



**VI Ежегодный, международный партнеринг-форум  
«Life Sciences Invest. Partnering Russia»  
Санкт-Петербург, 09-10 ноября 2016**

# ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Ванатиев Гаджимагомед Витальевич**

Научный сотрудник, ЗАО «Институт экспериментальной фармакологии»

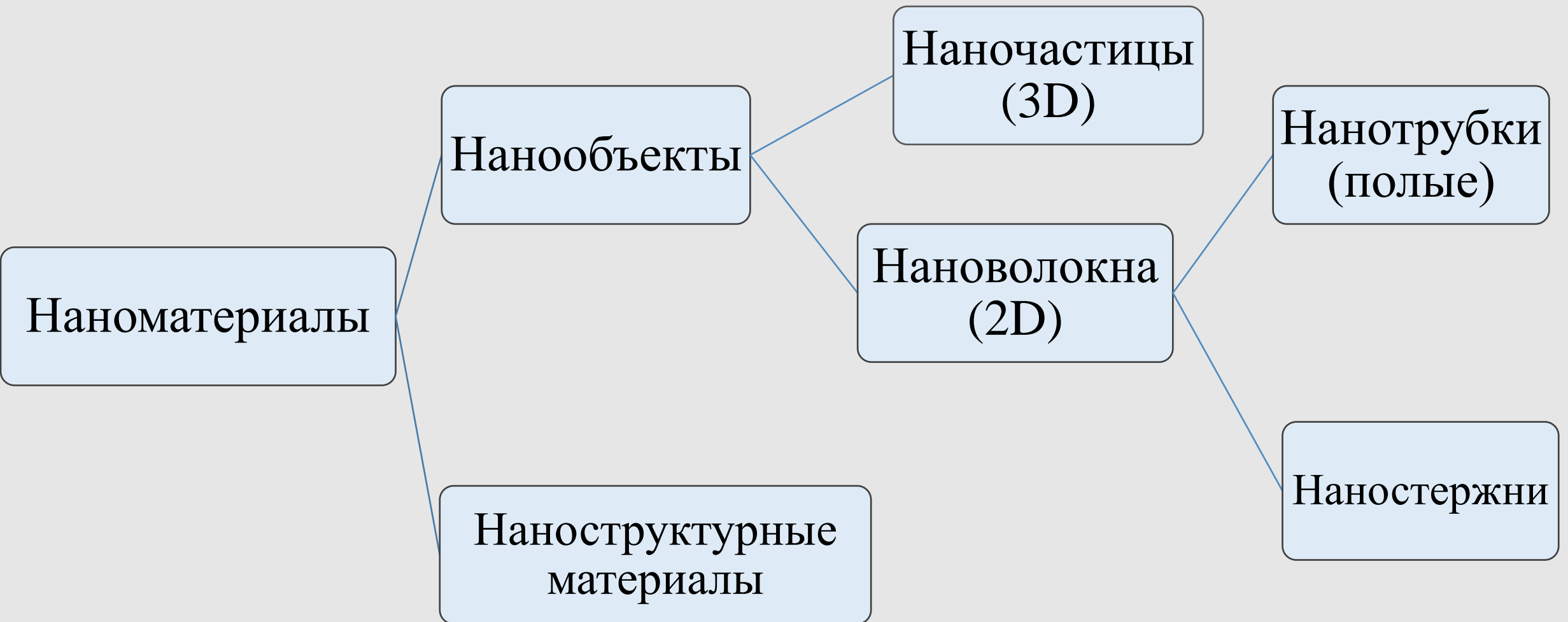
e-mail: [info@doclinika.ru](mailto:info@doclinika.ru), [spbpharm@mail.ru](mailto:spbpharm@mail.ru)

Web-site: <http://www.doclinika.ru>

# Основные понятия и термины

- Наночастицы – высокодисперсные частицы размером не более 100 нм хотя бы в одном измерении с заданной структурой и свойствами
- Наноматериалы – материалы и продукция, существенным компонентом, определяющим их свойства и назначение, являются входящие в их состав наночастицы
- Нановещества, нанопрепараты – биологически активные или фармакологические средства, созданные на основе нанотехнологий
- Наномедицина – это исправление, конструирование и контроль над биологическими системами человека на молекулярном уровне с использованием разработанных наноустройств и наноструктур
- Нанотоксикология – наука о созданных наноустройствах и наноструктурах, имеющая дело с их воздействием на живой организм

