

С.Б. Білоус¹, Т.Г. Калинюк¹, І.С.Чекман²

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ДОСЛІДЖЕНЬ ІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З НАНОРОЗМІРНИМИ ІНГРЕДІЄНТАМИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹,
м. Львів, Україна

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця²,
м. Київ, Україна

e-mail: bilous.os@gmail.com

Резюме: У складі лікарських засобів нанорозмірні інгредієнти можуть виконувати функції активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин або матеріалів для упакування. Для проведення досліджень з фармацевтичної розробки лікарських засобів необхідна повна інформація про фізико-хімічні та біологічні властивості нанорозмірних речовин; без цієї інформації неможливо правильно підібрати допоміжні речовини, технологічні прийоми та оптимальне упакування. Важливими показниками є структура нанорозмірної речовини, розчинність, розмір частинок, а також проникність через біологічні мембрани. На даному етапі одним із першочергових завдань для розробників наноматеріалів для медицини є розробка методів контролю якості на субстанції, що дасть можливість активізувати дослідження зі створення лікарських засобів.

Ключові слова: лікарські засоби, фармацевтична розробка, активні фармацевтичні інгредієнти, наночастинки.

Вступ. З активним розвитком нанотехнологій та розробкою нових наноматеріалів при створенні лікарських засобів (ЛЗ) останнім часом все частіше, як об'єкти досліджень, розглядаються речовини, одержані цими методами. Починаючи з 2005 р., у світову медичну практику активно впроваджуються ЛЗ, системи доставки та діагностичні біомаркери, створені на основі нанотехнологій⁸. За структурою досліджувані наноматеріали є нанопористими структурами, нанодисперсіями (колоїдами), наноструктурованими поверхнями та плівками, нанокристаллами, нанокластерами тощо. До їх складу входять як неорганічні, так і органічні сполуки^{8,19,21}. У складі створюваних ЛЗ нанорозмірні речовини можуть виконувати функції активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), допоміжних речовин або матеріалів для упакування.

Одним із пріоритетних напрямків є дослідження нанорозмірних речовин як АФІ у складі ЛЗ². АФІ визначає фармакологічні властивості ЛЗ, від фізико-хімічних властивостей АФІ у значній мірі залежить вибір допоміжних речовин, технологічного процесу та пакувальних засобів. Вказані дослідження, що проводяться на етапі фармацевтичної розробки (ФР) ЛЗ, вимагають методологічного підходу з урахуванням медико-біологічних

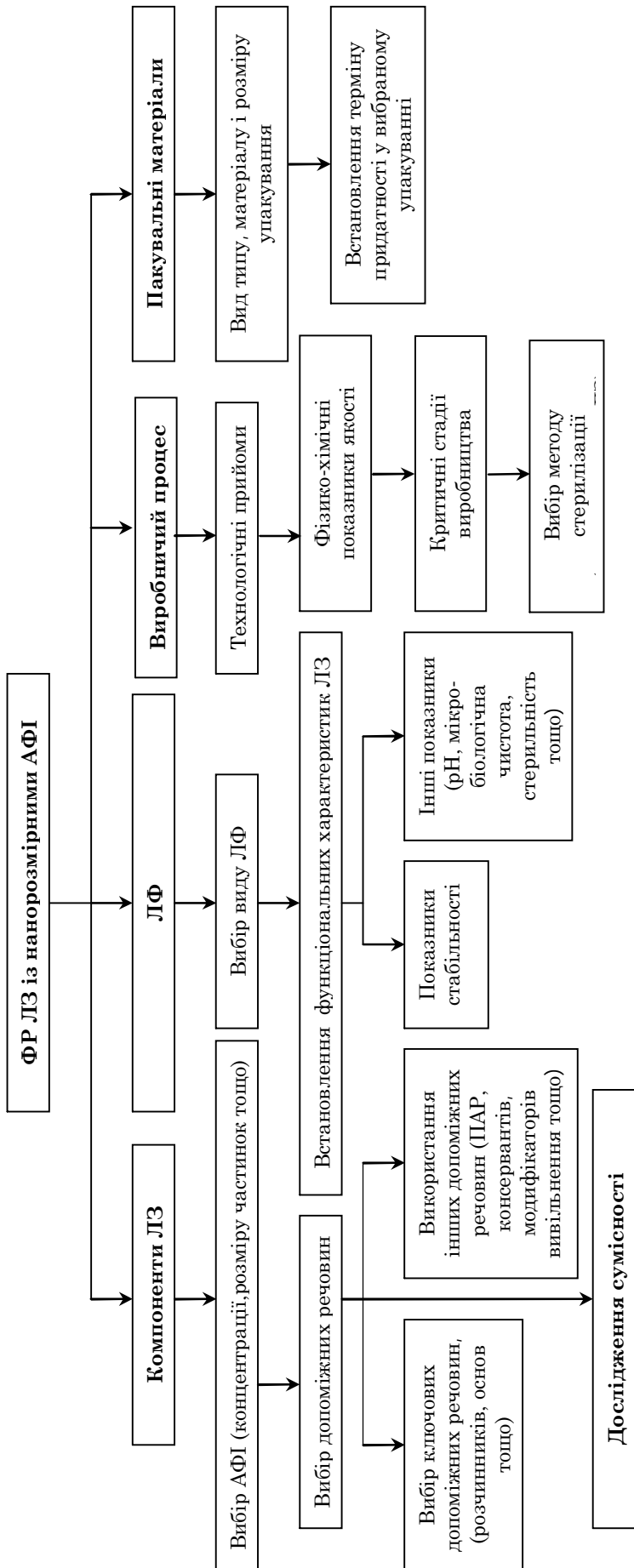
вимог до ЛЗ, фізико-хімічних, токсикологічних властивостей нанорозмірної речовини тощо.

