

УДК 615.03.541.182.024

Гунчак В.М., д.вет.н. професор, Маслянюк Р.П., д.б.н. професор,  
Стибель В.В., д.вет.н. професор<sup>©</sup>

Львівський національний університет ветеринарної медицини і біотехнології  
імені С.З.Гжицького

## НАНОТЕХНОЛОГІЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У ВИРОБНИЦТВІ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

*Проаналізовано дані літератури з фармакологічних і фармацевтичних основ нанопрепаратів. Основні вимоги до нанопрепаратів наступні:*

1. *Проявляти вираженішу лікувальну дію порівняно з подібними лікарськими засобами, що застосовуються у медичній практиці.*
2. *Новий нанопрепарат повинен мати менше побічних ефектів ніж інші лікарські засоби.*
3. *Нанопрепарати повинні сприяти зменшенню побічних ефектів інших лікарських засобів.*
4. *Нові нанопрепарати не повинні негативно впливати на клініко-фармакологічні властивості лікарських засобів, застосованих у медичній практиці для лікування хворих.*
5. *Одна з вимог до нанопрепаратів – позитивні фармакологічні показники.*
6. *Лікарська форма нанопрепаратів повинна бути зручною для застосування при різних шляхах введення в організм.*
7. *Технологія виробництва нанопрепаратів доступна, екологічно чиста.*

**Ключові слова:** нанотехнологія, фармакологічні препарати, виробництво.

За останні 25 років нанотехнологія і нанофармакологія досягла значних успіхів у напрямку розробки та застосування нових форм лікарських засобів, а також сприянні оптимізації їх фармакокінетики і фармакодинаміки [6,7,9,13,18,21,24,40].

У продовж останніх років проведено дослідження з вивчення фізичних, фізико-хімічних, квантово-хімічних властивостей найдрібніших атомних агрегацій, що називаються наноматеріалами, кластерами, ізольованими нанокристаллами. Ці розробки сприяють активнішому впровадженню продуктів нанотехнології і нанобіотехнології у практичну діяльність людини, створенню ефективних лікарських засобів для лікування та профілактики різних захворювань людини і тварин [8,20,23,27,28].

Фізико-хімічні властивості наночастинок зумовлюють можливості їх активного дослідження та впровадження в практичну діяльність людини не лише в напрямку медицини, але й в інших сферах науки і практики. Основна властивість наноматеріалів суттєво змінюватися внаслідок зменшення їх розмірів від одного до ста нанометрів. Поведінка більшості атомів, які знаходяться на поверхні наночастинок змінюють фізико-хімічні, біологічні та

фармакологічні властивості таких наноматеріалів. Ущільнені в просторі електрони атомів також змінюють властивості частинок [2,6,15,26,29]. У ряді дослідів показано, що наночастинки легше проникають в організм людини чи тварин порівняно з макрочастинками. При таких розмірах збільшується загальна поверхність наночастинок, що сприяє більш ефективно взаємодіяти з біомембранами організму. Встановлено, що золото, інертне у форму звичайного металу, стає високо реакційно активним у вигляді наночастинок [10,11]. За даними [31,44] найкращим об'єктом для досліджень властивостей наночастинок є золото і срібло.

Із зменшенням розміру частинки збільшується поверхнева енергія [14], та теплоємність їх у 3-10 разів, ніж у цих металах звичайного розміру [6,43].

Значний науково-практичний інтерес становлять дослідження препаратів з оксидів наносрібла та наноміді, які проводяться в інституті епідеміології та інфекційним хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України (директор - проф. В.Ф. Марієвський), разом з лабораторією електронно-променевої технології неорганічних матеріалів для медицини Інституту електрозварювання ім. Є.О.Патона (директор – акад. Б.Є.Патон), та Національним Медичним університетом (ректор – чл. кор. АМН В.Ф. Москаленко) встановлено, що наночастинки оксиду срібла та міді виявляють більш виражену протимікробну дію щодо широко розповсюдженого мікробу – золотистого стафілококу, ніж звичайні препарати срібла чи міді.

