

15

Модель контролируемого высвобождения лекарств из функционализированных магнитных наночастиц негреющим переменным магнитным полем

© Ю.И. Головин^{1–3}, Н.Л. Клячко^{2,3}, С.Л. Грибановский^{1,2},
Д.Ю. Головин¹, А.Г. Мажуга^{2,3}

¹ Наноцентр, Тамбовский государственный университет
им. Г.Р. Державина

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

³ Национальный исследовательский технологический университет
„МИСиС“

E-mail: golovin@tsu.tmb.ru

Поступило в Редакцию 17 марта 2015 г.

Описана магнитогидродинамическая модель контролируемого высвобождения лекарственных макромолекул из транспортных магнитных наночастиц, покрытых полимерной оболочкой, под действием низкочастотного (< 1 kHz) негреющего магнитного поля.

Контролируемое высвобождение (КВ) лекарств и генов из транспортных модулей нанометровых размеров — один из ключевых элементов концепции адресной доставки лекарств [1]. Известно несколько подходов к КВ: изменение pH среды, светодинамическое и ультразвуковое стимулирование, магнитная гипертермия (МГ) в радиочастотном (0.2–0.8 MHz) магнитном поле и др. [1,2]. Все они обладают теми или иными недостатками (в частности, для большинства характерны недостаточная локальность и селективность, побочные эффекты и др.), что ограничивает потенциал их применения.

В ряде работ, нацеленных на развитие техники МГ [3–6], было установлено, что биохимический отклик системы обусловлен не только тепловыделением в магнитных наночастицах (МНЧ), но и какими-то другими, нетепловыми факторами, которые авторы обозначали как „механические“, „вибрационные“, „ультразвуковые“, не уточняя конкретных механизмов. В работах нескольких групп [7–9] с целью

снижения разогрева МНЧ в переменном магнитном поле (ПМП) до пренебрежимо малого уровня и усиления „механических“ факторов частоту f ПМП сознательно выбирали на 4–5 порядков ниже, чем для МГ. Поскольку в первом приближении нагрев пропорционален f , им заведомо можно пренебречь при $f < 1$ kHz. В качестве носителей лекарственных макромолекул (ЛМ) используют различные объекты: наномикрокапсулы, дендримеры, МНЧ и др. В случае оболочечных носителей рассчитывают на разрыхление/деструкцию мембраны при осцилляциях МНЧ в ПМП и, как следствие, увеличение проницаемости оболочки или ее полное разрушение. В [10] описаны соответствующие магнитомеханические модели. Для носителей на основе МНЧ, покрытых оболочкой из длинных, хаотически расположенных полимерных молекул, рассматривали возможность вымывания ЛМ, предварительно загруженных в эту структуру, в процессе осцилляции МНЧ в ПМП [9]. Однако детальной теории или количественных моделей подобных процессов пока не разработано.

В данной работе обсуждается физическая модель возможных процессов контролируемого высвобождения ЛМ из носителей на основе МНЧ, покрытых полимерной оболочкой, с помощью однородного низкочастотного (негреющего) ПМП. Понимание механизмов КВ позволяет сформулировать требования к составу и дизайну комплексов на основе МНЧ и оптимизировать параметры ПМП. Носитель может представлять собой наноструктуру core-shell, содержащую магнитное ядро (собственно МНЧ), покрытое золотой оболочкой, к которой легко пришить ковалентной связью необходимые полимерные лиганды (рис. 1). Молекулы активного вещества (лекарства, ферменты, ингибиторы, ДНК и др.) могут располагаться между полимерными цепями и прикрепляться к ним за счет различных взаимодействий и связей. Целесообразно рассматривать связи, энергия которых U_b достаточна для длительного удержания ЛМ в условиях тепловых колебаний, случайных столкновений МНЧ между собой, вариаций pH среды и др. Вместе с тем величина U_b должна позволять реализовать выгрузку ЛМ из полимерной шубы при движении МНЧ под действием ПМП. Этому условию удовлетворяют ван-дер-ваальсово и электростатическое взаимодействие ЛМ и лигандов, а также водородные связи. Простые оценки показывают, что ковалентные связи для этого слишком прочны.

