Биомедицинская химия, 2015 том 61, вып. 2, с. 219-230.

УДК 615.032
©Коллектив авторов

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ТРАНСПОРТНЫЕ НАНОСИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

Н.В. Медведева[1]*, В.Н. Прозоровский[1], Д.В. Игнатов[1], О.С. Дружиловская[1], В.А. Кудинов[1], Е.О. Касаткина[2], Е.Г. Тихонова[1], О.М. Ипатова[1]

[1]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10; тел.: 8-499-248-40-08; эл. почта: nmedvedeva@ibmc.msk.ru
[2]ООО “ИБМХ-Экобиофарм”, Москва

В ИБМХ под руководством академика РАН А.И. Арчакова в течение ряда лет ведутся разработки лекарств нового поколения на основе фосфатидилхолина (ФХ) растительного происхождения. Для производства лекарств разработана оригинальная не имеющая аналогов технология, которая позволяет получать в сухом лиофилизированном виде фосфолипидные наночастицы размером до 30 нм. Примером использования наночастиц ФХ как лекарства является разработанный в ИБМХ лекарственный препарат Фосфоглив (пероральная и инъекционная формы) для лечения заболеваний печени, в том числе вирусных гепатитов. Препарат разрешен к применению с 2000 г., в настоящее время выпускается фирмой “Фармстандарт” и широко применяется в медицинской практике.

На основе разработанной и масштабированной в ИБМХ технологии получения фосфолипидных наночастиц предельно малого размера без использования детергентов/сурфактантов и стабилизаторов получен лекарственный препарат Фосфолиповит, обладающий выраженными гиполипидемическими свойствами. В законченных доклинических исследованиях показано, что ФХ в форме наночастиц, размером 20-30 нм активирует обратный транспорт холестерина (ОТХС) лучше, чем известный зарубежный препарат Эссенциале. Фосфолиповит находится на стадии клинических исследований (закончена 1 фаза).

На основе ФХ была разработана транспортная наносистема с диаметром частиц 20-25 нм и определены основные принципы встраивания в нее лекарственных соединений различных терапевтических групп. На примере ряда лекарств, снабженных такой наносистемой транспорта, показано существенное увеличение биодоступности и специфической активности. Разработаны готовые лекарственные формы для ряда лекарств, снабжённых наносистемой транспорта, таких, как доксорубицин, рифампицин, будесонид, хлорин Е6, преднизолон и др.

Ключевые слова: фосфатидилхолин, фосфолипидные наночастицы, транспортные наносистемы, направленный транспорт.

DOI: 10.18097/PBMC20156102219

ВВЕДЕНИЕ

С позиции патологии клеточных и субклеточных процессов развитие многих заболеваний имеет общие патогенетические звенья даже в тех случаях, когда их клинические проявления, связанные с поражением различных органов и тканей, неоднотипны. В связи с тем, что практически любая патология реализуется на клеточном уровне, а универсальным для всех клеток является их мембранное построение, то можно утверждать, что нарушения в структуре цитоплазматических и внутриклеточных биомембран являются общими элементами любого патологического процесса [1]. В одних случаях повреждение клеточной мембраны может быть первичным и влечёт за собой каскад специфических изменений (например, усиленная пролиферация клеток, нарушение агрегации эритроцитов и др.), в других – оказывается вторичным, как результат нарушения регуляторных процессов, что способствует многократному усилению патологических изменений. При этом возможно нарушение экспрессии генов определённых функциональных белков или ферментов, приводящее, в свою очередь, к той или иной степени клеточной дисрегуляции – то есть биомембраны на различных уровнях вовлекаются в широкий ряд всевозможных нарушений в организме. А это обуславливает теоретическую универсальность

* - адресат для переписки

и эффективность лекарственных препаратов, направленных на репарацию поврежденных клеточных мембран. Особое место в лечении клеточных патологий, связанных с деструкцией мембран, занимают эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), эффективность которых клинически доказана.

Исследования и многолетняя практика применения ЭФЛ для нормализации липидных нарушений, восстановления целостности и функциональной активности клеточных мембран, структуры нервных тканей и как природного (органического) источника холина доказывает целесообразность и перспективность использования этих соединений для разработки новых лекарственных композиций и схем лечения. Однако это только одно из основных направлений фармацевтического использования ЭФЛ. Другое, не менее важное, связано с уникальностью химического строения фосфолипидов (ФЛ), с их способностью образовывать в воде ламелярные структуры, везикулы, липосомы. Именно на этом основано их использование для конструирования эффективных систем транспорта лекарств.

