

# ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором Т.Г.Ярних

УДК 615.014.2.001.76

## ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ІННОВАЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ НАНОТЕХНОЛОГІЙ

С.О.Тихонова, О.І.Тихонов, О.О.Гайдукова

Національний фармацевтичний університет

**Розглянуті основні напрямки розвитку фармацевтичної нанотехнології. Наведені характеристики наноструктур, що використовуються як системи доставки лікарських речовин. Описані технології отримання лікарських речовин у нанорозмірах. Представлені препарати на основі нанотехнологій, що випускаються.**

Наука увійшла в епоху нанотехнологій з 70-х років минулого століття. І хоча нанотехнології зараз знаходяться в початковій стадії розвитку, оскільки основні відкриття, що передбачаються в цій області, поки не зроблені, проте дослідження, що проводяться, вже дають практичні результати. Але слід зазначити, що одним з головних завдань, які людство вирішує впродовж майже всієї своєї історії, – поліпшення якості життя. Вирішальна роль тут належить медицині і фармації. Тому стратегічним завданням є інтеграція знань і досягнень в області нанотехнологій в дані галузі з метою пошуку, аналізу, розробки перспективних молекул для лікування спадкових, мультифакторних і інфекційних захворювань людини з урахуванням епідеміологічних даних, а також для розробки нових форм доставки молекул до місця їх дії в організмі людини [3].

На сьогоднішній день багато виробників лікарських препаратів (ЛП) зіштовхнулися з проблемою пошуку та створення нових фармакологічно активних субстанцій. Так як при наявності на світовому фармацевтичному ринку достатньої кількості ЛП (близько 400 тис), кількість субстанцій на декілька порядків менша. Тому більшість промислово-наукових інтересів щодо створення препаратів на основі давно і добре відомих лікарських субстанцій, що набувають нових властивостей завдяки застосуванню нанотехнологій, розвиваються в двох напрямках:

1. Розробка систем доставки біологічно активних речовин.

2. Отримання лікарських речовин (ЛР) в нанорозмірах [3, 4].

**1. Розробка систем доставки біологічно активних речовин**

Наносистеми або наночастки, які використовуються для доставки терапевтичних молекул, є одним з видів терапевтичних систем. За їх допомогою вда-

ється реалізувати цілеспрямований транспорт ЛР в орган-мішень або тканину-мішень. На рисунку наведені наноструктури, що використовуються як системи доставки ЛР.

Слід зазначити, що за даними наукової літератури наведені наноструктури як наноносії діляться на два види:

- **наночастки (наносфери, полімерні міцели)**, які представляють собою монолітні, зазвичай сферичні утворення, що містять ЛР по всій масі наночастки або тільки на її поверхні. Виділення ЛР з наночастки відбувається поступово з контрольованою швидкістю. До наночасток відносяться також нанокристали, які складаються тільки з ЛР, подрібнених до відповідних розмірів, що дозволяє їм розчинятися зі швидкістю, що перевищує швидкість розчинення частинок більших розмірів;
- **нанокапсули (нанокапсули, ліпосоми, дендримери)** – це порожнисті сферичні контейнери (з товщиною стінки 10–30 нм), що містять рідке середовище, в якому розчинені ЛР. Вивільнення ліків з нанокапсули відбувається за рахунок дифузії ЛР через стінку або розриву капсули. Швидкість вивільнення регулюється дизайном нанокапсули і способом її отримання [1].

Нанокристали в порівнянні з іншими наносистемами мають наступні переваги:

- високий (~100%) ступінь вмісту ЛР;
- проста і передбачена подача ЛР (швидкість вивільнення розчинної ЛР залежить від швидкості розчинення нанокристалів);
- розподіл ЛР в організмі відбувається як завжди;
- простий і ефективний спосіб виробництва [3].