Мета дослідження – обґрунтувати методологічні підходи до досліджень основних об'єктів при ФР ЛЗ з нанорозмірними АФІ у різних лікових формах (ЛФ), визначити основні проблемні питання ФР на сучасному етапі та способи їх практичного вирішення.

Матеріали та методи дослідження. Джерела медичної та фармацевтичної інформації; моніторинг даних літератури, групування та систематизації даних, технологічні дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. Об'єктами досліджень з ФР є всі компоненти ЛЗ – АФІ та допоміжні речовини, ЛФ, технологічний процес та пакувальні матеріали, мікробіологічні властивості ЛЗ та сумісність компонентів^{12,13}. Блок-схема ФР ЛЗ з нанорозмірними АФІ наведена на рис. 1.

Активні фармацевтичні інгредієнти. Відповідно до Настанови 42-З.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», вибір АФІ та їх концентрації необхідно обґрунтувати експериментально або шляхом посилань на відповідні наукові джерела літератури.



Блок-схема ФР ЛЗ з нанорозмірними АФІ

Рис. 1.

Зокрема, експериментально доцільно визначати концентрацію речовин, які мають антимікробну дію¹³.

Враховуючи, що нанорозмірні АФІ є новими не лише в Україні, але й у світовій фармації, а також різноманітність методів одержання нано-розмірних речовин, то вибір компонентів при ФР ЛЗ повинен базуватись, у першу чергу, на експериментальних дослідженнях. Не-зважаючи на активні дослідження з нанотехнологій за останні роки, дані наукової літератури щодо біологічних ефектів впливу нано-частинок (НЧ) є неоднозначними і суперечливими. Зокрема, за існуючими даними при вивченні чутливості мікроорганізмів до НЧ срібла автори встановлюють різні результати – мінімальна інгібуюча концентрація срібла по відношенню до *St. aureus* знаходиться в межах від 8 до 80 мг/л, по відношенню до *Ps. aeruginosa* – в межах від 8 до 70 мг/л²⁵. Різниця у результатах досліджень спостерігається через відсутність стандартизованих методів для вивчення антимікробної дії срібла, а також пояснюється використанням НЧ, одержаних різними методами; тому у кожному окремому випадку ФР ЛЗ необхідні експериментальні дослідження.

