

# **Противоопухолевые препараты на основе нанотехнологий: путь повышения эффективности и снижения токсичности**

**В.Г. Беспалов**

Руководитель лаборатории  
химиопрофилактики рака и  
онкофармакологии

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»  
Минздрава России



**Ричард Филлипс Фейнман (Файнман) (англ. Richard Phillips Feynman (1918 - 1988) — американский физик**

*Лауреат Нобелевской премии по физике (1965, совместно с С. Томонагой и Дж. Швингером).*

В 1959 году Ричард Фейнман прочитал лекцию *«Внизу полным-полно места: приглашение в новый мир физики»*, в которой оценивались перспективы миниатюризации.

«Внизу (т. е. «внизу или внутри пространства»), если угодно) располагается поразительно сложный мир малых форм, и когда-нибудь (например, в 2000 г.) люди будут удивляться тому, что до 1960 г. никто не относился серьезно к исследованиям этого мира».

**НАНОБИОМАТЕРИАЛЫ (БИОНАНОМАТЕРИАЛЫ)** – МАТЕРИАЛЫ, КОНТАКТИРУЮЩИЕ ИЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИЕ С ЖИВЫМИ ТКАНЯМИ, ОРГАНАМИ И ОРГАНИЗМОМ.

**"Нано"** (ГРЕЧ. NANOS) - КАРЛИК -  $1 \text{ нм} = 1 \times 10^{-9} \text{ м}$

**НАНОЧАСТИЦЫ** – МОЛЕКУЛЫ, РАЗМЕР КОТОРЫХ **ДО 100 нм.**

# Преимущества ЛС в наноформе

- Пролонгированное действие ЛС.
- Защита ЛС от преждевременной биodeградации.
- Увеличение биодоступности веществ с неоптимальными транспортными свойствами.
- Преодоление биологических барьеров, включая ГЭБ и стенки ЖКТ.
- Направленный транспорт лекарственных средств (ткане- и/или мишень-специфичная доставка).
- Контролируемое высвобождение ЛС (обратный ответ, местная или удаленная активация).
- Поддержание оптимальной терапевтической концентрации ЛВ.
- Уменьшение побочных эффектов и системной токсичности.
- Возможность визуализации очага патологического процесса, контроля взаимодействия ЛВ с целевыми биологическими мишенями и результатов лечения на клеточном уровне.

# Биомедицинское применение нанобиоматериалов

ЗАВИСИТ ОТ:

*размера*

*формы*

*свойств  
поверхности*

*пористости*

*времени  
циркуляции и  
стабильности*

*степени  
ангиогенеза  
опух. ткани*

*пути взаимодействия с живой  
системой и др.*

# Примеры наночастиц

a) полимерные  
наночастицы

b) липосомы

c) объемные точки с  
ядром

d) золотые наночастицы

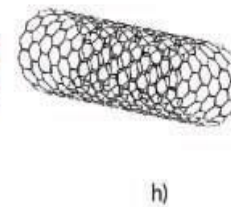
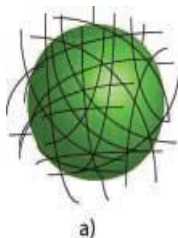
e) цеолиты

