

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 615.214.2:541.182.024(02)

**ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОТРОПНИХ ЗАСОБІВ  
В ПОЄДНАННІ З НАНОЧАСТИНКАМИ**

Нагорна Таміла Іванівна,  
tamilanagornaya@ukr.net

Нагорна Т.І., Горчакова Н.О., Лисенко О.С., Чекман І.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

**Резюме.** В огляді описані нові перспективні досягнення поєднання наночастинок різного походження з психотропними засобами з метою поліпшення біодоступності, можливості створення оптимальних шляхів введення, зниження кількості проявів побічних ефектів. В статті висвітлені результати впливу наночастинок на процеси транспорту та трансформації лікарських засобів в організмі, що свідчать про поліпшення властивостей медикаментів та якості життя хворих. Встановлено, що використання наночастинок різного походження також сприяє високочутливій ідентифікації та виявленню в біологічних рідинах психотропних препаратів, що відкриває перспективні впровадження в галузі токсикологічних наук та судової медицини.

**Ключові слова:** психотропні засоби, наночастинки, біодоступність, доставка лікарських засобів.

**Актуальність.** Лікування психо-емоційних порушень передбачає застосування психотропних препаратів різних груп. Психотропними засобами (грец. *psyche* – душа, свідомість, *tratos* – спорідненість) називають лікарські препарати, що вибірково регулюють психічні функції, передусім емоції, мислення, пам'ять, психомоторну активність, призначені для застосування при порушенні психічних функцій, у тому числі при граничних станах. Безпечність лікарських засобів є ключовою умовою використання ліків, оскільки завдяки розвитку біохімічних, фізико-хімічних, фармакологічних змін в організмі існує небезпека переважання шкоди над користю, тому поява принципово нових препаратів на основі наночастинок, які можуть мати більшу ефективність в поєднанні з низькою токсичністю, дозволить покращити фармакотерапевтичну ефективність медикаментів, визначити переваги моно- та комбінованої терапії, зменшити дозу та концентрацію психотропних засобів. Однією з важливих проблем фармакотерапії ансіолітичними антидепресантами та іншими психомоторними засобами хворих з психічними розладами є зменшення кількості проявів побічних ефектів внаслідок пониження токсичного впливу на організм людини, не зменшуючи при цьому лікувальної ефективності призначених лікарем препаратів. Перспек-

тивним способом збільшення біодоступності лікарських засобів в поєднанні зі зменшенням негативних проявів на організм пацієнтів є використання психотропних засобів з наночастинками органічного й неорганічного походження. Більшість психотропних засобів позбавлені вибіркової впливу на нейрохімічні системи мозку, що відповідають за розвиток нейрофізіологічних ефектів. Як правило, фармакологічні ефекти реалізуються за рахунок полімедіаторної дії (бензодіазепіни мають седативний ефект, але деякі з них можуть викликати стимулюючий вплив) [2, 4, 5].

Виділені наступні основні дофамінергічні шляхи впливу психотропних засобів: мезолімбічно-мезокортикальний, який впливає на мотивацію, емоції, адекватну поведінку; нігростріатний, який відповідає за координацію руху; тубероінфундибулярний, що контролює секрецію пролактину, соматотропного гормону та ін. [4, 5]. Оскільки психотропні препарати складають поширену групу лікарських засобів в практичному застосуванні лікарів-психіатрів, необхідно проводити активні пошуки нових більш ефективних медикаментів, оптимізувати фармакотерапію хворих з психічними порушеннями за рахунок синтезу нових лікарських засобів. Специфічність та неспецифічність дії майбутніх якісних психотропних

медикаментів може впливати на розвиток відповідних базових та супутніх ефектів, які потребують уважного контролю за якістю препаратів та спостереження за станом хворого. Проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури, що висвітлює наукові результати досліджень учених в галузі психіатрії та нанофармакології.

### **Поширені наноматеріали для лікарської доставки психотропних засобів.**

Якість доставки ліків до органів-мішеней залежить від структури, розміру і розподілу наночастинок. Відповідно до класифікації наночастинок, які застосовують для доставки лікарських засобів, використовують такі наноматеріали: фулерени, квантові мітки, наносуспензії, ліпосоми, змішані міцели, кристалічні структури (ліотропи), мікроемulsії, наноемulsії, нанокапсули, сурфактанти, полімерні наночастинок, тверді ліпідні наночастинок (ТЛН) (solid lipid nanoparticles, SLN) та наноліпідні носії (nanostructured lipid carriers, NLC). В зв'язку з вимогами безпечності активно використовуються біополімери – білки та полісахариди, так як їх переваги полягають у високій біосумісності, здатності до деградації в організмі і подальшого виведення. Полімери відіграють роль “скелетів” або “каркасів”, переносять активні біомолекули, наприклад, психотропні препарати, фактор росту, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, кортикостероїди. Основними природними полімерами у системах доставки ліків до нейронів є: колаген, желатин, фібрин, хітозан, альгінат тощо [2, 5].

