




RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland

ARTICLE TITLE	ІННОВАЦІЇ В НАНОМЕДИЦИНІ ТА НАНОФАРМАЦІЇ
AUTHOR(S)	Брубейкер І. О., Білан О. А., Марченко-Толста К. С.
ARTICLE INFO	Brubaker I. O., Bilan O. A., Marchenko-Tolsta K. S. (2020) Innovations in Nanomedicine and Nanopharmacy. World Science. 7(59). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092020/7164
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092020/7164
RECEIVED	19 July 2020
ACCEPTED	15 August 2020
PUBLISHED	20 August 2020
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2020. This publication is an open access article.

ІННОВАЦІЇ В НАНОМЕДИЦИНІ ТА НАНОФАРМАЦІЇ

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/30092020/7164

ARTICLE INFO

Received: 19 July 2020

Accepted: 15 August 2020

Published: 20 August 2020

KEYWORDS

nanomedicine; nanopharmacy;
nanobiosensors; theranostics;
nanotoxicology; nanorobots.

ABSTRACT

The review examines current trends in the development of biomedical nanotechnology, its application in various fields of medicine and prospects for further development. Among the main directions — monitoring and control of delivery, distribution and use of drugs; nanobiosensors; diagnostics of pathological states; theranostics; use of nanostructured materials in regenerative medicine; nanotoxicology; nanophytopharmacy; green synthesis; development of new nanobiotech devices and nanorobotics.

Citation: Brubaker I. O., Bilan O. A., Marchenko-Tolsta K. S. (2020) Innovations in Nanomedicine and Nanopharmacy. *World Science*. 7(59). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092020/7164

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. У попередніх оглядах [2, 3] ми дослідили розвиток нанофармації в таких напрямках, як розробка наноліків (*nanodrugs*) та нанорозмірні системи доставки ліків (*nanoscale drug delivery systems, nanoDDSs*). В цій статті продовжимо огляд сучасних інновацій у нанофармації та деяких важливих напрямків розвитку нанотехнологій, які мають прикладне застосування в різних областях медицини.

Сьогодні наномедицина — це активна зростаюча область досліджень. За останні 40 років кількість виведених на ринок фармацевтичних продуктів (терапевтичних агентів та носіїв активних лікарських речовин), які розроблені на основі наноструктур або з використанням нанотехнологій, значно зросла. Так, за даними аналітиків, у 2016 році об'єм глобального ринку препаратів, виробів та досліджень у галузі «наномедицина» перевищив 112 млрд., а до 2023 року при сучасних темпах зросту у 12,6% на рік, як очікується, досягне 261 млрд. долл. [13].

Розвиток нанобіотехнології та нанофармації має величезний потенціал, включаючи викорінення практично кожної відомої хвороби людини (в тому числі, старіння) та захист людського організму від будь-якого відомого чи невідомого токсину, мікроорганізму або збудника інфекції через посилення імунної системи. Окремий предмет «наномедицина» вже

з'явився в медичних університетах і коледжах, ставши невід'ємним компонентом багатьох навчальних програм.

Мета дослідження. Метою роботи є дослідження сучасних тенденцій розвитку нанотехнологій та інновацій у фармації та медицині.

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

Результати дослідження. Донедавна більшість експериментів у наномедицині були зосереджені на поліпшенні профілів існуючих ліків та вдосконаленні систем їх доставки, проте останнім часом спектр напрямків, до яких докладають зусилля вчені та клініцисти, значно розширився. Розглянемо декілька цікавих спрямувань розвитку наномедицини та нанофармації, в яких сконцентрована найбільша кількість інновацій.

1. Моніторинг і контроль доставки, розподілу та використання ліків. В адмініструванні наноліків зараз використовуються нанорозмірні пристрої — гібридні системи з наночастками (НЧ). Простота модифікації хімії поверхні НЧ дозволяє приєднувати до них різні молекули націлювання (*targeting*) та терапевтичні молекули. Складні наноструктури можуть бути зібрані з використанням різних «будівельних блоків» з великою кількістю функцій — не лише терапії, а й прицілювання, виявлення та отримання зображень, збору та передачі даних і т. ін. *NanoDDSs*, що містять і діючі молекули, і візуалізуючі агенти, призначені саме для контролю точної, адресної доставки наноліків до місця призначення.