f) магнитные  
наночастицы – оксид  
железа

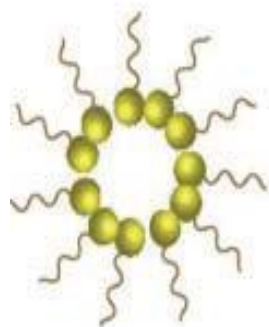
g) дендримеры

h) углеродные  
нанотрубки

i) параметрический  
нанофосфор



# Примеры наночастиц



Polymeric micelle

aqueous core



oily core



Nanocapsules



Nanospheres

● Soluble drug

# Типы и размеры транспортных частиц для доставки ЛВ на основе полимеров, липидов, углеродных наночастиц и коллоидов

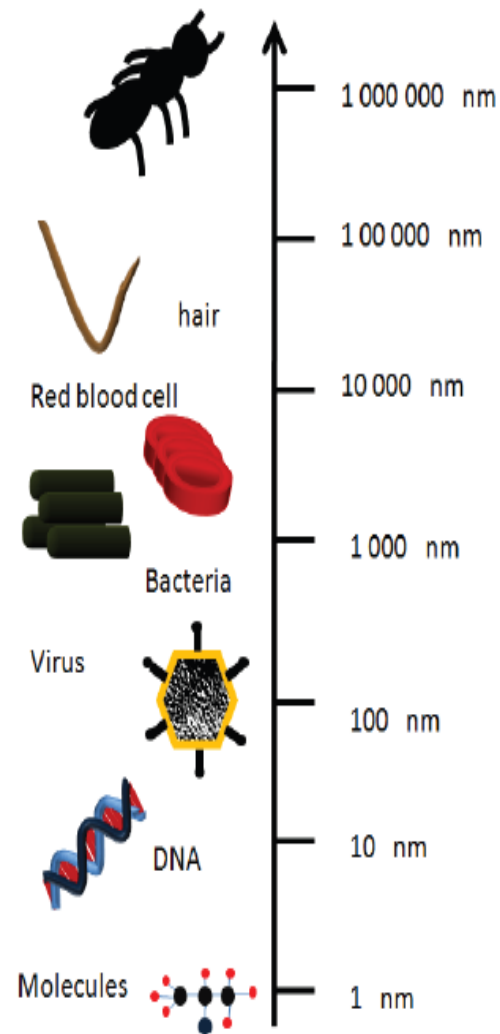
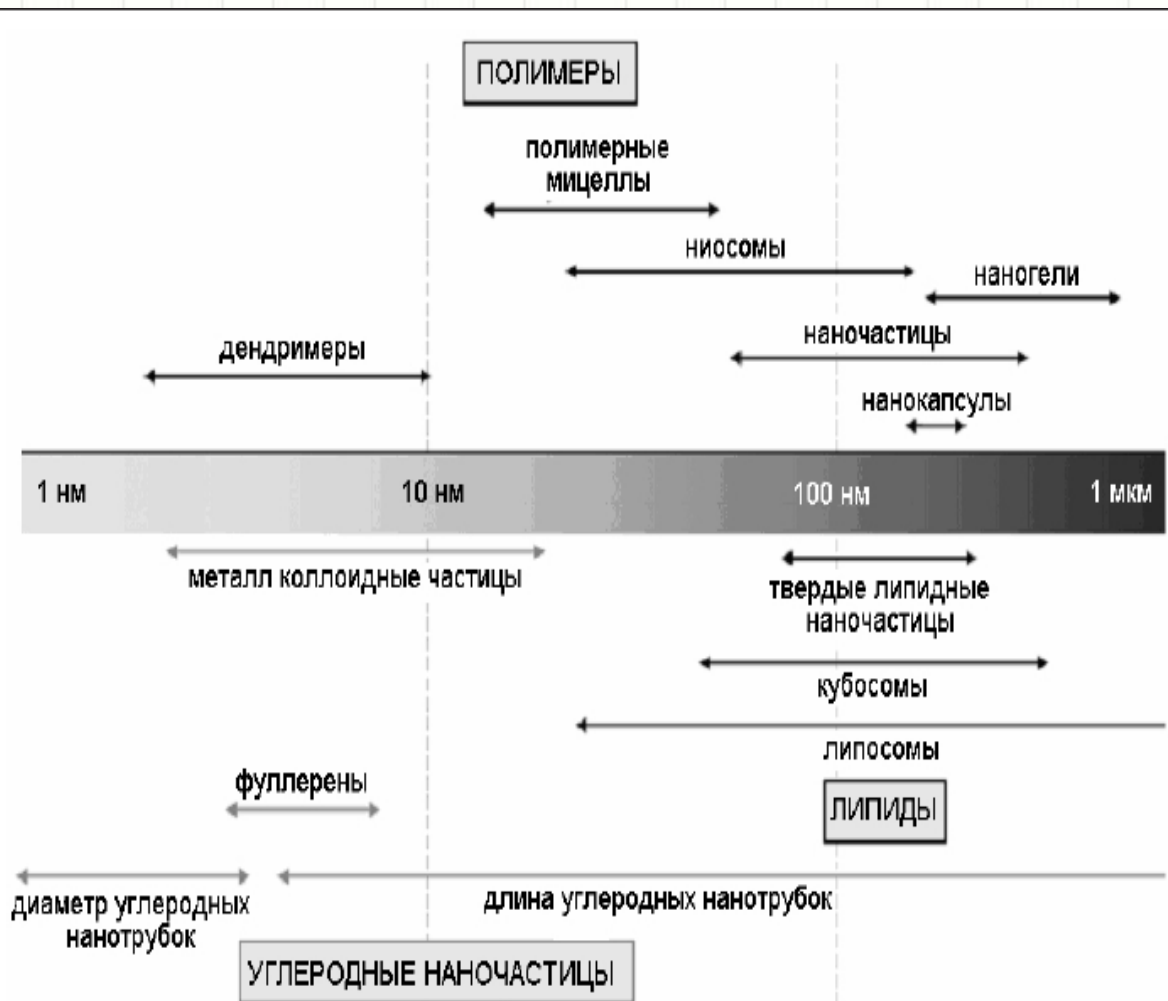
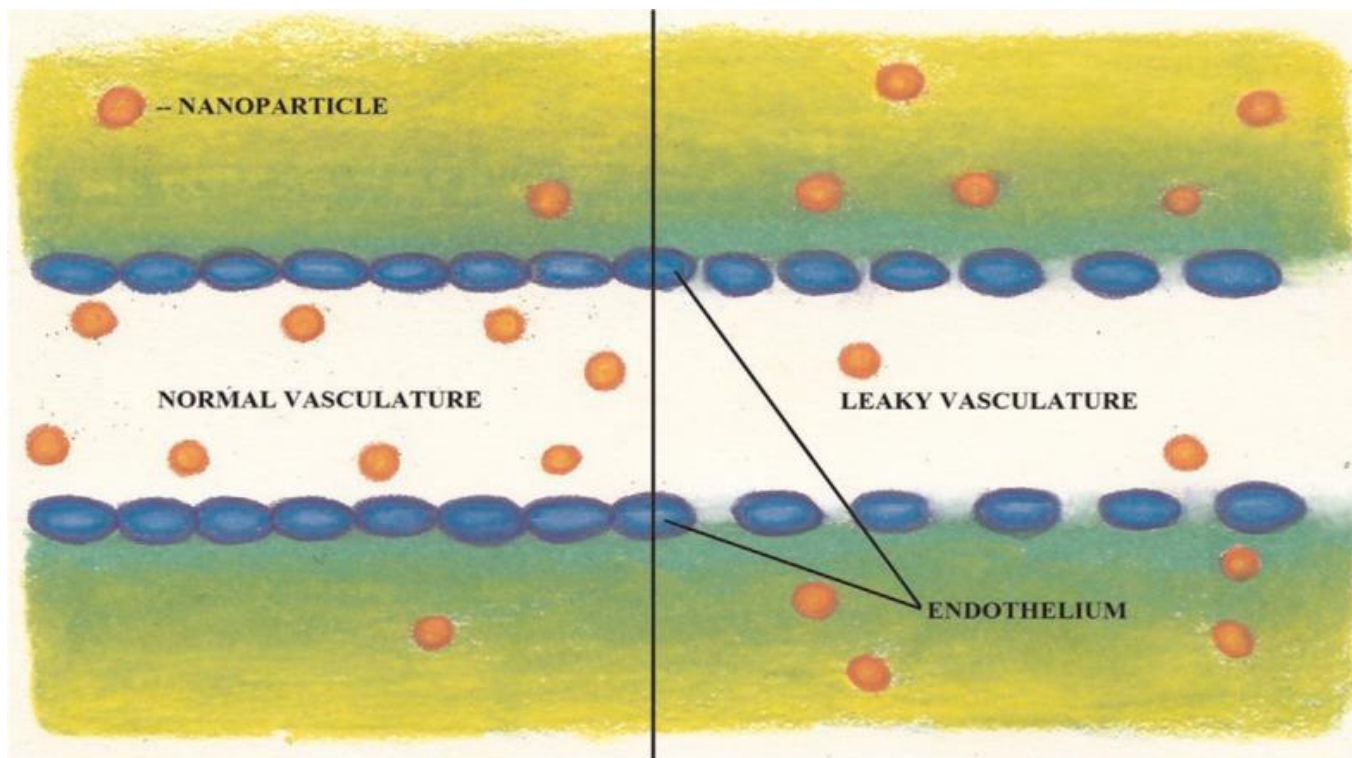


