

Секция: Фармацевтические науки

Стадниченко Александр Викторович

кандидат фармацевтических наук,

соискатель кафедры технологии лекарств

Национального фармацевтического университета

г. Харьков, Украина

Краснопольский Юрий Михайлович

доктор фармацевтических наук, профессор

Национальный технический университет

«Харьковский политехнический институт»

г. Харьков, Украина

Ярных Татьяна Григорьевна

доктор фармацевтических наук, профессор,

заведующая кафедрой технологии лекарств

Национальный фармацевтический университет

г. Харьков, Украина

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ОКСАЛИПЛАТИНА

Цитостатические препараты, при своих достоинствах, и безальтернативности применения, обладают существенным недостатком – отсутствием селективности при терапевтическом действии. Одним из апробированных путей преодоления этого недостатка является создание липосомальных форм цитостатиков. Липосомальные препараты, наряду с селективностью действия в организме, вызванного EPR (Enhanced permeability and retention effect) эффектом [1], обусловленным различием в проницаемости для липосом здоровой и опухолевых тканей, обладают ещё и регенеративным эффектом для повреждённых мембран клеток [2].

Оксалиплатин является перспективным координационным платиносодержащим лекарственным средством третьего поколения. Формула оксалиплатина представлена на рисунке 1.

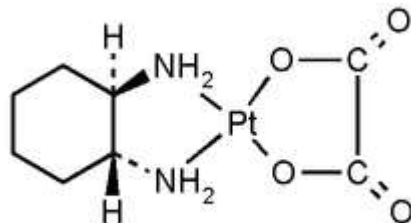


Рис. 1. Структурная формула оксалиплатина

Проведен ряд экспериментальных исследований, по созданию липосомальной формы оксалиплатина [3–5]. Были созданы липосомальные ПЭГилированные формы, обладающие преимуществом по времени циркулирования в русле крови, в сравнении с аналогами, не покрытыми полимерами [6–7]. Так же были проведены работы по созданию липосомального оксалиплатина с мембраной, модифицированной полярными липидами [8,9], с добавлением полимеров.

Проведенные эксперименты показали эффективность липосомального оксалиплатина на культурах клеток и на культурах опухолей, привитых грызунам. Однако, есть работы, свидетельствующие о неблагоприятном воздействии ПЭГ составляющей наночастиц на здоровье человека при применении в клинике [10].

Перспективным, по мнению авторов, является направление получения липосомального оксалиплатина без применения ПЭГ оболочки, но с применением полярных липидов, для придания необходимого заряда поверхности липосом. Это повысит дзета-потенциал наночастиц и улучшит термодинамическую стабильность наноэмульсии.

Так же целесообразно провести ряд научно-технологических испытаний, направленных на изучение оптимального состава мембраны,

оптимального метода инкапсуляции и эффективного способа экструзии, при апробации технологии на промышленном оборудовании.

Помимо этого авторами намечены эксперименты по улучшению стабильности готового лекарственного средства липосомального оксалиплатина методом лиофильной сушки. Для этого предстоит решить ряд научно – технических неопределённостей, таких как тип и концентрация криопротектора, оптимизация технология лиофильной сушки, включая общее время сушки, температуру вторичной сушки и её продолжительность.

Запланированные эксперименты дают основание полагать, что в скором времени будет создана новая, высокоэффективная липосомальная форма оксалиплатина, обладающая терапевтическими преимуществами в сравнении с препаратами, существующими на рынке в настоящее время.

Литература

1. Nichols J., Bae Y. / *EPR: Evidence and fallacy / Journal of Controlled Release.* – 2014. –Vol. 190. –P. 451–464.
2. Monteiro N., Martins A., Reis R. L., Neves N. M. / *Liposomes in tissue engineering and regenerative medicine / J. R. Soc. Interface,* – 2014. – Vol. 11. –P. 101 – 109.
3. Burger H., Loos W.J., Eechoute K., Verweij J., Mathijssen R., Wiemer E. / *Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. Drug Resistance Updates.* 2011. Vol. 14. P. 22–34.
4. Yang C., Liu H., Fu Z.X., Lu W.D. / *Oxaliplatin long-circulating liposomes improved therapeutic index of colorectal carcinoma. BMC Biotechnology.* 2011. Vol. 11. P. 21-29.
5. Amr-Lila A., Matsumoto H., Doi Y., Nakamura H., Ishida T., Kiwada H. *Tumor-type-dependent vascular permeability constitutes a potential impediment to the therapeutic efficacy of liposomal oxaliplatin. European*

Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2012. Vol.81. P.524–531.

6. Yang C., Liu H., Fu Z.X. / PEG-liposomal oxaliplatin induces apoptosis in human colorectal cancer cells via Fas/FasL and caspase-8. *Cell Biol. Int.* 2012. Vol. 36. P. 289–296.
7. Yang C., Liu H., Fu Z.X. / Effects of PEG-liposomal oxaliplatin on apoptosis, and expression of Cyclin A and Cyclin D1 in colorectal cancer cells. *Oncology Reports.* 2012. Vol.28. P.1006-1012.
8. Abu-Lila A., Kizuki S., Doi Y., Suzuki T., Ishida T., Kiwada H. / Oxaliplatin encapsulated in PEG-coated cationic liposomes induces significant tumor growth suppression via a dual-targeting approach in a murine solid tumor model. *Journal of Controlled Release.* 2009. Vol.137. P.8–14.
9. Abu-Lila A., Suzuki T., Doi Y., Ishida T., H. Kiwada / Oxaliplatin targeting to angiogenic vessels by PEGylated cationic liposomes suppresses the angiogenesis in a dorsal air sac mouse model. *Journal of Controlled Release.* 2009. Vol.134. P.18–25.
10. Alberts, D.S., Garcia, D.J. / Safety aspects of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cancer. *Drugs*, 1997, 54 Suppl 4, 30-35.