Наночастинки срібла значно посилюють бактерицидний ефект проти різновидних інфекційних агентів, завдяки великій питомій поверхні, що збільшує ділянку контакту срібла із збудниками інфекцій. Прямими експериментами *in vitro* встановлено інгібування вірусу імунодефіциту людини наночастинками срібла розмірами 1-10 нм. Нанопрепарати срібла застосовуються при лікуванні остеомієліту, гнійних і опікових ран, хронічних запальних процесів. Наночастинки срібла активні проти мікроорганізмів стійких до антибіотиків, що дуже важливо для боротьби з інфекціями [1,22].

У нанорозмірних металах змінюються також магнітні властивості, які впливають на інші фізико-хімічні та фармакологічні характеристики. В дослідженнях А. Фера та П. Грюнберга в 1988 році було відкрите нове фізичне явище – ефект гігантського магнетоопору. Суть цього відкриття полягає в тому, що незначна переміна магнітного поля призводить до виражених змін електронного опору всієї системи. Практична реалізація цього явища сприяла розробці комп'ютерних нанотехнологій, отримання твердих дисків із значним зменшенням їх розмірів та збільшенням ємності. Уже невдовзі на основі ефекту гігантського магнетоопору були розроблені системи зчитування інформації, які стали промисловим стандартом. За відкриття ефекту гігантського магнетоопору цим ученим у 2007 році присуджено Нобелівську премію в галузі фізики. Дослідження фізичних і фізико-хімічних властивостей наноматеріалів успішно продовжуються [36].

У наукових лабораторіях: “Електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини ” Інституту електрозварювання ім.

Є.О.Патона та Національного медичного університету розроблено також оригінальну технологію отримання наночастинок міді та срібла, а також їх композитів, вивчення їх фармакологічної активності та доступності при застосуванні. Ці наукові розробки проводяться разом з Інститутом біохімії ім. О.В. Паладіна НАН України, Інститутом епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, кафедрами Харківського та Львівського національних медичних університетів. Продовження досліджень з метою розробки нових високоефективних лікарських засобів на основі нанотехнологій молекулярних пучків для лікування певних хвороб матиме важливе значення для розвитку медичної науки і практики [13,22].

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету розроблено нову лікарську форму – суспензію на основі нанодисперсного кремнезему. Ця лікарська форма зменшує токсичність і лікарський вплив на функцію печінки таких сполук, як натрію фтори і натрію нітрид, а також протитуберкульозних препаратів – етамбутолу, ізоніазиду, піразинамиду, які відрізняються за механізмом негативної дії на організм і особливостями органічної структури. За фармакологічною активністю суспензія нанодисперсного кремнезему перевищує препарати звичайного кремнезему [12].

На кафедрі терапії та клінічної діагностики Національного університету біоресурсів і природокористування України (ректор – акад. Д.О.Мельничук, співробітники – О.М.Якимчук, В.І.Берега, Н.Г.Грушевська, М.І.Цвіліховський) вивчали імунобіологічну реактивність порослих свиноматок при застосуванні препарату Суїмін П [25].

В інституті медицини праці АМН України (директор – академік Ю.І.Кундієв, співробітники інституту – Т.К. Кучерук, І.А.Стежка) вивчали токсикологічні властивості нанокремнезему при інгаляційному застосуванні. На основі результати досліджень доведено, що при інгаляції наночастинок кремнезему негативно впливають на легені та інші органи (печінка, міокард, нирки, селезінка). Встановлено, що токсикологічна активність залежить від розмірів наночастинок. Найбільш виражені токсикологічні зміни виникають при дії наночастинок розміром 6-7 нм. При збільшенні розмірів наночастинок до 55 нм токсикологічні зміни зменшуються [47].