Для проведення досліджень із ФР необхідна повна інформація про фізико-хімічні та біологічні властивості АФІ, які можуть вплинути на функціональні характеристики ЛЗ¹². Відповідно до Державної фармакопеї України (ДФУ) для АФІ та допоміжних речовин, які застосовуються для розробки готових ЛЗ, повинні бути встановлені всі показники якості, які регламентуються вимогами загальної монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування», та розроблені методи контролю якості (МКЯ), затверджені уповноваженим органом¹⁰. Тому на даному етапі одним з першочергових завдань для розробників наноматеріалів для медицини є розробка МКЯ на субстанції, що дасть можливість активізувати дослідження зі створення ЛЗ на їх основі. Без розробки МКЯ на субстанцію нанорозмірних речовин, зокрема таких показників, як методи ідентифікації, кількісне визначення АФІ, не можна дослідити стабільність досліджуваних ЛЗ протягом зберігання. Для встановлення терміну придатності ЛЗ дуже важливою є інформація про термін придатності субстанції нанорозмірної речовини та необхідні умови для її зберігання. Без повної інформації про такі фізико-хімічні властивості активного компоненту як здатність до розкладу, окиснення/відновлення та інші неможливо правильно підібрати допо-

міжні речовини, технологічні прийоми, оптимальне упакування¹³.

У випадку нанорозмірних речовин важливими показниками є структура речовини, розчинність, розмір частинок, їх форма, а також проникність через біологічні мембрани. Ці властивості можуть бути взаємопов'язані, тому необхідно їх досліджувати комплексно. Зокрема, розчинність нанорозмірної речовини буде впливати на вибір складу ЛЗ та вибір аналітичного методу дослідження. Розмір частинок також повинен бути оптимальним, зменшення величини частинок має свої межі не лише з точки зору технології, але й з точки зору біодоступності та безпечності. Не можна вважати виправданим бажання отримати якомога менший розмір частинок речовини, оскільки зменшення розміру частинок може викликати інактивацію речовини, швидке виведення з організму або прояв небажаної дії на організм²⁷. Зокрема, встановлено, що оптимальним є розмір НЧ не менше 5–7 нм, при якому НЧ збираються у кластери (асоціати), в яких частинки не доторкаються одна до одної, а знаходяться на відстані 2–3 нм. Із зменшенням розміру НЧ у реакціях з'являється квантова складова, а значить, їх поведінка стає непередбачуваною¹¹.

Методом ядерно-магнітного резонансу показано, що рельєф поверхні НЧ впливає на кінетичну активність у реакціях обміну; зокрема, ділянки НЧ золота, які мають вершини і хребти, є суттєво активнішими, ніж ділянки у формі терас⁹. Біологічна безпека (потенційні ризики) наноматеріалів також тісно пов'язані з розміром НЧ та їх концентрацією. За результатами визначення генотоксичних властивостей НЧ металів *in vitro* та *in vivo* методом ДНК-комет встановлено, що НЧ золота розміром 20 та 45 нм у концентраційному діапазоні $4\text{--}14 \times 10^{-5}$ мкг/мл та срібла розміром 30 нм у концентрації 10^{-5} мкг/мл не пригнічували фізіологічні процеси, а навпаки, активізували їх у клітинах бактерій-пробіонтів. Генотоксичну дію на еукаріотичні тестові клітини проявляють НЧ золота розміром 10 і 20 нм, цинку та міді розміром 20 нм і заліза розміром 14, 18 та 23 нм у всьому досліджуваному концентраційному діапазоні⁷. При дослідженні цитотоксичності НЧ оксидів срібла та міді в полівінілпіролідоні та декстрині встановлено високу токсичність НЧ оксиду срібла розміром 32 нм у концентрації 46,6 мг/л, а у концентрації 2,5 мг/л НЧ викликають незначні зміни складу клітин крові лабораторних тварин¹⁷.

Результати дослідження, проведене лабораторією AVL, показує вплив покриття НЧ

металів, зокрема срібла, на фармакологічну активність. Кожна частинка наносрібла покрита тонкою плівкою срібла оксиду, яка є бар'єром для електричного заряду²³. У досліджах *in vitro* іонне срібло призупиняє ріст і розмноження бактерій на 1 або 2 хвилини швидше, ніж НЧ срібла, але виявляється менш ефективним у дослідженнях *in vivo*. Це пов'язано з тим, що потрапляючи в організм, іонне срібло забирає електрони від інших клітин і швидко нейтралізується при проходженні через печінку²³. Зокрема, у ранах ефективність іонного срібла є дуже коротка. Металічні НЧ не нейтралізуються при першому проходженні через печінку, а продовжують свою дію до того часу, поки вони не вимийються з системи, що може тривати близько 2 днів²⁴.

