



Ю.В. СОКОЛОВ, канд. фарм. наук
ООО «АТ Биофарм», Харьков

ВЕТЕРИНАРНЫЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ — РЕАЛЬНОСТЬ ИЛИ ЭКЗОТИКА?

Освещены проблемы производства и практического использования нанопрепаратов в ветеринарии, показаны возможные области их применения. Кратко описаны современные технологии производства липосомальных и ниосомальных препаратов, их преимущества и недостатки, рассмотрена возможность их внедрения в промышленное производство.

Технологии наночастиц в ближайшие десятилетия могут изменить ландшафт фармацевтической индустрии и революционизировать процесс разработки лекарственных средств (ЛС). Благодаря своим уникальным физико-химическим свойствам наночастицы являются перспективными для целевой доставки широкого спектра молекул в нужные ткани организма. Технологии наночастиц могут повышать терапевтический индекс лекарств путем роста их эффективности и/или улучшения переносимости организмом. Наночастицы также способны увеличивать биодоступность водонерастворимых лекарств, защищать действующие вещества от физиологических факторов, а также позволяют разрабатывать новые классы биологически активных макромолекул (например, ДНК).

Большая часть нанотехнологических продуктов 1-го поколения, прошедших клинические испытания, представлена липосомальными препаратами и конъюгатами «полимер – лекарство», которые сравнительно просты в приготовлении и в большинстве случаев неспособны к целевой доставке лекарственных средств или контролируемому высвобождению активных компонентов.

За последние десятилетия для терапевтических целей (улучшения фармакологических свойств и терапевтического индекса большого количества веществ) было разработано несколько различных нанотехнологических платформ.

В статье мы рассмотрим наиболее

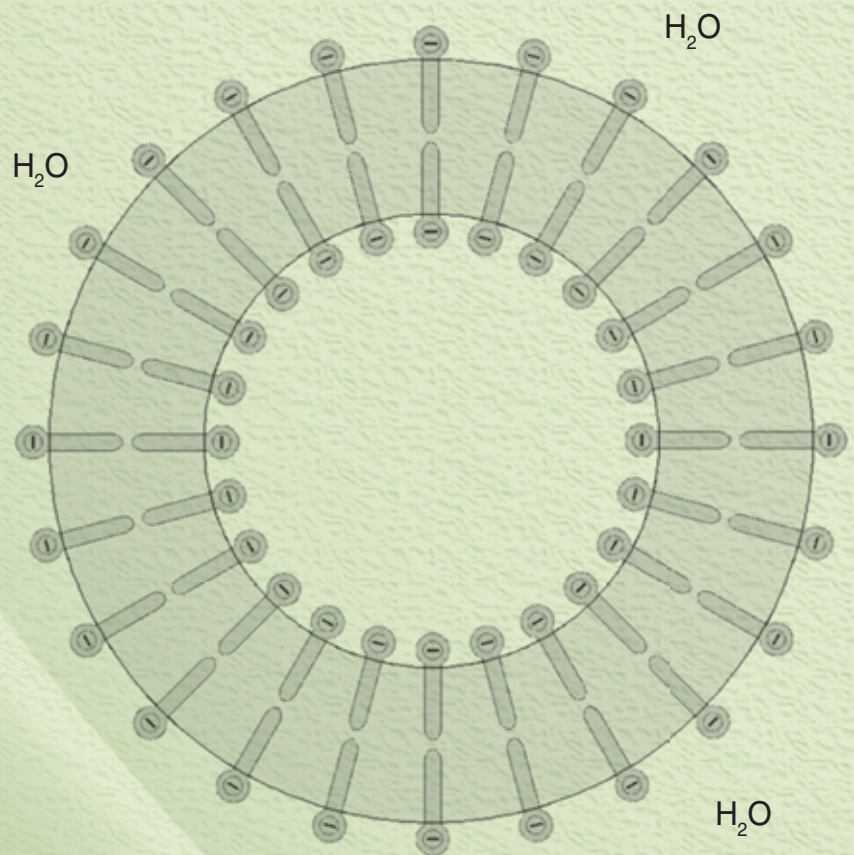
изученные и распространенные на сегодняшний день типы наночастиц – липосомы и ниосомы, их преимущества и недостатки, методы производства.

