

СЕКЦИЯ 2.

ПОИСКИ НОВЫХ ВИДОВ ХИМИЧЕСКИХ, БИО- И НАНОВЕЩЕСТВ ДЛЯ ПИЩЕВОЙ И КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

НАНОФАРМАКОЛОГИЯ – ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Григорьева А.С.², Кацай А.Л.³, Конахович Н.Ф.², Прохоров В.В.³,
Стадниченко А.В.¹, Краснопольский Ю.М.¹, Швец В.И.⁴

¹Национальный технический университет «ХПИ», Харьков,

²Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины;

³НПО «Технология лекарств», Киев;

⁴МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва

В 1905 году П. Эрлих выдвинул предположение о возможности создания лекарственных препаратов, которые могли избирательно взаимодействовать с пораженными клетками в организме человека. И сегодня, через столетие такие лекарственные препараты созданы и находят широкое применение в медицине [1]. Принцип селективности различен: возможность взаимодействия с рецепторами на поверхности «больной» клетки или, например, как в случае с липосомами защита здоровых клеток от цитостатических препаратов с учетом размера наночастиц и возможности их проникновения в пораженную опухолью ткань. Это происходит за счет того, что опухолевые клетки растут очень быстро и полноценного развития эндотелия стенок кровеносных сосудов не происходит [2]. Поэтому в опухолевых кровеносных сосудах образуются поры величиной 0,3–0,4 мкм. Кроме того, величина межклеточного интервала в опухолевой ткани также больше, чем в здоровых тканях. Вследствие этого липосомы с диаметром менее 200–300 нм и содержащие противоопухолевые препараты могут проникать в опухолевую ткань и там накапливаться, что затруднено в здоровых тканях организма. Этот процесс известен как *EPR-эффект (Enhanced Permeability and Retention)* – эффект повышенной проницаемости и накопления (препараты – Липодокс, *Doxil*, *Myocet* и др.). Наночастицы обладают рядом и других возможностей: создание водорастворимых форм ряда активных фармацевтических субстанций (АФС), увеличивая тем самым их биодоступность (липосомальные формы доцетаксела, убихинона, кверцетина и др.); проникновение АФС через систему ГЭБ, что дает возможность лечения заболеваний мозга (опухоль, ишемический инсульт, рассеянный склероз); пролонгируют действие введенного в организм АФС; изменяют фармакокинетику препаратов, существенно повышая их фармакологическую эффективность; защищают АФС от деградации;

защищают здоровые клетки от токсического действия лекарственных препаратов; способны увеличивать биодоступность лекарственных субстанций; использование липосомальных форм уменьшает концентрацию свободных АФС в кровотоке и препятствует их быстрому выведению почечной системой, что в свою очередь уменьшает токсичность АФС и увеличивает терапевтический эффект за счет улучшения фармакокинетики и биораспределения [3, 4].

Все перечисленное служит теоретической основой для создания лекарственных препаратов на основе искусственных мембран – липосом. Арсенал липосомальных лекарственных препаратов, разработанных мировой фармацевтической наукой постоянно увеличивается. В Украине исследования были начаты с середины 70-х годов и направлены на разработку липосомальных диагностических и лекарственных препаратов [5]. За указанный период нами была разработана и внедрена технологическая платформа (*LipoDrug*) получения липосомальных лекарственных препаратов с использованием АФС – липофильных и гидрофильных. Рассмотрены основные методы их контроля и стандартизации [6, 7]. Из используемых сегодня в мире 50 липосомальных препаратов – 5 препаратов разработаны и лицензированы в Украине. Липосомальные препараты: Липин – 1991 г. (фосфатидилхолин - кардиология, пульмонология, гастроэнтерология), Липодокс – 1998 г. (доксорубицина гидрохлорид – онкология), Лиолив – 2006 г. (антраль – гастероэнтерология-гепатопротектор, Липофлавон 2006–2007 г.г. (кверцетин офтальмология, онкология, кардиология) выпускаются в Украине и широко применяются в клинике при лечении ряда заболеваний. Для подтверждения их эффективности мы приводим данные, полученные на протяжении последних 25 лет [5, 7–12]. За последние годы нами предложены способы получения и разработан состав оригинальных лекарственных препаратов, находящихся на различных стадиях доклинического и клинического изучения: Липоплат – 2006–2009 г.г. (цис-платин – онкология), Липотекан – 2013–2016 г.г. (иринотекана гидрохлорид – онкология), Липотакс -2008-2014 г. г. (доцетаксел-онкология), Липохром 2014–2016 г.г. (цитохром С – офтальмология), Липохинон – 2012–2015 г.г. (убидекаренон – кардиология) и ряд других (рифабутин, оксалиплатин).

Размеры полученных наночастиц составляют от 80 нм до 180 нм и включение лекарственного вещества в липосому от 70 до 95 % в зависимости от используемой АФС и состава мембранообразующих липидов. Разработаны основные параметры лиофилизации липосомальных форм, включая подбор криопротекторов, позволяющих сохранять наноразмеры. Интегральным способом преодоления неудач при химиотерапии опухолей (появление химиорезистентности опухолей, выраженная органная токсичность, низкая эффективность) является применение новых форм лекарственных липосомальных препаратов, отличающихся способом доставки АФИ к клетке мишени, измененной фармакокинетикой, высокой эффективностью и низкой токсичностью.

