR V.D. Nanosystems in Drug Targeting: opportunities and challenges. In: *Current Nanoscience*, 2005, 1, p. 47-64.
9. WENG J., REN J. Luminescent quantum dots: a very attractive and promising tool in biomedicine. In: *Curr Med Chem.*, 2006, 13, p. 897-909.
10. WICKLINE S.A., LANZA G.M. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. In: *Circulation*, 2003, 107, p. 1092-1095.

FLORA SPONTANĂ MEDICINALĂ DIN REUBLICA MOLDOVA

Tatiana Calalb, Diana Buzdugan

Catedra Farmacognozie și Botanică farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Spontaneous flora from the Republic of Moldova

Spontaneous Flora of the Republic of Moldova was assessed by a comprehensive botanical (biomorphologic type, plant life, floristic composition, vulnerability and rarity degree, biotope and area of distribution in the Moldovanian areas) and pharmacognozy parameters (type of vegetal medicinal drug – *herba, radices, rhizome, bulbus, tuber, stipites, gemmae, flores, turiones, fructus, semina*, category of natural chemical compounds, native phytomedicines and pharmacological action, local pharmaceutical agents involved in native phytomedicines).

Rezumat

Flora spontană a Republicii Moldova a fost evaluată printr-un complex de indici botanici (tipul biomorfologic, durata vieții plantei, compoziția floristică, gradul de vulnerabilitate și raritate, aria de distribuție în arealul R.Moldova și în funcție de biotop) farmacognostici: tipul produsului vegetal medicinal colectat (*herba, radices, rhizomata, bulbus, tuber, stipites, gemmae, flores, turiones, fructus, semina*) și categoria de compuși chimici naturali, fitopreparate