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ

Известно, что патологические процессы в печени при различных заболеваниях сопровождаются нарушением структуры и функции мембранных систем клеток органа. Повреждение мембран обусловлено нарушением липидного бислоя за счёт вовлечения липидов в процессы перекисного окисления и воздействием на них эндогенных фосфолипаз.

В результате фундаментальных исследований, проведенных под руководством А.И. Арчакова в 60-80 гг., было доказано, что потеря бислоем барьерной функции, изменение физико-химических свойств липидов приводит к нарушению функционирования встроенных в бислой мембранных ферментов, в том числе и цитохрома Р450, участвующего в окислении многих низкомолекулярных неполярных соединений эндогенного и экзогенного происхождения, а также осуществляющего многие биосинтетические реакции и, в конечном итоге, обеспечивающего детоксицирующую функцию печени [2]. При окислительных превращениях многих соединений, в том числе и гепатотропных ядов (таких, как гелиотрин, четырёххлористый углерод), происходит образование реакционносопособных метаболитов, которые способны сами по себе вызывать повреждение мембран гепатоцитов и стимулировать процессы перекисного окисления липидов [3]. При этом активность монооксигеназной системы в целом снижается, и она становится неспособной осуществлять биосинтетические и детоксикационные процессы [2]. Далее в экспериментах *in vitro* было показано, что обогащённая ФХ клеточная мембрана приобретает устойчивость к повреждающим воздействиям токсических агентов (четырёххлористый углерод, гелиотрин, этанол, органические растворители) [3]. В экспериментах *in vivo* введение ФХ животным с поражённой печенью существенно снижало морфологические изменения в ней [2]. Наблюдалась реактивация повреждённых мембранных ферментных систем эндоплазматического ретикулума, и в частности, цитохрома Р450. В сыворотке крови животных, отравленных четырёххлористым углеродом и гелиотрином, после введения соевого ФХ наблюдали выраженное снижение активности аминотрансфераз, уменьшение количества продуктов перекисного окисления липидов. Провёденные под руководством А.И. Арчакова исследования показали, что соевый (растительный) ФХ обладает выраженным мембранно-стабилизирующим действием на клетки печени и может быть использован в качестве гепатопротектора.

Растительные ФЛ аналогичны фосфолипидам животного происхождения. Основные различия – в содержании полиненасыщенных жирных кислот. Так, например, ФХ сои на 40-60% состоит из полиненасыщенной линолевой кислоты, которая является незаменимой жирной кислотой для человека и животных, так как поступает в организм только с пищей. Многочисленные исследования, в том числе и проведённые в ИБМХ, объясняют мембраностабилизирующее действие растительного ФХ [2]. Почти 90% перорального введенного ФХ всасывается в кишечнике [4]. При этом 40% метаболизируется в тонком кишечнике с образованием таких физиологически активных соединений как холин, жирные кислоты, глицерофосфат, а остальные 50% через образование 1-ациллизофосфатидилхолина, конвертируются в эндогенный и переносятся липопротеинами через лимфатическую систему в печень, встраиваясь, в первую очередь, в клеточные мембраны [5].

Начало клинического применения препаратов на основе ЭФЛ относится к 30-40 годам прошлого века, когда в Германии фирмой “Nattermann GmbH” (впоследствии фирмой “Lipoid GmbH”) был разработан промышленный метод выделения и очистки ФЛ из растительного сырья (сои). Первым лекарственным препаратом на основе ЭФЛ был Эссенциале (Германия) [6]. Однако возможность широкого применения фосфолипидной терапии в клинике была в те годы ограничена существованием одного единственного препарата и его невысокой эффективностью.

Опираясь на результаты вышеприведенных фундаментальных исследований, а также на опыт клинического применения Эссенциале, в ИБМХ в 90-х годах коллективом под руководством А.И. Арчакова была разработана лекарственная композиция, способная эффективно репарировать мембраны гепатоцитов [5-10]. Эта композиция стала основой лекарственного препарата Фосфоглив, который в 2003 г был отмечен премией Правительства РФ в области науки и техники.