Представленные примеры липосомальных лекарственных средств и краткое обсуждение их свойств свидетельствуют о создании принципиальной технологической платформы получения оригинальных эффективных препаратов на основе липосомальных носителей целенаправленно избранных АФИ и перспективности развития этого направления современной нанобиотехнологии.

Создание препаратов на основе липосом весьма длительный и дорогостоящий процесс. На разработку оригинального лекарственного препарата, для проведения всех необходимых исследований и его лицензирования необходимо не менее 8–10 лет.

Литература:

1. Газит Э. Нанобиотехнология - необъятные перспективы развития М.: Научный мир. 2011. 150 с.
2. Rangar S., Sirohi P., Verma P., Agarwal V. Nanoparticle-based drug delivery system. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2014. V. 57. N. 2. P. 209-222.
3. Tyagi S., Sharma P.K., Malviya R. Advancement and Patent of Liposomal Drug Delivery. *Global J. of Pharmacology*. 2015. V. 9. N. 2. P. 166-173.
4. Krasnopolskii Y.M., Balabanyan V.Y., Shobolov D.L., Shvets V.I. Prospective clinical Applications of Nanosized Drugs. *Russian J. of General Chemistry*. 2013. v. 83. N. 12. P. 2524-2540.
5. Краснопольский Ю.М., Дудниченко А.С., Швец В.И. Фармацевтическая биотехнология: Бионанотехнология в фармации и медицине. Харьков. НТУ «ХПИ», 2011. Учебное пособие. 227 с.
6. Борщевский Г.И., Товмасын Е.К., Краснопольский Ю.М., Гризодуб А.И. Стандартизация липосомальных лекарственных средств, Фармаком. 2013. № 2. С. 5-12.
7. Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Технологические принципы получения липосомальных лекарственных препаратов и их применение в клинике. *Нанотехнология и охрана здоровья*. 2013. т. V, № 2. С. 10-19.
8. Стефанов А.В., Григорьева А.С. Липосомальные формы лекарственных препаратов. Сборник трудов «Стандартизация, контроль и производство иммунобиологических и лекарственных препаратов», Харьков. 1998. С. 158-176.
9. Шахмаев А.Е., Кацай А.Л., Прохоров В.В., Стадниченко А.В., Балабаньян В.Ю., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Исследование методов включения лекарственных субстанций в липосомальные наночастицы. *Ремедиум*. 2015. № 12. С. 60-65.
10. Чайковский Ю.Б., Хропай Е.В. Восстановительная фармакотерапия травмы периферического нерва в эксперименте. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2010. Т. 9. № 4. – С. 6-11.
11. Shakhmaiev A.E., Gorbach T.V., Bobritskaya L.A., Krasnopolsky Yu. M. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q₁₀. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. V. 4. N. 9. P. 22-26.

12. Григорьева А.С., Кацай А.Г., Конахович Н.Ф., Прохоров В.В., Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М, Швец В.И. Наномедицина в Украине: 25 лет применения липосомальных лекарственных препаратов. Фармаком. 2016. № 1. С. 25-32

13. Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М, Швец В.И., Ярных Т.Г. Исследование стабильности Иринотекана при использовании различных методов активной загрузки липосом. Scientific Journal. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2016. V. 2(2). С. 30-36.

STUDY THE PERMEABILITY OF LIPOSOMES LOADED WITH DIFFERENT LIGANS THROUGH CACO-2 CELLS

E. Shekiladze^{1,2}, T. Mdzinarashvili^{1,2}, M. Khvedelidze^{1,2}

¹Faculty of Exact and Natural Sciences, I. Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi 0179, Georgia

²Institute of Medical and Applied Biophysics, I. Javakhishvili Tbilisi State University, Tbilisi 0179, Georgia

Liposomes, prepared by phospholipids, may be considered as the most effective nanoparticles used to drug delivery to tissues and cells. Using calorimetry method it was investigated the thermodynamic parameters of liposomes, prepared from Dipalmitoyl Phosphatidylcholine (L- α -Phosphatidylcholine, Dipalmitoyl-DPPC) and contain with various ligands.

DPPC and DPPA liposomes, prepared by conventional rotary evaporation method, have similar structural organization, though they have significant differences. The similarity is that both types of lipids create standard bilayer liposomes with strong hydrophobic forces between lipids tails and with homogeneous bonds of hydrogen and electrostatic nature between hydrophilic lipid's heads. By calorimetric method it has been shown that hydrophobic bonds break but liposomes' destruction does not occur by heating till 150°C. As for bonds between lipid heads in liposomes their cooperative destruction takes place at 41°C for DPPC and 66°C for DPPA liposomes. Substances of hydrophobic/hydrophilic nature, incorporated into the liposomes, are placed in hydrophobic or hydrophilic parts of liposomes, which lead to change in calorimetric peak shapes and thermodynamic parameters. It has been shown that gold nanoparticles, incorporated into the DPPC liposomes are able to enter Caco-2 cells. In contrast, these nanoparticles do not enter red blood cells.

Keywords

1. Gold nanoparticles; Liposomes; DPPC; DPPA; Caco-2 cell; DSC