На відміну від макрокапсул (наприклад, желатинових) і мікрокапсул (розміром 500–10 мкм) наноносії призначені не стільки для перорального введення, скільки для ін'єкційного введення як внутрішньовенного (транспорт до органів-мішеней або тривала циркуляція у кров'яному руслі), так і внутрішньом'язового (депо ЛР, поступове надходження наноносіїв, або ЛР, що виділяються наноносіями в кровотік). Наприклад, підшкірне введення інсуліну у вигляді нанокапсул або наночасток приводить до тривалого гіпоглікемічного ефекту, який спостеріга-



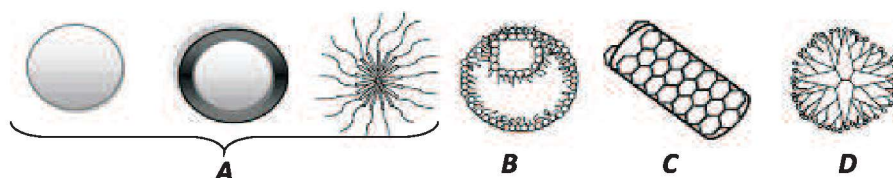


Рис. Наноструктури, що використовуються як системи доставки ліків: А. Полімерні наноструктури (наносфери, нанокапсули, полімерні міцели). В. Біологічні та біогенні наноструктури (ліпосоми). С. Вуглецеві наноструктури (нанотрубки). D. Дендримери.

ється протягом доби. Також використовується пероральне, інгаляційне та інтраокулярне введення наоносіїв. Можлива також інтра- і трансдермальна подача ЛР за допомогою наоносіїв. На теперішній час наоносії широко застосовуються в косметичі.

Відомо, що традиційні лікарські форми, що використовуються в офтальмології (очні краплі, очні мазі), «грішать» швидким зникненням з очного яблука. В результаті має місце низька біодоступність (1-3%). Це приводить до необхідності частого застосування ліків, що мало сприяє підвищенню ефективності. Використання технології контрольованого вивільнення ЛР в нових лікарських формах дозволяє збільшити біодоступність та зменшити частоту введення препаратів (наприклад, очні полімерні біодеструктурючі плівки і очні терапевтичні системи типу «Окусерт»). Серед ЛР, які використовуються в наоносіях, найбільш розповсюджені пілокларпін, бетаметазон, похідні кортизону і бетасалол. Для офтальмологічних цілей можуть застосовуватися не тільки наоносії, але і мікрочастки і мікрокапсули розміром до 30 мкм із зшитого желатину, похідних целюлози, декстрану та ін., а також ліпідні мікросфери [1, 2, 3].

Необхідно відзначити, що системи доставки активних речовин сьогодні пов'язані з ризиками, тобто побічними ефектами. Більшість наносистем доставки ліків містить значну кількість структуроутворювача, який далеко не завжди характеризується фармакологічною індиферентністю і доброю біосумісністю. Нині не вирішені проблеми безпеки, пов'язані з наявністю таких допоміжних речовин як полімери, які, як відомо, захоплюються клітинами ретикулоендотеліальної системи, або поверхнево-активні речовини, здатні негативно впливати на біологічні мембрани. В результаті через складність і тривалість процесів метаболізму наоносії накопичуються в органах – печінці і селезінці; у місцях введення утворюються капсули і гранулеми; під впливом наоносіїв може відбуватися гемоліз клітин, небажана структуризація навколишнього середовища. Тому найбільш безпечними є фосфоліпідні частки, ліпосоми і наносоми, оскільки фосфоліпіди не тільки біосумісні, але і необхідні для нормального функціонування клітин організму [3, 4, 7]. Очевидно, тому саме ці засоби доставки ліків набули сьогодні не тільки наукового, але і практичного значення. Тому багато фармацевтичних компаній, які займаються розробкою нано-ліків, пов'язали свої подальші дослідження в цьому напрямку тільки з наоносієм, що біологічно розщеплюється. У табл. 1 наведено огляд препаратів, роз-

роблених на основі нанотехнологій, які вже випускаються світовою фармацевтичною промисловістю.

