

# ВИКОРИСТАННЯ ІННОВАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ ЦІЛЬОВОЇ НАНОТЕРАПІЇ НА ЗАСАДАХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ І ФАРМАЦІЇ

*В.В. Шаповалов*

Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків

Адвокатське об'єднання «Апофеоз»

**Ключові слова:** доказова медицина, доказова фармація, нанотехнології, нанотерапія, фармакотерапія, комбіновані лікарські засоби.

Сучасними світовими лідерами в медичних і фармацевтичних інноваційних технологіях за допомогою цільової нанотерапії є США, Швейцарія, Великобританія, Японія, Німеччина і Канада. Суттєву державну підтримку і значний стрибок в цій сфері зробили Росія, Індія, Китай, Польща, Чехія, Нідерланди [5, 24, 37].

Цільова нанотерапія різних контингентів хворих передбачає доставку лікарських засобів (ЛЗ) за новими технологіями, серед яких важливе місце відведено нанотехнологіям. Завдяки цільовій нанотерапії досягається покращення контрольованих доставок ЛЗ до патологічного процесу, підвищення їхньої ефективності, зменшення побічних ефектів [14, 27, 30, 34, 12].

Одним з переваг доставки ЛЗ за допомогою наночасток є їх здатність проходження через мембранні бар'єри. ЛЗ, поєднані з наночастками, можуть накопичуватися у вогнищах хвороби в концентраціях у 10 раз вищих, ніж без наночасток. Наприклад, використання полімерних наночасток значно перевищує ефективність традиційних оральних та внутрішньовенних методів введення лікарських речовин. Так, американський національний інститут здоров'я включив наномедицину у п'ятірку самих пріоритетних напрямків розвитку медицини і фармації у XXI столітті, зокрема при розробці нових способів фармакотерапії хворих [7, 15, 33, 35].

---

В Україні провідна роль у вивченні і застосуванні нанотехнологій у доставці молекул комбінованих ЛЗ при лікуванні наркоманії на засадах доказової медицини і фармації належить вченим за їх публікаціями [2, 3, 4, 10, 11, 16, 29].

Метою було проаналізувати та систематизувати дані літератури щодо використання інноваційних технологій у фармакотерапії різних контингентів пацієнтів за допомогою цільової нанотерапії на засадах доказової медицини та доказової фармації.

Об'єкти – наукові джерела за обраною темою, ЛЗ різних клініко-фармакологічних груп. Методи – нормативний, документальний, системний аналіз [1, 13, 21, 22, 23].

Сьогодні питома вага вітчизняних інноваційних ЛЗ на внутрішньому ринку не перевищує декілька відсотків, з яких до 80-90 % субстанцій, необхідних для виробництва готових ЛЗ закуповується в Індії, Китаї та інших країнах. Тому створення економічно доступних, ефективних і безпечних інноваційних підходів на засадах доказової фармації з використанням нанотехнологій у фармакотерапії хворих є актуальною та необхідною задачею [6, 18, 25].

Нанотехнологія – це міждисциплінарна галузь фундаментальної і прикладної науки і техніки, що представляє собою сукупність теоретичних прийомів і методів, які застосовуються при вивченні, проектуванні, виробництві та використанні наноструктур, пристроїв і систем, котрі включають цілеспрямований контроль і модифікацію форми, розміру, взаємодії та інтеграції складових їх наномасштабних елементів (близько 1-100 нм) для отримання об'єктів з новими хімічними, фізичними і біологічними властивостями [17, 19, 31]. На основі огляду наукової літератури встановлено основні напрямки використання нанотехнологій у фармації і медицині (рис. 1).