При пасивному націлюванні функціоналізовані цільовими компонентами НЧ накопичуються, що призводить до більш високого градієнту діючої речовини в певних тканинах, органах або в пухлині — у порівнянні з нормальними тканинами (ефект посиленого проникнення та утримання), а отже й більшій ефективності терапії. Щоб контролювати цей процес, використовуються різні пристрої та методи візуалізації:

- наноелектронні біосенсори та нанорозмірні мікрочіпи;
- ядерно-магнітний резонанс (магнітні частки);
- плазмонний резонанс (наночастки металів);
- детектування специфічної флуоресценції небіогенного (квантові точки) або біогенного (флуоресціюючий білок) походження.

Активне націлювання може відбуватися з використанням більш складних «інтелектуальних» платформ (*smart DDSs*). Нанорозмірні платформи мають розширену функціональність, включаючи внутрішнє та зовнішнє стимул-реагування на патологічну область з високим ступенем націленості (прицільності) на конкретні тканини, клітини або рецептори. Контроль у стимул-реагуючих наноплатформах відбувається:

- внутрішній: за рахунок вбудованих нанорозмірних перемикачів — тригерів (таких, як *pH*, окисно-відновний потенціал, ферментативна активність, температура);
- зовнішній: за допомогою пристроїв, які дозволяють здійснювати жорсткий просторово-часовий контроль активності (системи, що спрацьовують на електромагнітні, температурні, світлові, магнітні, радіаційні та ультразвукові тригери).

«Розумні» зонди дають можливість не тільки простежувати рух та метаболізм ліків в організмі, а й керувати ззовні процесом їх вивільнення або активації. Дослідниками вже розроблено електрохімічні протоколи для моніторингу в реальному часі кінетики виділення з терапевтичних НЧ лікарських речовин [11]. Постійний контроль у режимі реального часу того, наскільки добре пацієнти реагують на терапевтичні втручання, дозволяє підібрати індивідуальні дози препаратів і оптимізувати лікувальні протоколи.

2. Розробка та доставка вакцин. Це окремих напрямком *DDSs*. Вакцини мають бути стабільними та щадними (діяти при введенні менших доз). В якості платформних технологій для розробки сучасних вакцин використовуються збірні наноплатформи, що мають унікальні властивості та придатні до модифікації. Зараз дослідники намагаються використовувати субодиничні антигени, що є набагато більш безпечними та менш імуногенними (див. рис. 1). Для оптимізації роботи цих антигенів-носіїв мають значення розмір, поверхневі властивості, полімерна композиція та структурна архітектура наносистем.

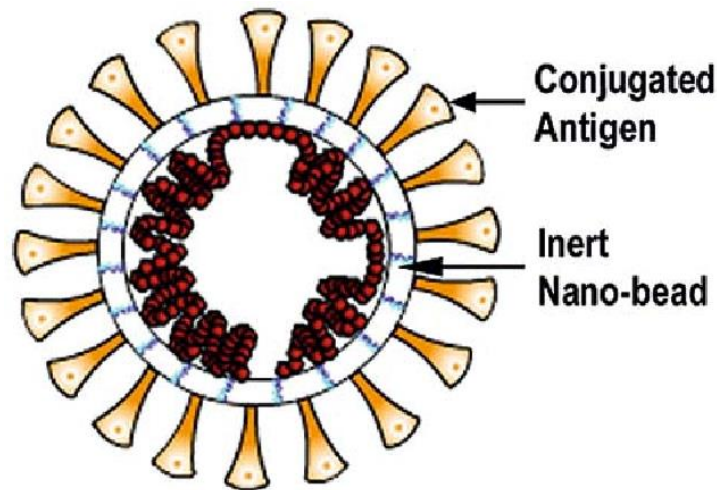


Рис. 1. Тверда інертна кулька з поверхнево-адсорбованим антигеном [12]

Для транспортування нановакцин (вірусних систем на основі НЧ) застосовуються різні техніки:

1) генетична імунізація шляхом введення ДНК-вакцин (мікроін'єкція, електропорація, сонопорація, балістична трансфекція, під дією високого тиску, у складі живого бактеріального вектора, упаковка в ліпосоми, у складі поліплексів);

2) використання ад'ювантів — допоміжних речовин, які підсилюють та/або модулюють імунні відповіді на антиген (емульсії, НЧ, імуностимулюючі комплекси та ліпосоми, які націлюють асоційовані антигени на антигенпрезентуючі клітини);

3) використання НЧ — DDSs можуть фокусувати вплив ад'ювантів на ключові клітини імунної системи та обмежувати системний розподіл ад'юванта, що дозволяє мінімізувати побічні ефекти;

4) використання трансгенних рослинних вакцин (обраний ген кодується для обраного антигену і модифікується, що при пероральному прийомі викликає сильну імунну відповідь організму).