При ван-дер-ваальсовой связи энергетический профиль вдоль лиганда (рис. 1) имеет почти плоское дно со случайными возмущениями,

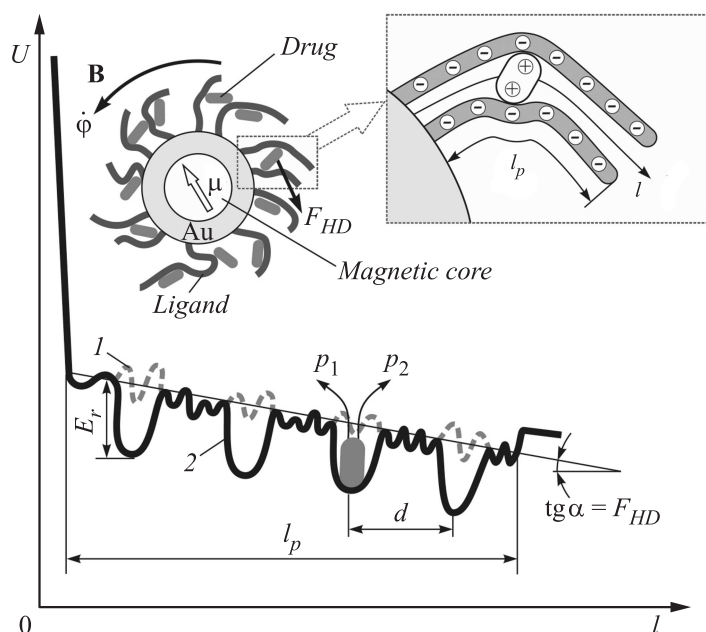


Рис. 1. Энергетический профиль взаимодействия (1 — ван-дер-ваальсова связь; 2 — водородная или кулоновская связь) лекарственной макромолекулы с полимерными молекулами шубы длиной l_p . На врезке — схема строения функционализованной магнитной наночастицы.

создаваемыми локальными взаимодействиями соседних лигандов, их локальной кривизной и др. На этом фоне могут возникать небольшие ямки, обусловленные автолокализацией ЛМ на полимерном лиганде. При наличии водородных связей или электростатического взаимодействия ЛМ с лигандом эти ямки будут иметь большую величину (кривая 2) и регулярность. Слева профиль заканчивается почти вертикальной стеной, возникающей при достижении ЛМ поверхности МНЧ, а справа — барьером конечной высоты, который определяется энергией отрыва ЛМ от лиганда.

При включении ПМП магнитный момент частицы μ будет стремиться сориентироваться по направлению вектора \mathbf{B} . В дальнейшем будем рассматривать брауновский механизм релаксации, когда направление μ

изменяется путем механического поворота всей МНЧ, в отличие от альтернативного неелевского механизма, предполагающего поворот магнитных моментов атомов в практически неподвижной МНЧ. Для наиболее часто используемых в биомедицинских приложениях магнитных частиц брауновская релаксация реализуется при радиусе магнитного ядра $R_m > R_c \approx 6 \text{ nm}$. МНЧ при этом приходит во вращательно-колебательное движение, вследствие чего дно энергетического профиля приобретает наклон, который возникает из-за действия на ЛМ сил гидродинамического сопротивления F_{HD} . Принципиально важно, что эти силы всегда направлены от МНЧ, хотя и меняют свое направление при осцилляции ПМП. Уравнение движения МНЧ при этом

$$I\dot{\varphi} = \mu B \sin(\omega t) \sin \varphi - 8\pi\eta V_{HD}\dot{\varphi}, \quad (1)$$

где φ — угол между вектором магнитного момента МНЧ и направлением ПМП в четных полупериодах, $\omega = 2\pi f$, η — вязкость среды, I — момент инерции МНЧ, V_{HD} — ее гидродинамический объем. Характерная частота, ниже которой инертными свойствами частиц можно пренебречь, определяется равенством $I\omega_c^2 = \mu B$. Для МНЧ с $R_m \sim 10 \text{ nm}$, золотой оболочкой толщиной $\sim 5 \text{ nm}$ и гидродинамическим радиусом $R_{HD} \sim 30 \text{ nm}$ $\omega_c \sim 10^7 \text{ s}^{-1}$ в поле с $B \sim 0.1 \text{ T}$. При $\omega \ll \omega_c$ уравнение (1) приобретает вид