---

---

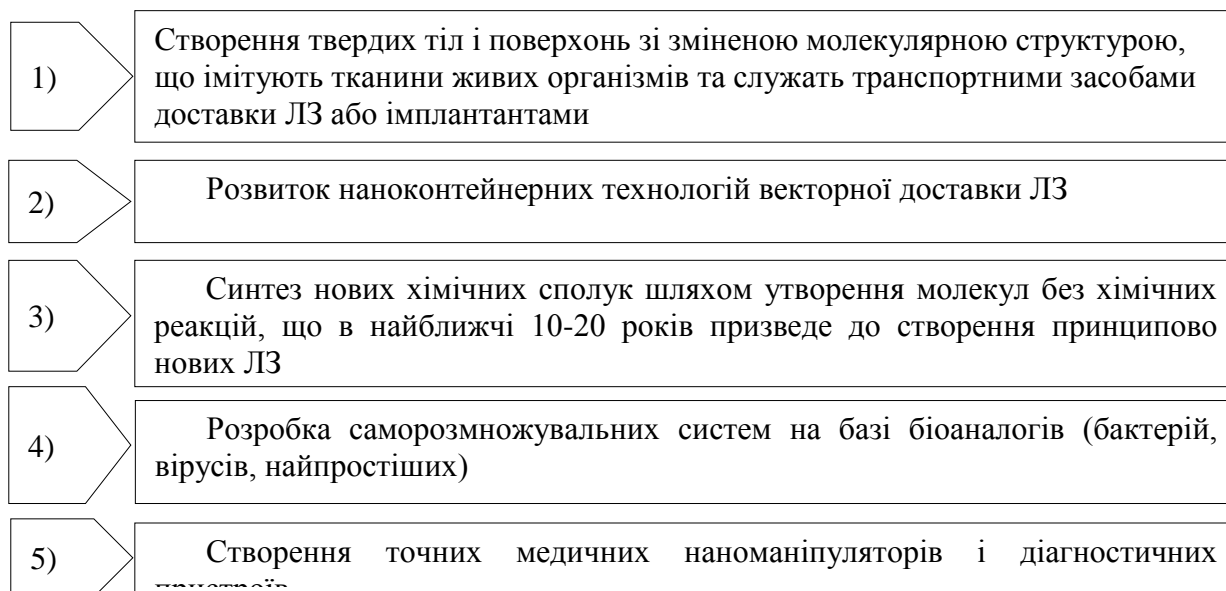


Рис. 1. Основні напрямки використання нанотехнологій у фармації і медицині

В якості засобів доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) використовуються наночастки, а саме (рис. 2): 1 – ліпосоми, бактерії; 2 – полімерні наноструктури (наносфери, нанокапсули); 3 – дендримери; 4 – вуглецеві наночастки (нанотрубки, фулерени); 5 – з'єднання оксиду кремнію, а також різних металів (золото, срібло, платина) [32, 36].

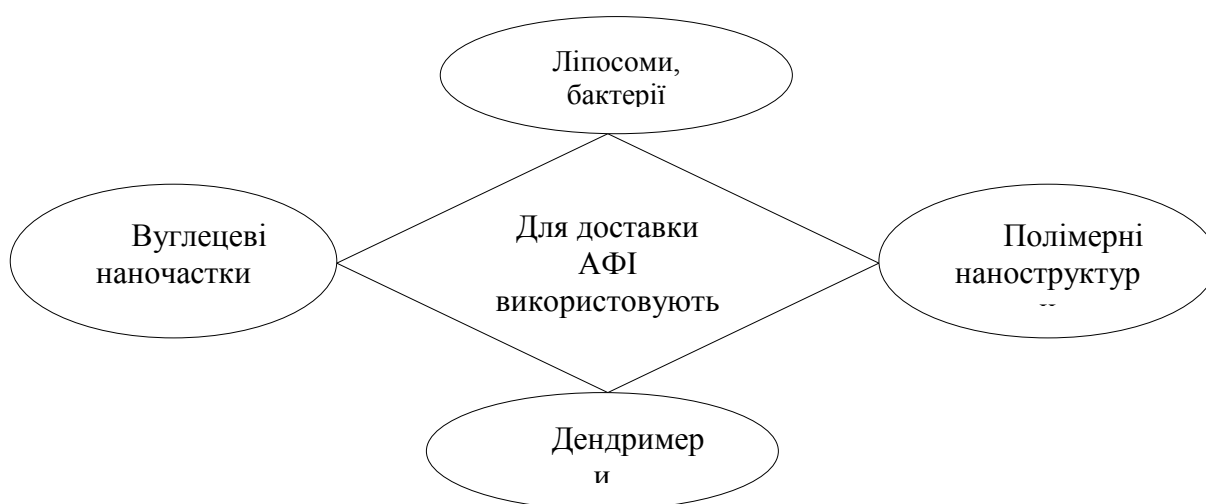


Рис. 2. Засоби доставки активних фармацевтичних інгредієнтів

Серед напрямків застосування нанотехнологій у фармакотерапії хворих необхідно виділити молекулярну нанотехнологію, полімерні наночастки,

ліпосоми, фулерени, дендримери, гідрогелі та наномушлі. Розмір молекули коливається від 0,1 нм (прості молекули) до 50 нм (комплексні молекули – ензими). Для прикладу, 1 нм становить одну мільярдну частину метра ( $10^{-9}$ м), а наночастка належить до структури з діаметром від 1 до 100 нм.