Дуже перспективним напрямком є розробка тривимірних нановакцин (*3-dimensional nanovaccines*). Нанорозмірні стрижні в рідкому розчиннику вводяться під шкіру пацієнта, де вони самостійно збираються в тривимірну структуру. Стрижні складаються з серії нано-пір, які вивільняють сигнальні хімічні молекули й антигени, що активують дендритні клітини всередині організму. Ці клітини поширюються в організмі, попереджаючи білі кров'яні тільця та викликаючи імунну відповідь. Даний метод вакцинації може використовуватися для лікування різних захворювань, оскільки хімічні речовини та антигени в нанострижнях можна змінювати [4].

3. Регенеративна медицина. Нанотехнології використовуються для тканинної інженерії (*tissue engineering*) — протезування та відновлення тканин і органів на місці: для зростання та проліферації стовбурових клітин застосовуються каркаси з біосумісних і здатних біологічно руйнуватися полімерних наноматеріалів, а для маніпулювання стовбуровими клітинами — доставка генів на основі наноматеріалів. Використання біоматеріалів з нано-текстурованими характеристиками поверхні дозволяє імітувати різні види позаклітинних матриць, що прискорює регенерацію тканин практично на будь-яких поверхнях (наприклад, судинної, серцевої, хрящової, сечового міхура і тканин головного мозку), пригнічуючи водночас імунні реакції та запобігаючи інфекціям. Наприклад, синтетичні фосфати кальцію (*CaPs*) з нанометричними розмірами мають індивідуальні характеристики поверхні та колоїдну стабільність, що забезпечує використання біокераміки для реконструкції дефектів кісткової тканини.

Нанопристрої також можуть захищати пересажені органи: перфорована порами поверхня НЧ пропускає маленькі молекули (такі, як кисень, глюкоза та інсулін) і перешкоджає проходженню великих молекул, таких як імуноглобуліни. Ці властивості можна використовувати для лікування цукрового діабету, наприклад, при імплантації під шкіру пацієнтові мікрокапсул, що містять клітини підшлункової залози. НЧ забезпечать імуноізоляцію (*immunoisolation*) такого імплантату, «приховуючи» його від імунної системи людини [20].

4. Нанобіосенсори. Наносенсори/нанобіосенсори (*nanobiosensors*), розроблені з використанням нанорозмірних наноматеріалів, мають високий рівень чутливості щодо детектування хімічних речовин (навіть поодиноких молекул), біомолекул або біомаркерів, бактерій чи вірусів. При розробці нанобіосенсорів використовуються архітектури, засновані на функціоналізованих поверхнях металевих НЧ (*ZnO*, *CdS*, *Au*), оптичних резонаторах (оптичне волокно), механічних пристроях, нанодротах, аптамерах, вуглецевих нанотрубках, графені та нановолокнах. Нанобіосенсори допомагають розпізнавати, вловлювати та концентрувати біомолекули, що діють як контрастні речовини для візуалізації під час діагностики (*in vitro* та *in vivo*) та ідентифікації бактерій. Інформацію щодо наявності конкретного біомаркера або біомолекули вони передають шляхом зміни кольору, електричного струму або флуоресценції.

З часом нанобіосенсори стануть настільки надійними, що будуть створені лабораторії-на-кристалі (*lab-on-a-chip devices*) для швидкого та дешевого скринінгу захворювань, виявлення іонів металів (мікроелементів) і цілих клітин (вірусів, бактерій, ракових клітин), а також проведення широкого спектру аналізів на базі мізерних зразків тканин/рідин пацієнта.