В состав Фосфоглива входят две известные фармацевтические субстанции – ЭФЛ (фосфатидилхолин) и натриевая соль глицирризиновой кислоты. Важно отметить, что Фосфоглив не является простой смесью фармацевтически активных компонентов. Для его

производства была разработана принципиально новая технология. Основными этапами технологической схемы производства являются гомогенизация под высоким давлением (1200 атм.), стандартизирующая и стерилизующая ультрафильтрация и лиофилизация полученной наноэмульсии. Технология получения пероральной (капсулы и “саше”), а также инъекционной форм Фосфоглива не имеет аналогов в мире и защищена патентами [11-14]. Препарат стабилен при хранении в течение 5-6 лет, при разведении водой образует стабильную наноэмульсию с размером частиц 40-50 нм. Фосфоглив по своему терапевтическому эффекту значительно превосходит существующие зарубежные аналоги, практически не токсичен, не вызывает аллергических реакций. За счёт оптимально подобранного соотношения компонентов препарат обладает высокой биологической активностью, эффективно восстанавливает функции печени. Фосфоглив показал высокую эффективность при лечении вирусных гепатитов, в том числе гепатита С (ремиссия достигает 70%), эффективен при лечении лекарственных и алкогольных токсикозов тяжёлой формы.

Фосфоглив по механизму действия является не только гепатопротектором, но обладает также и иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью за счёт входящего в его состав другого растительного компонента, глицирризиновой кислоты (ГК). Высокоочищенный соевый ФХ, входящий в состав Фосфоглива, оказывает существенное влияние на противовирусные и иммунномодулирующие свойства ГК, что обуславливает высокую эффективность препарата. Так, известно, что биодоступность ГК при пероральном приеме чрезвычайно низка, а увеличение дозы для достижения положительного терапевтического эффекта сопровождается нежелательными побочными проявлениями (например, повышением артериального давления). Нами показано, что в составе препарата Фосфоглив биодоступность ГК существенно возрастает (рис. 1) [15].

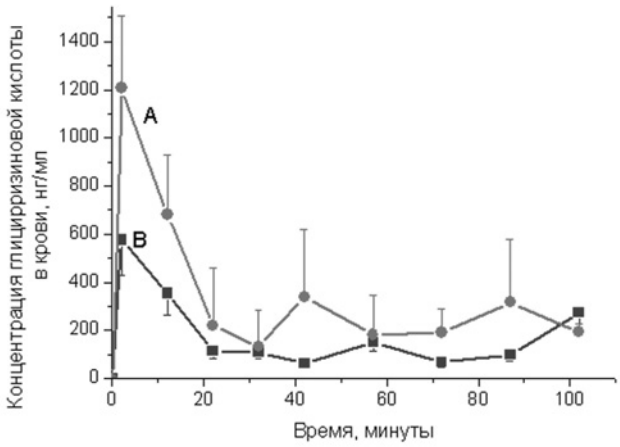

Рисунок 1. Кинетика содержания ГК в крови экспериментальных животных после перорального введения препарата Фосфоглив (А) и натриевой соли ГК (В) в дозе 8,5 мг/кг.

Из данных, представленных на рисунке 1, видно, что максимальная концентрация ГК в крови экспериментальных животных после перорального введении Фосфоглива в 2 раза выше, чем при введении субстанции ГК. Следовательно, в составе препарата Фосфоглив ФХ, с одной стороны, проявляет присущие ему гепатопротекторные свойства, а с другой – способствует увеличению биодоступности ГК.

Фосфоглив (капсулы и инъекции) разрешён к применению с 2000 г., в настоящее время выпускается фирмой “Фармстандарт” и широко применяется в медицинской практике.

В последние десятилетия существенно возрос интерес к ФЛ и их участию в метаболических процессах организма [16]. Фармацевтическими фирмами разрабатываются другие гепатопротекторные композиции на основе ЭФЛ, отличающиеся составом вспомогательных компонентов, содержащие в качестве активного компонента растительные фосфолипиды различной степени очистки. Например, Ливолин-форте (“Mega Lifesceince Medicap”), Фосфолип (“Universal Medicare”), Эссел-форте (“Nabros Pharma”), Эсавит (“Norton”), Эссливер (“Nabros Pharma”). Однако, следует отметить, что биодоступность ФХ в этих препаратах невысокая. Как было показано в наших исследованиях, это связано как со степенью очистки растительных фосфолипидов, так и с его дисперсностью [17].

Другим направлением медицинского применения ЭФЛ, в частности, ФХ растительного происхождения, содержащего большое количество ненасыщенных жирных кислот, является коррекция липидного обмена. Лечение нарушений липидного обмена – факторов риска атеросклероза – является фундаментальной проблемой медицины, так как смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в странах Европы и Америки стоит на одном из первых мест. В Москве этот показатель достигает почти 70% (http://www.kardi.ru/ru/index/Article?Id=73&ViewType=view).