Термопластичний поліефір аліфатичного ряду полімолочно-со-гліколева кислота (ПМГК) (poly(lactic-co-glycolic) acid, PLGA) починає свою історію з 1970-х років. Полімерні наночастинок ПМГК застосовують в фармацевтичній практиці для доставки лікарських засобів, тому що виявляють значну ефективність за рахунок високоякісного вивільнення лікарського засобу, зменшення проявів розкладання та порушення цілісності хімічної будови препаратів, підвищення біодоступності і зниження токсичності медикаменту. Отримані наночастинок ПМГК в діапазоні розмірів 60-200 нм здатні вивільнювати речовини протягом різних термінів, в залежності від очікуваних властивостей, які надають дослідники під час розробки та синтезу полімерної наночастинок з вмістом препаратів для лікування психо-емоційних патологій. Наночастинок ПМГК є одними з ефективних нанорозмірних речовин для доставки лікарських засобів завдяки сумісності, здатності до біологічного розкладання на метаболітні мономери, гліколеву і молочну кислоти, що являють собою ендogenousні кислоти, які метаболізуються в організмі за допомогою циклу Кребса та характеризуються низькою токсичністю. Розподіл і концентрацію ПМГК, а тому і лікарські засоби, які з ними поєднані, можна легко контролювати, підібравши оптимальні параметри співвідношення компонентів складу. Наночастинок ПМГК швидко поглинаються ендотеліальними клітинами, локалізуються переважно в цитоплазмі. Новий метод доставки лікарських засобів з високою видільною здатністю володіє перевагами, особливо в ранніх стадіях досліджень лікарських засобів [14].

Тверді ліпідні наночастинок (ТЛН) (solid lipid nanoparticles (SLNs)) були розроблені в 1990-х роках в

якості альтернативної системи для перенесення лікарських засобів на основі колоїдних систем, таких як емulsії, в поєднанні з ліпосомами й полімерними мікрочастинок і наночастинок, тому привертають увагу дослідників за рахунок можливості контрольованого вивільнення лікарського засобу і спрямованої доставки лікарських препаратів, підвищення стабільності сполук, можливості включення в лікарську форму ліпофільних та гідрофільних домішок, покращення біосумісності ліпідного носія. ТЛН складаються з біосумісного ліпідного ядра і амфільних речовин, що відіграють роль зовнішньої оболонки. Препарат, який інкапсулюють на зовнішню оболонку, швидко діє, в той час, коли лікарський засіб, включений в ядро наночастинок, вивільнюється більш тривало, що дозволяє контролювати час виділення активних речовин в організмі пацієнта за умов необхідності виділення тривалий період або за умов очікування негайного ефекту. За допомогою лазерної дифрактометрії встановлено, що 60% з приготованих складів ТЛН мають розміри нижче 500 нм. Менші розміри ТЛН можна синтезувати за допомогою використання більш високої температури виробничого процесу, тиску, вищої швидкості перемішування, довшого емulsування та інтенсивнішої обробки ультразвуком [6].

### **Анксиолітичні засоби.**

Анксиолітики, або транквілізатори, є однією з найбільш поширених груп нейро- та психотропних засобів, які переважно використовуються в психіатрії, хоча деякі з них, наприклад, діазепам, можна призначати при спастичних станах. Бензодіазепінові похідні володіють вираженим протитривожним та антифобічним ефектом, а також мають антидепресивний вплив (алпразолам), разом з тим, представлена група препаратів має ряд недоліків, до яких відносять психомоторну загальмованість, сонливість, в'ялість, міорелаксацію, фізичну слабкість, порушення координації, депресію, тератогенну дію, когнітивні порушення, розвиток залежності та ін. [1].

З метою характеристики впливу бензодіазепінових похідних на організм людини, виявлення фармакологічної дії, пошуку ефективних сполук, досліджена взаємодія між оксазепамом і фулереном С. Встановлено, що оксазепам слабо зв'язується з фулереновою структурою через карбонільну групу. Зв'язування оксазепаму з С кардинально впливає на перехресні локальні дисперсійні взаємодії. Крім того, отриманий водний розчин незначно впливає на геометрію будови молекули оксазепаму. Результати є перспективними для застосування та дослідження взаємодій в біологічних системах [13].