# Терминология ISO/TS80004

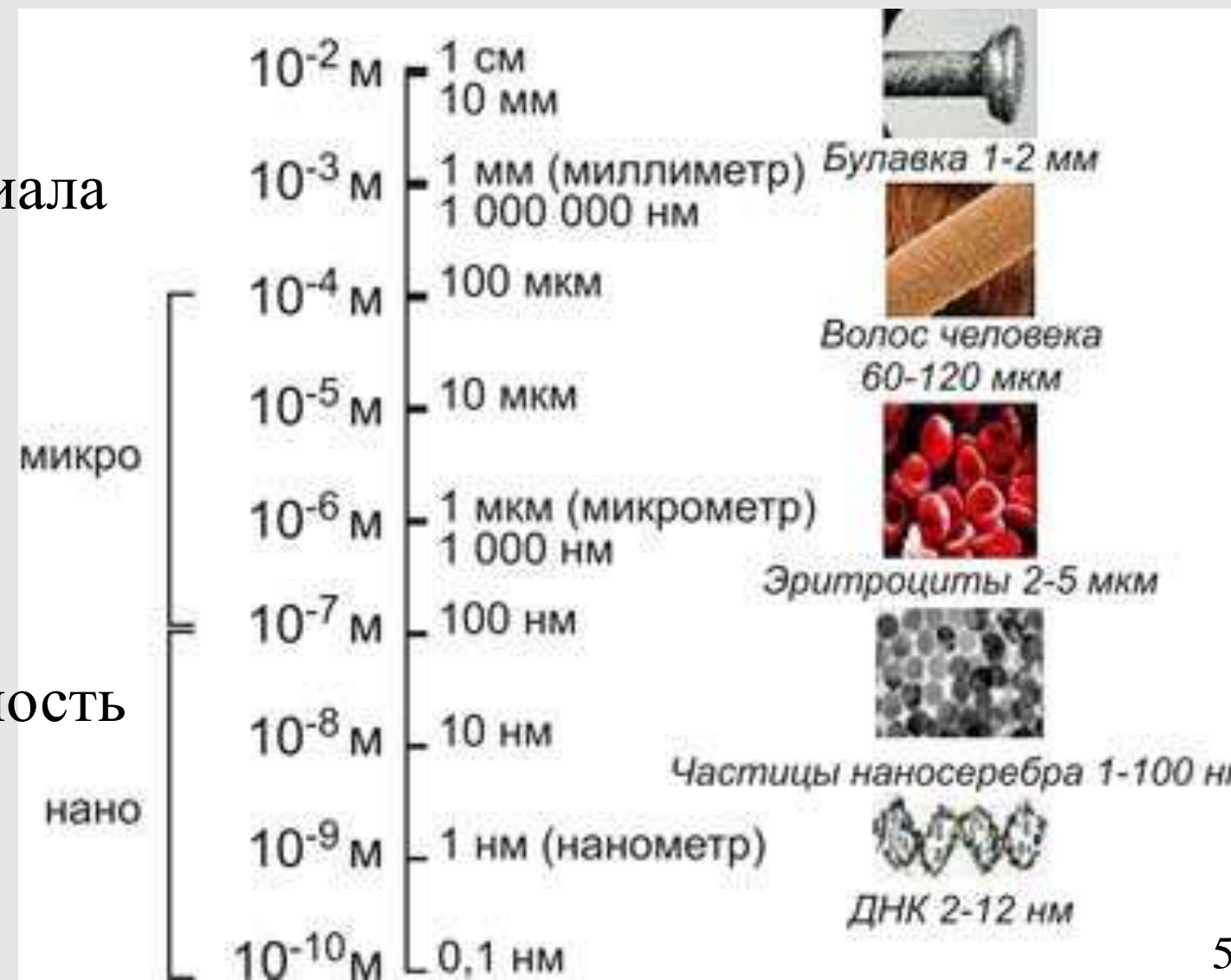


# Применение нанопрепаратов в медицине и биологии

- **Таргетная доставка лекарственных веществ и генов**
- **Тканевая инженерия, передовые технологии**
- **Разрушение тканей за счет нагрева**
- **Контрастные средства для МРТ**
- **Флуоресцентные биологические маркеры**
- **Тест-системы для определения белков**
- **Анализ ДНК**
- **Сепарация и очистка биологических материалов и молекул**

# Отличия наноразмерных структур от высокоразмерных соединений

- Огромная удельная поверхность
- Увеличение химического потенциала на межфазной границе
- Несопоставимо большая адсорбционная активность
- Несопоставимо большая способность к кумуляции