Важно отметить, что подобные болезни постоянно “молодеют”, и на сегодняшний день инфаркты – это одна из причин смертности людей трудоспособного возраста.

Фундаментальные исследования 60-х годов прошлого века [15], а также работы, проведённые под руководством А.И. Арчакова [18], показали способность фосфолипидов оказывать гиполипидемическое действие. На этом основано терапевтическое действие первого фосфолипидного гиполипидемического препарата Липостобил, который был разработан в 50-60-х гг. фирмой “Nattermann” (Германия) и активно использовался в медицинской практике, в том числе и в России до конца 80-х годов.

Учитывая распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и то, что наблюдаемый за счёт усиления ОТХС гипохолестеринемический эффект Липостабила был небольшой, работы в направлении поиска более

эффективных препаратов продолжались. В настоящее время лекарства по механизму гиполипидемического действия подразделяют на 4 основные группы: никотинаты, секвестранты желчных кислот, фибраты и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). До 90% присутствующих на фармацевтическом рынке противо-атеросклеротических средств представлены статинами. Однако, несмотря на то, что показано достоверное существенное снижение холестерина и замедление прогрессирования атеросклероза под действием статинов, практически нет сообщений о регрессии атеросклеротических повреждений сосудов [19]. Недостаточность терапии статинами подтверждается и тем, что 60-70% проявлений коронарной болезни сердца не удаётся предотвратить даже при эффективном снижении холестерина ЛНП [20]. Кроме этого, статины неэффективны при терапии больных с пониженным уровнем альфа-холестерина (уровень ЛВП) [21] или метаболическим синдромом [22], а их применение сопровождается выраженными побочными действиями (миопатия и нарушение работы печени [23, 24]). Анализ литературы показывает, что основным и главным недостатком существующих гипохолестеринемических препаратов является их неспособность вызывать регрессию атеросклеротических повреждений сосудов. Поэтому альтернативный подход к нормализации уровня холестерина – основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, – интенсивно обсуждаемый в современной литературе, связан с разработкой лекарственных препаратов, стимулирующих ОТХС от периферических тканей и выведение его из циркуляции.

Основным звеном ОТХС являются липопротеины высокой плотности (ЛВП). Однако, ЛВП-повышающая терапия такими препаратами, как Torcetrapib (“Pfizer”), Dalcetrapib (“Roche”), Anacetrapib (“Merck”), Evacetrapib (“Eli Lilly”) не всегда сопровождается улучшением клинических проявлений у больных с атеросклерозом [21, 25, 26]. В фундаментальных работах А.И. Арчакова [18] было показано, что экзогенный ФХ способен активировать ОТХС. В настоящее время установлено, что способность ЛВП выводить холестерин, в том числе из макрофагов аорты, приводящая к предотвращению/уменьшению атеросклеротических повреждений, зависит от степени обогащения ЛВП фосфолипидами [27-32]. В экспериментах на животных показано, что обогащение ЛВП фосфатидилхолином при введении липосом на основе синтетических ФЛ способствовало снижению содержащих холестерин отложений на стенках аорт гиперхолестеринемических кроликов и мышей [33, 34].

В настоящее время схемы лечения атеросклероза не включают пероральное введение препаратов на основе ФХ из-за отсутствия лекарственной формы, обеспечивающей эффективную активацию процесса обратного транспорта холестерина. При этом ФЛ, входящие в состав различных препаратов, как правило, пероральных, попадают в циркуляцию в количествах, недостаточных для проявления уникальных свойств ФЛ. Поэтому в настоящее время актуальной задачей является разработка технологии получения ФЛ-содержащих препаратов, характеризующихся высоким поступлением ФХ в кровоток.

Под руководством А.И. Арчакова в ИБМХ разработана технология получения ФЛ наночастиц ультрамалого размера и на её основе – лекарственная композиция, обладающая свойствами активировать ОТХС [35]. После проведения исследований *in vitro* и *in vivo* была разработана готовая лекарственная форма ФЛ препарата Фосфолиповит. Этот лекарственный препарат (пероральная форма) предназначен для терапии нарушений липидного обмена, сопровождающихся развитием атеросклероза.