5. Діагностика. НЧ можуть використовуватися для зондування клітинних рухів і виявлення молекулярних змін та/або окремих молекул, пов'язаних із патологічними станами (*disease marker molecules*). Нерідко наноконплєкси містять як лікарські препарати, так і візуалізуючі агенти (наприклад, контрастні речовини, барвники для оптичної реєстрації, магнітні НЧ і т. д.). Такі наносистеми включають до свого складу датчик зображень (металеві наночастки, квантові точки, флуорофори і т. ін.) та корисне навантаження — біоактивну молекулу (пептид, білок, нуклеїнову кислоту або терапевтичний препарат). Таке поєднання дозволяє отримувати зображення біорозподілу ліків, визначати масштаби захворювання, проводити цільову терапію та водночас оцінювати її ефективність.

Нанопристрої, що імплантуються (наприклад, «таблетки», що ковтаються, для візуалізації — *swallowable imaging 'pills'*), дозволяють проводити діагностику тканин та органів *in-vivo* у реальному часі, а екзосоми — робити нанобіопсію (*nano-biopsy*) пухлин. Все це разом створює новий міжгалузевий напрямок розвитку медицини на стику молекулярної візуалізації та наномедицини — «**тераностику**» (терапія + діагностика, *theranostics*), яка інтегрує в єдину систему специфічні цільові діагностичні тести та цільову терапію. Наприклад, сьогодні вже розроблюються тераностичні препарати (*theranostic agents*) — новий клас зондів, що дозволяють одночасно проводити мінімально інвазивну візуалізацію цільовій ділянці *in vivo* та моніторинг терапії (доставки/вивільнення/виведення ліків) в режимі реального часу.

Технології «орган-на-мікросхемі» (*organ-on-a-chip*), що засновані на мікрофлюїдних пристроях, вже використовуються дослідниками та клініцистами як нова модель «органу *in vitro*» для імітації морфології й функцій клітин, а технологія «тіло-на-мікросхемі» (*body-on-a-chip*) — для моделювання взаємодії цілих органів та систем. Ці технології відкривають нові перспективи вивчення дії вже відомих ліків та вакцин, а також розробки нових агентів — хіміотерапевтичних, біологічних, імунотерапевтичних і т. д.

6. Нанотоксикологія. Ті самі властивості, що роблять НЧ привабливими для терапії та діагностики (розмір, форма, характеристики поверхні, включаючи заряд й інші аспекти), можуть загрожувати здоров'ю пацієнта, тому зараз формується ще один новий напрямок медицини — «нанотоксикологія» (*nanotoxicology*). Ця галузь досліджує реакції живих організмів на нанопрепарати (рівень впливу, профілі системного накопичення та виділення, розподіл у тканинах і органах і т. ін.), розробкою більш ефективних і менш токсичних наноліків і схем лікування для окремих пацієнтів, вивченням токсичності відходів з НЧ та їх вплив на довколишнє середовище, включаючи воду та біоту [17].

7. Нанофітофармацевтика. Фітопрепарати й досі є основою більшої частини сучасної фармакології, але кількість розроблених універсальних агентів з лікарських рослин дотепер залишається доволі незначною через суттєві обмеження: їх низька та нестійка біодоступність (через погану водорозчинність та/або неповну абсорбцію), нестандартизований період впливу, швидкий та широкий метаболізм, а іноді й наявність помітних побічних ефектів. Інтеграцією принципів нанотехнології в процес виробництва ефективних фітоліків для подолання зазначених недоліків і повної реалізації потенціалу фітомолекул як лікарських засобів займається нанофітофармацевтика (*nanophytotherapeutics*).

У процесі розробки нанофітолікв використовуються різні типи НЧ: полімерні НЧ, тверді ліпідні НЧ, магнітні НЧ, металеві та неорганічні НЧ, квантові точки, полімерні міцели, фосфоліпідні міцели, колоїдні наноліпосоми, дендримери. Різні типи НЧ виготовляються за допомогою різноманітних методів, таких як метод гомогенізації високого тиску [19, 6], комплексний метод коацервації [19], метод осадження та комплексного осадження [19], метод наноосадження або витіснення розчинника [19, 1], метод емульгування-дифузії розчинника [19], метод надкритичної рідини [19, 10] та метод самозбірки [19].