Допоміжні речовини. До складу ЛФ, крім АФІ – основного носія лікувального ефекту, входить велика кількість допоміжних речовин, які в комбінації створюють якісний, ефективний і безпечний ЛЗ. У деяких випадках провести чітку межу між активними та допоміжними речовинами є дуже важко, особливо без урахування мети їх використання, технології виробництва, наявності взаємодії між компонентами системи та іншими чинниками, що впливають на формування терапевтичної ефективності ЛЗ¹⁵. Тому необхідно також проводити дослідження сумісності нанорозмірних речовин з допоміжними, а у разі створення комбінованих ЛЗ дослідити сумісність АФІ між собою. Для всіх використаних допоміжних речовин потрібно довести необхідність присутності у ЛФ для забезпечення їх передбачуваної функції (антиоксидантів, підсилювачів проникності, дезінтегрантів, речовин для управління вивільненням тощо)¹³. Зокрема, при створенні таблетованих ЛЗ з нанорозмірними АФІ різні групи допоміжних речовин по-різному впливають на розпадання таблеток через агрегацію НЧ²⁸.

Використання нанорозмірних допоміжних речовин у складі ЛФ може суттєво змінювати фізико-хімічні властивості АФІ, створювати засоби (системи) доставки ЛЗ в організмі за призначенням^{8,21,22}.

У деяких ЛФ, зокрема мазях, кремах, гелях, супозиторіях, роль допоміжних речовин настільки велика, що вони є визначальними компонентами ЛЗ та входять до його складу у кількості 90% і більше. Тому, при ФР таких засобів необхідно досліджувати різні основи, які можуть мати різний вплив на вивільнення нанорозмірних АФІ¹⁴. Разом із тим, абсорбція речовин не завжди може корелювати з

їх вивільненням з основи²⁶. До важливих допоміжних компонентів, введення яких до складу ЛЗ вимагає досліджень, належать антимікробні консерванти, антиоксиданти, поверхнево-активні речовини (ПРА), розчинники, комплексоутворювачі, речовини, що підвищують проникність, модифікатори вивільнення тощо^{26,27}.

Численні дослідження останніх років підтверджують, що терапевтичну ефективність та безпечність ЛЗ слід оцінювати не за складом АФІ, а за сукупними властивостями одержаного за певною технологією готового ЛЗ (у певному упакуванні, з визначеним терміном придатності та рекомендаціями щодо застосування)¹⁵.

Лікова форма. ФР ЛЗ із нанорозмірними речовинами повинна бути спрямована на створення ЛФ, яка забезпечить оптимальний терапевтичний ефект АФІ при мінімумі побічної дії, а також фармакологічну раціональність, зручність при зберіганні та застосуванні. Вид ЛФ, який визначається компонентним складом допоміжних речовин, є також важливим біофармацевтичним та економічним чинником при створенні ЛФ²⁷. У випадку м'яких ЛЗ, ЛФ може впливати і на терапевтичні функції ЛЗ. Залежно від виду патології та ділянки застосування (на неушкоджену шкіру, рану чи слизову) основа може сприяти видаленню ексудату, компенсувати гіпофункцію потових чи сальних залоз тощо²⁶.

Встановлення критеріїв якості досліджуваних ЛФ із нанорозмірними речовинами та дослідження їх стабільності в процесі зберігання вимагає розробки достовірних методів визначення нанорозмірних речовин та їх валідації, що у свою чергу вимагає наявності сучасного обладнання^{4, 6}.