Діазепам є препаратом з групи бензодіазепінів, який широко застосовують як протисудомний засіб, препарат вибору при лікуванні тривожності і безсоння, а також для індукції і підтримання анестезії. Діазепам призначають різними шляхами введення (перорально, парентерально), але внутрішньовенне введення є одним з найбільш швидких способів для досягнення фармакологічного ефекту. Відбувається пошук альтернативної, зручної і не менш ефективної лікарської форми, що може бути застосована за умов недоступності використання внутрішньовенного введення, наприклад, в зв'язку з психопатични-

ми реакціями з вираженими емоційними проявами, спастичними паралічами, епілепсією пацієнтів. Як правило, пероральний прийом діазепаму є звичайним шляхом введення в організм в повсякденній фармакотерапевтичній практиці лікарів-психіатрів, але його небезпечно застосовувати в випадку, коли пацієнт знаходиться в активній фазі нападу судом, оскільки це може призвести до тяжких наслідків, пов'язаних з блокуванням дихальних шляхів таблетованими формами, крім того, після приймання таблеток пацієнтами ефект зазвичай нестійкий і більш повільний, супроводжується кислотним гідролізом за рахунок печінкового метаболізму, що може мати гепатотоксичні ефекти. Біотрансформація відбувається у печінці з утворенням активних метаболітів. Головний метаболіт – N-десметилдіазепам виявляється у крові через 24-36 годин після введення початкової і повторних доз. Препарат та його основні метаболіти виводяться, головним чином, із сечею. Виявлено, що погано розчинний у воді препарат діазепам успішно поєднується з ТЛН за допомогою модифікування, гомогенізації та ультразвукових методів синтезу [6].

Недорогі, швидкі та надійні методи виявлення лікарських засобів мають вирішальне значення для токсикологічних досліджень, тому встановлений новий метод для високочутливого, селективного і економічно ефективного виявлення клоназепаму на основі застосування наночасток золота у присутності мелаїну за рахунок того, що взаємодія водневих зв'язків між клоназепамом і мелаїном з наночастинками золота спричинює зміну кольору наночастинок з винно-червоного на синій. Алпразолам, діазепам, нітразепам і лоразепам не впливають на визначення клоназепаму, тому розроблений підхід може бути використаний в якості тесту інтоксикації клоназепамом. За представленим методом також можна досліджувати біологічні рідини (кров) та останки тканин, що є вагомим результатом для токсикологічних та патологоанатомічних дослідів [17].

З метою досягнення водорозчинності буспірону створені наночастинки ТЛН завантажені буспіроном та НСІ. Наночастинки синтезовані шляхом емульгування, випарювання з наступною обробкою ультразвуком. Ліпідне ядро поєднали з буспіроном, цетиловим спиртом, Tween 20 та лецитином. Встановлено, що співвідношення ліпідів, поверхнево-активних речовин, швидкість обробки в гомогенізаторі має вплив на розмір наночастинок. Фармакокінетичні дослідження отриманих наночастинок проводили на самцях шурів лінії Вістар. Після перорального введення 15 мг/кг буспірону у вигляді вільного лікарського засобу та в поєднанні з ТЛН виявили, що оптимізовані ТЛН розміром 345,7 нм з ефективним завантаженням 32,8% збільшують відносну біодоступність буспірону [24].

#### Антипсихотичні засоби

Арсенал антипсихотичних засобів продовжує удосконалюватись та розширюватись. Незважаючи на те, що препарати блокують рецептори нейромедіаторних систем мозку, послаблюють психотичну симптоматику, покращують стан хворого, для різних антипсихотичних засобів характерні нейрохімічні та клінічні особливості фармакологічного впливу [3].

Уже на початку 1960-х років антипсихотичні засоби розділили на похідні: фенотіазіни, бутирофеноли, тіоксантени. Потім були синтезовані бензоаміди, дибензодіазепіни, похідні індолу, бензоксазолу та інші лікарські засоби. Хімічна класифікація є актуальною для визначення психофармакологічних властивостей препаратів. Аліфатичні фенотіазіни володіють слабкою антипсихотичною дією, натомість мають виражений седативний ефект та рідко викликають неврологічні порушення. Бутирофеноли мають інтенсивну нейролептичну дію, дибензодіазепіни рідко викликають неврологічні порушення, володіють низьким впливом на секрецію пролактину. Важливо враховувати клінічні обмеження для застосування. Препарати з відсутністю подібності за хімічною будовою можуть мати ідентичні фармакологічні ефекти. Наприклад, похідні бутирофенону, піперазинові похідні фенотіазину, дифенілбутиліпеперидини мають виражений антипсихотичний характер дії. Головним чином, антипсихотичний ефект пов'язують з впливом на дофамінергічну систему [3].