Як показують останні дослідження [8, 16, 18], поєднання НЧ з фітофармацевтичними препаратами покращує їх фармакокінетичний профіль, біодоступність і біоактивність, що в результаті підвищує терапевтичний потенціал. Вчені також постійно досліджують ефективність доставки фітолікв з використанням різних наноносіїв. Наприклад, в *ІВВАТ (International Institute of Biotechnology and Toxicology, Padappai, India)* досліджується погано розчинний у воді наноемульгований етаноловий екстракт *Phyllanthus amarus Schum & Thonn* [5]. Результати експериментів показали, що при пероральному прийомі нанофітопрепарат виявляє кращу гепатопротекторну активність, ніж *Phyllanthus amarus Schum* (100 мг/кг маси тіла), а також значно нижчу токсичність.

8. «Зелений» синтез. Дослідження можливостей синтезу металевих НЧ з використанням рослинних екстрактів та мікроорганізмів було визнано ефективним і, що важливо, «зеленим» способом подальшого використання мікроорганізмів в якості «нанофабрик» [21]. Рослинні екстракти містять відновлювальні та стабілізуючі молекули, тому при додаванні солей металів зазвичай дають нанорозмірні частки. Проблемами залишаються контроль розмірів НЧ (використання часток із заданим розміром створює ліки з кращими властивостями, ніж суміш НЧ різного розміру) та відтворюваність результатів.

9. Наноробототехніка. Проектування та виготовлення мініатюрних (від 0,1 до 10 мікронів) нанобіосистем — один з найбільш вражаючих напрямків досліджень в області нанобіотехнологій та медичного приладобудування. «Нанороботи» (*nanorobots, nanobots, nanoids, nanites, nanomites*) складаються з різних компонентів, побудованих з нанорозмірних або молекулярних компонентів: джерело живлення, буферний бак для палива, датчики, двигуни, маніпулятори, бортові комп'ютери, насоси, напірні резервуари та структурна підтримка. Вони також можуть бути оснащені мікрокамерою, електродами, лазером, генератором ультразвукових сигналів, «хвостом» для плавання, мотором для руху, маніпуляторами та/або механічними «ногами» для забезпечення мобільності [9]. На сьогодні вже запропоновано декілька типів наноробототехнічних систем, наприклад: наноманіпулятори з можливістю маніпулювання нанорозмірними даними; біонаноробототехнічні системи на основі білків і ДНК; наноробототехнічні системи з магнітним наведенням; нанороботи на основі бактерій. Такі прилади можуть виконувати безліч завдань: запуск процесів (наприклад, вивільнення ліків у потрібному місці), маніпулювання, рух, сигналізація, збір даних та обробка інформації, дослідження, сумісна робота декількох наноботів («рою») і т. д.

Вже сьогодні імплантовані нанороботи вміють безперервно відстежувати рівень глюкози в крові, а наносенсори в катетерах передають дані хірургам. Спеціалізовані сенсорні нанороботи та «молекулярні машини» (*molecular machines*) можуть знаходити в організмі людини молекули-маркери для діагностики та молекули-мішені для лікування захворювань, таких як рак, діабет, атеросклероз, гемофілія і т. д. Але нанороботи можуть не тільки виявляти патології/дефекти, але й видаляти/коригувати пошкодження за допомогою наноманіпуляцій, проводити хірургічні операції (на очах, мікросудинах та внутрішніх органах), робити біопсію пухлин і т. д. Ефективність цих інструментів підвищує поверхнева функціоналізація, «біологізація» — створення біонанороботів (*bionanorobots*) на основі трансформованих бактерій, автономне живлення, вміння робити самодіагностику, дистанційне керування та зовнішня передача даних.

Крім того, в перспективі з'являться (зараз вони вже розробляються) наноелектронні пристрої, які зможуть виконувати певні життєво важливі для організму функції — свого роду «штучні клітини»: мікробівори (*microbivores*) — штучні механічні фагоцити; респіроцити (*respirocytes*) — штучні механічні еритроцити; дентифроботи (*dentifrobots*) — стоматологічні нанороботи; клоттоцити (*clottocytes*) — штучні механічні тромбоцити; фармацити (*pharmacytes*)

— пристрої для доставки фармацевтичних препаратів; хромаллоцити (*chromalloytes*) — нанороботи для доставки генів і проведення хромосомної замісної терапії [15].