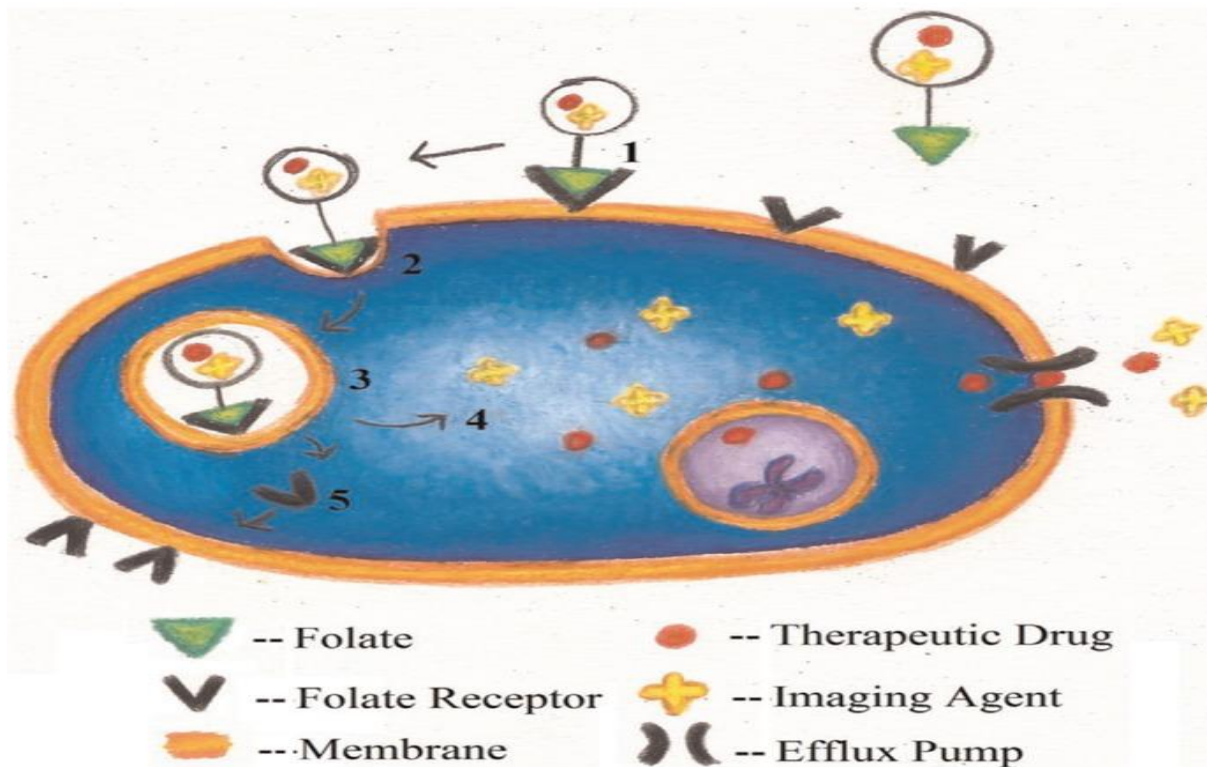
Fig. 1: Scale of size. How small is small<sup>7</sup>

**Феномен увеличения проницаемости ткани злокачественной опухоли (EPR effect) известен как эффект увеличения проницаемости капилляров опухоли и задержки наночастиц. ПАССИВНЫЙ ТРАНСПОРТ**

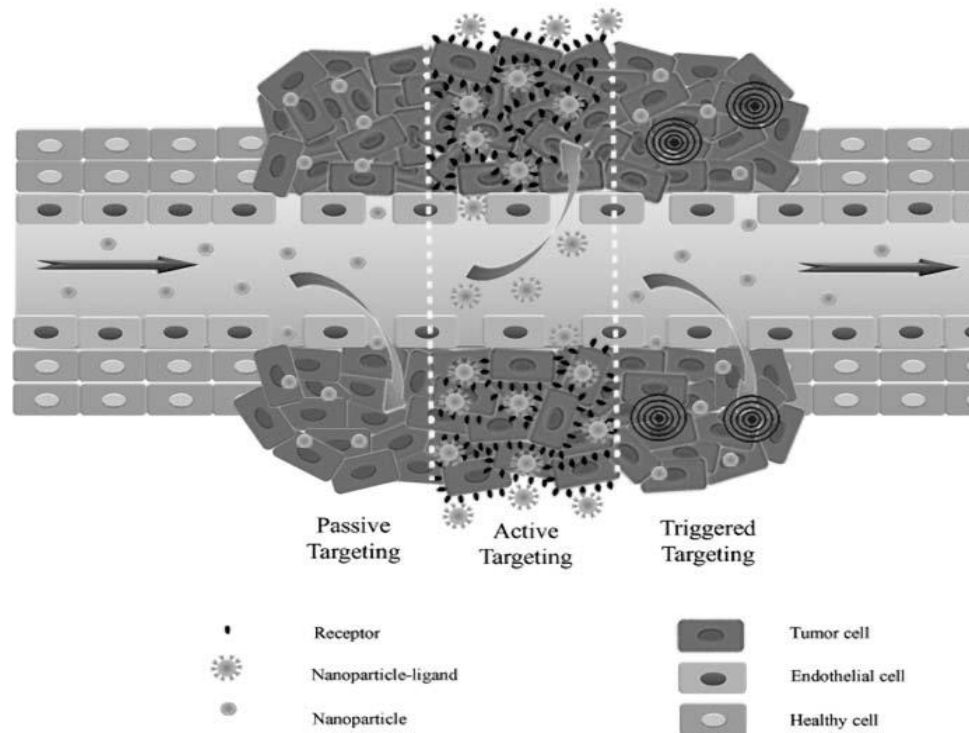




# Активный транспорт с помощью нанонавигаторов: фолат, трансферрин, галактозамин, пептиды, моноклональные антитела



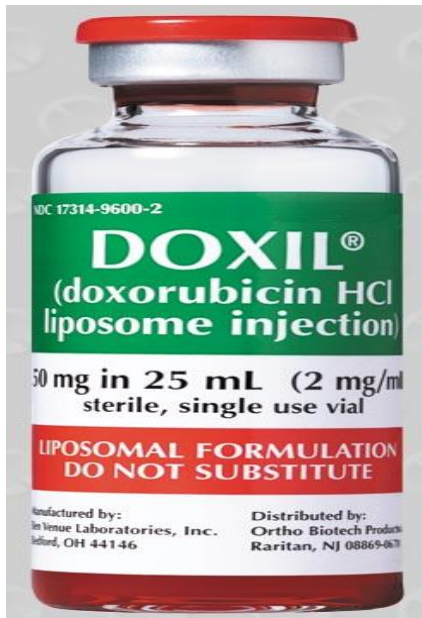
# Триггерный транспорт: электрические поля, магнитные поля, ультразвук, свет



