

## НАНОТЕХНОЛОГІЇ В МЕДИЦИНІ ТА ФАРМАЦІЇ

І.І. ГЕРАЩЕНКО<sup>1</sup>, О.А. ВАСИЛЬЧЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України

<sup>2</sup>Національний авіаційний університет, м. Київ

*У статті на прикладі зарубіжних та вітчизняних розробок розглянуті основні напрямки розвитку нанотехнологій в сучасній експериментальній та практичній медицині і фармації.*

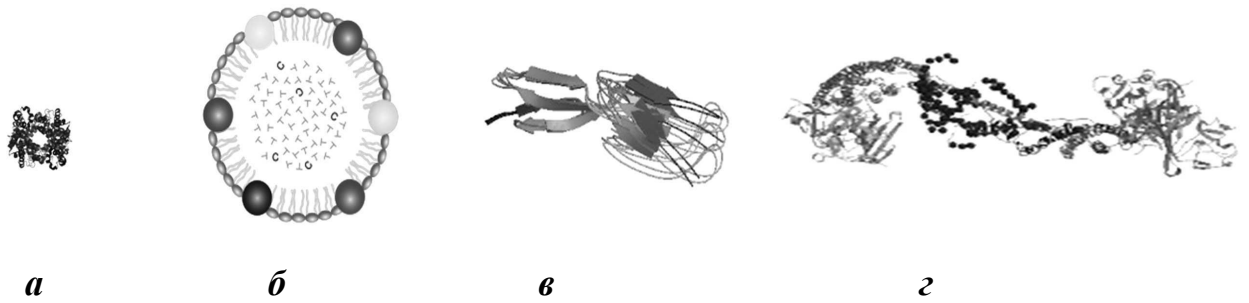
**Ключові слова:** *нанооб'єкти, ліпосоми, медицина, фармація.*

Нанотехнології базуються на вивченні та застосуванні структур, які мають розміри порядку 1–100 нм (1 нм =  $10^{-9}$  м), що обумовлює їхні унікальні фізичні і хімічні властивості: електронні, оптичні, каталітичні тощо. За визначенням академіка Б.О.Мовчана «Нанотехнології – сукупність наукових знань, способів і засобів спрямованого регульованого складання (синтезу) із окремих атомів і молекул різних речовин, матеріалів і виробів з лінійним розміром елементів структури до 100 нм» [17].

До нанооб'єктів відносяться:

✓ окремі утворення, що мають розмір 1–100 нм в одному або більше вимірах (наночастинки, нановолокна, наносфери, нанокапсули, ліпосоми, дендримери, нанотрубки, наноплівки тощо) [15]; багато біологічних молекул (рис. 1) мають розміри наночастинок: лінійні розміри інсуліну близько 2,2 нм, гемоглобіну та фібронектину – від 4,5 до 7,0 нм, ліпопротеїнів – близько 20 нм, фібриногену – від 5 до 70 нм [22].

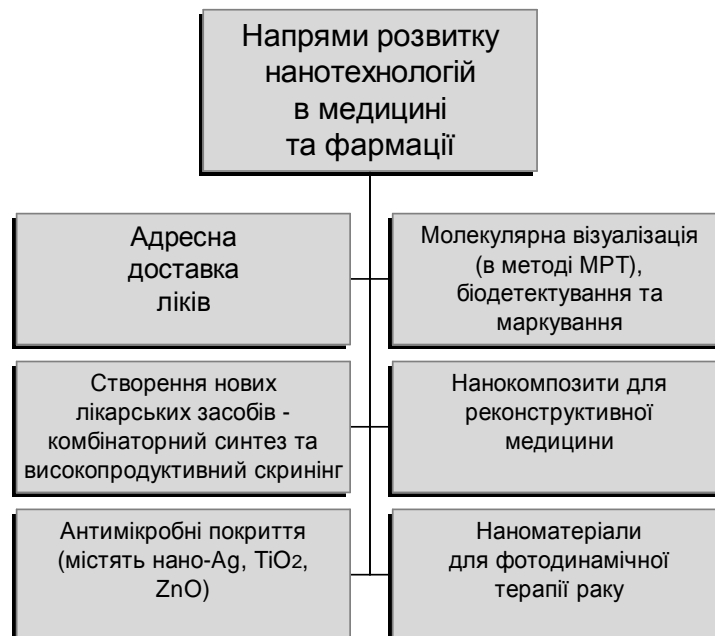
✓ нанокompозити – матеріали, що складаються з макроскопічної полімерної матриці і диспергованих в ній нанорозмірних утворень.



