

# ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО РОЗРОБКИ НАНОЛІКІВ

**Брубейкер І. О.,**

к.фарм.н., доцент, Кафедра фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків, ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0049-9513>

**Білан О. А.,**

старший викладач, Кафедра фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків, ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2720-6864>

**Марченко-Толста К. С.,**

асистент, Кафедра фармакології, клінічної фармакології, патофізіології ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-5874>

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/31052020/7081](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7081)

## ARTICLE INFO

Received: 29 March 2020

Accepted: 20 May 2020

Published: 31 May 2020

## KEYWORDS

nanomedicine, nanotechnology,  
nanopharmacy, nanodrugs,  
nanoparticles.

## ABSTRACT

The article deals with nanopharmacy, a new medical discipline that combines chemistry, physics and engineering to develop nanoscale systems used in diagnosis and therapy. The use of nanoparticles for the development of new nanodrugs requires a deep understanding not only of the properties of nanomaterials, but also of the pathophysiology of diseases. Nanopharmacy help solve complex problems associated with improving the effectiveness of existing therapeutic agents and the use of nanomaterials in the manufacture of nanodrugs.

**Citation:** Brubaker I. O., Bilan O. A., Marchenko-Tolsta K. S. (2020) Review of Modern Approaches to the Development of Nanodrugs. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/31052020/7081

**Copyright:** © 2020 Brubaker I. O., Bilan O. A., Marchenko-Tolsta K. S. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Вступ.** Напрямок сучасних технологій, що працюють із дослідженням, виробництвом і застосуванням матеріалів і приладів у масштабі від 1 до 100 нм (нанометр – одна мільярдна частина метру,  $1 \times 10^{-9}$  м) принаймні в одному вимірі, називають «нанотех». Європейська Комісія визначає нанотехнології як одну з шести «ключових допоміжних технологій» (*key enabling technologies*), що сприяють стабільній конкурентоспроможності та зростанню в декількох галузях промисловості [2].

Останнім часом ця сфера дуже швидко розвивається. Наприклад, одна з найвідоміший баз наукових праць *PubMed* на запит «*nanopharmacology review*» пропонує 1765 матеріалів, а Швейцарський науково-дослідний фонд *Geneva Foundation for Medical Education and Research (GFMER)* у англomовному розділі «наномедицина, нанотехнології» своєї бази безкоштовних медичних видань містить 59 журналів [7].

Хоча, дехто з дослідників вважає, що «не існує наномедицини, є нанотехнології в медицині – медицина, заснована на нанотехнологіях» [1], на сьогодні виділяють наступні напрямки:

- «**Наномедицина**» (*nanomedicine, nanomedical technologies*) – застосування нанотехнологій у медичних дослідженнях і клінічній практиці для діагностики, лікування та профілактики хвороб, моніторингу та контролю біологічних систем, регенерації тканин і органів, а також для отримання більш глибокого уявлення про патофізіологію, що лежить в основі захворювання.

- «**Нанофармакологія**» (*nanopharmacology*) – вивчення взаємодії між біомолекулами, штучними молекулярними збірками та наноприроями всередині клітин і у позаклітинному середовищі, а також механізмів дії, біологічних ефектів та фармакокінетики наноліків.

- «**Фармацевтичні нанотехнології**» (*pharmaceutical nanotechnology*) або «нанофармація» (*nanopharmaceuticals, nanopharmacy*) – розробка нових ліків, а також фармацевтичних, терапевтичних і діагностичних засобів та методів їх націлювання, раціональної доставки та контролю вивільнення. Отже, основною метою нанофармації є використання нанонауки для створення нових препаратів з підвищеною терапевтичною ефективністю [5].

**Мета дослідження.** Метою роботи є дослідження сучасних тенденцій розвитку нанотехнологій у фармації в такому напрямку, як розробка наноліків.

**Методи дослідження.** Аналіз літератури (першоджерел), порівняльний аналіз різних методичних підходів, контент-аналіз текстів.