# Противоопухолевые нанопрепараты на рынке

Название	Наноноситель	Формула	Лекарство	Показания
Doxil (Caelyx)	Липосомы	PEG	Доксорубицин	Рак молочной железы, яичника, миелома, саркома Капоши
Myocet	Липосомы	Non-PEG	Доксорубицин	Рак молочной железы
DaunoXome	Липосомы	Non-PEG	Даунорубицин	Саркома Капоши
DepoCyt	Липосомы	Non-PEG	Цитарабин	Лейкозы, глиобластома
Abraxane	Полимерные наночастицы	Связаны с альбумином	Паклитаксел	Рак молочной железы
Genexol-PM	Полимерные мицеллы	PEG олимер кислоты	Паклитаксел	Рак молочной железы, легкого, яичников
Oncaspar	Конъюгат ЛС с полимером	PEG	L-аспарагиназа	Лейкозы

# Результаты клинических исследований



## **Доксил и Дауноксом**

(липосом. доксорубицин и даунорубицин)

*снижение кардиотоксичности,*

*миелотоксичности,*

*нефротоксичности,*

*период "полужизни" Доксила в плазме около*

*45 ч (свободный Д. – 5 мин)*

***Но! Побочный эффект: "кисть-стопа".***

**2 мг/мл для инъекций, применяется для лечения саркомы Капоши, рака молочной железы, опухоли яичника и др**

# Результаты клинических исследований



Суспензия для инъекций 100 мг.  
Одобен в 2005 г (США) для лечения **рака молочной железы и опухоли яичника**

**Абраксан** (альбумин-паклитаксел) по сравнению с таксолом

- в 2 раза больше максимально-переносимая доза (МПД)
- в 2 раза больше % больных, отреагировавших на лечение
- снижение токсичности ( ↓ нейтропении)

**Фармакокинетика:**

- Клиренс – 13 л/ч на м<sup>2</sup> (Абраксан) и 14,76 л/ч (Паклитаксел)
- Объем биораспределения – 663,8 л/м<sup>2</sup> (Абраксан) и 433,4 л/м<sup>2</sup> (Паклитаксел)



**Более высокий уровень внутриопухолевой концентрации Абраксана**

# Противоопухолевые нанопрепараты: фазы I-II-III

Название	Наноноситель	Формула	Лекарство	Показания
Lipoplatin	Липосомы	PEG	Цисплатин	Различные Оп
Nanoplain	Полимерные мицеллы	PEG полиглутамовая кислота	Цисплатин	Рак поджелудочной железы
NC-4016	Полимерные мицеллы		Оксалиплатин	Различные Оп
NL CPT-II	Липосомы	PEG	Иринотекан	Глиомы
NKTR-102	Конъюгат ЛС с полимером	PEG	Иринотекан	Рак молочной железы, яичника, толстой кишки
MCC-465	Липосомы	PEG Мон. Ат человека	Доксорубицин	Рак желудка
Thermodox	Липосомы	PEG Термо-активация	Доксорубицин	Рак молочной железы, печени
NK911	Полимерные мицеллы	PEG полиаспартат	Доксорубицин	Различные Оп

# Противоопухолевые нанопрепараты: фазы I-II-III

Название	Наноноситель	Формула	Лекарство	Показания
NK 105	Полимерные мицеллы	PEG полиаспартат	Паклитаксел	Рак желудка
Paclical	Полимерные мицеллы	Полиглутамовая кислота	Паклитаксел	Рак яичника
Xyotax, Oraphio	Конъюгат ЛС с полимером	Полиглутамовая кислота	Паклитаксел	Рак яичника, легкого
Docetaxel-PNP	Полимерные наночастицы	Полимеры	Доцетаксел	Различные солидные Оп
CRLX101	Полимерные наночастицы	PEG циклодекстрин	Кампотецин	Различные Оп
Pegamotectan	Конъюгат ЛС с полимером	PEG	Кампотецин	Рак желудка
MTX-HSA	Конъюгат ЛС с полимером	Альбумин человека	Метотрексат	Рак почки

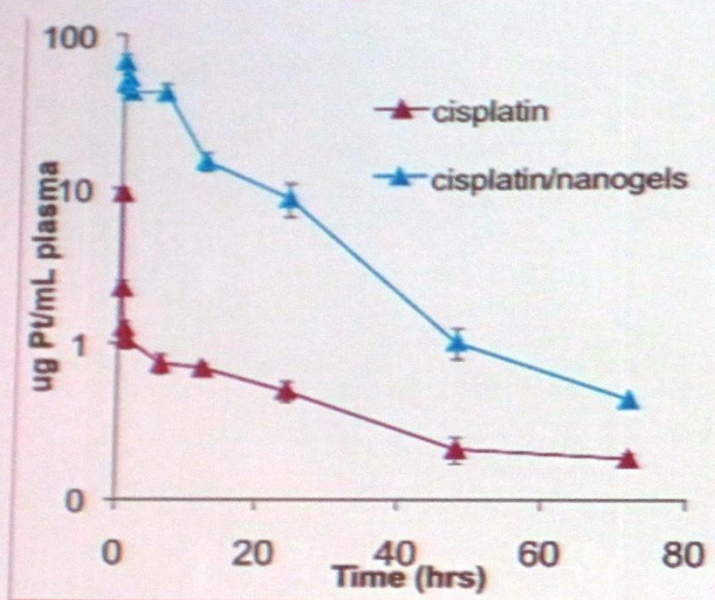
# Противоопухолевые нанопрепараты: фазы I-II-III