# Какие токсические эффекты мы получаем?

Свойства наночастиц	Эффекты
Увеличение реакционной способности и каталитической активности	→ свободные радикалы → повреждение клетки → апоптоз → нарушение генома клетки
Большая площадь поверхности, способность к адгезии	→ увеличение биологической активности → увеличение токсичности
Увеличение летучести, растворимости, способность к сорбции, изменение транспортных свойств	→ ускоренное распространение <b>в ООС</b> , замедление биотрансформации → увеличение биоаккумуляции
Наноразмеры	→ увеличение биодоступности → преодоление биобарьеров (ГЭБ, гистогематического, плацентарного) на пути к биомишени → интенсификация фагоцитоза

## Биологические эффекты наночастиц. Внутриклеточные

- Генерация свободных радикалов
- Хромосомные нарушения
- Способность к канцерогенезу
- Нарушение митотических процессов



## Биологические эффекты наночастиц. Гистопатологические

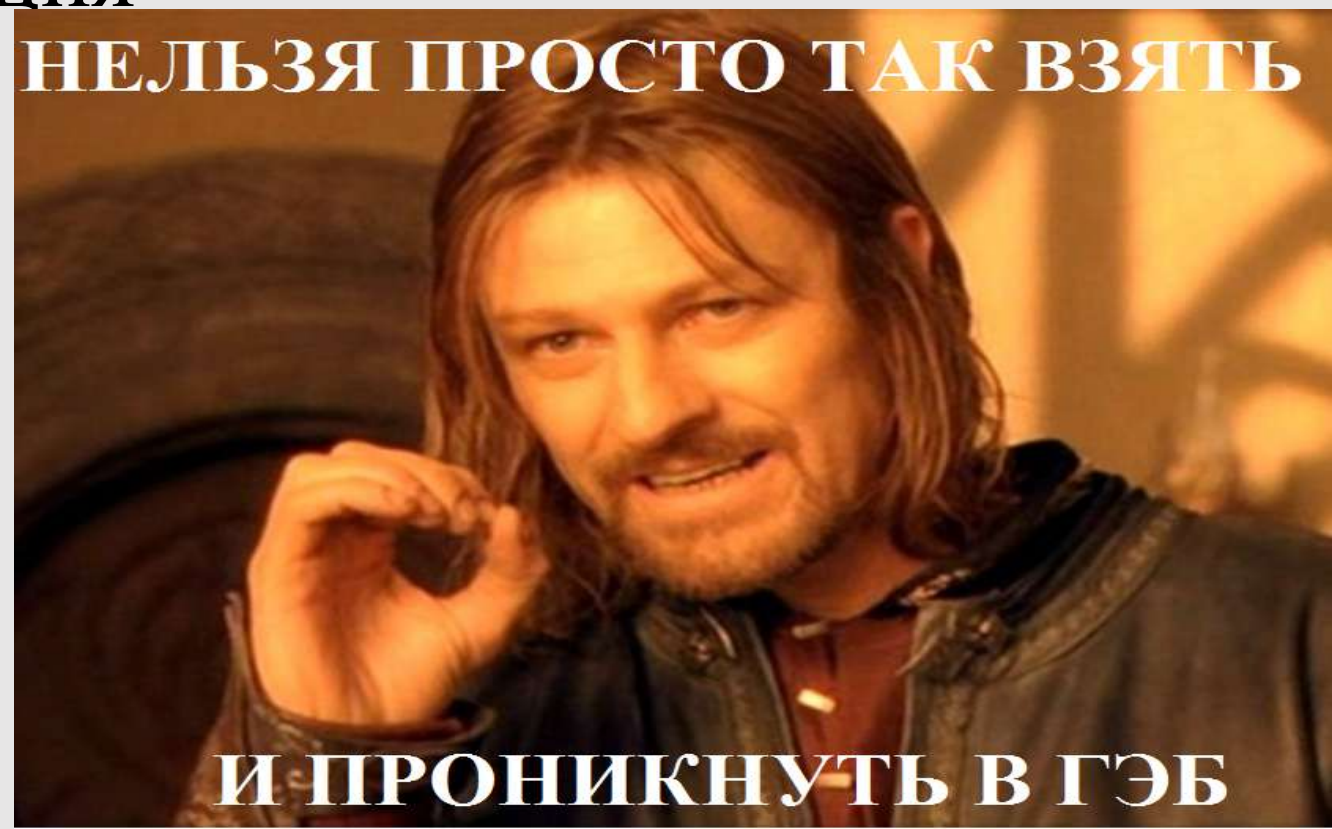
- Способность вызывать фиброз
- Способность вызывать гранулематозное воспаление
- Способность к активации периферических нейтрофилов