Новим напрямком розробки нанопрепаратів є утворення комплексів відомих лікарських засобів і наночастинок, що сприяє таким процесам:

1. Більш глибокому проникненню таких засобів до патологічного процесу, що сприяє ефективності фармакотерапії. Першими сполуками, що використовуються з цією метою є ліпосоми. Ліпосомальні форми різних препаратів дозволені для лікування різних патологій (саркома Капоші, рак грудної залози, яєчника та ін.) [33,39].

2. Наночастинок можуть виступати переносниками цільової доставки лікарських засобів до патологічного вогнища. Частіше застосовують такі наночастинок: ліпосоми, альбуміни, фулерени, ДНК, РНК, хітозан тощо. Застосування біозон'югованих наночастинок сприяє селективному впливу на

пухлинні клітини, вивільняти та накопичувати лікарські засоби в потрібних місцях організму [3,5,17,34].

3. Застосування наночастинок для зменшення токсичності лікарських засобів. Наприклад, препарат ліподокс містить ліпосоми, до яких включено протипухлинний препарат доксорубіцан. При такій комбінації знижується токсичність доксорубіцину [29,30,34,35].

Слід зазначити, що фармакологічні нанопрепарати застосовуються порівняно недавно, проте перспективи їх застосування у медичній практиці значні. Останнім часом застосовуються розроблені вченими на основі нанотехнології, крім оксидів нонаметалів і ліпосом, емульсії, що є частинами олії у водній фазі, як стабілізуються сурфактантами для підтримки розміру та форми. Емульсії, як і ліпосоми, використовуються для підвищення ефективності та безпечності доставки лікарських засобів [46]. Як надійні системи для доставки лікарських засобів до патологічного вогнища можуть бути використані наночастинки полісахариду хітозану [25].

У медичній практиці починають застосовуватися керамічні наночастинки різних розмірів [7,16].

Особливу групу становлять так звані наночастинки у золотій мушлі (gold shell nanoparticles). Такі структури представляють собою сферичні утворення нанорозмірів, які складаються з діелектричного ядра, критого тонким шаром металу (наче мушлею) частіше нанозолото. Завдяки своїм оптичним та хімічним властивостям ці наночастинки у перспективі можна використовувати у біомедичній візуалізації, а також з терапевтичною метою [27,41].

На завершення необхідно підкреслити що ґрунтовних результатів експериментальних досліджень з фармакодинаміки та фармакокінетики наночастинок в організмі, а також перспектив їх використання та впливу на зовнішнє середовище недостатньо. Узагальнюючи наявну літературу та результати проведених досліджень є підстави визначити перспективи наукових розробок з нанонауки, нанотехнологій, наномедицини, нанофармакології та нанофармації. Ці розробки стосуються таких питань:

1. Створення на основі сучасних нанотехнологій нових лікарських засобів та їх лікарських форм для зовнішнього (мазі, гелі, суспензії), внутрішнього (таблетки, драже, розчини, суппозиторії), парентерального (розчини, суспензії), інгаляційного застосування (спреї).

2. Науково-обґрунтовані механізми лікувальної та профілактичної дії нанопрепаратів, особливості взаємодії з компонентами біомембрани (амінокислоти, білки, ліпіди, вуглеводи).

3. Особливу увагу зосередити на розробці композитів органічного походження. Такі композити будуть мати більш виражену фармакологічну активність будуть безпечними при застосуванні.

4. Дослідити токсикологію наноматеріалів, нанопрепаратів, вивчати не лише медичні аспекти роботи з цими матеріалами, але й їх вплив на організм людини і тварин, а також навколишнє середовище.

5. Встановити основні аспекти взаємодії наноструктур з компонентами біомембран, структурами клітин, гормонами, медіаторами та фізіологічно активними речовинами.

6. На основі розроблених нанотехнологій впровадити в клінічну практику не тільки оригінальні лікарські засоби, але й нові методи ранньої діагностики, лікування таких тяжких захворювань, як злоякісні пухлини, гострі та хронічні запальні процеси, хвороби генетичного та автоімунного походження.