Наночастки можуть бути у вигляді комбінації молекул ЛЗ різних клініко-фармакологічних груп, тобто у вигляді комбінованих ЛЗ. Наприклад, комбінований ЛЗ 1: молекули кетанову + молекули анальгіну + молекули димедролу; комбінований ЛЗ 2: молекули кетанову + молекули анальгіну + молекули діазепаму; комбінований ЛЗ 3: молекули кетанову + молекули інозину + молекули пірацетаму + молекули натрію хлориду; комбінований ЛЗ 4: молекули кетанову + молекули есциталопраму; комбінований ЛЗ 5: молекули трамадолу + молекули галоперидолу або комплекси ЛЗ із полімерами [8, 20].

Виділяють 5 основних областей застосування нанотехнологій у медицині і фармації (рис. 3). Найбільш перспективними комбінаціями у цьому напрямку фармакотерапії набули ЛЗ, що відпускаються в аптеці без рецепта (метамізол), а також комбіновані рецептурні ЛЗ (кетанов, пророксан, сертралін) з використанням трансдермального способу доставки молекул ЛЗ в організм хворих [9].

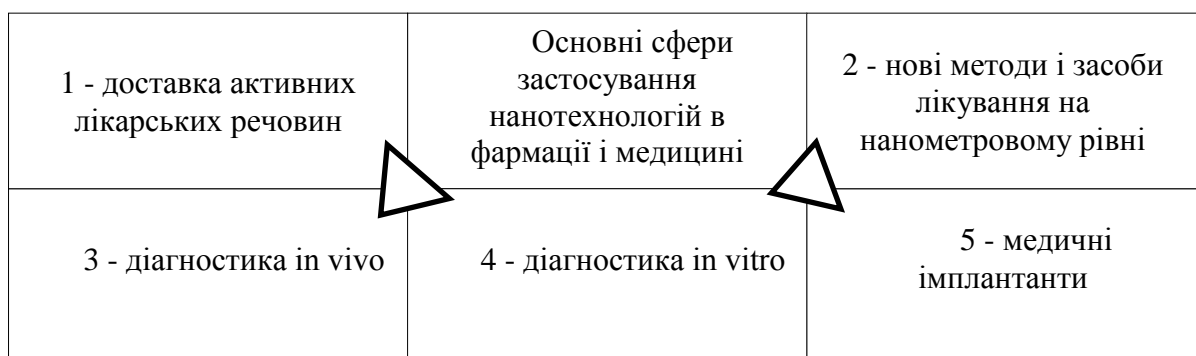


Рис. 3. Основні сфери застосування нанотехнологій у фармації та медицині

Сьогоднішні конкретні завдання нанотехнологій в медицині і фармації можна розділити на 8 груп (рис. 4).