Використання антипсихотичних препаратів є актуальним для ефективного лікування хворих з різними психо-емоційними порушеннями. Перфеназин і хлорпромазину гідрохлорид мають низьку біодоступність – при пероральному введенні 30%-50% в зв'язку з їх розпадом при первинному надходженні в печінку. Інтраназальна доставка лікарських засобів може застосовуватися з метою поліпшення терапевтичної ефективності препаратів шляхом запобігання проходження через печінку. Перфеназин та хлорпромазину гідрохлорид, завантажені в наночастинки ПМГК в поєднанні з наночастинками хітозану на поверхні, мають розміри від 306,1 нм до 700,0 нм. Перфеназин має сильніший вплив на поведінку, ніж інші фенотіазіни за рахунок наявності в структурі групи піперазину. Клінічні показання для перфеназину включають в себе лікування наступних розладів: шизофренія, психотичні депресії, галюцинації. Встановлено, що перфеназин і хлорпромазину гідрохлорид в поєднанні з наночастинками ПМГК, виготовленими методом випарювання емульсії розчинників, мають розмір наночастинок, що містять перфеназин від  $340,5 \pm 17,8$  нм до  $382,5 \pm 36,5$  нм із збільшенням концентрації ПМГК від 0,8% до 1,3%. Такий же ефект спостерігається для хлорпромазину гідрохлориду. Збільшення концентрації ПМГК від 0,8% до 1,6% збільшує розмір наночастинок з  $374,3 \pm 10,1$  до  $426,0 \pm 19,4$  нм. Препарати можна інкапсулювати в наночастинки ПМГК з порівняно високою ефективністю. Перфеназин завантажуються в наночастинки ПМГК в обсязі 83,9%, хлорпромазину гідрохлорид – 71,0%. Відбувалось швидке початкове вивільнення з подальшим уповільненням для наночастинок з концентрацією ПМГК 1,3% і 1,6%, в той час як наночастки ПМГК в концентрації 0,8% показувати миттєве виділення [14].

Мікрокапсули стилцелюлози та тіоридазину отримують в присутності наночастинок золота за допомогою методу емульгування та випарювання розчинника. Наночастинки золота адсорбуються з тіоридазиним, що виявлено за допомогою мас-спектрометрії. Синтезовані мікрокапсули тіоридазину з наночастинками золота мають більш тривале контрольоване вивільнення в по-

рівнянні з мікрокапсулами з відсутніми наночастинками золота. За моделлю індикації (визначення, вимірювання, записування різних показників, об'єктів) Хігучі встановлений рівномірний розподіл тіоридазину в мікрокапсулах з наночастинками золота [15].

Клозапін – ліпофільний ефективний атипичний антипсихотичний препарат, який має низьку біодоступність при пероральному прийомі (<27%) за рахунок руйнування в печінці. ТЛН з клозапіном були розроблені з використанням різних тригліцеридів (триміристин, трипальмітин і тристеарин), соєвого лецитину 95%, полксамеру 188 і стеариламіну в якості індуктора гомогенізації з подальшим використанням ультразвукового методу синтезу. Досліди проводили за допомогою внутрішньовенного введення ТЛН з клозапіном самцям шурів лінії Вістар. Середній розмір –  $96,7 \pm 3,8$ – $163,3 \pm 0,7$  нм. Біодоступність клозапіну в поєднанні з наночастинками ТЛН збільшилася в 2,5–4,5 рази в порівнянні з контрольними групами, яким вводили лише клозапін. Встановлено, що ТЛН – це ефективна система доставки лікарського засобу для поліпшення біологічної доступності ліпофільних препаратів, таких як клозапін [18].

Завантажені оланзапіном наночастинки хітозану синтезовані за допомогою іонотропного гелеутворення хітозану з триполіфосфатних аніонів. Встановлено, що наночастинки хітозану зі завантаженим оланзапіном мають підвищення системної абсорбції на  $51 \pm 11,2\%$ , абсолютної біодоступності на  $28 \pm 6,7\%$  в порівнянні з контрольними групами. Виявлено, що введення наночастинок хітозану, завантажених оланзапіном, здатне підвищити антипсихотичну ефективність медикаменту [7].

Оланзапін є атипичним антипсихотичним препаратом, хронічне використання якого пов'язане з розвитком потенційних несприятливих ефектів в хворих на шизофренію, таких як збільшення ваги і серцево-метаболічних розладів, гіперхолестеринемії і діабету. З метою уникнення побічних ефектів досліджують можливість контрольованого вивільнення оланзапіну для поліпшення лікування хворих на шизофренію. Інноваційна стратегія вивільнення лікарського засобу складається з завантаження лікарського засобу в біорозкладні полімерно-ліпідні наночастинки. Збільшення ваги, біохімічні показники і антипсихотичну активність оцінювали на самцях шурів лінії Вістар. Ліпідні серцевини нанокапсул мали середній діаметр  $156 \pm 13$  нм, ефективність інкапсуляції становить близько 100%. Більш тривалий антипсихотичний вплив спостерігався в тварин, які отримували оланзапін в нанокапсулах за рахунок дослідження поведінкової моделі тварин, індукованої D, L-амфетаміном. Нанокапсули з оланзапіном є перспективною альтернативною для лікування хворих на шизофренію [11].