На даний час важко передбачати, в якому напрямі найбільш ефективно будуть проводитися дослідження з неонауки та як змінять їхні результати життєдіяльність людини, тварин, розвиток народного господарства, у суспільстві. На жаль, вже склалися певні негативні стереотипи щодо цих прогресивних напрямків науки. Це безперечно, позначається на медико-соціальних аспектах нанонауки, що стримує науковий прогрес. Вже існують відповідні наноприлади, нанопрепарати для терапії різних хвороб людини і тварин, нанореактиви, нанотехнології, що за невеликий період розвитку нанонауки є вагомим результатом.

### Література

1. Борисович В.Б. Нанотехнологія у ветеринарній медицині (впровадження інноваційних технологій)/ В.Б.Борисович, В.Г.Каплушенко і ін.// К.,ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології»,-2009,-232с.

2. Валков С.В. Нанохімія Наносистеми Наноматеріали/ С.В.Валков, Є.П.Ковальчук, В.М.Огенко// К.-Наук.думка,-2008,-423с.

3. Головенко М. Адресна доставка наносистеми лікарських засобів до головного мозку/ М.Головенко, В.Ларіонов// Вісн. Фармакол. Та фармації.-2008.-№4.-с.8-16.

4. Горбик П.П. Физико-химические и медико-биологические аспекты создания полифункциональных наноконструктов и нанонаборов/ П.П. Горбик, В.Ф. Чехун, А.П. Шпак// Тез.доп.комф. «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології// К.-2007.-с.422.

5. Григорєва Г.С. Реальна нанотехнологія: становлення, міфи та успіх ліпософофармакології/ Г.С. Григорєва// Фармакологія і лікарська токсикологія.-2008.-№4(5).-с.83-88.

6. Гусев А.И. Наноматериалы, наноструктура, нанотехнология/ А.И.Гусев// М.-ФИЗ-МАТЛИТ.-2007.-416.

7. Дубок В.А. Классификация биологических свойств неорганических биоматериалов как основа их усовершенствования и применения/ В.А.Дубок, А.В.Шинкарук// Тез.доп.конф. «Нанорозмірні системи. Будова-властивості-технології// К.-2007.-с.24.

8. Лахтий В.М. нанотехнологии и перспективі их использования в медицине и биотехнологии/ В.М.Лахтий, С.С.Афанасьев, М.В.Лахтин// Вестн. РАМН.-2008.-№4.-с.50-55.

9. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме/ Б.А.Мовчан// Актуаль. пробл. соврем. материаловедения// К.-Академперіодика.-2008.-т.1.-с.227-247.
10. Морохов И.Д. Физические явления в ультрадисперсных средах/ И.Д.Морохов, Л.И.Трусов, В.Н.Лаповок// М.: Энергоатомиздат.-1984.-224с.
11. Непийко С.А. Физические свойства малых металлических частиц/ С.А. Непийко// К.: Наук.думка.-1985.-248с.
12. Ніцак О.В. Ефективність суспензії нанодисперсного кремнезему при гепатиті, викликаному ізоніазидом/ О.В.Ніцак, Л.І.Козак, І.С.Чекман// Фармакологія та лікув. токсикологія.-2008.-№1-3.-с.66-69.
13. Патон Б. Нанонаука і нанотехнології, технічний, медичний та соціальні аспекти/ Б.Патон, В.Москаленко, І.Чекман, Б.Мовчан// Вісн.НАА України.-2009.-№6.-с.18-26.
14. Петров Ю.Н. Кластеры и малые частицы/ Ю.Н.Петров// М.:Наука.-1982.-362с.
15. Пул Ч. Нанотехнологии/ Ч.Пул// Пер.с англ.-М.:Техносфера.-2006.-336с.
16. Розенфельд Л.Д. Биореактивный керимический нанокompозит синтекость и перпективы его применения для пластики костной ткани/ Л.Д.Розенфельд, В.А.Дубок, А.Б.Брик, А.ВШинкарук// Мистецтво лікування.-2008.-т.50.-ч.4.-с.68-71.
17. Ткаченко М.Л. Лекарственные эвтектики как перспективные материалы для фармацевтической технологии/ М.Л.Ткаченко, Л.Е.Жиякина, Ю.В.Мошенский// Тез. доп. конф. «Нанорозмірні системи. Будова -властивості-технології». -К.:2007.-с.440.
18. Трефилов В.И. Фуллерены – основа материалов будущего/ В.И.Трефилов//К.: АДЕФ-Україна.-2001.-148с.
19. Хромов О.С. Экспериментальне обгрунтування застосування фосфатидил-холінових ліпосом у медицині/ О.С.Хромов, А.Соловійов// Фармакол. і лік. токсикол.-2008.-№4(5).-с.88-98.
20. Цвіліховський М.І. Ветеринарна наномедицина: перспективи застосування у діагностиці і профілактиці хвороб та лікування тварин/М.І.Цвіліховський, В.І.Берега, П.Г.Дульнев та ін.// Наук.вісник ЛНУВМ та БТ.-2010.-т.12.-с.296-299.
21. Чекман І.С. Квантові мітки: Клінічні та фармакологічні аспекти/ Чекман І.С.// Мистецтво лікування.-2008.-№4.-с.72-74.
22. Чекман І.С. Нанофармакологія: експериментально-клінічний аспект/І.С.Чекман//Лік. справа. Врач. дело.-2008.-№3-4.-с.104-109.
23. Чекман І.С. Наносеребро Технология получения, фармакологические свойства, показания к применению/ Ы.С.Чекман, Б.А.Мовчан, М.И.Загородный и др.// Мистецтво лікування.-2008.-№5(51).-с.32-34.
24. Чуйко А.А. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния/ А.А.Чуйко, В.Г.Погорельый, А.А.Пеншок и др.// Мед. химия и клин. Применение диоксида кремния. -К.: Наукова думка.-2003.-415с.