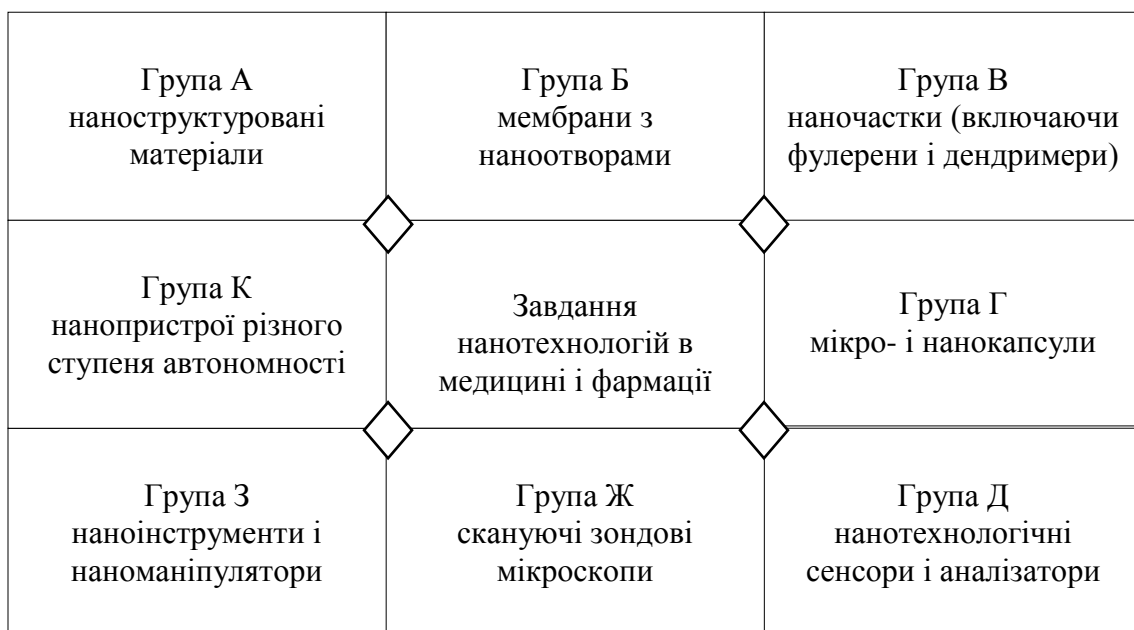


Рис. 4. Завдання нанотехнологій в фармації і медицині

Індустрія спрямованого конструювання нових лікарських препаратів, або драг-дизайн (drug – лікарський препарат, design – проектування, конструювання) має пряме відношення до нанотехнологій в нанофармації і наномедицині, оскільки взаємодіючі об'єкти – ліки і мішень є молекулярними об'єктами. Мішень – це макромолекулярна біологічна структура, імовірно пов'язана з певною функцією, порушення якої призводить до захворювання і на яку необхідно вчинити певний вплив. Найбільш часто зустрічаємі мішені – це рецептори і ферменти. Ліки – це хімічна сполука (як правило, низькомолекулярна), специфічно взаємодіюча з мішенню і тим або іншим чином модифікуюча клітинну відповідь, що створена мішенню. Якщо в якості мішені виступає рецептор, то ліки будуть, швидше за все, його лігандом, тобто з'єднанням, яке специфічним чином взаємодіє з активним сайтом рецептора.

За результатами огляду літератури виділено основні етапи пошуку інноваційних способів створення нових ЛЗ з використанням цільової нанотерапії [26, 28], що представлені на рис. 5.