Основной лекарственной субстанцией Фосфолиповита являются ЭФЛ, содержащие высокоочищенный (85-95%) растительный ФХ. Препарат представляет собой лиофильно высушенный порошок, стабильный при хранении при комнатной температуре в течение более 2-х лет. При регидратации Фосфолиповита образуется наноэмульсия с размером частиц 20-25 нм. До настоящего времени на отечественном рынке присутствует фосфолипидный препарат Эссенциале (капсулы), который, согласно инструкции, может быть использован для нормализации липидного обмена. Однако в его состав входят различные жиры и масла, что снижает эффективность гиполипидемического действия. Так, Эссенциале кроме ЭФЛ содержит твёрдые жиры, рафинированное соевое масло, гидрогенизированное касторовое масло, этанол, этилванилин, 4-метоксиацетофенон, и т.д. (http://dolgojit.net/essentciale.php#title0). В отличие от Эссенциале Фосфолиповит не содержит детергентов и иных стабилизирующих агентов. Предельно малый размер наночастиц Фосфолиповита обеспечивает эффективное всасывание ФХ и усиление ОТХС, что было нами показано в доклинических исследованиях препарата. Результаты экспериментов *in vitro* свидетельствуют, что инкубация плазмы здорового донора с Фосфолиповитом приводит к двукратному обогащению ЛВП фосфатидилхолином с полиненасыщенными жирными кислотами. На рисунке 2 приведены экспериментальные данные по всасыванию и накоплению ФХ в крови животных после однократного и многократного перорального введения Фосфолиповита и Эссенциале.

Как видно из данных, представленных на рисунке 2, при пероральном введении Фосфолиповита накопление ФХ в крови животных происходит в 2 раза больше, чем при введении Эссенциале.

На модели гиперлипидемии у кроликов с повышенным содержанием холестерина в рационе Фосфолиповит проявлял достоверно больший корректирующий эффект на липидный состав крови, чем Эссенциале. На рисунке 3 представлены результаты по изменению общего холестерина $ХС_{общ.}$, холестерина ЛВП (ХС-ЛВП) и холестерина ЛНП (ХС-ЛНП) в крови экспериментальных животных.

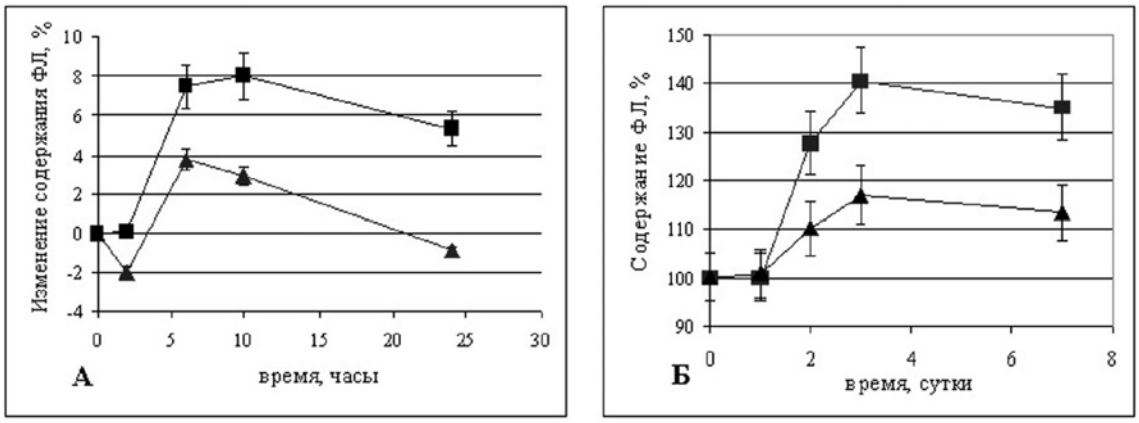

Рисунок 2. Изменение содержания фосфолипидов в крови крыс после однократного (А) и ежедневного (Б) перорального введения Фосфолиповита (квадраты) и Эссенциале (треугольники). Доза по фосфатидилхолину 600 мг/кг.