25. Шпак А.П. Звіт про діяльність Національної академії наук України у 2008 році/ А.П.Шпак// К.-2009.-298с.
26. Agrihotri S.A. Recent advances on chitosan – based micro- and nanoparticles in drug delivery/ S.A.Aagrihotri, N.N.Mallicarjuna, T.M.Aminalhari// J.Control. Release.-2004.-v.100.-p.5-28.
27. Caruthers S.D. Nanotechnological application in medicine/ S.D.Caruthers, S.A.Wickline, G.N.Lanza// Ciorr. Opin. In Biotechnology.-2007.-v.18.-p.26-30.
28. Cherian A.K. Self assembled carbohydrate stabilized ceramic nanoparticles for the parenteral delivery of insulin/ A.K.Cherian, A.C.Bona, S.K.Jain// Drug Develop. Industry and Pharmacol.-2000.-v.26.-p.1309-1316.
29. Cho K. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer/ K.Cho, X.Wang, S.Nieatal// Clin.Cancer Res.-2008.-v.145.-p.1309-1316.
30. Christian P. Nanoparticles: structure, properties, preparation and behavior in environmental media/ P.Christian// Ecotoxicology.-2008.-v.17.-p.326-343.
31. Gnad-Vogt S.U. Regulated liposomal doxorubicin and mitomycin C in combination with infusional 5-fluorouracil and sodium fooling acid in the treatment of advanced gastric cancer: results of a phase II trial/ S.U.Gnad-Vogt, R.D.Hofheinz, S.Sausele et all// Anticancer Drugs.-2005.-v.16.-p.435-440.
32. Grungvist C. Optical properties of ultrafine gold particles/ C.Grundvist, O.Hunderi// Phys. Rev. B.-1977.-v.16.-p.3513-3534.
33. Hirsch L.R. Metal nanoshells/ L.R.Hirsch, A.M.Gobin, A.R.Loverly et all// Ann. Biomedical Eng.-2006.-v.34.-p.15-22.
34. Hofheinz R.D. Liposomal encapsulated anti-cancer drags/ R.D.Hofheinz// Anticancer Drugs.-2005.-v.16.-p.691-707.
35. Howard K.A. Delivery of RNA interference therapeutic using polycation-based nanoparticles/ K.A.Howard// Advanced Drug Delivery Rev.-2009.-v.61.-p.710-720.
36. Jain K.K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice/ K.K.Jain// Med. Princ. Pract.-2008.v.17.-p.89-101.
37. Laurent S. Magnetic iron oxide nanoparticles synthesis, stabilization, vectorization, physic-chemical characterization and biological applications/ S.Laurent, D.Forge, M.Port et all// Chem.Rev.-2008.-v.108.-p.2064-2109.
38. Lee L. Polymer nano-engineering for biomedical applications/ L.Lee// Ann. Biomed. Eng.-2006.-v.34.-p.75-88.
39. Lim J. Assambly of gold nanoparticles mediated by multifunctional fullerenes/ J.Lim, V.Pan, D.Mott et all// Langmuir.-2007.-v.23.-p.10715-10724.
40. Mansour A.M. A new approach for the treatment of malignant melanoma/ A.M.Mansour// Cancer Res.-2003.-v.63.-p.4062-4066.
41. Medina C. Nanoparticles pharmacological and toxicological significance/ C.Medina, A.Radomsky// Brit. J. Pharmacol.-2007.-v.150.-p.552-558.
42. Ngiam M. The fabrication of nano-hydroxyapatite on PLGA and HLGA collagen nanofibrous composites affords and their effects and their effects in osteoblastic behavior tissue engineering / M.Ngiam, S.Liao, Patil et all// Bone.-2009.-v.45.-p.4-16.

43. Oberdorster G. Nanotechnology: emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles/ G.Oberdorster, E.Oberdorster, J.Oberdorster// Environmental and Health Perspectives.-2005.-v.113.

44. Rieder K.H. Observation of vibrational surface modes in the acousto-optical bulk gap of tin/ K.H.Rieder, W.Dresler// Phys. Rev. Lett.-1975.-v.34.-p.148-151.

45. Saija R. Optical trapping calculations for metal nanoparticles. Comparison with experimental data for AU and Ag spheres/ R.Saija, P.Denti// Optical Soc. America.-2009.-v.17.-p.10231-10241.

46. Sapra P. Ligand – targeted liposome’s for cancer treatment/ P.Sapra, P.Tyagi, T.M.Alen// Cuzz. Drug Delivery.-2005.-v.2.-p.369-381.

47. Sarcer D.K. Engineering of nanoemulsions for drug delivery/ D.K.Sarker// Cuzz. Drug Delivery.-2005.-v.2.-p.297-310.

48. Yang W. Inhaled nanoparticles review/ W.Yang, J.Peters, R.Williams// Int. J. Pharmacol.-2008.-v.356.-p.239-247.

### Summary

*Literature data about pharmacological and pharmaceutical grounds of nanodrugs are analyzed in the article. Main requirements to nanodrugs are summarized:*

- 1. To have much more expressed effects in comparison with drugs used in a medicinal practice.*
- 2. New nanodrugs mustn't have adverse reactions.*
- 3. Nanodrugs must decrease adverse effects of other drugs.*
- 4. Nanodrugs mustn't negatively influence on clinical-pharmacological properties of drugs used in medical practice for treatment of different disorders.*
- 5. One of the requirements to nanodrugs is positive pharmacoeconomic parameters.*
- 6. Medical form of nanodrugs must be usable for different ways of drug administration.*
- 7. Technology of drug production should be inexpensive, without negative influence on ecology.*

Рецензент – д.вет.н., професор Гуфрій Д.Ф.