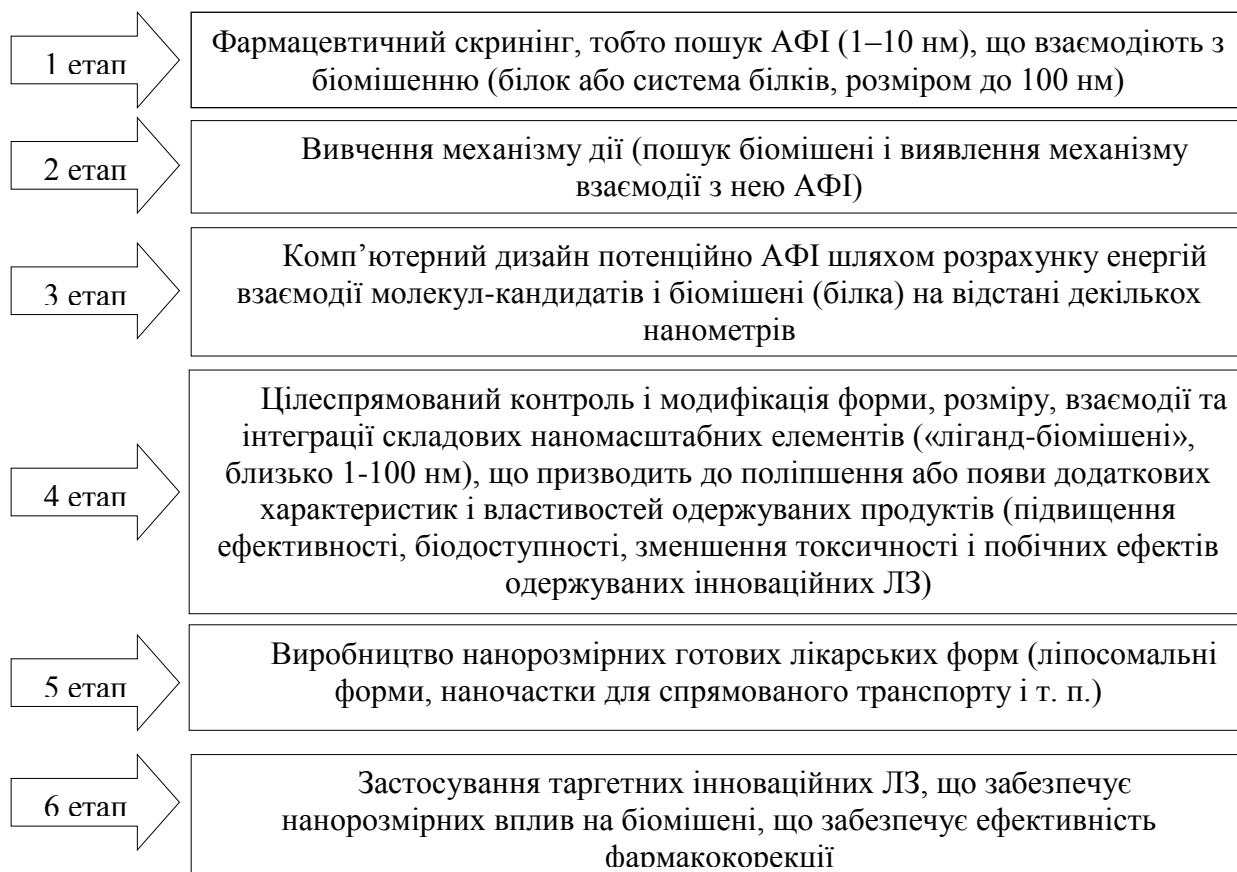


Рис. 5. Основні етапи пошуку інноваційних способів створення нових ліків з використанням цільової нанотерапії в фармації та медицині

На підставі вище зазначеного можна прогнозувати перспективу використання нанотехнологій у фармакотерапії різних контингентів хворих. Отже, можна говорити про використання нанотехнологічних підходів для розробки нових ЛЗ різних клініко-фармакологічних груп, а також для розробки нових методів і способів введення ЛЗ в організм хворих.

Проаналізовано та систематизовано дані літератури щодо використання інноваційних технологій у фармакотерапії різних контингентів пацієнтів за допомогою цільової нанотерапії на засадах доказової медицини та доказової фармації. Зазначено основні напрямки використання нанотехнологій у фармації і медицині. Приведено 5 основних областей застосування нанотехнологій у медицині і фармації. Запропоновано, що найбільш перспективними у цьому напрямку фармакотерапії є безрецептурні ЛЗ та комбіновані рецептурні ЛЗ з використанням трансдермального способу доставки. Систематизовано засоби

доставки ЛЗ (ліпосоми, бактерії; полімерні наноструктури (наносфери, нанокапсули); дендримери; вуглецеві наночастки (нанотрубки, фулерени); з'єднання оксиду кремнію, а також різних металів (золото, срібло, платина). Викреслено завдання нанотехнологій в фармації і медицині. Окреслено основні етапи пошуку інноваційних способів створення нових ЛЗ з використанням цільової нанотерапії в фармації та медицині.

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ФАРМАКОТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ ЦЕЛЕВОЙ НАНОТЕРАПИИ НА ПРИНЦИПАХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ**

***В.В. Шаповалов***

Проанализированы и систематизированы данные литературы по использованию инновационных технологий в фармакоterapiи различных контингентов пациентов с помощью целевой нанотерапии на принципах доказательной медицины и доказательной фармации. Указаны основные направления использования нанотехнологий в фармации и медицине. Приведены 5 основных областей применения нанотехнологий в медицине и фармации. Предложено, что наиболее перспективными в этом направлении фармакоterapiи являются безрецептурные ЛС и комбинированные рецептурные ЛС с использованием трансдермального способа доставки. Систематизированы средства доставки ЛС (липосомы, бактерии; полимерные наноструктуры (наносферы, нанокапсулы) дендримеры; углеродные наночастицы (нанотрубки, фуллерены) соединения оксида кремния, а также различных металлов (золото, серебро, платина). Приведены задачи нанотехнологий в фармации и медицине. Определены основные этапы поиска инновационных способов создания новых ЛС с использованием целевой нанотерапии в фармации и медицине.