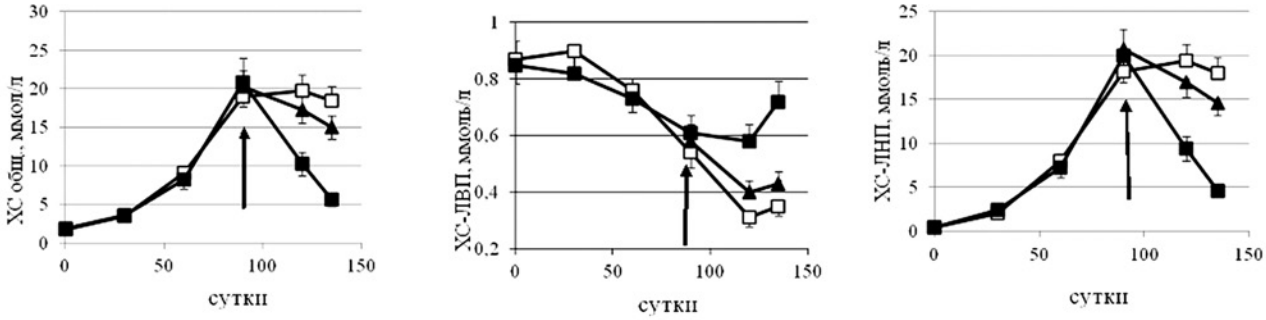

Рисунок 3. Изменение содержания $ХС_{общ.}$, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП в крови кроликов. Ежедневное введение Фосфолиповита и Эссенциале начинали на 90 сутки (помечено стрелкой). Белые квадраты - контроль, квадраты - Фосфолиповит, треугольники - Эссенциале.

Из рисунка 3 видно, что введение Фосфолиповита (отмечено стрелкой) приводило к достоверному снижению содержания холестерина в плазме, увеличению содержания фракции ЛВП (ХС-ЛВП), снижению содержания фракции ЛНП (ХС-ЛНП). Таким образом, на модели гиперлипидемии у кроликов показано, что ФХ, вводимый в организм в виде наночастиц предельно малого размера (Фосфолиповит), оказывает более выраженный гипохолестеринемический эффект, чем суспензия ФХ (Эссенциале).

В ходе завершенной 1 фазы клинических исследований препарат Фосфолиповит показал достоверное 2-х кратное снижение уровня триглицеридов и 1,5-кратное повышение уровня ФХ в крови здоровых доноров, получавших препарат в течение двух недель. Эти результаты дают основание утверждать, что Фосфолиповит будет эффективно способствовать нормализации липидного статуса пациентов с нарушениями липидного обмена.

2. ФОСФОЛИПИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ТРАНСПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одним из наиболее перспективных направлений в фармации является поиск подходов для повышения эффективности лекарственных субстанций, биодоступность которых при введении в организм обеспечивает терапевтическую концентрацию в области воспаления/поражения. Помимо производства новых лекарственных форм работа в этом направлении идёт по пути конструирования систем транспорта, способных увеличивать биодоступность и повышать эффективность уже существующих лекарств [36, 37]. В последнее время интерес к таким исследованиям и разработкам значительно возрос. Только за два месяца 2015 года число новых публикаций в интернете по системам доставки лекарств составило приблизительно 1000. Развитие нанотехнологий в последние годы инициировало рост исследований, направленных на разработку эффективных наносистем транспорта. С появлением новых материалов и технологий для получения систем транспорта используют разнообразные наночастицы, например, полимерные, липидные, частицы коллоидного золота, серебра, фуллерены и т.д.

Большой интерес представляют системы транспорта/доставки на основе фосфолипидов: они биодеградируемы, не вызывают аллергических реакций, поверхность наночастиц на их основе легко модифицируется для придания тех или иных свойств. Среди фосфолипидных систем транспорта/доставки наиболее известными являются липосомы. Открытые Bangham и Horne [38], они первыми были использованы для транспорта лекарств и до настоящего времени наиболее широко представлены на фармацевтическом рынке.

По данным Bozzuto и соавт. [39], 12 препаратов, снабженных липосомальной системой транспорта, уже присутствуют на фармацевтическом рынке, более 50 находятся на разных стадиях исследования и клинических испытаний. Эти препараты, как правило, выпускают в виде растворов с размером частиц 150-400 нм [39]. Такой размер частиц делает препарат “доступным” для лизиса ретикулоэндотелиальной системой (РЭС), что существенно снижает эффективность лекарства. Стабилизация поверхности полиэтиленгликолем (ПЭГ) позволяет предохранять препарат от преждевременного лизиса, но его длительное применение приводит к усилению побочных эффектов ПЭГ. Анализ литературы показал, что увеличить время циркуляции транспортных наночастиц в крови, а также их “прохождение” непосредственно в клетку можно за счёт значительного уменьшения размера [40, 41]. Именно такой подход был выбран нами для разработки ФЛ наносистем транспорта. В результате была получена эффективная ФЛ система транспорта с размером частиц 20-25 нм и оптимизированы условия встраивания в неё лекарственных соединений различных терапевтических групп [42]. Разработанные на основе этой технологии лекарственные композиции не содержат стабилизаторов и/или эмульгаторов. Такая технология позволяет получать лекарственные композиции в виде лиофильно высушенного порошка, стабильного при длительном хранении (4-5 лет) при комнатной температуре, полностью восстанавливающего физико-химические характеристики при регидратации. В среднем весовое соотношение ФХ : лекарственная субстанция в композициях составляет 10:1 и зависит от химической структуры лекарства и его липофильности.