Рисперидон є антипсихотичним препаратом, який використовується для лікування психотичних розладів. З метою уникнення дозозалежних екстрапірамідних розладів, викликаних рисперидоном, проведені дослідження, в яких даний медикамент вводили в наночастинки біосумісних полімерів, таких як полі(ε-капролактон), полі(D,L-лактид-со-гліколід) та полі(D,L-лактид). Наночастинки отримували методом нанопреципітації. Інкапсульований в наночастинки рисперидон мав антипсихотичний вплив з

меншою кількістю проявів побічних ефектів, що пояснюється накопиченням активного метаболіту (9-гідроксирисперидону) і змінами в фармакокінетичних процесах взаємодії з активними центрами організму. Виявлено, що підтримка концентрації в плазмі крові рисперидону, інкапсульованого в полімерні наночастинки шляхом внутрішньовенного введення, може підвищити біодоступність рисперидону для поліпшення фармакотерапії [19].

Паліперидону пальмітат є основним активним метаболітом рисперидону. З метою виготовлення ефективних форм наночастинок та лікарської доставки паліперидону пальмітату застосували солюбілізатори, такі як поліетиленгліколь (ПЕГ) 4000 і полісорбат 20 для розчинення та вивільнення лікарського засобу з композиції. d-6-токоферол ПЕГ 1000 сукцинат належить до міцеллоутворюючих матеріалів зі здатністю до солюбілізації. Для того, щоб поліпшити виділення солюбілізованого паліперидону пальмітату, використовують наноматеріали з d-6-токоферолу ПЕГ 1000. Створення препаратів на основі наночастинок в поєднанні з антипсихотичними препаратами є перспективним з метою ефективного купіювання психотичних розладів [19].

Галоперидол використовується для лікування шизофренії, манії і неврологічних розладів і відомий за рахунок високої активності, специфічності і тривалої дії. Механізм його дії відбувається за умов блокади рецепторів допаміну D<sub>2</sub> в головному мозку. Антипсихотична дія галоперидолу супроводжується гострими та хронічними екстрапірамідними руховими розладами, такими як паркінсонізм, акатизія, дистонія і пізня дискінезія, що характеризується повторюваними, часто незворотними, мимовільними рухами. Патофізіологія рухових розладів, індукованих галоперидолом пов'язана з окисним пошкодженням головного мозку. Хоча нові атипичні нейролептики не викликають екстрапірамідних розладів, їх клінічне застосування залишається обмеженим у деяких пацієнтів через їх високу вартість, збільшення ваги тіла, розвиток діабету, патологічні зміни в крові. Полімерні наночастинки привертають значну увагу в якості потенційні системи доставки лікарських засобів за рахунок підвищення терапевтичної ефективності і зниження побічних ефектів різних препаратів, пов'язаних з цими системами. Полімерні наночастинки від 10 до 1000 нм використовуються для перенесення ліків шляхом включення в препарат або поглинання ними лікарського засобу. Наночастки з полісорбатним покриттям є ефективними носіями, здатні транспортувати медикаменти через гематоенцефалічний бар'єр. Крім того, полімерні наночастинки можуть бути використані в якості систем вивільнення для парентерального контролю з метою регулювання терміну доступності ліків, які вільно проникають через гематоенцефалічний бар'єр, але мають коротку тривалість дії в центральній нервовій системі. Синтезований галоперидол в поєднанні з нанокапсулами полісорбатного покриття, що містять риб'ячий жир, багатий на омега-3 жирні кислоти. Галоперидол, завантажений в нанокапсули, виявив зниження побічних процесів. Встановлені позитивні ефекти наноінкапсуляції галоперидолу при визначенні поведінки. Нова полімерна



система може знайти застосування в психіатрії, оскільки представлений наноінкапсулований препарат поліпшить якість життя пацієнтів, які потребують лікування галоперидолом [8].

Проведені дослідження, в яких пропонується процедура екстракції та визначення галоперидолу в біологічних зразках з використанням полімерних наночастинок. Галоперидол поєднали з полімерними наночастинами за допомогою полімеризації з використанням етиленглікольдиметакрилату, метакрилової кислоти, як функціонального мономера і 2,2'-азобісізобутиронітрилу. У отриманих наночастинок встановлена ефективність виділення галоперидолу на 97%, максимальна адсорбційна здатність 153,84 мг/г<sup>(-1)</sup>. Метод дозволяє отримувати позитивні результати з визначення галоперидолу в зразках плазми крові і сечі [12].

Встановили ефект галоперидолу, інкапсульованого з наночастинами полісорбату – ефективність інкапсуляції > 95%. Щури отримували одноразову дозу наночастинок з Галоперидолом 0,2 мг/кг, внутрішньоочеревинно та D,L-амфетамін 8,0 мг/кг внутрішньоочеревинно, інтервал введення 3 год. В групі, яка отримувала галоперидол, інкапсульований з наночастинами полісорбату, спостерігалось зниження екстрапірамідних ефектів (заціпеніння і дискінезії) [9].