**Рис. 1. Біологічні молекули, які мають нанорозміри: *a* – гемоглобін (68 kDa, 4.5 x 7 нм), *б* – ліпопротеїн (1300 kDa, 20 нм), *в* – фібронектин (68 kDa, 4.5 x 7 нм), *г* – бичачий фібриноген (300 kDa, 5 x 70 нм)**

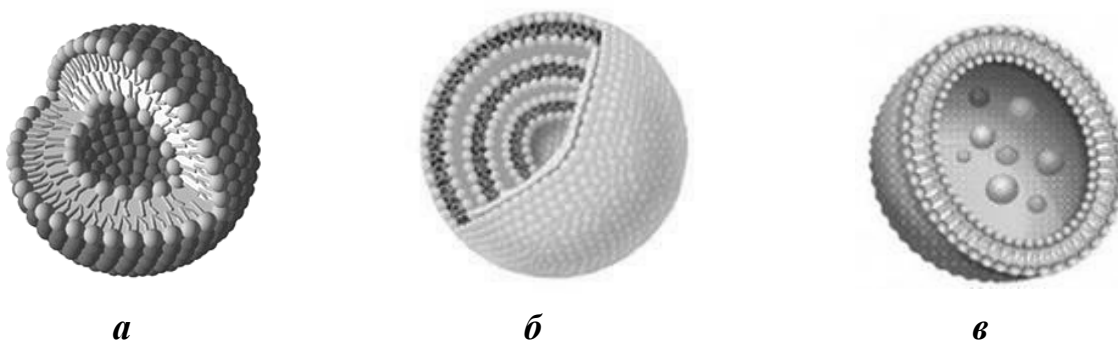
Серед наук, що досліджували нанооб'єкти задовго до «вибуху нанотехнологій», слід згадати насамперед колоїдну хімію, молекулярну біологію та мікроелектроніку. Тепер майже кожна галузь знань і практичної діяльності (за виключенням, мабуть, гуманітарних дисциплін) одержала «нове дихання» завдяки швидкому впровадженню нанотехнологій.

В статті стисло розглянуто основні напрями розвитку нанотехнологій в сучасній експериментальній і практичній медицині та фармації (рис. 2).



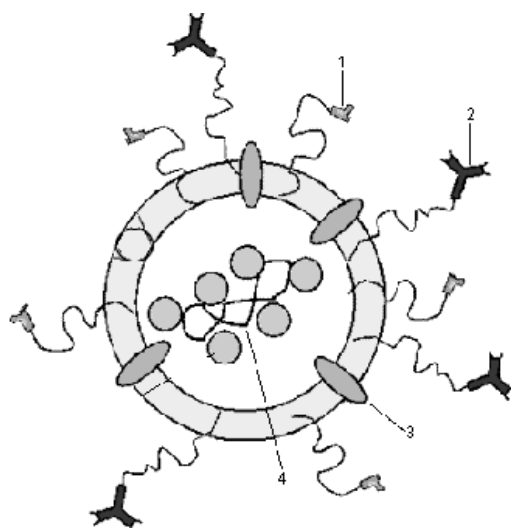
**Рис. 2. Нанотехнології в медицині та фармації**

Давно відомими наноб'єктами, що використовуються як засіб доставки ліків, є ліпосоми – замкнені пухирці (везикули), які самочинно утворюються у сумішах фосфоліпідів з водою. Оболонка ліпосом складається з одного чи декількох подвійних шарів молекул фосфоліпідів, здебільшого фосфатидилхоліну. Моноламельярні ліпосоми, що складаються лише з одного подвійного шару фосфоліпідів, як правило, мають нанометровий розмір (рис.3).