Название	Наноноситель	Формула	Лекарство	Показания
PegAsys/PegIntron	Конъюгат ЛС с полимером	PEG	IFN $\alpha$ 2a/- IFN $\alpha$ 2b	Меланома, лейкозы
	Липиды	Конъюгат липидов с плазмидом C-VISA-BiKDD	Проапоптотический BIK ген	Рак поджелудочной железы
Atu027	Липиды	Конъюгат липидов с антипротеинкиназой N3	antiPKN3 siRNA	Различные солидные Оп
SGT-53	Липосомы	Плаزمид ДНК, нацеленная на трансферин	Ген p53	Различные солидные Оп



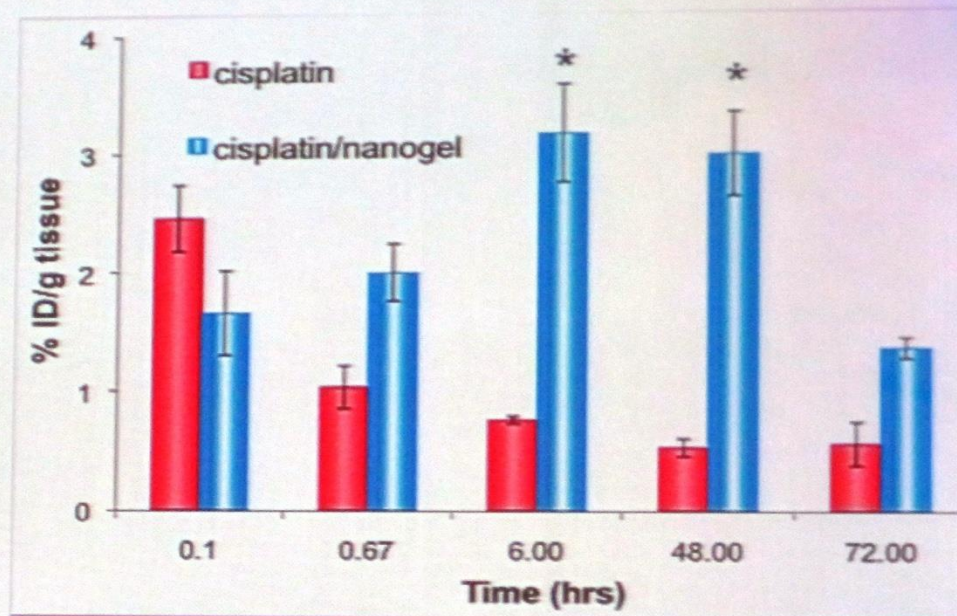
## Improved pharmacokinetics and tumor accumulation

Plasma time profile



- Prolonged blood circulation
- Plasma AUC 22-fold increase

Tumor time profile

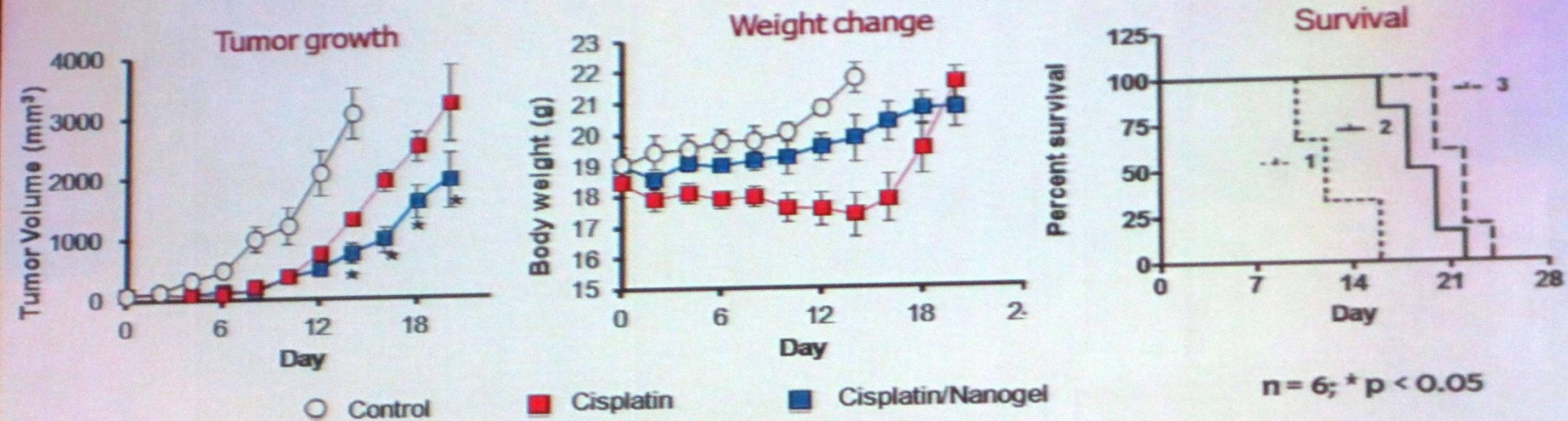


- Increased tumor accumulation
- Tumor AUC 3-fold increase

Nu/nu mice, s.c A2780 tumor model  
Single dose i.v., 7.5 mg CDDP/kg

n = 5-6; \* p < 0.05

## Cisplatin/Nanogel: antitumor activity



### Tissue Pt levels at the end of study

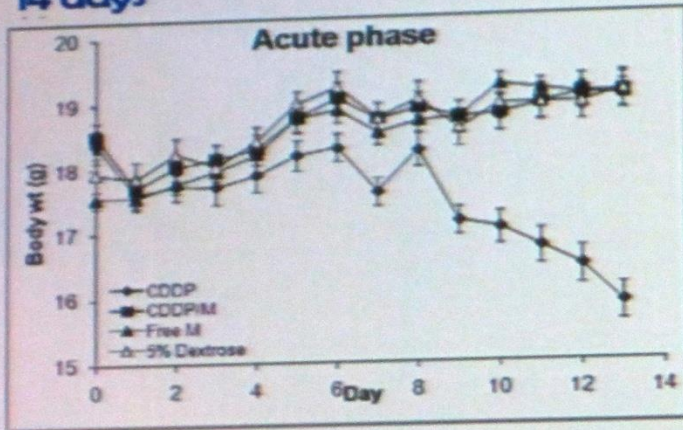
Tissue	Cisplatin (μg/g)	"Nanogel" (μg/g)
Plasma	N.D.	0.60
Tumor	0.41	2.00
Kidney	2.96	3.93
Spleen	2.17	229.1
Liver	3.22	19.40