Проведені розробки методу інкапсуляції галоперидолу з наночастинами ПМГК. Встановлено, що ефективність інкапсуляції галоперидолу з наночастинами ПМГК збільшилася більш ніж на 30% порівняно з 10% метил-включеннями в наночастинок ПМГК. Визначений тривалий період вивільнення і необхідність застосування більш низької початкової дози з використанням наночастинок ПМГК. Час вивільнення галоперидолу можна регулювати за допомогою зміни процесу виготовлення [10].

Проведені дослідження арипіпразолу в якості модельного лікарського засобу для вивчення можливості підготовки наносуспензій, використовуючи техніку нанопреципітації / гомогенізації на основі кислотно-лужної нейтралізації [26].

#### **Антидепресанти**

Проведені дослідження синтезу N-ізопропілакриламід у і 1-(N, N-біс-карбоксиметил)аміно-3-алілгліцерину, в поєднанні з флувоксаміном та магнітними наночастинами, модифікованими 3-меркаптопропілтриметоксисиланом. Отримані наночастинок досліджені за допомогою інфрачервоної спектроскопії Фур'є, елементного аналізу, і термогравіметричного аналізу. Морфологія поверхні досліджувалася за допомогою скануючого електронного мікроскопа та електронної мікроскопії. Виявлено, що поведінка адсорбції може бути встановлена за допомогою моделі ізотерми адсорбції Фрейндліха. Максимальна маса флувоксаміну вивільнюється при температурі, яка не перевищує температури розчинення полімеру наночастинок. Встановлено, що поглинання флувоксаміну модифікованими магнітними наночастинами має хорошу біодоступність [20].

Дослідники покращують аналітичні методи визначення антидепресантів в біологічних тканинах організму людини. Виготовлені чутливі молекулярні електрохімічні датчики для селективного детектування трициклічного

антидепресанту іміпраміну на основі наночастинок золота. Було виявлено, що отримані плівки добре відображають селективність по відношенню до іміпрамінових молекул-мішеней, оскільки введені наночастинок золота мають каталітичну активність по відношенню до окислення іміпраміну. Метод можна застосовувати для визначення іміпраміну в таблетках, тому що відповідає вимогам селективності, чутливості, швидкості і простоти для виявлення лікарської речовини, а також надає можливість клінічного застосування в фізіологічних рідинах [25].

Проводиться вивчення анальгетичної активності антидепресантів, наприклад, трициклічні антидепресанти володіють найбільшою протибольовою ефективністю. З метою вивчення знеболюючої активності за місцевого застосування антидепресантів розроблені наноемульсії в якості транспортного засобу, що складаються з пропіленгліколю, транскутолу, води, лабрасолу та ін. Кінцева концентрація іміпраміну та докsepіну в системі наноемульсії складала 3%. Значно більшу болезаспокійливу активність у щурів мали наноемульсії, до складу яких додали докsepін [21].

#### **Психостимулюючі та ноотропні препарати**

Функціоналізовані наночастинок магнітного оксиду заліза (ФНМОЗ) вивчаються в діагностичних цілях. Тим не менш, можуть розглядатися аномальні реакції на ФНМОЗ в головному або спинному мозку, якщо вони поєднуються з травмами ЦНС, наприклад, гіпертермією або травматичними впливами на головний/спинний мозок. Введення церебролізіну запобігає виникненню індукованих ФНМОЗ патологій, що виникають внаслідок пошкодження ЦНС. Встановлено, що церебролізин може бути використаним в якості допоміжної терапії для запобігання клітинних ушкоджень при станах, де необхідне використання ФНМОЗ для поліпшення ефективності, наприклад, лікування раку [22].

Проводяться дослідження гідрофільних наповнювачів, які можуть бути використані для збільшення розчинності і біодоступності поганорозчинних лікарських засобів. З метою запобігання агрегації наночастинок гідроксипропілметилцелюлози з вінпоцетином використані полівінілпіролідон і лактоза. Отримані наночастинок гідроксипропілметилцелюлози/вінпоцетину розмірами 130 нм. Швидкість розчинення наночастинок вінпоцетину стала більшою, порівняно з зареєстрованим препаратом. Встановлено, що утворюються водневі зв'язки між вінпоцетином і наповнювачами. Дослідження є перспективним з метою вивчення адсорбції вінпоцетину з іншими речовинами та покращення його лікарської взаємодії з органами-мішенями організму людини [16].

#### **Протиепілептичні засоби**

Іонні комплекси мікробної полі(γ-глутамінової) кислоти здатні до самоорганізації в упорядковані амфільні наноструктури з теофіліном, карбамазепіном та доксорубіцином. Період синтезу складних композитів у фізіологічних умовах протягом одного місяця сприяє дисоціації комплексу та гідролізу ефіру холіну, який входить до складу наночастинок, практично без погіршення властивостей поліглутамінової кислоти. Швидкість розкладання залежить від довжини алканілового ланцюга та комплексної стехіометрії. Отримані наночастинок мають діаметр

50-100 нм. Теофілін і карбамазепін були виділені протягом годин, доксорубіцин вивільнявся дуже повільно протягом місяців. Відмінності, що спостерігаються, пов'язані з різним механізмом взаємодії між лікарським засобом і комплексом наночастинок на основі полі(γ-глутамінової) кислоти [23].