$$\dot{\varphi} = \omega_c \sin(\omega t) \sin \varphi. \quad (2)$$

Здесь параметр $\omega_c = \mu B / (8\pi\eta V_{HD})$ имеет смысл характерной частоты, выше которой вязкое сопротивление будет оказывать существенное влияние на движение частицы. Для той же МНЧ в водной (или близкой по вязкости) среде $\omega_c \sim 10^4 \text{ s}^{-1}$ при $B \sim 0.1 \text{ T}$. Решение уравнения (2) описывает периодическое вращательное движение МНЧ с возвращением через полный период к своему начальному состоянию без учета тепловых флуктуаций. В действительности в течение времени $\tau \approx 2kT / (\omega\mu B)$ тепловые колебания МНЧ вызовут неопределенность ее углового положения $\langle \varphi^2 \rangle = kT\tau / (8\pi\eta V_{HD})$. Для МНЧ, упоминавшихся выше, $\tau \sim 10^{-6} \text{ s}$ и $\langle \varphi^2 \rangle^{1/2} \sim 0.1$ при $\omega \approx 10^3 \text{ s}^{-1}$. Следствием этого станет симметризация вращательно-колебательного движения МНЧ относительно направления магнитного поля за несколько периодов его колебаний. Уравнение установившегося движения имеет вид

$$\text{tg} \frac{\varphi}{2} = \exp\left(-\frac{\omega_c}{\omega} \cos \omega t\right). \quad (3)$$

Размах колебаний углового положения частицы составляет $\Delta\varphi = 4 \arctg(\exp(\omega_c/\omega)) - \pi$. При $\omega \ll \omega_c$ МНЧ совершает резкие перевероты в стиле flip-flop, переориентируясь скачком вдоль направления поля после того, как оно поменяет знак. При $\omega \gg \omega_c$ колебания МНЧ будут малы и близки к гармоническим: $\varphi = \pi/2 - (\omega_c/\omega) \cos \omega t$.

В процессе движения МНЧ в ПМП на ЛМ действует гидродинамическая сила, которую можно оценить по формуле Стокса: $F_{HD} = 6\pi\eta R_{mol} R_{HD} \dot{\varphi}$, где R_{mol} — гидродинамический радиус ЛМ. Согласно (2), $\dot{\varphi}(t) \leq \omega_c$, отсюда для ЛМ с $R_{mol} = 2.5 \text{ nm}$ в водной среде получаем максимальную величину $F_{HD} \approx 0.1 \text{ pN}$. Из уравнения (3) следует, что $\dot{\varphi}$ достигает ω_c при $\omega > \omega_c$, а при $\omega \ll \omega_c$ максимальная величина $\dot{\varphi}$ растет с частотой как $(\omega\omega_c)^{1/2}$. Отсюда также следует, что при $\omega > \omega_c$ максимальная величина F_{HD} не зависит от η , а при $\omega \ll \omega_c$ зависит как $\eta^{1/2}$.

При появлении гидродинамической силы вероятность p_1 перескока ЛМ в соседнюю потенциальную ямку в направлении к центру МНЧ становится меньше, чем от центра p_2 (рис. 1). Их отношение определяется выражением

$$\frac{p_1}{p_2} = \frac{\exp((E_r - dF_{HD})/kT)}{\exp((E_r + dF_{HD})/kT)} = \exp\left(-\frac{2dF_{HD}}{kT}\right). \quad (4)$$

Здесь E_r — глубина ямки, d — расстояние между соседними ямками. Поскольку $dF_{HD} \ll kT$ при любом реалистичном d (0.5–5 nm), получаем $p_1/p_2 \approx 1 - 2dF_{HD}/(kT)$, $\Delta p = p_2 - p_1 \approx dF_{HD}/(kT)$. Время высвобождения ЛМ может быть оценено с использованием результатов классической вероятностной задачи о случайном блуждании [11]. Характерное обратное время выхода ЛМ, т.е. достижения ими внешнего конца лиганда при начальном положении в его середине, в отсутствие поля ($\Delta p = 0$) $v_0 = 2/N^2$ (N — число ямок на потенциальном профиле). При наличии ПМП возникает направленная миграция ЛМ с обратным временем $v = 2\Delta p/N$. Таким образом, воздействие ПМП приводит к увеличению скорости вымывания ЛМ (количество молекул, покидающих комплекс в единицу времени) в $(v_0 + v)/v_0 = 1 + \Delta p N$ раз. В частности, при $d = 0.5 \text{ nm}$ и $F_{HD} = 0.1 \text{ pN}$ получаем $\Delta p = 0.02$, что при $N = 50$ приводит к ее двукратному увеличению. Графики кинетики вымывания ЛМ, построенные по результатам компьютерного моделирования для $N = 50$, представлены на рис. 2. При моделировании предполагалось, что лекарство изначально распределено равномерно