Nu/nu mice, s.c A2780 tumor model  
Four doses i.v., 4 mg CDDP/kg

# Reduced toxicity

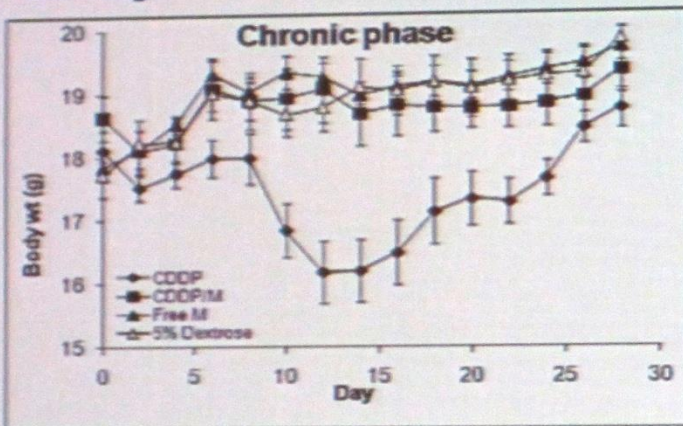
Serum levels of enzyme markers of toxicity

14 days



Treatment	Alk phos (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)
Control	117 ± 10	58 ± 17	69 ± 8	18 ± 2
Cisplatin	113 ± 16	-	115 ± 24	<b>75 ± 21</b>
Cisplatin/ Nanogel	111 ± 27	43 ± 9	81 ± 12	22 ± 4
Nanogel	128 ± 20	50 ± 9	59 ± 7	18 ± 2

28 days



● Reduced kidney toxicity

Treatment	Alk phos (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)
Control	136 ± 12	85 ± 28	-	20 ± 2
Cisplatin	131 ± 12	112 ± 45	-	<b>43 ± 6</b>
Cisplatin/ anogel	128 ± 25	43 ± 9	-	21 ± 5
Nanogel	143 ± 15	100 ± 43	-	23 ± 5

# Примеры нанопрепаратов в доклинике

Тип носителя и средний диаметр (нм)	ЛС	Стадия разработки
<b>Полимерсомы (~100)</b>	Доксорубицин, Паклитаксел	In vivo
<b>Липосомы (100-200)</b>	Тамоксифен	In vivo и in vitro
<b>Дендримеры (~5)</b>	Метотрексат	In vivo / in vitro
<b>Нанооболочки (золото-кремний) (~130)</b>	Нет ЛС Для фотодинамической терапии	In vivo
<b>Золотые наночастицы (10-40)</b>	Нет ЛС Для фотодинамической терапии	In vivo

# Фармакоэкономика

Лечение диссеминированной меланомы

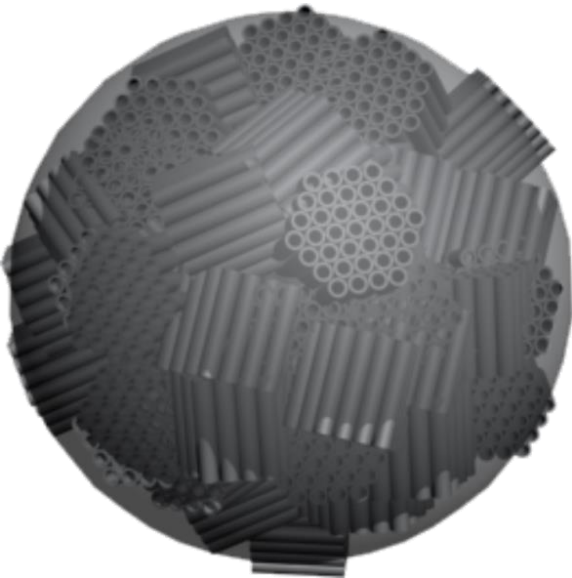
Ипилимумаб

в/в ежедневно 4 инъекции каждые 3 недели

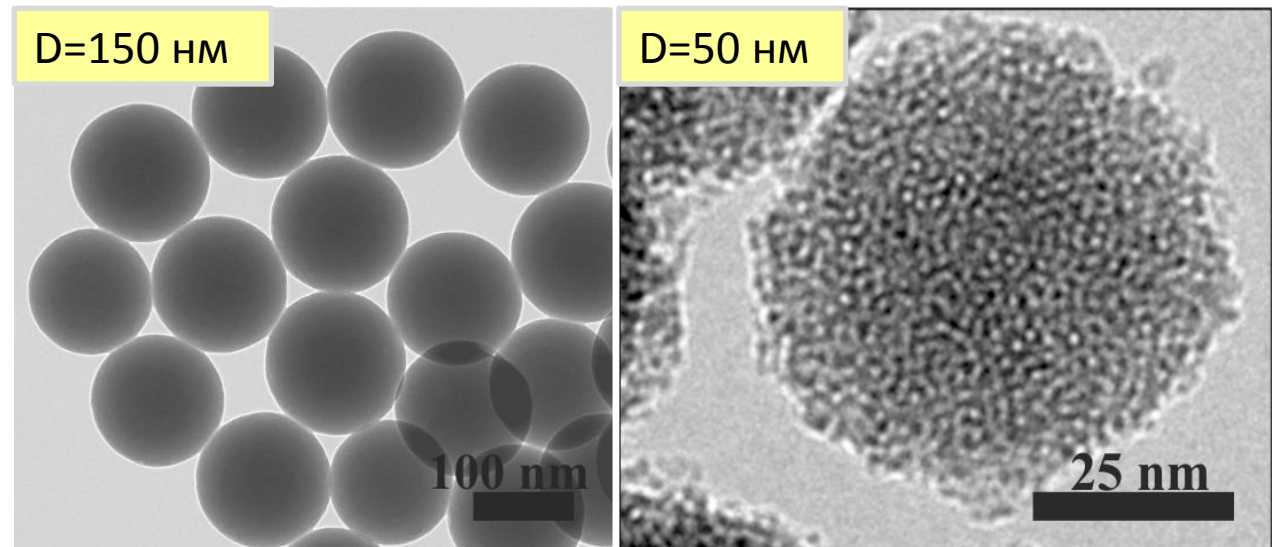
- Стоимость 1 инъекции **30 000 \$**
- Стоимость трехнедельного курса **120 000 \$**