## Биологические эффекты наночастиц. Системные

- Повышение периферического сопротивления
- Микроваскулярная дисфункция
- Снижение выработки NO  
в эндотелии сосудов



## Биологические эффекты наночастиц. Системные (продолжение)

- Способность проникать через ГЭБ
- Способность к проникновению через обонятельный эпителий и обонятельный нерв



# Нормативные, правовые и методические документы, регламентирующие проведение доклинических исследований наноразмерных лекарственных средств

- Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями и дополнениями)
- Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»
- Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 12 октября 2007 г. №280 «Об утверждении и внедрении методических рекомендаций безопасности наноматериалов»
- Методические рекомендации МР 1.2.2566-09. Оценка безопасности наноматериалов *in vitro* и в модельных системах *in vivo*
- Методические указания МУ 1.2.2869-11 Порядок оценки токсического действия наноматериалов на лабораторных животных
- Межгосударственный стандарт РФ ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с. (ФГБУ НЦЭСМП Министерства здравоохранения РФ)
- Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях

# Необходимый объем доклинических исследований для оценки безопасности наночастиц

- Фармакодинамика лекарственных препаратов, содержащих наночастицы
- Диапазон терапевтических доз, токсические дозы
- Токсикология, включая поведенческие реакции и гистопатологию
- Всасывание, распределение, метаболизм и выведение
- Генотоксичность
- Тератогенное и эмбриотоксическое действие
- Иммунотоксичность
- Влияние на канцерогенез
- Иные специфические виды токсического действия

# Сравнительная характеристика планирования изучения токсичности при однократном введении (пример)

Показатель	Исследование «традиционного» препарата	Исследование нанопрепарата
Вид и количество животных в группе	Несколько видов животных (грызуны (5-6 особей) и не грызуны (3-5 особей))	Несколько видов животных (грызуны ( <b>не менее 10 особей</b> ) и не грызуны (3-5 особей))
Путь введения	<b>Путь</b> , при котором была показана <b>специфическая фармакологическая активность</b> вещества, и <b>путь</b> , который предполагается <b>для клинического применения</b> .	<b>Исключительно</b> путь введения, который <b>планируется к использованию в клинике</b>
Продолжительность эксперимента	Не менее 14 дней	<b>Не менее 30 дней после последнего случая гибели животного</b>
Контрольная группа	Отрицательный контроль.	Отрицательный контроль. <b>Положительный контроль в эквивалентных дозах.</b>

# Сравнительная характеристика планирования изучения токсичности при повторном введении (пример)

Показатель	Исследование «традиционного» препарата	Исследование нанопрепарата
Вид и количество животных, взятых на исследование на забое	Несколько видов животных (грызуны (не менее 5 особей) и не грызуны (не менее 3 особей))	Несколько видов животных (грызуны ( <b>не менее 10 особей</b> ) и не грызуны (3-5 особей))
Путь введения	<b>Путь, который предполагается для клинического применения.</b>	<b>Путь, который предполагается для клинического применения.</b>
Продолжительность эксперимента	Не менее 14 дней	<b>Не менее 90 дней (не менее 60 дней после окончания периода введения)</b>
Контрольная группа	Отрицательный контроль.	<b>Отрицательный контроль. Положительный контроль в эквивалентных дозах.</b>
Длительность наблюдения за «оставленными» группами	Не менее 14 дней	<b>Не менее 60 дней</b>
Забор материалов для исследований	По окончании периода введения и по окончании периода наблюдения «оставленных» групп.	<b>На 10, 30, 60 и 90-й дни</b>

# Какие могут возникнуть сложности при проведении исследований?

- Сложность в детектировании и измерении наноматериалов
- Новые биологические эффекты:
  - Проникновение в клетки и избирательное накопление
  - Способность к трансцитозу через эпителиальные и эндотелиальные клетки
  - Возможность распространения по ходу аксонов и дендритов, а также кровеносных и лимфатических сосудов
  - Способность вызывать окислительный стресс и воспаление

# Токсические эффекты наноформы рифабутина (самцы кроликов, n = 12)

Период эксперимента	Плацебо	Доза наноформы рифабутина, мкг/кг			Доза «традиционного» рифабутина, мг/кг		
		100	350	350	60	300	600
1-7-й день	0	0	0	0	0	0	0
8-15-й день	0	0	0	0	0	0	0
16-21-й день	0	3	3	2	0	0	1
22-31-й день	1	1	1	3	0	0	2