**Рис. 3. Різновиди ліпосом: *a* – моноламельярна; *б* – мультиламельярна; *в* – ліпосома як контейнер лікарських речовин**

Найбільшого застосування ліпосоми знайшли в експериментальній онкології. «Ідеальна» конструкція ліпосоми (фармакосоми) як засобу адресної доставки ліків уявляється такою (рис. 4):



**Рис. 4. Схематична будова фармакосоми: 1 – полімер для захисту від імунної системи (зазвичай поліетиленгліколь); 2 – «молекулярна адреса» (антитіло до ракової клітини); 3 – білки адгезії; 4 – лікарська речовина [7].**

Незважаючи на досить тривалий період розробки й вивчення ліпосомальних препаратів лише обмежену їх кількість на даний час впроваджено у медичну практику [19]. Зокрема, можна назвати:

- ліпосомальні протипухлинні препарати доксорубіцину (*Doxil, Alza Pharmaceuticals, США; Cuelyx, Schering-Plough, Бельгія*), ліпосомний протигрибковий антибіотик амфотерицин В (*Abelcet, Liposome Company, США*); вертепорфірин для фотодинамічної терапії (*Visudyn, Novartis Pharma, Франція*) тощо;

- вітчизняні препарати: *Ліпін* – ліпосомальна форма фосфатидилхоліну для відновлення сурфактанту легень, *Ліподокс* – ліпосомний доксорубіцин, та *Ліпофлавіон* – ліпосомальна форма кверцетину, кардіопротектор, антиоксидант («*Біолік*», *Харків*) [1,7, 19].

Як перспективна розробка заслуговують на увагу ліпосоми, що виділяють речовини під дією змінного магнітного поля. В них парамагнітні наночастинки оксиду заліза розміром 5 нм вбудовані в ліпідну оболонку (*Швейцарія, Австрія*). Такі ліпосоми призначені для візуалізації результатів при обстеженні методом магнітної резонансної томографії (МРТ) [14].

Тверді частинки нанометрового розміру, що знайшли застосування у біомедичній галузі, можна класифікувати наступним чином (рис. 5):



**Рис. 5. Наночастинки, що використовуються у медицині та фармації**

Серед наночастинок медичного призначення мабуть найбільш згадуваним є наносрібло (рис. 6). Слід зауважити, що ще у 1902 році німецький хімік Карл

Пааль одержав антисептичні засоби *Коларгол* та *Протаргол* – колоїдне срібло, стабілізоване альбумінатами [17]. Ці препарати застосовують досі. Сучасні методи одержання нанорозмірного срібла такі:

- «у рідкій фазі» – відновлення розчину нітрату срібла (наприклад, глюкозою) з подальшою стабілізацією різними сполуками [4]; синтез у зворотних міцелах;
- «газофазний метод» – випаровування металу електронним променем [10].

Газофазний метод одержання нанорозмірних металів реалізовано в Інституті електрозварювання ім. О.Є. Патона НАН України. Впровадження розробок виконується у лабораторії електронно-променевої нанотехнології неорганічних матеріалів для медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця [16].



**Рис.6. Мікрофотографія наночастинок срібла [2]**

Серед реалізованих на практиці розробок на основі нанокристалічного срібла варто згадати протимікробні покриття *Acticoat* (*Nucryst Pharmaceuticals, США*); дезинфікуючі засоби для хірургії, текстиль, пакувальні матеріали (*Росія*).