**Ключевые слова:** доказательная медицина, доказательная фармация, нанотехнологии, нанотерапия, фармакоterapiя, комбинированные лекарственные средства.

# **Use of innovative technologies in pharmacotherapy with target nanotherapy on the principles of evidence-based medicine and pharmacy**

*Valentyn Shapovalov*

The data of the literature on the use of innovative technologies in the pharmacotherapy of different contingents of patients with the help of targeted nanotherapy on the basis of evidence-based medicine and evidence-based pharmacy are analyzed and systematized. The main directions of using nanotechnologies in pharmacy and medicine are indicated. There are 5 main areas of application of nanotechnology in medicine and pharmacy. It is suggested that the most promising in this area of pharmacotherapy are over-the-counter drugs and combined prescription drugs using the transdermal delivery method. The means of drug delivery (liposomes, bacteria; polymeric nanostructures (nanospheres, nanocapsules); dendrimers; carbon nanoparticles (nanotubes, fullerenes); compounds of silicon oxide, as well as various metals (gold, silver, platinum) have been systematized. The main stages of the search for innovative ways to create new drugs using targeted nanotherapy in pharmacy and medicine are outlined.

**Keywords:** evidence-based medicine, evidence-based pharmacy, nanotechnology, nanotherapy, pharmacotherapy, combination drugs.

## **Список літератури**

1. Авторське право 45659, Україна. Уніфіковані програми з фармацевтичного та медичного права (фармацевтичного, медичного законодавства, судової фармації та доказової фармації) / В. В. Шаповалов, В. В. Шаповалов (мол.), В. О. Шаповалова, О. В. Галацан, Ю. В. Васіна, Н. Г. Малініна, В. О. Радіонова, О. О. Курижева, В. О. Омельченко, Т. О. Лебедєва, А. Г. Мовсіян (Україна). – № 45948 ; заявл. 16.07.12 ; опубл. 17.09.12.
2. Ад'ювантні ефекти мембранного плазмаферезу, гепатопротекторів нового покоління та біоадаптивного регулювання систем в наркології / [І. К. Сосін, А. Є. Горбань, О. Ю. Гончарова та ін.] // Довженківські читання: Проблема



прихильності хворих наркологічного профілю до терапії. Потреба в лікуванні і лікування за потребою : матеріали XV Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8-9 квітня 2014 р. Х.: Пляда, 2014. С. 228–231.

3. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні / [І. В. Лінський, М. В. Голубчиков, О. І. Мінко та ін.] // Щорічний аналітичний огляд. 2007. Вип. IV. 52 с.

4. Волох Д. С. Фармацевтичне право та судова фармація в законодавчому регулюванні обігу лікарських засобів та здійсненні фармацевтичної діяльності. Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, вип. 3, додаток. С. 155.

5. Всеобщий доступ к медицинским услугам – неотъемлемое право человека на здоровье [Электронный ресурс] / [Г. Оомс, С. Бролан, Н. Эгермонт и др.] // Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. – 2013. Вып. 91, № 1–6. С. 2–3. Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91026/1/9789244506226\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91026/1/9789244506226_rus.pdf).

6. Доказова фармація і медицина в наркології щодо біоадаптивного регулювання: ад'ювантні ефекти мембранного плазмаферезу при обігу (введенні) гепатопротекторів та прополісу / [В. В. Шаповалов (мол.), І. К. Сосін, В. О. Шаповалова та ін.] // Апітерапія України: матеріали V з'їзду апітерапевтів і апіконсультантів-бджолярів України з міжнародною участю спеціалістів, 15–16 жовт. 2015 р. Х. : Оригінал, 2015. –С. 414-422.

7. Інноваційні аспекти застосування мембранного плазмаферезу в комплексному лікуванні опіїдної та коаксилової залежності / [І. К. Сосін, О. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуєв та ін.] // Архів психіатрії. 2012. Т. 18, № 1. С. 87–93.

8. Кетанов як засіб замісної терапії в системі лікування хворих на наркоманію і токсикоманію / В. О. Шаповалова, І. К. Сосін, В. В. Шаповалов, Г. М. Вишар // Клінічна фармація: 10 років в Україні : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2003. С. 41.