Дані табл. 1 свідчать про те, що на теперішній час лідером у виробництві ЛП на основі нанотехнологій є США і лише незначна їх кількість належить Швейцарії, Канаді, Англії, Німеччині та Кореї. Більша частина препаратів розроблена з використанням ліпосом та полімерних наночасток.

## 2. Отримання ЛР в нанорозмірах

Близько 90% ЛП, що випускаються промисловістю, є кристалічними речовинами, більшість яких погано розчиняється у воді та інших розчинниках. Наслідком поганої розчинності ліків є їх мала біоактивність і ступінь засвоєння (всмоктування) організмом, що істотно знижує терапевтичну дію. Радикальним вирішенням проблеми є подрібнення ЛР до нанорозмірів і приготування таких ліків у вигляді наносуспензій і наноемульсій [6].

Подрібнення грубих часток ЛР до мікрометрового розміру (з середнім діаметром в діапазоні приблизно 2-5 мкм) приводить до збільшення поверхневої площі в 10 разів. А при зменшенні розміру часток ЛР до 500 нм площа збільшується в 100 разів, що приводить до збільшення розчинності.

У фармацевтичній промисловості вже успішно використовуються відповідні технології, розроблені такими компаніями як «APV Deutschland GmbH» (Німеччина), «Avestin Inc.» (Канада), «Stansted Fluid Power Ltd» (Великобританія) та ін., що дозволяє зменшувати розмір ЛР до нанометрового розміру. Механічне подрібнення великих часток ЛР до нанорозмірів проводять за допомогою розмелювання (кульові млини, струменеві млини) і гомогенізації (гомогенізатори високого тиску) («Top Down Technologies») [5, 6, 7, 9].

У табл. 2 наведені деякі методи отримання препаратів, які використовуються в «Top Down Technologies», їх переваги та недоліки.

Перспективними технологіями отримання лікарських наносуспензій є технологія надкритичних рідин та технології, засновані на ультразвуковому диспергуванні кристалічних мікророзмірних часток до нанорозмірних [4, 5].

Наприклад, у препараті «Трайкор» (Німеччина) використана технологія розмелювання, яка дозволила зробити з нерозчинної у воді діючої речовини (фенофібрат) ін'єкційну та навіть інгаляційну форму і збільшити біодоступність до 99% [4].

Наноемульсії можуть бути отримані двома різними шляхами: конденсаційним – формуванням кра-

Таблиця 1

Огляд препаратів на основі нанотехнологій, що випускаються фармацевтичною промисловістю  
(Джерело: *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, June 2009; 8 (3): 275-287)