Магнітні властивості наночастинок оксиду заліза зумовили їх застосування для вирішення таких задач:

- контроль за клітинами *in vivo* за допомогою ЯМР: підсилюючи ЯМР-сигнал, можна виявляти пухлину при кількості в ній 100 тис. клітин, тоді як стандартні методи дозволяють виявити не менше 1 млрд. клітин;

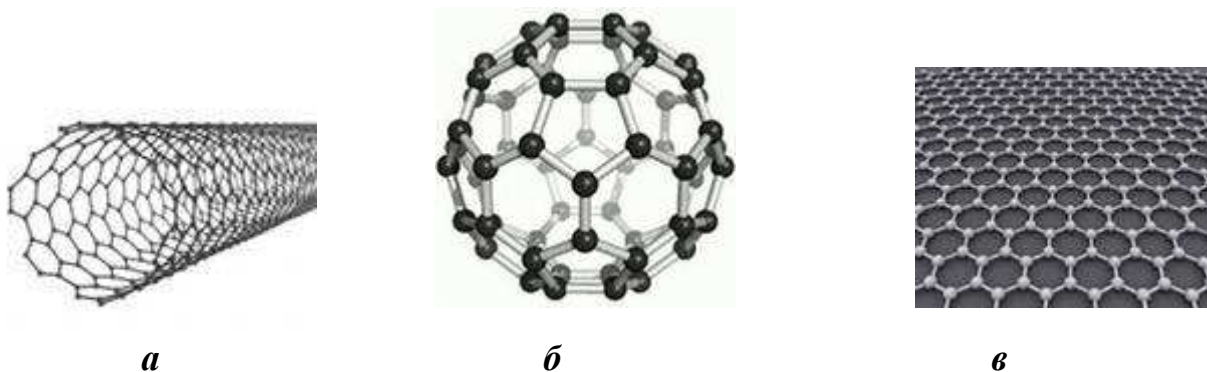
- магнітна спрямована доставка ліків з подальшим концентруванням в області пухлини за допомогою градієнту магнітного поля;
- лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями гіпертермією, яку спричиняє електромагнітне опромінення, спрямоване на магнітні рідини, зокрема суспензії суперпарамагнітних кристалів (Джордан, 1993). Найбільш перспективними для цього вважаються частинки  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  або  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  із розмірами від 15 до 75 нм [5].

У фотодинамічній терапії раку використовують наночастинки діоксиду титану. Засновником цього підходу вважають японського вченого А. *Fujishima* [20]. Після опромінення поверхні  $\text{TiO}_2$ , який є напівпровідником, відбувається розділення електронів і електропозитивних дірок, що спричиняє фотокаталітичний розклад води з утворенням активних форм кисню згубних для ракових клітин. Для адресної доставки наночастинки  $\text{TiO}_2$  ковалентно зв'язують з олігонуклеотидом, комплементарним до онкогену у складі ДНК ракових клітин. Приєднання такого кон'югату до мутантної ДНК можна використати для діагностики та знищення ракових клітин [21].

Необхідно також згадати про захист шкіри від сонячного УФ-опромінення за допомогою косметичних засобів, що містять діоксид титану.

Наночастинки золота сильно поглинають світло з певною довжиною хвилі з подальшим перетворенням світлової енергії на теплову (ефект поверхневого плазмонного резонансу). Цю властивість використовують для біомедичної візуалізації, для чого створені спеціальні препарати – ковалентно зв'язані з біомакромолекулами наночастинки золота, а також наночастинки у золотій оболонці [17].

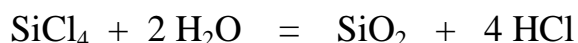
Вуглецеві нанооб'єкти представлені нанотрубками, фулеренами і графеном (рис. 7).