**Результати дослідження.** Відокремлення нанотехнологій обумовлено тим, що властивості матеріалів на атомному та молекулярному рівнях суттєво відрізняються від тих, що спостерігаються в макромасштабі. Через високу питому поверхню наноматеріалів (відношення площі поверхні до об'єму) велику роль починають грати поверхневі явища – адсорбція-десорбція та адгезія, а також квантові ефекти. Наприклад:

- композити з наночасток (НЧ) кераміки або металів з розміром зерна близько 10 нм в 7 разів твердіше і міцніше, ніж їх аналоги «звичайного» масштабу;

- НЧ здатні розчинятися у воді більш ефективно, ніж існуючі, підвищуючи активність препаратів, які їх містять;

- керований процес усадки пір у нанопористих матеріалах забезпечує контроль властивостей поверхні на місці дії речовини;

- вуглецеві нанотрубчасті структури, що містять нанометричні та субнанометричні гідрофільні пори, мають високу іонну селективність та забезпечують швидке перенесення речовин;

- гідрофільні пори, що самозбираються, можуть утворювати трансмембранні канали з дуже великою іонною провідністю. І т. д.

На сьогодні у нанофармації використовують 2 типи НЧ: *органічні* (полімерні міцели, кон'югати полімерних ліків, дендримери, нанокристали, ліпосоми) і *неорганічні* (металеві – золото, срібло, залізо, платина, квантові точки, та кремнеземні – мезопористі, ксерогелі). Нерідко поверхня НЧ розробляється з використанням лігандів для отримання спорідненості до специфічних клітин і кополімерів для отримання захисту від імунних клітин.

Ще одна класифікація поділяє наноматеріали на такі групи:

1) НЧ, що діють як біологічні мімітики (наприклад, функціоналізовані вуглецеві нанотрубки);

2) «наномашини» (наприклад, зроблені з взаємозамінних частин ДНК і каркасів ДНК);

3) біоматеріали з нановолокон, нанокомпозитів/нанобіокомпозитів, полімерних наноструктур (наприклад, молекулярні самозборки, нановолокна пептидів і пептид-амфіфіли для тканинної інженерії, полімери з пам'яттю форми як молекулярні перемикачі, нанопористі мембрани), ліпідів (ліпосоми, нанобульбашки – *nanobubbles*) і т. п.;

4) нанорозмірні пристрої (наприклад, кремнієві мікрочіпи для вивільнення лікарських засобів, нанопроцесори, нанорідинні транзистори і т. д.);

5) наносенсори для лабораторної діагностики і т. ін.

Найчастіше синтетичні або природні НЧ застосовуються для розробки нових фармацевтичних препаратів – «наноліків» (*nanodrugs, nanomedicines, drug loaded nanoformulations*). Нанофармацевтичним називають препарат, в якому наноматеріал відіграє основну терапевтичну роль, додає нові функціональні можливості або підвищує ефективність традиційних лікарських засобів. Зазвичай наноліки складаються з біосумісних або таких, що біорозкладаються, колоїдних частинок субмікронного розміру, інкапсулюючих діючу речовину. Властивості НЧ:

- забезпечують унікальні характеристики фармацевтичної форми (дендримери, нанокристали, емульсії, гелі, ліпосоми, полімерні біорозкладні нанокapsули, мікросфери, нанотрубки, дисперсії, еластомери, коллідосоми, фамакосоми, акваосоми, етносоми, суспензії, поліплекси та ліпополіплекси, полімерні міцели і т. д. – див. Рис. 1), а також

- суттєво впливають на фармакокінетичні/фармакодинамічні профілі фармацевтичних інгредієнтів та фармакокінетику ліків (всмоктування, розподіл в тканинах-мішенях, метаболізм, біотрансформація та екскреція), через що навіть мізерні концентрації речовини можуть суттєво впливати на функціонування організму.