Липосомы представляют собой искусственные одно- или многокамерные емкости (везикулы), образованные двухслойными мембранными структурами, состоящими из природных или синтетических амфифильных липидных молекул (см. рисунок). Как носители лекарственных веществ липосомы имеют несколько уникальных свойств: безопасность, длительное время цирку-

ляции в организме, легкость поверхностной модификации [2].

Ниосомы также представляют собой искусственные одно- или многокамерные емкости (везикулы), образованные двухслойными мембранными структурами, но, в отличие от липосом, они образованы из неионогенных сурфактантов. Ниосомы широко изучают как альтернативу липосомам. В зависимости от используемых типов сурфактантов ниосомы способны захватывать и удерживать как липофильные, так и гидрофильные вещества [3].

Ниосомы состоят главным образом из двух типов компонентов — неионогенных ПАВ и вспомогательных веществ (ВВ). ПАВ образуют везикулярный бислой, а добавки придают ему необходимые физико-химические свойства.





Например, добавление холестерина увеличивает прочность бислоя и влияет на его текучесть и проницаемость. Это позволяет защитить молекулы лекарства от разрушения или инактивации.

В последние годы ниосомы интенсивно изучают как потенциальные системы доставки лекарств (СДЛ), антигенов, гормонов и других биологически активных агентов. Кроме того, они помогают решать проблемы, связанные с нестабильностью, нерастворимостью и быстрым разложением лекарств.

Преимущества ниосом. Ниосомы в качестве СДЛ имеют следующие преимущества:

- лучше переносятся организмом и обеспечивают больший терапевтический эффект, чем традиционные композиции;
- могут быть использованы для доставки широкого спектра лекарств благодаря способности удерживать гидро-, липо- и амфифильные вещества;
- обеспечивают контролируемое и длительное высвобождение ЛС за счет образования депо;
- как правило, обеспечивают большую биодоступность, чем известные лекарственные формы [1];
- могут быть использованы для целевой доставки ЛС в органы и ткани;
- более стабильны, чем липосомы;
- способны повышать проницаемость ЛС через кожу;
- могут использоваться для различных путей введения – парентерально, перорально, трансдермально и др.;
- биосовместимы, усваиваются организмом и не обладают иммуногенными свойствами;
- удобны в хранении и транспортировке;
- защищают ЛС от ферментов организма и таким образом повышают их стабильность.

Общие черты липосом и ниосом:

- одинаковая функциональность;
- могут использоваться для целевой и пролонгированной доставки ЛС;
- их свойства зависят от состава и метода получения;
- повышают биодоступность ЛС.

Отличия липосом и ниосом

Липосомы	Ниосомы
Низкое соотношение «цена/эффективность»	Высокое соотношение «цена/эффективность»
Фосфолипиды подвержены окислению	Неионогенные ПАВ не окисляются
Требуют специальных методов очистки и хранения	Специальные методы не требуются
Фосфолипиды могут быть заряжены или нейтральны	Неионогенные ПАВ не заряжены

Области применения липосом и ниосом:

- повышение стабильности ЛС, улучшение их физико-химических свойств (увеличение пероральной биодоступности, повышение стабильности ЛС белковой природы, противовоспалительной активности ЛС, устранение/изменение вкуса и/или запаха, улучшение трансдермального проникновения ЛС);
- контролируемое высвобождение ЛС (продлонгация действия активных компонентов);
- направленный транспорт ЛС в органы и ткани.