**Висновок.** На сьогодні застосування наночастинок з психотропними засобами є вельми перспективним та своєчасним, оскільки спостерігаються проблеми використання препаратів за рахунок складної системи впливу медикаментів на організм. Поєднання медикаментів з наночастинами різного походження та хімічної будови дозволяє уникнути ряду побічних ефектів. Встановлені результати, в яких відображається підвищення ефективності психотропних засобів з зменшенням введеної дози. Наночастинки використовують для високоточного виявлення медикаментів в лікарських формах та інших речовинах, що сприяє підвищенню якості лікування. Проведених досліджень недостатньо, існує необхідність в поглибленому вивченні взаємодії наночастинок з психотропними засобами, їх впливу на організм, проведення всебічних токсикологічних досліджень.

Рецензент: д.мед. н., професор Ніженковська І.В.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Перспективы поиска новых анксиолитиков / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Эксп. Клин. Фармакол. – 2002. – № 5. – С. 4-17.
2. Головенко М. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку / М. Головенко, В. Ларіонов // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – Т. 4. – С. 8-16.
3. Данилов Д. С. Классификация антипсихотических средств и их значение для выбора терапии шизофрении (к 60-летию появления нейролептиков) / Д. С. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – № 10. – С. 91-100.
4. Козловский В. Рациональная фармакотерапия в психиатрии / В. Козловский // Врач. – 2012. – № 12. – С. 21-25.
5. Чекман І. С. Нанофармакологія / І. С. Чекман. – Київ: ПВІТ "Задроза", 2011. – 424 с.
6. Abdelbary G. Diazepam-loaded solid lipid nanoparticles: design and characterization / G. Abdelbary, R. H. Fahmy // AAPS PharmSciTech. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 211-219.
7. Baltzley S. Intranasal drug delivery of olanzapine-loaded chitosan nanoparticles / S. Baltzley, A. Mohammad, A. H. Malkawi, A. M. Al-Ghananeem // AAPS PharmSciTech. – 2014. – Vol. 15, № 6. – P. 1598-1602.
8. Benvegnъ D. M. Haloperidol-loaded polysorbate-coated polymeric nanocapsules decrease its adverse motor side effects and oxidative stress markers in rats / D. M. Benvegnъ, R. C. Barcelos, N. Bouffleur [et al.] // Neurochem. Int. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 623-631.
9. Benvegnъ D. M. Haloperidol-loaded polysorbate-coated polymeric nanocapsules increase its efficacy in the antipsychotic treatment in rats / D. M. Benvegnъ, R. C. Barcelos, N. Bouffleur [et al.] // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2011. – Vol. 77, № 2. – P. 332-336.
10. Budhian A. Production of haloperidol-loaded PLGA nanoparticles for extended controlled drug release of haloperidol / A. Budhian, S. J. Stegel, K. I. Winey // J. Microencapsul. – 2005. – Vol. 22, № 7. – P. 773-785.
11. Dimer F.A. Nanoencapsulation of olanzapine increases its efficacy in antipsychotic treatment and reduces adverse effects / F. A. Dimer, M. Ortiz, C. S. Pase [et al.] // J. Biomed. Nanotechnol. – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 1137-1145.
12. Ebrahimzadeh H. Determination of haloperidol in biological samples using molecular imprinted polymer nanoparticles followed by HPLC-DAD detection / H. Ebrahimzadeh, Z. Dehghani, A.A. Asgharinezhad [et al.] // Int. J. Pharm. – 2013. – Vol. 453, № 2. – P. 601-609.
13. Ganji M.D. First-principles vdW-DF investigation on the interaction between the oxazepam molecule and C fullerene / M. D. Ganji, M. Nashtahosseini, S. Yeganegi, M. Rezvani // J. Mol. Model. – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 1929-1936.
14. Halayqa M. PLGA biodegradable nanoparticles containing perphenazine or chlorpromazine hydrochloride: effect of formulation and release / M. Halayqa, U. Domanska // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 23909-23923.
15. Lai M. K. Application of gold nanoparticles to microencapsulation of thioridazine / M. K. Lai, C. Y. Chang, Y. W. Lien, R. C. Tsiang // J. Control Release. – 2006. – Vol. 111, № 3. – P. 352-361.
16. Li C. X. Excipient-assisted vinpocetine nanoparticles: experiments and molecular dynamic simulations / C.X. Li, H.B. Wang, D. Oppong [et al.] // Mol. Pharm. – 2014. – Vol. 11, № 11. – P. 4023-4035.
17. Lodha A. Melamine modified gold nanoprobe for "on-spot" colorimetric recognition of clonazepam from biological specimens / A. Lodha, A. Pandya, P. G. Sutariya, S. K. Menon // Analyst. – 2013. – Vol. 138, № 18. – P. 5411-5416.
18. Manjunath K. Pharmacokinetics, tissue distribution and bioavailability of clozapine solid lipid nanoparticles after intravenous and intraduodenal administration / K. Manjunath, V. Venkateswarlu // J. Control Release. – 2005. – Vol. 107, № 2. – P. 215-228.
19. Muthu M. S. Antipsychotic nanomedicine: a successful platform for clinical use / M. S. Muthu, P. Agrawal, R. P. Singh // Nanomedicine (Lond). – 2014. – Vol. 9, № 14. – P. 2071-2074.
20. Panahi H. A. Synthesis and characterization of poly[N-isopropylacrylamide-co-1-(N,N-bis-carboxymethyl)amino-3-allylglycerol] grafted to magnetic nano-particles for the extraction and determination of fluvoxamine in biological and pharmaceutical samples / H. A. Panahi, Y. Tavaneai, E. Moniri, E. Keshmirzadeh // J. Chromatogr. A. – 2014. – Vol. 1345. – P. 37-42.
21. Sandig A. G. Transdermal delivery of imipramine and doxepin from newly oil-in-water nanoemulsions for an analgesic and anti-allodynic activity: development, characterization and in vivo evaluation / A. G. Sandig, A. C. Campmany, F. F. Campos [et al.] // Colloids Surf. B. Biointerfaces. – 2013. – Vol. 103. – P. 558-565.
22. Sharma H. S. The role of functionalized magnetic iron oxide nanoparticles in the central nervous system injury and repair: new potentials for neuroprotection with Cerebrolysin therapy / H.S. Sharma, P. K. Menon, J. Y. Lafuente [et al.] // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 577-595.
23. Tolentino A. Complexes of polyglutamic acid and long-chain alkanolcholines: nanoparticle formation and drug release / A. Tolentino, A. Alla, A. Martinez de Ilarduya, S. Mucos-Guerra // Int. J. Biol. Macromol. – 2014. – Vol. 66. – P. 346-353.
24. Varshosaz J. Formulation and optimization of solid lipid nanoparticles of buspirone HCl for enhancement of its oral bioavailability / J. Varshosaz, M. Tabbakhian, M. Y. Mohammadi // J. Liposome Res. – 2010. – Vol. 20, № 4. – P. 286-296.
25. Xu X. A novel molecularly imprinted sensor for selectively probing imipramine created on ITO electrodes modified by Au nanoparticles / X. Xu, G. Zhou, H. Li [et al.] // Talanta. – 2009. – Vol. 78, № 1. – P. 26-32.
26. Xu Y. Enhanced dissolution and oral bioavailability of aripiprazole nanosuspensions prepared by nanoprecipitation/homogenization based on acid-base neutralization / Y. Xu, X. Liu, R. Lian [et al.] // Int. J. Pharm. – 2012. – Vol. 438, № 1-2. – P. 287-295.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В  
СОЧЕТАНИИ С НАНОЧАСТИЦАМИ**