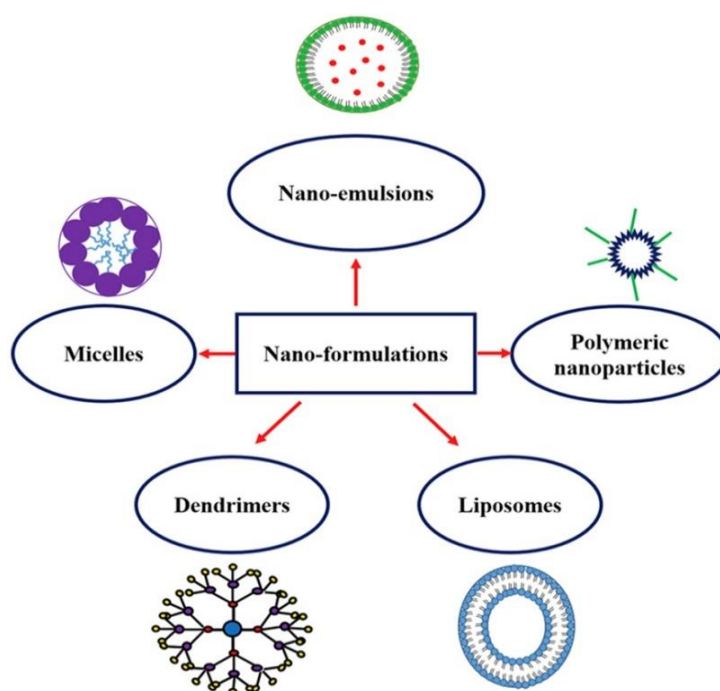


Рис. 1. Фармацевтичні форми [4]

Серед наноматеріалів особливу увагу привертають дендримери — полімерні наноархітектури, що характеризуються гіперрозгалуженою чітко визначеною 3D-структурою у формі зірки. Безліч функціональних груп на поверхні підвищує їх функціональність та забезпечує універсальність і біосумісність, а унікальні властивості (рівномірні розміри, висока ступінь розгалуженості, полівалентність, водорозчинність, майже монодисперсність, доступні внутрішні порожнини і зручні підходи до синтезу) роблять перспективним засобом конструювання нових ліків. Дендримери можуть бути синтезовані практично з будь-якої основної молекули та гілок, також сконструйованих з будь-якої біофункціональної молекули. Наносії на основі дендримерів (включаючи кон'югати дендримерів, дендримери Януса та лінійно-дендритні блок-сополімери) можуть доставляти широкий спектр терапевтичних засобів, такі як малі молекули, пептиди і гени, знижуючи за рахунок точного наведення системну токсичність і підвищуючи ефективність. Молекули діючої речовини можуть бути завантаженні всередину дендримерів, або приєднані до поверхневих груп.

Синтез НЧ для застосування у фармацевтиці може йти «від низу до верху» (піроліз, конденсація інертного газу, сольватермічна реакція, золь-гелеве виготовлення, використання ліпосом в якості основи для кріплення лікарського засобу та ін.) і «зверху вниз» (стирання/подрібнення лікарської речовини до утворення НЧ, електророзпорошення та ін.). Полімерні НЧ виготовляються з використанням різних методів синтезу: нанопреципітація, випаровування емульсії/розчинника, емульгування, багаторазова емульсіфікація, електророзпорошення, десольватація, комплексоутворення поліелектролітів і т. п. [6]. Нові нанопрепарати розробляються також шляхом зміни різних функцій в їх хімічній структурі (розгалуження, стереохімія, гідрофобність, заряд).

Традиційні терапевтичні стратегії вимагають невиправдано високого системного введення ліків через неспецифічність їх біодинамічного розподілу та швидкий метаболізм (гідролітична та ферментативна деградація). У звичайних пероральних дозах ліки часто руйнуються при кишковому транзиті або погано всмоктуються і тому стають неефективними, до того ж неконтрольоване вивільнення терапевтичного агента викликає скачки його концентрації, що завдає шкоди організму в цілому. Прикріплення терапевтичних агентів до НЧ вирішує більшість з цих проблем. Серед переваг наноліків також:

- більш ефективний транспорт через кровоносні капіляри та лімфатичний ендотелій;
- можливість досягати більш високих концентрацій у тканинах-мішенях;
- висока стабільність та тривала циркуляція в крові;
- більш висока здатність до зв'язування з біомолекулами (ендогенними сполуками, включаючи білки);

- контрольоване і стале вивільнення;
- вибірковість, специфічне націлювання та прицільна доставка діючої речовини;
- безпека: зниження окислювального стресу в тканинах, зменшення запальних/імунних реакцій (оскільки НЧ не ідентифікуються імунною системою) та токсичних побічних ефектів.