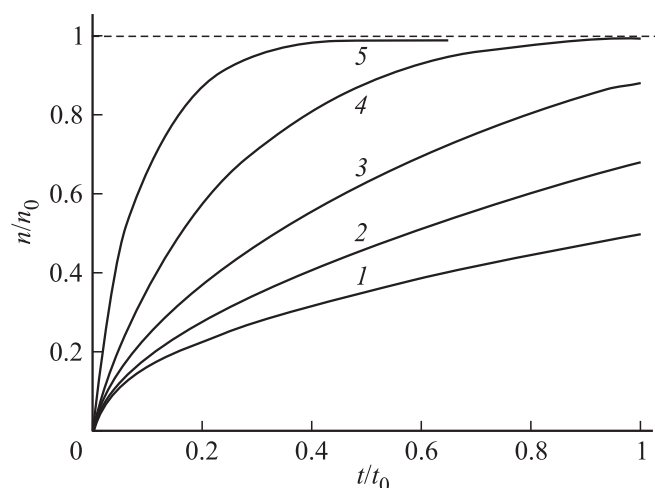


Рис. 2. Семейство кривых кинетики высвобождения лекарственных макромолекул при следующих значениях параметра Δp (различия вероятностей случайного перехода молекулы в соседнюю потенциальную яму в наружную сторону и в сторону магнитного ядра): 1 — 0, 2 — 0.02, 3 — 0.05, 4 — 0.1, 5 — 0.2. По вертикали — количество высвобожденного лекарства n , нормированное на общее количество загруженного лекарства n_0 , по горизонтали — время t , нормированное на время t_0 вымывания половины лекарственных молекул из комплекса в отсутствие магнитного поля (кривая 1).

по длине лиганда, а при достижении основания лиганда следующий переход ЛМ совершает в обратном направлении. Отметим, что при взаимодействии ЛМ с двумя или более лигандами вымывающая сила может превысить F_{HD} во столько раз, во сколько боковая поверхность лигандов, взаимодействующих с ЛМ, больше ее сечения, что приведет к пропорциональному увеличению скорости вымывания.

Таким образом, при $\omega \ll \omega_c$ относительное увеличение скорости КВ при наличии поля следующим образом зависит от рассматриваемых параметров: $v/v_0 \sim (\omega\eta B)^{1/2} (R_m/R_{HD})^{3/2} N$. Из этого следует, что для получения максимального эффекта следует увеличивать поле, размеры магнитного ядра и длину лигандов, а частоту выбирать вблизи критического значения ω_c .

Наномеханическая активация биосистем с помощью оптимизированных МНЧ и однородного ПМП (в частности, контролируемое высвобождение ЛМ из носителей) может как использоваться самостоятельно, так и сочетаться с магнитной гипертермией, что определяется надлежащим выбором частоты ПМП. В отличие от МГ, магнитомеханическая активация требует более безопасного низкочастотного ПМП и может быть локализована на молекулярном уровне. Она слабо зависит от концентрации МНЧ, что снижает риск передозировки.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки РФ К1-2014-022 (разработка модели) и Российского научного фонда 14-13-00731 (проведение компьютерных вычислений).

Список литературы

- [1] Drug Delivery Systems. Series: Methods in Molecular Biology / Ed. by Jain K.K. New York: Springer, 2014. V. 1141. 280 p.
- [2] Zhang H., Wang G., Yang H. // Expert Opinion Drug Delivery. 2011. V. 8(2). P. 171–190.
- [3] Creixell M., Bohorquez A.C., Rinaldi C. // ACS Nano. 2011. V. 5(9). P. 7124–7129.
- [4] Asin L., Ibarra M.R., Tres A., Goya G.F. // Pharm. Res. 2012. V. 29. P. 1319–1327.
- [5] Domenech M., Marrero-Berrios I., Rinaldi C. // ACS Nano. 2013. V. 7(6). P. 5091–5101.
- [6] Goya G.F., Asin L., Ibarra M.R. // Int. J. Hyperthermia. Early Online. 2013. P. 1–9.
- [7] Nappini S., Bonini M., Bombelli F.B. et al. // Soft Matter. 2011. V. 7. P. 1025–1037.
- [8] Dobson J. // Nature Nanotechnology. 2008. V. 3. P. 139–143.
- [9] Vitol E.A., Novosad V., Rozhkova E.A. // Nanomedicine. 2012. V. 9. P. 1611–1624.
- [10] Головин Ю.И., Клячко Н.Л., Грибановский С.Л., Головин Д.Ю., Самодуров А.А., Мажуга А.Г., Сокольски-Папков М., Кабанов А.В. // Письма в ЖТФ. 2015. Т. 41 (9). С. 96–103.
- [11] Ширяев А.Н. Вероятность. В 2 кн. М.: МЦНМО, 2004. 928 с.