Виробничий процес. Застосування різних технологічних прийомів при виготовленні ЛЗ (розчинення, диспергування, гомогенізація тощо) визначається фармако-технологічними властивостями нанорозмірних речовин. Спосіб приготування (порядок змішування компонентів, спосіб введення нанорозмірної речовини) може впливати на ефективність ЛЗ, зокрема на швидкість вивільнення АФІ з твердих ЛФ і, як наслідок, на інтенсивність і повноту всмоктування; на кількість бактерійних ендотоксинів при виробництві парентеральних ЛЗ; мікробіологічну чистоту нестерильних ЛЗ. Тому при розробці твердих ЛФ, гетерогенних рідких ЛФ для орального застосування, м'яких ЛЗ для зовнішнього застосування, ректальних форм системної дії особлива увага повинна зосереджуватись на

створенні оптимальних умов для процесів вивільнення і наступної абсорбції АФІ з ЛФ²⁷. Для ЛЗ, які мають бути стерильними, важливо підібрати оптимальний метод стерилізації, що буде забезпечувати стабільність нанорозмірного АФІ.

Нанорозмірні речовини на сьогодні не достатньо досліджені щодо наявності у них відповідних фармако-технологічних властивостей, необхідних для введення їх до складу ЛЗ, тому вимагають всебічного вивчення²⁰. Завдання дослідження фармако-технологічних властивостей наноматеріалів вимагає комплексного науково-обґрунтованого підходу.

Пакувальні матеріали. Принцип підбору пакувальних матеріалів є загальним для всіх ЛФ. Мають бути ретельно вибрані матеріал та розміри упакування. Розмір упакування повинен відповідати передбачуваній меті й частоті застосування ЛЗ¹³. Особливе значення при створенні ЛЗ надається вибору первинного упакування, матеріал якого безпосередньо контактує з ЛФ²⁷. Перспективним є застосування наноматеріалів у складі упакування для ЛЗ. Такі дослідження на сучасному етапі активно проводяться у харчовій промисловості¹⁶. Полімерні плівки, металізовані за допомогою наноалюмінію, використовують як бар'єр для газу і світла вже протягом десятиліть. Наночастинки таких оксидів як TiO_2 , SiO_2 , ZnO , Al_2O_3 включають до складу полімерних плівок з метою гальмування їх фотолітичного розкладу. Найбільший інтерес представляє застосування нанотехнологій у пакувальних матеріалах, здатних розкладатись біологічним шляхом та у, так званому, «розумному упакуванні», метою

якого є контроль якості упакованих продуктів. «Розумне упакування» базується на здатності індикаторних наносполук реагувати з хімічними речовинами, які утворюються внаслідок окиснення або мікробного забруднення, та змінювати колір¹⁶.

Таким чином, одержати бажану ефективність ЛЗ можна лише при всебічному його вивченні на етапі ФР, що вимагає науково-методичного підходу.

У рамках співпраці Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького з лабораторією «Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини», створеною Інститутом електрозварювання ім. Є.О. Патона і Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця, Інститутом біологічної хімії ім. Ф.Д. Овчаренка НАН України, Інститутом епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН проводяться дослідження з ФР ЛЗ з наночастинками металів, зокрема тих, які мають антимікробну дію, у різних ЛФ^{1-6,14,18}.

У результаті проведених досліджень розроблено склад та обґрунтовано технологію мазі, крему та гелю з НЧ срібла, обґрунтовано способи введення наночастинок металів до складу ЛЗ, вивчено антимікробні властивості виготовлених ЛЗ, проводяться дослідження їх стабільності в процесі зберігання^{1,5,14,18}.

Одержані результати з ФР ЛЗ з НЧ металів доводять перспективність подальших досліджень та доцільність розробки даних ЛЗ у різних ЛФ – мазах, кремах, гелях, супозиторіях, присипках, очних краплях, парентеральних розчинах та інших.

Висновки:

1. Обґрунтовано методичні підходи до досліджень основних об'єктів при фармацевтичній розробці лікарських засобів із нанорозмірними інгредієнтами – активними фармацевтичними інгредієнтами, допоміжних речовин, лікарської форми, виробничого процесу та пакувальних матеріалів.
2. Визначені актуальні проблеми фармацевтичної розробки лікарських засобів із нанорозмірними активними фармацевтичними інгредієнтами, без вирішення яких неможливо провести всесторонні дослідження. На даному етапі одним із пер-

шочергових завдань для розробників наноматеріалів для медицини є розробка методів контролю якості на субстанції, що дасть, на нашу думку, можливість активізувати дослідження зі створення лікарських засобів.