Методы приготовления ниосом

1. *Метод впрыскивания летучего растворителя.* Раствор вещества и ПАВ в легколетучем растворителе (например, в эфире) впрыскивается в водную фазу, предварительно нагретую до 60 °С, с помощью специальной иглы. Испарение летучего растворителя приводит к образованию униламеллярных (однокамерных) везикул, размер которых зависит от природы растворителя и условий технологического процесса. Для термолabile веществ в качестве растворителей могут использоваться фторпроизводные алканов, так как они имеют очень низкие температуры кипения.

2. *Метод липидной пленки.* ПАВ и ВВ растворяются в летучем растворителе (эфир, хлороформ, бензол и т. п.). Растворитель удаляется из системы в круглодонной колбе с помощью роторного испарителя, и на ее стенках остается тонкий слой смеси ПАВ и вспомогательных компонентов. Этот слой смачивают водным раствором ЛС, в результате чего образуются везикулы с содержащимся в них веществом.

3. *Метод обработки ультразвуком.* Смесь ПАВ и ВВ диспергируют в водной фазе. Дисперсию облучают ультразвуком в течение 10 мин при t 60 °С до образования мультиламеллярных везикул (МЛВ). МЛВ облучают далее и в результате образуются униламеллярные везикулы.

4. *Трансмембранный градиент pH.* Согласно этому методу сначала получают «пустые» ниосомы с pH внутренней среды ниже, чем в окружающем растворе. Введенное в раствор ЛС основной природы проходит через мембрану везикул и ионизируется во внутренней кислой среде. Ионизованная форма не может покинуть везикулу. Пониженный pH внутри частиц действует как ловушка для молекул ЛС.

5. *Метод экструзии.* Очень похож на метод липидной пленки с тем отличием, что приготовленная дисперсия продавливается под повышенным давлением через поликарбонатную мембрану с диаметром пор около 100 нм. Дисперсию подвергают этой процедуре до 8 раз (циклов), в результате образуются частицы одинаковой формы с небольшим разбросом в диаметре.

6. *Метод микрофлюидизации.* Представляет собой дальнейшее развитие метода экструзии. Вместо поликарбонатной мембраны здесь используют специальные аппараты – микрофлюидизеры, в которых происходит взаимодействие двух потоков веществ (ЛС и ПАВ) при сверхвысоких ускорениях. Этот метод обеспечивает получение однородных везикул малых размеров.

7. *Метод испарения обратной фазы.* В раствор ВВ и ПАВ в летучем растворителе (например, в смеси эфир – хлороформ) добавляют водный раствор ЛС и облучают ультразвуком. К полу-



ченному розчину додають фосфатний буфер до утворення гелю. Після цього температуру підвищують до 40 °С і знижують тиск. При цьому створюються умови для повного видалення летучого розчинника. Далі знову додають фосфатний буфер і нагрівають до 60 °С, що призводить до утворення ніосом.

8. *Пролипосомы (прониосомы)*. Одним із перспективних способів вважатиметься одержання ліпосом із пролипосом, являючих собою суміш компонентів, котра при розбавленні водою дає ліпосом без додаткової обробки ультразвуком, екструзією і т. д. Пролипосомы можуть бути як рідкими (ліпосомы із них одержують при розбавленні водою або відповідним буферним розчином) [4], так і твердими. Звичайно в цьому випадку як допоміжну речовину застосовують сорбіт (ліпідний шар на порошок сорбіта наноситься випаровуванням із розчину ліпідів органічного розчинника) [5].

ВИВОДИ

Наночастинки представляють собою ефективний підхід до створення новітніх систем доставки лікарствених речовин. Ліпосомы і ніосомы можуть бути одержані різними

методами з використанням різних допоміжних речовин, що дозволяє включити в них широкий спектр ЛС різної природи. Ніосомы мають ряд переваг як порівняно з традиційними лікарственими формами, так і порівняно з ліпосомами, що дозволить широко впровадити їх в світове фармацевтичне і ветеринарне виробництво вже в найближчі роки.