# Нанопористые сферические частицы кремнезема

Схематическое  
изображение одной  
частицы



Изображения частиц, полученные с помощью  
просвечивающего электронного микроскопа

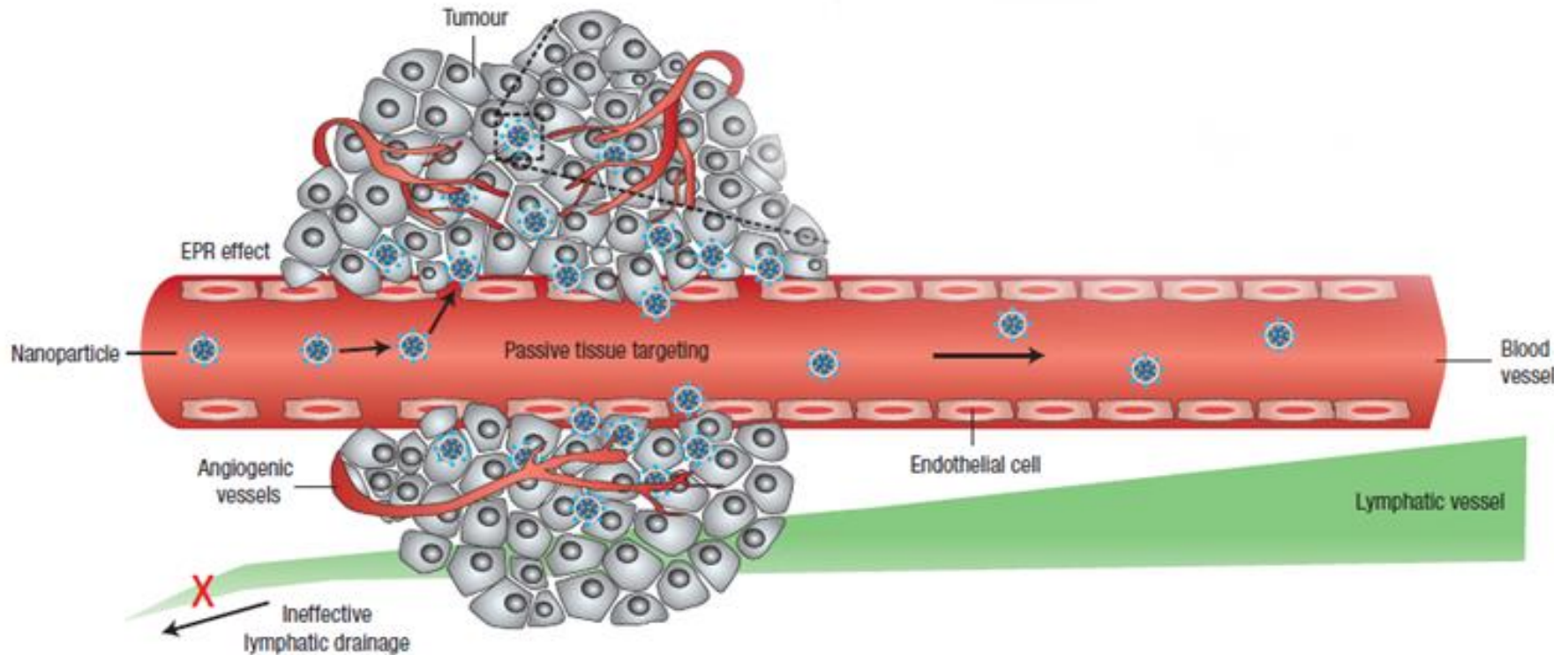


# Параметры монодисперсных сферических нанопористых частиц кремнезема

- ✓ Средний диаметр частиц: **50 – 420 нм**
- ✓ **Монодисперсность** частиц (среднеквадратичное отклонение диаметров меньше 10%)
- ✓ Регулярная внутренняя **наноканальная структура**  
(диаметр пор  $3,0 \pm 0,1$  нм)
- ✓ Удельная поверхность пор (**до  $1000 \text{ м}^2/\text{г}$** )
- ✓ Удельный объем пор (**до  $1 \text{ мл}/\text{г}$** )
- ✓ Биосовместимость  $\text{ЛД}_{50} = 200 \text{ мг}/\text{кг}$

# Доставка лекарств в раковые опухоли

Длительное пребывание нанопористых сферических частиц кремнезема, содержащих лекарство, в раковых опухолях при пассивной доставке, обеспечивается вследствие **эффекта улучшенной проходимости (проницаемости) и хранения (удержания) (Enhanced Permeability and Retention)**, что значительно **увеличивает эффективность препаратов**.

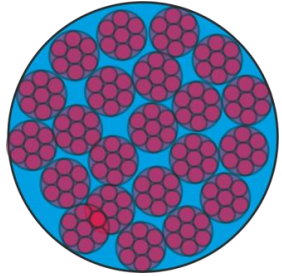


D. Peer et al. *Nat. Nanotech.* **2** 751-760 (2007).

Доставка лекарств основана на том, что нанопористые частицы кремнезема, содержащие в порах лекарство, постоянно **циркулируют в разветвленной системе сосудов раковой опухоли** за счет кровотока, или накапливаются в опухолевой ткани, постепенно освобождая лекарство.

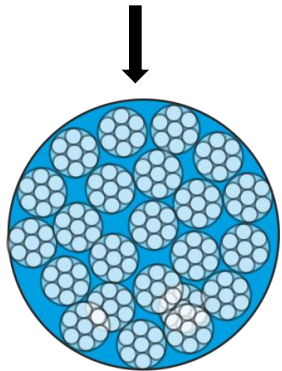


# Технология получения нанопрепарата (нанопористые сферы кремнезема + фармацевтическая субстанция)

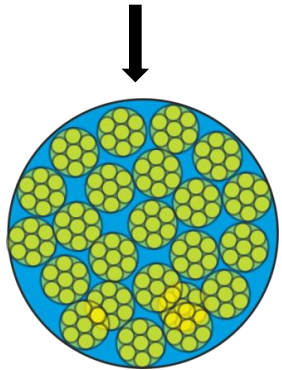


## 1. Темплатный синтез монодисперсных сферических частиц

кремнезема в системе  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH-NH}_3\text{-H}_2\text{O}$  в присутствии органического структурообразующего агента  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}(\text{CH}_3)_3$ .