**Рис.7. Вуглецеві наноб'єкти: *a* – одностінна нанотрубка; *б* – порожнистий багатогранник правильної форми – фулерен; *в* – двохвимірна алотропна модифікація вуглецю – графен**

На даний час вивчення вуглецевих наноматеріалів в аспекті їх застосування у біомедичній галузі триває. Особливої уваги потребує питання токсичності цих матеріалів [1, 6, 9, 13].

В Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України одержанням й впровадженням наноматеріалів займаються з моменту заснування цього закладу в 1986 році. На дослідному заводі Інституту в м. Калуші налагоджено масштабне виробництво нанорозмірного діоксиду кремнію (нано-SiO<sub>2</sub>), який є базовою субстанцією для створення різноманітної продукції. Нано-SiO<sub>2</sub> з розміром частинок 4–20 нм одержують високотемпературним гідролізом тетрахлориду кремнію:



Нано-SiO<sub>2</sub> має вигляд пухкого порошку білого кольору (рис. 8), відрізняється вираженими гідрофільними та адсорбційними властивостями, питома поверхня близько 300 м<sup>2</sup>/г. Доведено, що нано-SiO<sub>2</sub> проявляє лікувальні властивості завдяки здатності зв'язувати патогенні речовини білкової природи, наприклад, екзо- та ендотоксини, а також викликати аглютинацію мікроорганізмів. На основі нано-SiO<sub>2</sub> розроблено й впроваджено у виробництво лікарський засіб *Силікс* (рис. 9), який застосовують як ентеросорбент при гострих кишкових інфекціях, вірусному гепатиті, різноманітних отруєннях та як аплікаційний сорбент для санації гнійних ран [3, 8].



**Рис. 8. Нанорозмірний діоксид кремнію**



**Рис. 9. Ентеросорбент Силікс – препарат першого покоління**

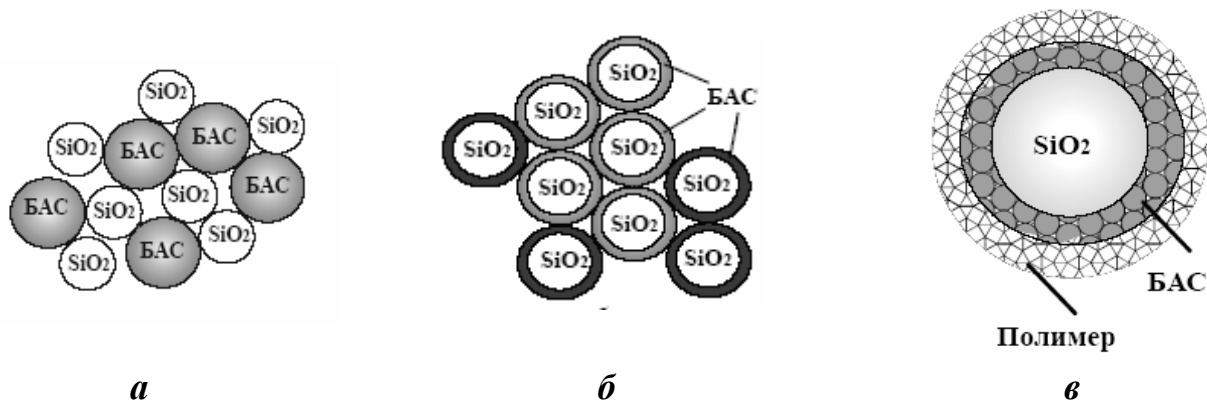
В Інституті виконуються роботи зі створення магнітокерованих наночастинок та ліпосом медичного призначення, зокрема:

- розроблено методику синтезу магніточутливого нанокompозиту « $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /гідроксоапатит» з адсорбованим цисплатином, кон'югованого з моноклональним антитілом CD 95;
- синтезовано колоїдні магніточутливі рідкі системи « $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /олеат натрію» та « $\text{Fe}_3\text{O}_4$ /олеат натрію/поліетиленгліколь», перспективні для медико-біологічних застосувань;
- розроблено методику одержання нанокompозиту  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$  з підвищеною питомою поверхнею (до  $400 \text{ м}^2/\text{г}$ ) з використанням тетраетоксисилану як модифікуючого агента та магнітної рідини [11].