9. Комплексна нанотехнологічна детоксикація при опіоїдній залежності: нові перспективи наркології / [І. К. Сосін, В. В. Шаповалов, О. Ю. Гончарова, Ю. Ф. Чуєв та ін.] // Архів психіатрії. 2011. Т. 17. № 4. С. 84–89.
10. Линский И. В. Генетические, средовые и судебно-фармацевтические детерминанты развития состояний зависимости в условиях современной Украины / И. В. Линский, А. И. Минко, В. В. Шаповалов // Слобожанські читання. Медичне і фармацевтичне право України: інновації, якість, безпека і перспективи розвитку : матеріали XI наук.-практ. конф. за участю міжнар. спец., 13–14 лист. 2014 р. Х.: Мадрид, 2014. С. 325-331.
11. Лінський І. В. Офіційні дані медичної статистики і судової фармації у вивченні причинно-наслідкових зв'язків поширеності серед громадян наркотичної залежності та ВІЛ/СНІДУ / І. В. Лінський, В. В. Шаповалов // Слобожанські читання. Фармацевтичне і медичне право України: інновації, якість, безпека і перспективи розвитку фармацевтичного (провізорського) самоврядування : матеріали XII наук.-практ. конф. за участю міжнар. спец., 19-20 листоп. 2015 р. Х.: Сногінова О. Є., 2015. С. 161-168.
12. Застосування інноваційних модифікацій мембранного плазмаферезу при опіоїдній залежності : метод. реком. / [І. К. Сосін, О. Ю. Гончарова, В. В. Шаповалов та ін.]. К.: Укр. центр наук. мед. інформації та пат.-ліценз. роботи МОЗ України, 2011. 20 с.
13. Наркологія : національний підручник з грифом МОН та МОЗ / [І. К. Сосін, Ю. Ф. Чуєв, А. П. Артемчук та ін.]; за ред. І. К. Сосіна, Ю. Ф. Чуєва. Х.: Колегіум, 2014. 1428 с.
14. Нанотехнологии [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://www.nanoprom.net/news/russia/282-nanomedicina-.html>.
15. Пат. 52855 Україна, МПК (2009) А 61 М 1/36 А 61 Н 39/00. Спосіб комплексної нанотехнологічної детоксикації при опіоїдній залежності / [І. К. Сосін, В. В. Шаповалов (мл.), О. Ю. Гончарова, В. О. Шаповалова, Ю. Ф. Чуєв, В. В. Шаповалов, В. П. Черних] ; заявник і патентовласник Харк.

мед. акад. післядип. освіти. № и 201003564 ; заявл. 29.03.10 ; опубл. 10.09.10, Бюл. № 17. 10 с.

16. Пошук інноваційних інтеграцій методів нанотехнології, фармакологічної гепатопротекції та аутотренінгу (на моделі biofeedback) в наркології / [І. К. Сосін, Ю. Ф. Чуєв, А. Є. Горбань та ін.] // Застосування лазерів у медицині та біології: матеріали XXXXII Міжнар. наук.-практ. конф., 11-13 грудня 2014 р. Яремче, 2014. С. 62-65.

17. Радучич О. Новые перспективы украинской медицины, или немного о нанотехнологиях [Электронный ресурс] / О. Радучич // Здоров'я України. 2008. № 1. С. 34–35. Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/2338.html>.

18. Сосін І. К. Медикаментозна корекція стану відміни опіоїдів з позиції доказової фармації та доказової медицини / І. К. Сосін, В. В. Шаповалов // Ліки. 2007. № 1-2. С. 94-97.

19. Спосіб комплексної нанотехнологічної детоксикації при опіоїдній залежності : інформаційний лист про нововведення / [І. К. Сосін, В. В. Шаповалов, В. О. Шаповалова та ін.]. Уст.-розробн.: ХМАПО МОЗ України, Укрмедпатентінформ МОЗ України. К.: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2012. № 353 – 2012, вип. 8. 4 с.

20. Судебная фармация: к вопросу самолечения и безрецептурного отпуска лекарственных средств / [И. М. Трахтенберг, В. В. Шаповалов, В. А. Шаповалова и др.] // Клінічна фармація. 2002. Т. 6. № 3. С. 65.

21. Стандарти профілактичних, реабілітаційних заходів, діагностики і лікування для використання у наркологічних лікувально-профілактичних закладах // Фармацевтичне право в наркології / [В. О. Шаповалова, І. К. Сосін, В. В. Шаповалов та ін.]. Х.: Факт, 2004. С. 728-781.