Фармакокінетичні характеристики наноліків визначаються розміром, формою (хімічною структурою) і хімічними характеристиками поверхні НЧ. Наприклад, комплекси з НЧ розміром менше 10 нм видаляються нирками, а більше 10 нм – печінкою і/або системою мононуклеарних фагоцитів. В цілому реакція на нанопрепарат залежить від здатності біоактивних НЧ (*bioactive NPs*) зв'язуватися з сайтом зв'язування ліганда рецептора на клітинній поверхні, тому основна мета дизайну нанорозмірних ліків (*nano sized drugs*) – передбачити, чи буде дана НЧ зв'язуватися з мішенню. Для прогнозування структури наноліків і моделювання змін в біологічних мішенях, які відбуваються, коли з ними зв'язуються НЧ, використовується молекулярна механіка/динаміка. Найчастіше такі фармацевтичні рецептури складаються з колоїдних часток субмікронного розміру, інкапсулюючих діючий препарат, але активно використовуються також функціоналізовані та модифіковані структури металевих, композитних, керамічних та полімерних наноматеріалів. Наприклад, гібридні ліпід-полімерні НЧ відзначаються високим ступенем інкапсуляції лікарських засобів, здатним до налаштування; стійким профілем вивільнення ліків; сироватковою стабільністю; потенціалом для диференційованого таргетування клітин або тканин. Такі структури складаються з різних функціональних компонентів:

- 1) гідрофобне полімерне ядро, в якому інкапсульовані погано розчинні у воді лікарські засоби;
- 2) гідрофільна полімерна оболонка з антибіообрастаючими властивостями для підвищення стабільності НЧ і збільшення періоду напіврозпаду при системній циркуляції;
- 3) ліпідний моношар на стику ядра і оболонки, котрий діє як молекулярний паркан для утримання лікарського засобу всередині полімерного ядра.

Багатошарова структура підвищує ефективність інкапсуляції, збільшує завантаження лікарськими засобами та дозволяє контролювати їх вивільнення. Гідрофільні лікарські засоби можуть бути інкапсульовані у внутрішню порожнину з водою, а гідрофобні або амфіфільні – введені всередину біслоєйних шарів (див. Рис. 2).

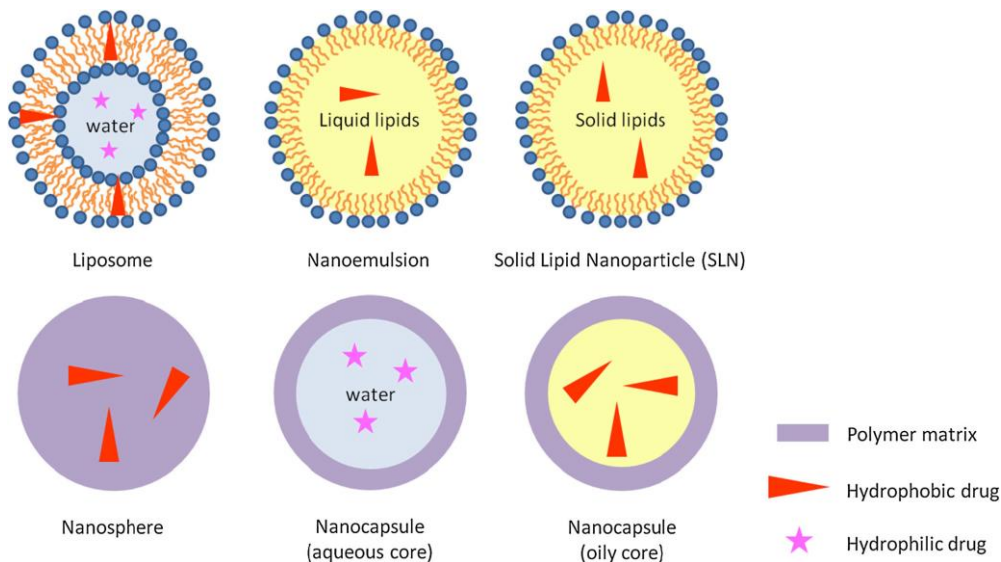


Рис. 2. Схеми наноліків, виготовлених на основі ліпідів (зверху), або полімерів (знизу) [3]

Складні наноструктури можуть бути сконструйовані за допомогою різноманітних методик, з використанням різних блоків (біосумісних або тих, що біорозкладаються), які поєднують такі функції, як націлювання, виявлення, терапія, контроль вивільнення, візуалізація та ін. Такий підхід дозволяє швидше розробляти нові ліки з широким терапевтичним діапазоном та/або поліпшеними фармакокінетичними властивостями *in vivo*. Для з'єднання біомакромолекул з наноматеріалами використовується кілька ковалентних шляхів кон'югації, в тому числі карбодііміди, «клік»-опосередковані реакції, тиол-опосередковане кон'югування, біотин-авідінові взаємодії.