Наприклад, мікробівори зможуть більш ефективно, ніж макрофаги, знищувати хвороботворні мікроорганізми — за рахунок більш тривалої циркуляції. Як очікується, вони будуть в 1 тис. разів швидше очищати організм від бактеріємії, ніж фагоцити з підтримкою антибіотиків. При цьому при «перетравленні» захоплених мікробів мікробівори будуть споживати до 200 пікоВатт безперервної потужності кожний, і не будуть створювати шкідливих відходів, оскільки вилучатимуться з циркуляції «природними» макрофагами. Фармацити (див. рис. 2) будуть доставляти ліки у важкодоступні місця, долаючи імунні бар'єри. Ці нанороботи (розмір 1-2 мк) здатні переносити у своїх баках препарати, забезпечувати цільову доставку лікарських засобів у точно визначений час в конкретні клітинні або навіть у внутрішньоклітинні місця призначення. Управління медичною наносистемою буде здійснюватися за допомогою механічних систем для сортувальних насосів. Такі нанороботи будуть забезпечені молекулярними маркерами або хемотаксичними сенсорами (*chemotactic sensors*), які гарантуватимуть точне націлювання. Джерелом живлення для них слугуватимуть глюкоза та кисень, отримані «на місці» — з крові, кишкової рідини чи гіалоплазми. Після виконання завдання нанороботи будуть видалені з організму або відновлені шляхом «наноперезу» (за допомогою центрифугування).

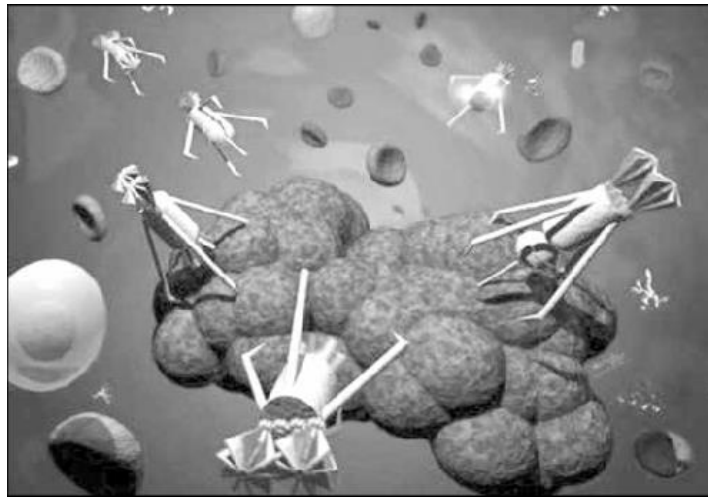


Рис. 2. Фармацити в дії на цільовій клітині [14].

У сфері застосування нанороботів, як очікується, будуть входити: лікування хвороб шкіри (у складі кремів), вірусних/бактеріальних інфекцій та артеріосклерозу, відновлення нормальної мікрофлори порожнини рота та емалі зубів (*nanodentistry*), мікрохірургія (судин, пухлин і т. ін.), руйнація ниркових каменів і т. п.

Висновки. При використанні нанотехнологій вже зараз значно підвищується ефективність лікування — за рахунок зменшення терапевтично ефективної дози та/або зниження ризику виникнення системних побічних ефектів. Образно кажучи, вони дають змогу «призначити потрібний препарат потрібному пацієнтові в потрібний момент». У перспективі дослідники очікують розробку наноматеріалів, що не розпізнаються імунною системою та модулюють імунну відповідь; штучних органел, клітин, ферментів і генів для замісної терапії хвороб, які пов'язані з дефіцитом ферментів, порушенням синтезу білків або мутацією генів. На черзі також розробка біоміметичних «розумних» біоматеріалів, які будуть реагувати на зміни в оточенні та самостійно формувати здорові тканини, стимулюючи конкретні регенеративні події на молекулярному рівні.

В майбутньому дослідники очікують величезного підйому в області нанобіотехнологій та медичної наноробототехніки, що призведе до суттєвих змін у підходах до лікування та збереження здоров'я людини. На думку футурологів, швидкий розвиток нанотехнологій може призвести до радикальної зміни не лише матеріальної культури та способу життя, а й самого біологічного виду *Homo Sapiens*, який стане видом, що біотехнологічно саморозвивається — *Nano Sapiens* [7].