Нагорная Т.И., Горчакова Н.А.,  
Лысенко А.С., Чекман И.С.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев

**Резюме.** В обзоре описаны новые перспективные достижения сочетания наночастиц различного происхождения с психотропными средствами с целью улучшения биодоступности, возможности создания оптимальных путей введения, снижение количества проявлений побочных эффектов. В статье освещены результаты влияния наночастиц на процессы транспорта и трансформации лекарственных средств в организме, что свидетельствуют об улучшении свойств медикаментов и качества жизни больных. Установлено, что использование наночастиц различного происхождения также способствует высокочувствительной идентификации и выявлению в биологических жидкостях психотропных препаратов, что открывает перспективные внедрения в области токсикологических наук и судебной медицины.

**Ключевые слова:** психотропные средства, наночастицы, биодоступность, доставка лекарственных средств.

**USE OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN  
COMBINATION WITH NANOPARTICLES**

T.I. Nahorna, N.O. Gorchakova,  
O.S. Lysenko, I.S. Chekman

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary.** This review describes new perspective of achieving the combination of nanoparticles of different origin with psychotropic drugs in order to improve bioavailability, the possibility of creating the optimal routes of administration, lower incidence of side effects. The article highlights the results of the influence of nanoparticles on the processes of transport and transformation of medicines in the body that show the improvement of the drugs' properties and quality of patients' life. It has been found that the application of nanoparticles of different origin also contributes highly sensitive identification and detection in biological fluids of psychotropic drugs, which opens up a number of prospective implementations in the field of toxicology and forensic medicine.

**Key words:** psychotropic drugs, nanoparticles, bioavailability, delivery of medicines.