В таблице 1 приведены характеристики некоторых из разработанных ФЛ композиций лекарственных препаратов разных фармацевтических групп. Как видно из данных, представленных в таблице 1, включение лекарственных субстанций в ФЛ наночастицы, как правило, превышает 90%, размер частиц, полученных композиций не больше 40 нм.

Проведённые исследования *in vivo* показали, что “встраивание” лекарственной субстанции в разработанную ФЛ наносистему транспорта оказывает существенное влияние на изменение фармакокинетических параметров, таких как всасывание, биодоступность, распределение по органам, накопление в тканях-мишенях. На рисунке 4 приведены результаты по изменению содержания нестероидного противовоспалительного

Таблица 1. Характеристика фосфолипидных композиций лекарственных препаратов разных фармацевтических групп.

Композиция	% встраивания лекарственной субстанции	Размер частиц, нм	Фармакологическое действие	Ссылка
Фосфолиповит		20±2	Острое отравление, прекоматозные состояния, гиполипидемия	[35]
Арбидол-НФ	98	8±3	Противовирусное	[43]
Хлорин-НФ	90	21±3	Фотодинамическая терапия и диагностика	[44]
Рифампицин-НФ	99	35±3	Противотуберкулезное	[45]
Будесонид-НФ	99	22±5	Противоспалительное (стероидное)	[46]
Преднизолонон-НФ	95	18±4	Противоспалительное (стероидное)	[47]
Индометацин-НФ (Индолип)	98	35±3	Противоспалительное (нестероидное)	[47] [48]
Доксорубицин-НФ (Доксолип)	96	20±3	Противоопухолевое	[49]

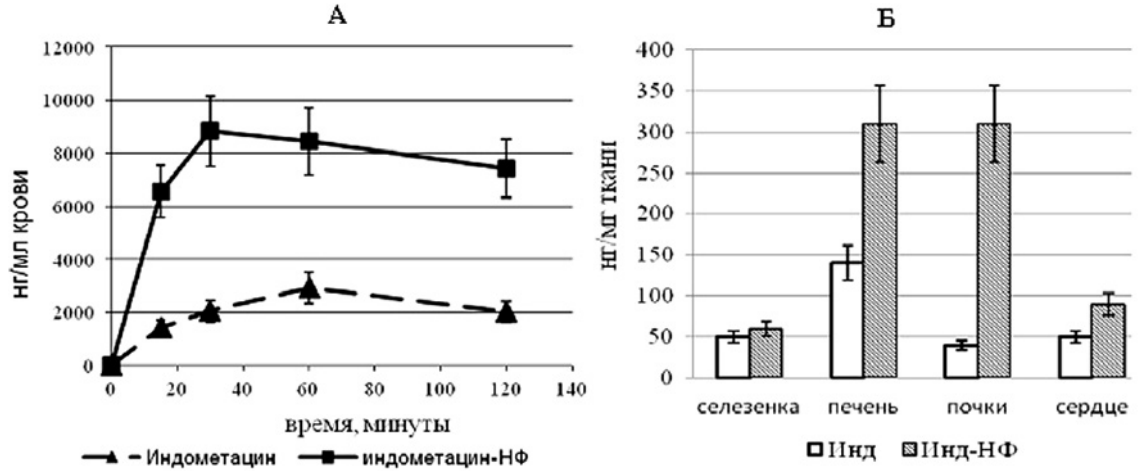

Рисунок 4. Изменение содержания индометацина в крови (А) и в тканях крыс (Б) после однократного введения свободного индометацина и индометацина-НФ (доза 2,8 мг/кг).