JITEPATYPA

1. Anil M, Singh DK. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed in-vivo delivery of drugs and vaccines. *J Nanobiotechnology* 2011; 9: 55.
2. Brubaker I. O., Bilan O. A., Marchenko-Tolsta K. S. (2020) Review of Modern Approaches to the Development of Nanodrugs. *World Science*. 5(57), 55-59. Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7081.
3. Brubaker, I., Bilan, O., & Marchenko-Tolsta, K. (2020). Modern approaches to development of nano-systems for drug delivery. *World Science*. 1(6(58), 32-37. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30062020/7102.
4. Critchley L. The Rise of Nanomedicine. *Nano magazine* 2018, Issue 04.
5. Deepa V, Sridhar R, Goparaju A, Reddy PN, Murthy PB. Nanoemulsified ethanolic extract of *Pyllanthus amarus* Schum & Thonn ameliorates CCl₄ induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Indian J Exp Biol*. 2012;50(11):785-794.
6. Diab R, Jaafar-Maalej C, Fessi H, Maincent P. Engineered nanoparticulate drug delivery systems: the next frontier for oral administration? *AAPS J* 2012; 14: 688-702.
7. Grewal DS. Funding Nanotechnology-A Comparative Study of Global and National Funding. *Journal of Nanomedicine, Nanoscience and Technology* Vol. 2019, Issue 01, pp. 1-10.
8. Gunasekaran T, Hailea T, Nigussea T, Dhanarajub MD. Nanotechnology: an effective tool for enhancing bioavailability and bioactivity of phytomedicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2014, Vol. 4(1), pp. S1-S7. doi:10.12980/APJTB.4.2014C980
9. Kad D, Hodgar S, Thorat K. Nanorobotics: medicine of the future. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* 2018, Vol. 7(8), pp.1393-1416.
10. Kalani M, Yunus R. Application of supercritical antisolvent method in drug encapsulation: a review. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 1429-1442.
11. Mora L, Chumbimuni-Torres KY, Clawson C, Hernandez L, Zhang L, Wang J. Real-time electrochemical monitoring of drug release from therapeutic nanoparticles. *Journal of Control Release* 2009, Nov 16;140(1):69-73. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.08.002.
12. Nandedkar TD. Nanovaccines: Recent Developments in Vaccination. *Journal of Biosciences* 2009 Dec;34(6):995-1003. doi: 10.1007/s12038-009-0114-3.
13. Nanomedicine Market - Global Opportunity Analysis and Industry Forecast, 2017-2023. 2017, 190 p. Report ID: 5139404. www.researchandmarkets.com/reports/4403127/nanomedicine-market-by-modality-global.
14. Pallavi K, SRITEJA T. Pharmacyte — magical nano-bullet for drug targeting. *The Indian Pharmacist* Vol. XIII(09), 2016, March, pp. 15-20.
15. Rane J, Patil U, Patil N, Pawar P, Patil VR. Nanobaots: an overview. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences* 2019, Vol. 5, Issue 6, pp. 118-132.
16. Rohit S, Hazra J, Prajapati P. Nanophytomedicines: A Novel Approach to Improve Drug Delivery and Pharmacokinetics of Herbal Medicine. *Bio Bulletin* 2017, Vol. 3, pp. 132-135.
17. Rösslein M, Liptrott NJ, Owen A, Boisseau P, Wick P, Herrmann IK. Sound understanding of environmental, health and safety, clinical, and market aspects is imperative to clinical translation of nanomedicines. *Nanotoxicology* 2017, 11, pp. 147-49.
18. Sachan AK, Gupta A. A review on nanotized herbal drugs. *International journal of pharmaceutical sciences and research* 2015, Vol 3. [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(3\).961-70](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(3).961-70).
19. Sahni JK, Baboota S, Ali J. Promising role of nanopharmaceuticals in drug delivery. *Pharma Times* 2011; 43: 16-18.
20. Sandhiya S, Adithan S, Dkhar SA. Emerging trends of nanomedicine – an overview. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2009, July. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00692.x.
21. Singh P, Kim Y-J, Zhang D, Yang D-C. Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. *Trends in biotechnology* 2016 Jul;34(7):588-599. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.02.006.