Останнім часом все більше уваги дослідників привертають терапевтичні наноносії, що імітують природні компоненти біологічної системи та/або засновані на природних НЧ і біоматеріалах. Біологічно отримані наноносії демонструють кращу здатність переносити ліки до тканин, ніж «штучні», а також мають ще декілька переваг: висока біосумісність, здатність біологічно розкладатися, можливість націлювання та внутріклітинної доставки терапевтичного навантаження (наприклад, до тромбоцитів або клітинних органел). Особливо цікавим є напрямок, «натхненний» мікробами – терапевтична доставка вірусів.

**Висновки.** Використання у фармації нанотехнологій допомагає:

- удосконалювати вже існуючі ліки, в тому числі ті, що поки не можуть пройти клінічні випробування;

- більш раціонально (швидше та дешевше) досліджувати та виготовляти нові препарати;

- розробляти нові методи лікування – такі, як, наприклад, генна терапія (внутрішньоклітинна доставка нуклеїнових кислот);

- конструювати інтелектуальні багатофункціональні наноліки (*smart multifunctional nanodrugs*), які дозволяють точно націлювати терапевтичні агенти та керувати їх вивільненням за рахунок НЧ, чутливих до мікрооточення (рН, ферменти) або зовнішніх подразників (температура, світло, магнітні поля).

Серед головних переваг наноліків також треба відмітити персоналізований підхід до терапії на основі даних *ex vivo* та *in vivo* щодо стану пацієнта та перебігу захворювання, а також можливість розробляти «точні» (*precision*) ліки для персоналізованої терапії. У поєднанні з дослідженнями у фармакогеноміці, протеоміці та метаболоміці це дозволяє розробляти специфічне для кожного пацієнта лікування з урахуванням його генотипу та фенотипу, а також факторів навколишнього середовища, які можуть впливати на ефективність і безпеку терапії. Тому майбутнє – за індивідуалізованою медициною, де буде неприйнятно розробляти ліки, ефективні тільки для певного відсотку пацієнтів, де препарати будуть пристосовані до особливостей конкретної людини, де лікарі відмовляться від загальних терапевтичних схем і протоколів на користь специфічних для даного пацієнта методів лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Boisseau P., Loubaton B. Nanoscience and nanotechnologies: hopes and concerns Nanomedicine, nanotechnology in medicine. C. R. Physique. 2011: 620-636
2. EC, Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. 'A European strategy for Key Enabling Technologies - A bridge to growth and jobs'. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0341:FIN:EN:PDF> (2012).
3. Fattal E., Tsapis N. Nanomedicine technology: current achievements and new trends. Clin Transl Imaging (2014) 2:77–87. DOI 10.1007/s40336-014-0053-3
4. Jeevanandam J., Chan Y.S., Danquah M.K. Nano-formulations of drugs: Recent developments, impact and challenges. Biochimie. 2016 Sep-Oct;128-129:99-112. doi: 10.1016/j.biochi.2016.07.008.
5. Hadjidemetriou M., Al-Ahmady Z., Mazza M., Kostarelos K. The Emergence of Nanopharmacy: From Biology to Nanotechnology and Drug Molecules to Nanodrugs (In book: Pharmaceutical Nanotechnology: Innovation and Production). 2016, pp.43-62. DOI: 10.1002/9783527800681.ch3
6. Moritz M., Geszke-Moritz M. Recent Developments in the Application of Polymeric Nanoparticles as Drug Carriers. Adv Clin Exp Med 2015, 24, 5, 749–758. DOI: 10.17219/acem/31802
7. Електронний ресурс: [www.gfmer.ch/Medical\\_journals/Nanomedicine.htm](http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Nanomedicine.htm).