Тип наноструктур	Назва препарату	Діюча речовина	Компанія-виробник
Полімерні наночастки	Pegasys	Pegylated interferon alfa-2a	Nektar Therapeutics (США)
	PEG-INTRON	Peginterferon alfa-2b	Nektar therapeutics (США)
	Adagen	Adenosine deaminase	Enzon Pharmaceuticals Inc., Bridgewater (США)
	Onscaspar	L-asparaginase	Enzon Pharmaceuticals Inc. (США)
	Copaxone	Glatiramer Acetate	TevaPharmaceuticals (Ізраїль)
	Macugen	Pegaptanib Sodium	Nektar Therapeutics, San Carlos (Канада, США); OSI Pharmaceuticals, Melville (США)
	Neulasta	Pegfilgrastim	Nektar Therapeutics (Канада, США); Amgen Inc, Thousand Oaks (Канада, США)
	Somavert	Pegvisomant	Nektar Therapeutics (Канада, США)
Ліпосоми	Abelcet	Amphotericin B	Enzon Pharmaceuticals Inc., Bridgewater (США)
	Depocyt	Cytarabine	Enzon Pharmaceuticals Inc. (США)
	AmBisome	Amphotericin B	Gilead Sciences Inc., Foster City (США)
	Daunoxome	Daunorubicin	Gilead Sciences Inc. (Канада, США)
Ліпосоми	Myocet	Doxorubicin	Zeneus/Cephalon, Inc., Frazer (США)
	Epaxal	Inactivated Hepatitis A virus	Berna Biotech, Bern (Швейцарія)
	Inflexal V	Inactivated influenza surface antigen	Berna Biotech, Bern (Швейцарія)
	DepoDur	Morphine	EKR Therapeutics, Bedminster (США)
	Visudyne	Verteporfin	QLT Inc. (США, Англія, Канада)
	Doxil	Doxorubicin	Ortho Biotech, Bridgewater (США)
	Caelyx	Doxorubicin	Schering-Plough, Kenilworth (США)
	Estrasorb	Estradiol	Novavax, Rockville (США)
	Survanta	Beractant	Abbott Laboratories (США)
	Alveofact	Bovactant	Boehringer Ingelheim GMBH, Ingelheim (Німеччина)
	Curosurf	Poractant alfa	Chiesi Farmaceutici SPA Parma (Італія)
Полімерні міцели	GENEXOL-PM	Paclitaxel	Samyang Pharmaceutical, Daejeon City (Корея)
Білкові наночастки	Abraxane	Paclitaxel	Abraxis BioScience (США); Astra Zeneca (Англія)
Колоїдні ліпідні системи	Amphotec	Amphotericin B	InterMune, Brisbane (США)

Таблиця 2

Огляд методів отримання препаратів за допомогою «Top Down Technologies»  
(Джерело: *International Journal of Nanomedicine* 2008;3(3) 295-309)

Технологія	Переваги	Недоліки	Лікарські засоби
1	2	3	4
Розмелювання	Можливість отримання дуже розведених та надзвичайно сконцентрованих наносуспензій із вмістом ЛР від 1 мг/мл до 400 мг/мл. Нанорозмірні частки розподілені в кінцевому продукті.	Процес є дуже трудомістким і тривалим. Деякі фракції часток знаходяться в мікрометровому діапазоні. Нелегко збільшувати розмір подрібнення і вагу.	Рапамун Еменд Трайкор Мегейс ES Траглайт



1	2	3	4
Осадження	Простота процесу. Дешево устаткування.	Лікарський засіб повинен розчинятися хоча б в одному розчиннику. Необхідність використання розчинника. Ріст кристалів лікарського засобу лімітується введенням допоміжної речовини.	Карбамазепін Циклоспорин Грізеофульвін
Гомогенізація	Можливість використання для більшості препаратів. Можливість отримання як дуже розведених, так і концентрованих наносупензій. Просте устаткування. Можливість виробництва в асептичних умовах. Низький ризик забруднення кінцевого продукту. Високий ступінь гомогенізації.	Необхідність попередньої мікронізації ЛР. Металеві стінки гомогенізатора можуть бути джерелом додаткових іонів.	Альбендазол Амфотерицин В Афідиколін Азитроміцин Будезонід Буправакон Клофазамін Фенофібрат Глюкокортикоїдні препарати Ібупрофен Ітраконазол Ніфедипін Омепразол Спіронолактон
Емульсія / Мікроемульсія	Високий ступінь солюбілізації лікарського засобу. Тривалий термін придатності. Простота виготовлення.	Використання розчинників. Використання великої кількості поверхнево-активних речовин і стабілізаторів.	Бревіскапін Грізеофульвін Ібупрофен Мітотен
Розмелювання в рідкому середовищі	Можливість отримання великих кількостей препарату. Висока гнучкість в обробці.	Тривалість процесу розмелювання від декількох годин до декількох днів. Тривале розмелювання може викликати формування агрегаційно нестійкого аморфного порошку.	Цилостазол Даназол Напроксен
Розмелювання в твердому середовищі	Легкість процесу. Не потрібний органічний розчинник. Короткий час розмолу.	Отримана маса неоднорідна.	Кларитроміцин Глібенкламід Глізентид Грізеофульвін Індометацин Напроксен Ніфедипін Фенітоїн