22. Теорія статистики: навч. посіб. / Г. І. Мостовий, А. О. Дегтяр, В. К. Горкавий, В. В. Ярова. Х.: ХарПІУАДУ «Магістр», 2002. 300 с.

23. Фармацевтичне право: навч. посіб. / [В. О. Шаповалова, В. В. Шаповалов, В. В. Шаповалов (мол.) та ін.]; за заг. ред. В.О. Шаповалової [Електронний ресурс] : інтеракт. підруч. – [3-є вид.], – Х., 2011. – 1 електрон.

оптик. диск (CD-ROM). – Систем. вимоги: Windows XP, Vista, 7, Mac OS X, Ubuntu, 512 Mb RAM, CD-ROM. – Назва з титул. екрану].

24. Чекман І. Нанонаука та нанотехнології: цільова медикаментозна нанотерапія / І. Чекман, Л. Добровольський, Є. Радванська // Вісник фармакології та фармації. 2010. № 3. С. 2-9.

25. Черних В. П. Розробка перспективної комбінації психоактивних речовин для лікування хворих з опіоїдною наркоманією / В. П. Черних, І. К. Сосін, В. В. Шаповалов // Сучасні проблеми клініки, терапії та реабілітації станів залежності від психоактивних речовин : Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 19 трав. 2008 р. Х., 2008. С. 223-227.

26. Шаповалов В. В. Доказова фармація: способи детоксикаційної фармакокорекції наркозалежних пацієнтів / В. В. Шаповалов // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 2, додаток. С. 63-64.

27. Шаповалов В. В. Судова фармація: використання цільової нанотерапії у наркохворих (злочинців), що страждають на адиктивні розлади здоров'я / В. В. Шаповалов // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 3. С. 62-64.

28. Шаповалов В. В. Судово-фармацевтичне вивчення тенденцій наркоманії та обґрунтування застосування комбінованих лікарських засобів за допомогою нанотехнологій при лікуванні наркохворих на засадах доказової фармації / В. В. Шаповалов // Довженківські читання: проблема привабливості наркологічної допомоги. Від служби до послуги : Матеріали XIV Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 95-й річн. з дня народж. Засл. лікаря України, Нар. лікаря СРСР О. Р. Довженка, 9–10 квіт. 2013 р. Х.: Вид-во «Плеяда», 2013. С. 301-304.

29. Шаповалов В. В. Судова і доказова фармація: застосування нанотехнологічних підходів при адиктивних розладах здоров'я у наркопацієнтів з девіантною поведінкою шляхом екстракорпоральних та інтракорпоральних методів лікування // Український вісник психоневрології. – 2011. Т. 19, вип. 2 (додаток). С. 222–224.

30. Шаповалов В. В. Судова фармація: використання цільової нанотерапії у наркохворих (злочинців), що страждають на адиктивні розлади здоров'я // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 3. С. 62–64.
31. Шаповалов В. В. Судово-фармацевтичне вивчення наркоманії в Україні та сучасні підходи для її фармакотерапії із використанням нанотехнологій. Український вісник психоневрології. 2012. Т. 20, вип. 2 (додаток). С. 107 - 111.
32. Boas U. Dendrimers in drug research / U. Boas, P. Heegaard // Chemical Society Reviews. 2004. Vol. 33. P. 43 - 63.
33. Binnig G. Atomic force microscope / G. Binnig, C. Quate // Physical Review Letters. 1986. Vol. 56. P. 930 - 933.
34. Cao J. Nanoparticles with Raman spectroscopic fingerprints for DNT and RNA detection / J. Cao, R. Yin, C. Mirkin // Science. 1998. Vol. 281. P. 2017-2020.
35. Diacyllipid-polymer micelles as nanocarriers for poorly soluble anticancer drugs / Z. Gao, A. Lucyanov, A. Singhal, V. Torchilin // Nano Lett. 2002. Vol. 2. P. 979-982.
36. Desai M. The macroparticles in Caco-2 cells in size dependent / M. Desai, V. Labhassetwar, E. Valter // Pharmaceutical Research. 1997. Vol. 14. P. 1568-1573.
37. Drexler K. E. Engines of creation: the coming era in nanotechnology. New York: Anchor Press, 1986. P. 144-147.