3. Одержані результати при розробці м'яких лікарських засобів із наночастинками срібла доводять перспективність подальших досліджень та доцільність розробки антимікробних засобів на основі наночастинок металів у інших лікарських формах.

Література:

1. Білоус С.Б. Використання антимікробних властивостей срібла для профілактики та лікування інфекційних захворювань / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк // Актуальні проблеми профілактичної медицини: Зб. наук. праць. Вип. 9. Присв. 95-річчю від Дня народж. проф. В.П.Крамаренка. – Львів, 2011. – С. 58-61.
2. Білоус С.Б. Від нанорозмірних речовин до інноваційних лікарських засобів / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Нанотехнології у фармації та медицині: Матер. Міжн. наук.-практ. конфер. – Харків, 2011. – С. 35-36.
3. Білоус С.Б. Обґрунтування вибору компонентів для фармацевтичної розробки присипки з антимікробною дією / С.Б. Білоус, Х.Д. Малаляк // Сучасні досягнення фармацевтичної технології: Матер. II наук.-практ. конфер. з міжн. участю. – Харків, 2011. – С. 24-25.
4. Білоус С.Б. Особливості фармацевтичної розробки лікарських засобів з діючими речовинами, одержаними методами нанотехнології / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Фармація України. Погляд у майбутнє: Матер. VII Націонал. з'їзду фармацевтів України. – Харків: Вид-во НфаУ, 2010. – С. 443.
5. Білоус С.Б. Розробка складу та технології м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування з наночастинками металів / С.Б. Білоус // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матер. 4-ї наук.-практ. конфер. з міжн. участю. – Тернопіль, 2011. – С. 61-62.
6. Білоус С.Б. Створення лікарських засобів з нанорозмірними діючими речовинами як міждисциплінарний процес / С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, Н.І. Гудзь // Підготовка спеціалістів фармації у вищих навчальних закладах: здобутки та перспективи майбутнього: Матер. навч.-метод. конфер. – Луганськ, 2011. – С. 8-9.
7. Біобезпечні наночастинки металів в наномедицині та нанобіотехнології / З.Р. Ульберг, Т.Г. Грузина, С.М. Дибкова [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – Вип. 4. – С. 72-77.
8. Головенко М.Я. Наномедицина: досягнення та перспективи розвитку новітніх технологій у діагностиці та лікуванні / М.Я. Головенко // Журн. АМН України. – 2007. – т.13. – №4. – С. 617-635.
9. Деміна Н.Б. Фармацевтическая нанотехнология: развитие технологических дисциплин в высшем фармацевтическом образовании / Н.Б. Деміна, С.А. Скатков // Фармація. – 2009. – №2. – С. 46-50.
10. Державна фармакопея України. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.; ДФУ. Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.; ДФУ. Доповнення 2. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 617 с.; ДФУ. Доповнення 3. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.; ДФУ. Доповнення 4. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 538 с.
11. Жоаким К. Нанонауки. Невидимая революция / К. Жоаким, Л. Плевел, пер. с фр. А. Кавтаскина. – М.: КоЛибри, 2009. – 240 с.
12. Настанова 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)» / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпрудничков [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2011. – 33 с.
13. Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла [та ін.] – Київ, МОЗ України, 2004. – 15с.
14. Обґрунтування вибору лікарської форми для зовнішнього застосування з наночастинками срібла / С.Б. Білоус, В.Ф. Марієвський, Н.М. Крелевецька [та ін.] // Профілактична медицина. – 2011. – №4 (16). – С. 9-13.
15. Перцев І.М. Чи можна провести чітку межу між активними та допоміжними? / І.М. Перцев, О.А. Рубан // Провізор. [Електронний ресурс]. – 2011. – №7. – Режим доступу: <http://www.provisor.com.ua/archive/2011/N07>
16. Полумбрик М.О. Нанотехнології в харчових продуктах / М.О. Полумбрик // Харчова промисловість. – 2011. – №10. – С. 319-322.
17. Структура, властивості та токсичність наночастинок оксидів срібла та міді / І.М. Андрусичина, І.О. Голуб, Г.Г. Дідікін [та ін.] // Біотехнологія. – 2011. – Т. 4. – №6. – С. 51-59.
18. Фармацевтична розробка м'яких лікарських засобів для зовнішнього застосування з антимікробною дією / С.Б. Білоус, І.С. Чекман, Б.О. Мовчан [та ін.] // Людина та ліки: Матер. III Націон. Конгресу. – Київ, 2010. – С.18-19.
19. Чекман І.С. Наноматеріали і наночастинки: класифікація / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, О.Ю. Озейчук // Наук. вісн. націон. мед. університету імені О.О.Богомольця. – 2009. – № 2. – С. 188 – 201.
20. Чекман І.С. Нанонаука: стан, перспективи досліджень та впровадження результатів у медичну практику / І.С.Чекман // Клінічна фармація. – 2009. – Т.13. – №4. – С. 11-16.
21. Чекман І.С. Нанофармакологія / І.С. Чекман. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
22. Чекман І.С. Основи наномедицини / І.С. Чекман, В.О. Маланчук, А.В. Рибачук. – К.: Логос, 2011. – 250 с.
23. ABL receives 2007 Best of State Award. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.bestofstate.org>
24. Antimicrobial effects of silver nanoparticles / J.S. Kim, E. Kuk, K.N. Yu [et al.] // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 3. – №1. – P. 95-101.
25. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: useful development or a cause for concern? / I. Chopra // J. Antimicrob. Chem. – 2007. – Vol. 59. – P. 587-590.
26. Dermatological and transdermal formulations / Edited by Kenneth A. Walters, NewYork-London. – 2007. – 565 p.
27. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. / Edited by J. Swarbrick, New York, London: Informa healthcare, 2007 – 1171 p.
28. Pure drug nanoparticles in tablets: what are the dissolution limitations? / D. Heng, K. Ogawa, D. Cutler [et al.] // J. Nanopart. Res. N. – 2010. – Vol.12. – P. 1743-1754.