Інститутом хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України спільно з Інститутом хімії високомолекулярних сполук НАН України виконується тема «Створення біосумісних наноструктурованих полімерних матеріалів та нанокompозитів на основі взаємопроникних полімерних сіток для біомедичних застосувань» Концепція цього дослідження полягає у синтезі нанокompозитів шляхом нанесення на поверхню нано- $\text{SiO}_2$  біологічно активних сполук (БАС):



амінокислот, сполук цинку, срібла тощо. Одержані нанокompозити використовують як наповнювачі при синтезі полімерного матеріалу із заданими характеристиками (оптимальні фізико-хімічні властивості, біосумісність, поступове вивільнення БАС – рис. 10). Кінцевий продукт призначений для застосування у реконструктивній медицині.



**Рис.10. Лікарські форми на основі нано-SiO<sub>2</sub>: а – складний порошок; б – нанокompозит; в – кінцевий продукт (комбінований наноструктурований препарат) [12]**

Нами розроблено й впроваджено у виробництво нанокompозицію *Метроксан*, до складу якої входять нанорозмірні сорбенти силікс і поліметилсилоксан та антимікробні субстанції декаметоксин і метронідазол (рис.11). Композицію застосовують для лікування гнійних ран, у тому числі флегмон, абсцесів, трофічних виразок, діабетичної стопи тощо [18].



**Рис. 11. Лікарський засіб *Метроксан***

## ВИСНОВКИ

У представленому огляді розглянуто основні, з погляду авторів, напрями розвитку нанотехнологій в медичній і фармацевтичній галузях, а також існуючі розробки з використанням наноматеріалів. Автори сподіваються, що реалізація наведених розробок, а також результатів багатьох досліджень, що залишилися поза межами огляду, призведе до створення конкурентоздатної вітчизняної нанопродукції, такої як лікарські засоби, методи діагностики та лікування, відповідної апаратури тощо.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артамонова Н.О. Нанотехнології в медицині та онкології / Артамонова Н.О., Масіч О.В., Павліченко Ю.В. // Укр. радіологічний журнал. – 2010. – № 18. – С. 102-111.
2. Асеева А., Прохорова О. Наносрібло по-харківськи // Інтернет-ресурс <http://produced.in.ua/techno/39-nanosrblo-po-harkvski.html>.
3. Геращенко И.И. Силикс – отечественный сорбент многоцелевого назначения / Геращенко И.И. // Провизор. – 2005. – № 9. – С. 22-23.
4. Давиденко Н. Синтез функціоналізованих наночастинок срібла / Давиденко Н., Ковальчук Є., Гладиш М. // Вісник Львівського ун-ту. Серія хімічна. – 2011. – вип. 52. – С. 352–357.
5. Дудченко Н.О. Магнітні наночастинки медико-біологічного призначення: методи синтезу, дослідження властивостей, застосування / Дудченко Н.О. // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2009. – Т.7. – № 4. – С. 1027–1059.
6. Кац Е.А. Фуллерены, углеродные нанотрубки и нанокластеры: родословная форм и идей. – М.: Изд-во ЛКИ, 2008. – 296 с.
7. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А.П. Каплун, Л.Б. Шон, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец // Вопр. мед. химии. – 1999. – №1. – С. 25–28.

8. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. А.А. Чуйко. – К.: Наук. думка, 2003. – 416 с.
9. Михайленко В.М. Нанотехнології – перспективи застосування та ризику для здоров'я людини / Михайленко В.М., Михайленко П.М., Єлейко Л.О. // Онкологія. – 2008. – Т.10. – № 4. – С. 420–426.
10. Мовчан Б.А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Мовчан Б.А. // Актуальные проблемы современного материаловедения. – К.: Академперіодика, 2008. – Т. 1. – С. 227–247.
11. Наноматериалы и нанокompозиты в медицине, биологии, экологии / Под ред. А.П. Шпака, В.Ф. Чехуна // Сост. П.П. Горбик, В.В. Туров. – К.: Наук. думка, 2011. – 444 с.
12. Структура, белоксорбирующие и антимикробные свойства композиций нанодисперсного кремнезема с 1-(β-оксиэтил)-3-метил-5-нитроимидазолом / А.Л. Габчак, И.И. Геращенко, Л.В. Носач и др. // Хімія, фізика та технологія поверхні, 2011. – Т.2. – № 1. – С.86–92.
13. Терещенко В.П., Картель Н.Т. Медико-биологические эффекты наночастиц: реалии и прогнозы. – К.: Наук. думка, 2010. – 240 с.
14. Трусов Л. А. Магнитные липосомы для управляемой доставки лекарств // Интернет-ресурс [http://www.nanometer.ru/2011/03/06/12993693203676\\_256859.html](http://www.nanometer.ru/2011/03/06/12993693203676_256859.html).
15. Чекман І.С. Наноматеріали і наночастинки: класифікація / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Озейчук О.Ю. // Наук. Вісник Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця, 2009. – № 2. – С.188–201.
16. Чекман І.С. Нанонаука в Україні: до проблеми дослідження (історичний аспект і сучасність) / Чекман І.С. // Сучасні проблеми токсикології, 2011. – № 1–2. – С.16–21.
17. Чекман І.С. Нанофармакологія. – К.: Задруга, 2011. – 424 с.
18. Чепляка А.Н., Геращенко И.И., Чепляка С.Н. Использование нанотехнологий в создании препаратов для местного лечения гнойных ран при

остром парапроктите, осложненном гнилостной инфекцией / Мат. I Съезда колопроктологов СНГ, 22–23 октября 2009 г., Ташкент. – С.250–251.

19. Швец В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии / Швец В. И., Краснопольский Ю. М. // Провизор. – 2008. – № 3. – С. 25.

20. Fujishima A. Titanium dioxide photocatalysis / Fujishima A., Rao T.N., Tryk D.A. // Journal of Photochemistry and Photobiology: Photochem. Rew. – 2000. – V.1. – P. 1-21.

21. Thurn K.T. Labeling TiO<sub>2</sub> nanoparticles with dyes for optical fluorescence spectroscopy and determination of TiO<sub>2</sub>-DNA nanoconjugate stability / Thurn K.T., Paunesku T., Wu A. et al. // Small. – 2009. – No 11. – P. 1318–1325.

22. Walker J.M., Raply R. (eds.). – Molecular Biology and Biotechnology, 5<sup>th</sup> Ed, RSC Publishing, 2009. – 604 p.

## ***НАНОТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ***

*И.И ГЕРАЩЕНКО<sup>1</sup>, О.А. ВАСИЛЬЧЕНКО<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Институт химии поверхности им. А.А.Чуйко НАН Украины*

*<sup>2</sup>Национальный авиационный университет, г. Киев*

*В статье на примере зарубежных и отечественных разработок рассмотрены основные направления развития нанотехнологий в современной экспериментальной и практической медицине и фармации.*

***Ключевые слова:*** *нанообъекты, липосомы, медицина, фармация.*

## ***NANOTECHNOLOGIES IN MEDICINE AND PHARMACY***

*I. I. GERASHCHENKO<sup>1</sup>, O.A. VASYLCHENKO<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of  
Ukraine*

*<sup>2</sup>National Aviation University, Kyiv*

*In this article the basic directions of nanotechnologies development in modern experimental and practical medicine and pharmaceutics on the example of foreign and domestic achievements are reviewed.*

**Key words:** *nanoobjects, liposomes, medicine, pharmacy.*