пельок необхідного розміру з центрів краплеутворення; диспергійним – дробленням порівняно великих крапельок до нанорозмірних [8]. Серед диспергійних методів заслуговує на увагу електричний метод диспергування, в якому краплі рідини дробляться до розмірів 1 мкм і менше в електричному полі високої напруги [3, 8]. Серед конденсаційних методів найбільш ефективний метод конденсації з пари, коли пара однієї рідини (дисперсна фаза) інjektується в об'єм іншої рідини (дисперсійне середовище). Наприклад, застосування ліпідної наноемульсії нітро-

гліцерину дозволяє пролонгувати дію ЛР, збільшити її ефективність, зменшити побічні реакції, а також знизити дозу препарату [1].

#### ВИСНОВКИ

Таким чином, застосування нанотехнологій в практичній фармації дозволить не тільки створювати інноваційні препарати, а і удосконалювати вже давно відомі в медицині лікарські засоби, які найчастіше використовуються для лікування різних патологій. На найближче десятиліття прогнози розвитку фармацевтичної нанотехнології дуже оптимістичні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Васильев А.Е. Новая аптека. – 2009. – С. 2-6.
2. Миргазизов М.З., Колобов Ю.Р., Миргазизов Р.М. и др. // Рос. вестник дентальной имплантол. – 2010. – Т. 1, №21. – С. 96-100.

3. Тихоновский М.А., Шепелев А.Г., Пантеев Л.В. // *Вопр. атомной науки и техники*. – 2003. – №13. – С. 103-110.
4. Jens-Uwe A.H., Junghanns Rainer H. Miller // *Intern. J. of Nanomedicine*. – 2008. – Vol. 3 (3). – P. 295-309.
5. Kalpesh S. Wagh, Satish K. Patil, Anup K. Akarte et al. / *Intern. J. of Pharmac. Sci. Rev. and Res.* – May-June 2011. – Vol. 8, Issue 2. – P. 61-65.
6. Nelson A. Ocheke, Patrick O. Olorunfemi, Ndidi C. Ngwuluka // *Tropical J. of Pharmac. Res.* – June 2009. – Vol. 8 (3). – P. 275-287. Prasanna Lakshmi, Giddam Ashwin Kumar // *Intern. J. Pharmac. Sci.* – 2010. – Vol. 2, Suppl 4. – P. 35-40.
7. Preeti K. Suresh // *JITPS*. – 2011. – Vol. 2 (2). – P. 59-75.
8. Thomas Delmas, Anne-Claude Couffin, Isabelle Texier et al. // *Langmuir*. – 2011. – Vol. 27 (5). – P. 1683-1692.

---

УДК 615.014.2.001.76

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОТЕХНОЛОГИЙ

С.А.Тихонова, А.И.Тихонов, Е.А.Гайдукова

Рассмотрены основные направления развития фармацевтической нанотехнологии. Приведена характеристика наноструктур, используемых как системы доставки лекарственных веществ. Описаны технологии получения лекарственных веществ в наноразмерах. Представлены препараты на основе нанотехнологий, которые выпускаются фармацевтической промышленностью.

UDC 615.014.2.001.76

THE PERSPECTIVES OF INNOVATION MEDICINES DEVELOPMENT ON THE BASIS OF NANOTECHNOLOGIES

S.O.Tikhonova, O.I.Tikhonov, O.O.Gaidukova

The main directions of development of pharmaceutical nanotechnology have been considered. The characteristics of nanostructures used as a delivery system for medicinal substances have been given. The technologies of obtaining medicinal substances in nanosizes have been described. The medicines based on nanotechnology, which are produced by the pharmaceutical industry, have been presented.