УДК : 615.012/.014.2.002.2

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЯМ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С НАНОРАЗМЕРНЫМИ ИНГРЕДИЕНТАМИ

С.Б. Билоус¹, Т.Г. Калынюк¹, И.С.Чекман²

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹, г. Львов, Украина
Национальный медицинский университет имени О. О. Богомольца², г. Киев, Украина*

Резюме: В составе лекарственных средств наноразмерные вещества могут выполнять функции активных фармацевтических ингредиентов, вспомогательных веществ или материалов упаковки. Для проведения исследований по фармацевтической разработке лекарственных средств необходима полная информация о физико-химических и биологических свойствах наноразмерных веществ; без этой информации невозможно правильно подобрать вспомогательные вещества, технологические приемы и оптимальную упаковку. Важными показателями является структура наноразмерного вещества, растворимость, размер частиц, а также проницаемость через биологические мембраны. На данном этапе одним из первоочередных заданий для разработчиков наноматериалов для медицины является разработка методов контроля качества на субстанции, что даст возможность активизировать исследования по созданию лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные средства, фармацевтическая разработка, активные фармацевтические ингредиенты, наночастицы.

UDC : 615.012/.014.2.002.2

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE RESEARCHES FROM PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF MEDICINAL PREPARATIONS WITH NANOSIZED INGREDIENTS

S.B. Bilous¹, T.H. Kalynyuk¹, I.S. Chekman²

*Danylo Halytsky Lviv national medical university¹, Lviv, Ukraine
A.A. Bogomoletz national medical university², Kyiv, Ukraine*

Summary: In composition of medicinal preparations nanosized substances can have functions of active pharmaceutical ingredients, auxiliary substances or materials for packaging. For realization of researches from pharmaceutical development of medicinal preparations complete information about physical, chemical and biological properties of nanosized substances is needed; without this information it is impossible correctly to pick up auxiliary substances, technological operations and optimal packaging. Important indexes are structure of nanosized substance, solubility, size of particles, and also permeability through the biological membranes. On this stage one of near-term tasks for the developers of nanomaterials for medicine there is development of quality control methods on substances that will give an opportunity to activate research from development of medicinal preparations.

Keywords: medicinal preparations, pharmaceutical development, active pharmaceutical ingredients, nanoparticles.

Надійшла до редакції 25.05.2012 р.