При цьому масштабне впровадження даних технологій в виробництво зустрічає на своєму шляху певні труднощі технологічного характеру.

Для реалізації деяких технологій приготування наночастинок вимагається широке використання летучих розчинників, котрі дорогі, токсичні і небезпечні. Крім того, необхідні схеми утилізації або повторного використання таких розчинників. Технології, не використовуючі летучих розчинників, передбачають застосування спеціального дорожнього обладнання. На наш погляд, найбільш перспективною вважатиметься технологія рідких пролипосом (прониосом), так як вона не вимагає спеціального обладнання, дозволяє одержувати нанопрепарати в великих об'ємах, при цьому одержувані субстанції відрізняються більшою стабільністю при зберіганні.

На сьогоднішній день розробка і впровадження нанопрепаратів – це наукоємкий процес, вимагаючий серйозних капіталовкладень, однак завдяки поєднанню унікальних характеристик і переваг наночастинок він повністю себе виправдовує.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Degim Z.** The use of liposomal enrofloxacin for intracellular infections in Kangal dogs and visualization of phagocytosis of liposomes / Z. Degim // J. Biomed. Mater. Res. – 2002. – Aug. – Vol. 61 (2). – P. 246–251.
2. **Mozafari M.** Nanoliposomes and Their Applications in Food Nanotechnology / M. Mozafari // Journal of Liposome Research. – 2008. – Vol. 18. – P. 309–327.
3. **Rajera R.** Niosomes: A Controlled and Novel Drug Delivery System / R. Rajera // Biol. Pharm. Bull. – 2011. – Vol. 34 (7). – P. 945–953.
4. **Schubert M.A.** Solvent injection as a new approach for manufacturing lipid nanoparticles – evaluation of the method and process parameters / M.A. Schubert, C.C. Muller-Goymann // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2003. – Vol. 55. – P. 125–131.
5. **Song K.-H.** Preparation and evaluation of proliposomes containing salmon calcitonin / K.-H. Song, S.-J. Chung, C.-K. Shim // J. Cont. Rel. – 2002. – Vol. 84. – P. 27–37. ☉

О.П. ФЕДОРЧАК, начальник Теофіпольської районної державної лікарні ветеринарної медицини Хмельницької області
П.Ф. ШЕВЧУК, начальник управління ветеринарної медицини в Теофіпольському районі Хмельницької області

БОРЬБА З ЛЕЙКОЗОМ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ В ПРИВАТНОМУ СЕКТОРІ

Диспансеризація ВРХ надзвичайно важлива для епізоотичного благополуччя стада, профілактики незаразних захворювань і таких небезпечних хронічних інфекційних хвороб великої рогатої худоби, як лейкоз і туберкульоз.

Про важливість диспансерного обстеження великої рогатої худоби в приватному секторі громадян при боротьбі з лейкозом і профілактиці туберкульозу хочеться сказати, спираючись на багаторічний власний досвід роботи в Теофіпольському районі Хмельницької області.

З початку 1990-х років на Хмельниччині всерйоз узялися за оздоровлен-

ня великої рогатої худоби від лейкозу. На той час у Теофіпольському районі функціонувало 20 колективних господарств, у яких налічувалося 40 тис. голів великої рогатої худоби, в т. ч. 9786 корів.

Протягом 1992 р. за допомогою реакції імунодифузії (РІД) було проведено 28 507 серологічних досліджень на лейкоз ВРХ усіх корів, нетелей і телиць колективних господарств. Виявлено

2656 РІД-позитивних тварин (або 9,3 % від усіх досліджених), із них 2424 корови. Через два тижні всіх РІД-позитивних дослідили гематологічно й виявили 167 хворих.

Такий стан справ у колективних господарствах із захворюванням великої рогатої худоби на лейкоз додав ветеринарним спеціалістам району багато роботи, оскільки вони мали проводити оздоровчі заходи. А тому до підсобних господарств населення не завжди доходили руки фахівців, і взагалі за приватний сектор менше питали.