## 2. Отжиг частиц, удаление органики → открытие нанопор.



## 3. Введение фармацевтической субстанции в поры частиц: адсорбция

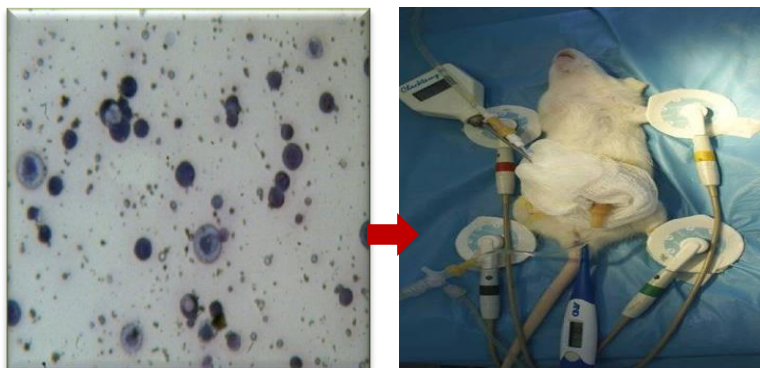
препарата, отмывка поверхности частиц, сушка, ультразвуковое диспергирование в физрастворе.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ КАНЦЕРОМАТОЗА БРЮШИНЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА

*Крысы-самки Wistar*



*Рак яичника (асцит)*



*Перевивка опухоли*

*Этапы эксперимента*

1. Перевивка рака яичника ( $1 \times 10^7$  опухолевых клеток)
2. Рандомизация животных на группы
3. Внутривентриальное введение нанопрепарата, фармацевтической субстанции субстанции, препаратов сравнения (цисплатин, мелфалан, митомицин С и др.)
4. Наблюдение, вскрытие погибших, оценка опухоли

*Регистрируемые параметры*

Увеличение продолжительности жизни:

- медианы продолжительности жизни
- средней продолжительности жизни

*Лечение через 48 часов после перевивки*



**Экспериментальная методика для доклинического изучения новых препаратов и новых методов лечения как рака яичников, так и других злокачественных новообразований, поражающих брюшину и вызывающих опухолевый асцит**

**Результаты действия противоопухолевых лекарств после однократной внутрибрюшинной инъекции в МПД крысам с перевитым раком яичника в сериях опытов**

<b>Лекарство</b>	<b>Увеличение медианы и средней продолжительности жизни</b>
Контроль	0 %
Фарм. субстанция	80-120 % (0% полностью излеченных)
<b>Нанопрепарат – разные лекарственные формы</b>	<b>200-250 % (20-30 % полностью излеченных)</b>
Цисплатин	70-120 % (0% полностью излеченных)
Мелфалан	70-100 % (0% полностью излеченных)
Митомицин С	70-90 % (0% полностью излеченных)
Циклофосфан	40-50 % (0% полностью излеченных)

# Противоопухолевая активность и токсичность нанопрепарата

- МПД нанопрепарата в **10-20 раз выше**, чем у субстанции, что позволяет вводить нанопрепарат в более высоких дозах и получать противоопухолевый эффект, значительно превышающий действие субстанции и цитостатиков сравнения, вводимых в МПД
- На модели канцероматоза брюшной полости у крыс с перевиваемым раком яичника противоопухолевое действие нанопрепарата в **2-3 раза выше**, чем у субстанции и наиболее эффективных цитостатиков сравнения; причем с помощью нанопрепарата удается полностью **вылечить 20-30% животных**, чего не наблюдается при лечении субстанцией и цитостатиками сравнения
- На модели канцероматоза брюшной полости у мышей с перевиваемыми опухолью Эрлиха и лимфоидным лейкозом противоопухолевые эффекты нанопрепарата слабее, чем у крыс с перевиваемым раком яичника, однако сохраняются тенденции существенно **более высокой противоопухолевой активности** по сравнению с субстанцией и цитостатиками сравнения
- Нанопрепарат, вводимый однократно в МПД, практически не угнетает кроветворение, тогда как исходная фармацевтическая субстанция и цитостатики сравнения, вводимые однократно в МПД, статистически значимо снижают число лейкоцитов, в том числе гранулоцитов, периферической крови на 40-70%

# Нанопрепарат – перспективы применения

- **Лечебная интраперитонеальная химиотерапия канцероматоза** брюшной полости 1-й, 2-й и последующих линий у больных раком яичника, толстой кишки, желудка и др. первичных опухолей. В США в год канцероматоз брюшной полости у 200 тыс. больных, в России – у 70 тыс. Потенциально большинству этих больных показана интраперитонеальная химиотерапия, которая сегодня практически не проводится, но рассматривается как новый эффективный путь увеличения выживаемости этих тяжелых больных
- **Адъвантная интраперитонеальная химиотерапия канцероматоза** брюшной полости. В России в 2011 году впервые заболели раком яичника 12960 человек, раком толстой кишки – 59560, раком желудка – 38318; всего – 110838 человек. Данные 3 опухоли наиболее часто вызывают канцероматоз брюшной полости. Не менее трети этих больных (в России 30 тыс.) потенциально нуждаются в адъвантной интраперитонеальной химиотерапии, которая сегодня вообще не проводится, что открывает новое показание для нанопрепарата.
- **Интратаморальная химиотерапия первичных и метастатических злокачественных опухолей** печени, поджелудочной железы, ротовой полости, почки, легких, головного мозга и др.: трансартериальное интратаморальное введение, химиоэмболизация, инъекционное введение в опухоль, в том числе во время операций. В настоящее время такой путь введения мало используется, что открывает новое показание для нанопрепарата (в России до 50 тыс.).
- **Потенциально в России нанопрепарат** может применяться как однократно, так и чаще курсами, **более чем у 100 тыс. онкологических больных в год**

**Спасибо за внимание!**



**НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России**

**Беспалов Владимир Григорьевич**

**+7 (812) 439-95-63**

**[bespalov\\_niio@mail.ru](mailto:bespalov_niio@mail.ru)**