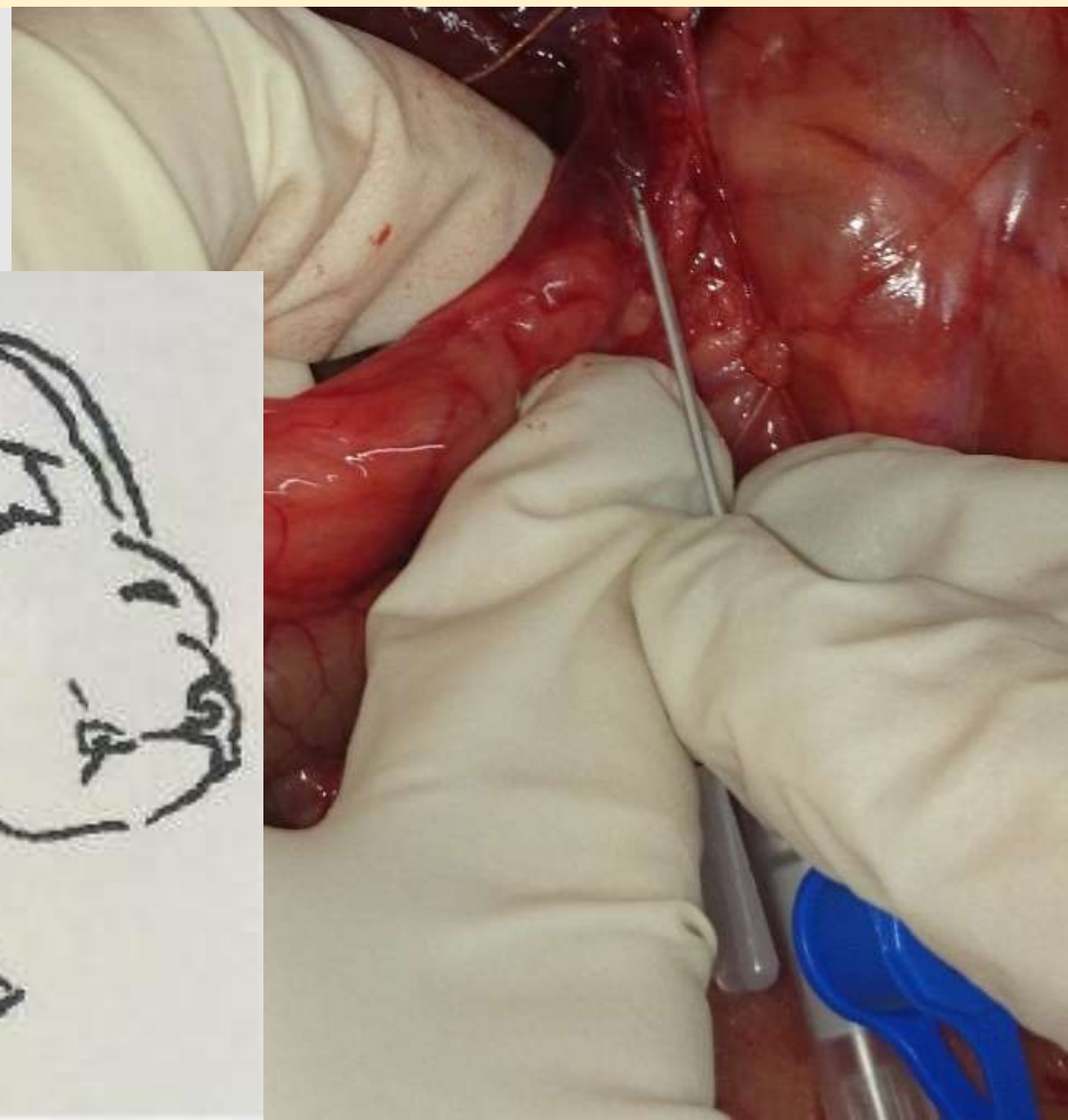
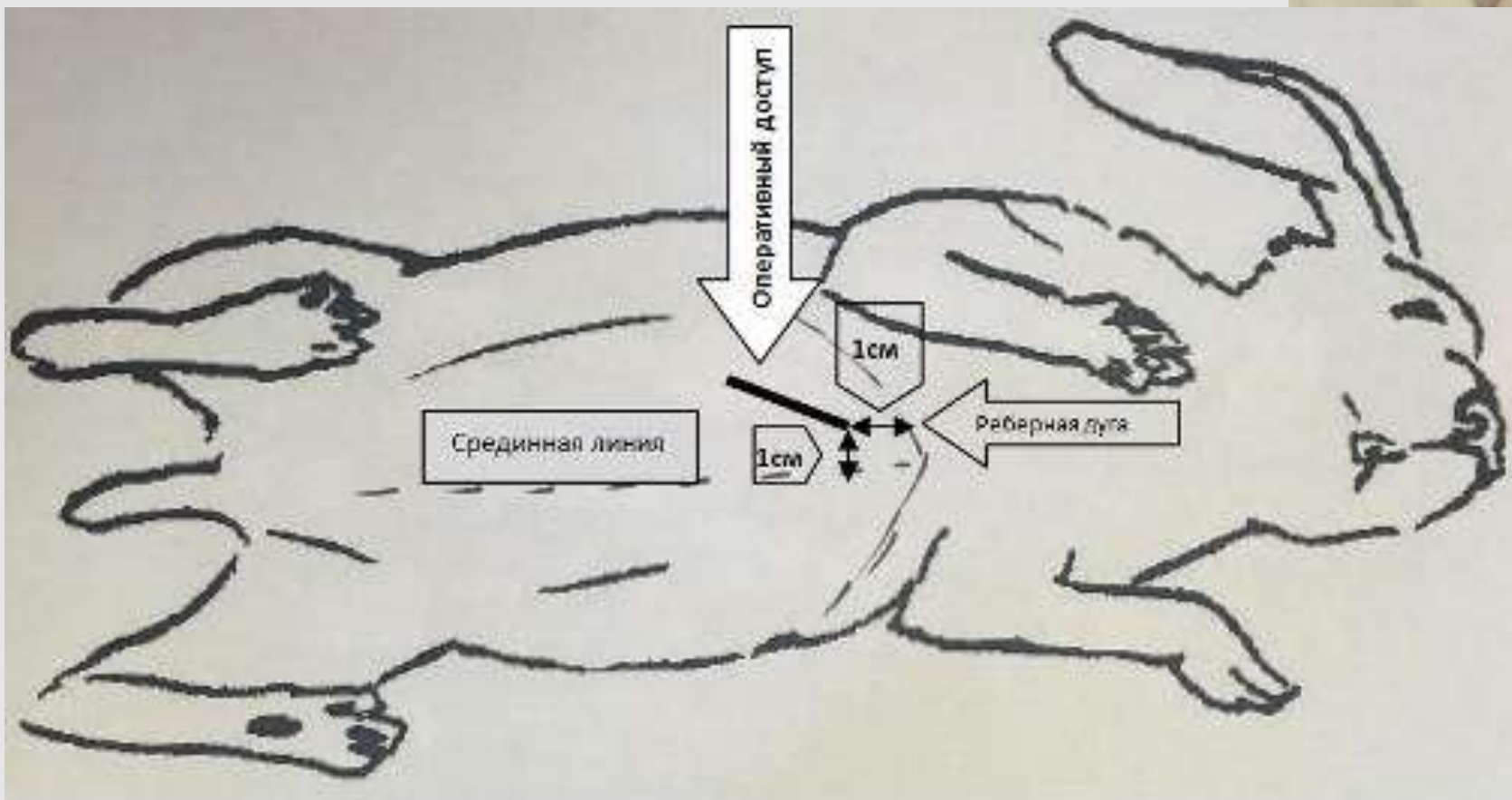


# Токсические эффекты наноформы рифабутина (самки кроликов, n = 12)

Период эксперимента	Плацебо	Доза наноформы рифабутина, мкг/кг			Доза «традиционного» рифабутина, мг/кг		
		100	350	350	60	300	600
1-7-й день	0	0	0	0	0	0	0
8-15-й день	0	0	0	0	0	0	0
16-21-й день	1	3	2	4	0	0	2
22-31-й день	0	1	3	1	0	0	2

# Выбор пути введения в случаях необходимости таргетной доставки

## Внутрипортальное введение Микросфер на основе ПВС



# Выводы

**Ввиду наличия мультифакторных особенностей частиц, необходимо проведение наиболее полных и тщательных исследований каждого вновь синтезированного наноразмерного вещества.**

**Своевременное исследование фундаментальных и практических аспектов токсикологии наночастиц поможет снизить риск возникновения сложностей на каждом из этапов исследования**



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**