препарата индометацина в крови и тканях экспериментальных животных после однократного перорального введения в виде свободной субстанции и в составе фосфолипидных наночастиц (индометацин-НФ). Из рисунка 4 видно, что индометацин, введённый в составе фосфолипидных наночастиц, быстрее всасывается из желудочно-кишечного тракта: максимальная концентрация в крови C_{max} для индометацина-НФ достигается уже через 30 мин, в то время, как для свободного лекарства – через 1 ч. Величина AUC (area under curve), характеризующая биодоступность препарата, для индометацина-НФ в 4-5 раз выше, чем для свободной субстанции, накопление в тканях также существенно различается (рис. 2Б). Аналогичные результаты были получены и для других лекарственных препаратов (см. табл. 2).

Таблица 2. Изменение всасывания и биодоступности лекарств, перорально введённых в составе фосфолипидных наночастиц (НФ).

Лекарство	$C_{макс.}^{НФ}$/ $C_{макс.}^{св.суб.}$	$AUC_{НФ}/AUC_{св.суб.}$
Индометацин	3	4,5
Арбидол	6	8
Преднизолон	1,5	5
Будесонид	8	10

Результаты, приведённые в таблице 2, свидетельствуют о том, что лекарства в составе ФЛ наночастиц значительно лучше всасываются из кишечника при пероральном введении и характеризуются большей биодоступностью, что должно приводить к повышению их специфической активности.

Проведённые исследования безопасности полученных композиций показали, что, несмотря на значительное увеличение биодоступности, токсичность лекарственных субстанций при включении в фосфолипидные наночастицы либо не изменялась, либо снижалась.

Увеличение биодоступности лекарственных соединений, введенных перорально в составе ФЛ наночастиц, сопровождалось заметным увеличением специфической активности. На соответствующих моделях животных было показано, что одинаковую терапевтическую эффективность проявляли ФЛ лекарственные композиции в 2-3 раза меньших дозах. Например:

- для преднизолона в составе ФЛ наночастиц на модели конконавалинового отёка у мышей показано, что индекс реакции воспаления на конконавалин А при дозе в 2,5 мг/кг в 1,3 раза ниже, чем для свободного преднизолона в дозе 25 мг/кг;
- для индометацина в составе ФЛ наночастиц на модели конконавалинового отека у мышей индекс реакции воспаления при дозе 1 мг/кг был в 1,6 раза меньше, чем для свободного индометацина. Одинаковый терапевтический эффект достигался при дозе свободного индометацина в 2 раза большей;
- для индометацина в составе ФЛ наночастиц на модели адъювантного артрита у крыс терапевтический эффект достигался в 2 раза быстрее, чем при лечении свободным индометацином;
- для арбидола в составе ФЛ наночастиц на модели гриппозной пневмонии у мышей средняя продолжительность жизни увеличивалась в 1,4 раза, показатель защиты от смертности был в 2 раза больше, чем для свободного арбидола.

Таким образом, для лекарственных субстанций, снабжённых разработанной нами ФЛ системой транспорта, при пероральном введении существенно изменяется фармакокинетика, что проявляется в увеличении биодоступности и сопровождается повышением терапевтической эффективности.

За период исследований (2007-2014 гг.) нами были получены лекарственные композиции на основе ФЛ транспортной наносистемы как для пероральной, так и для инъекционной форм введения. При этом было показано, что и для инъекционных форм включение лекарств в ФЛ наночастицы приводило к изменению фармакокинетических параметров, предохраняло лекарство от деградации в кровотоке, снижало объем распределения (ограничен кровотоком) и, тем самым, вероятность проявления побочных эффектов, повышало его накопление в органе/ткани мишени.

Известно, что изменение распределения (связывания) лекарственного соединения по компонентам крови оказывает прямое влияние на его фармакокинетические параметры, фармакодинамику и, в конечном итоге, на специфическую активность [50, 51]. Особенно важен этот показатель для инъекционных (в/венных) форм лекарственных препаратов. В качестве примера на рисунке 5 приведены результаты распределения свободного индометацина и Индолипа (индометацина, снабженного фосфолипидной системой транспорта) по фракциям после инкубации препаратов с плазмой крови здорового донора. Из рисунка 5 видно, что для индометацина, введённого в плазму в составе ФЛ наночастиц, встраивание во фракцию ЛОНП и ЛНП практически в 10 раз выше, чем для свободной субстанции, в делипидированной фракции плазмы содержание индометацина снижается приблизительно на 20%.

Следует отметить, что: 1) в крови липопротеины и белки плазмы являются естественными транспортерами, в том числе ксенобиотиков [52]; 2) экспрессия рецепторов к ЛНП на клетках/тканях в случае воспаления заметно повышается [53]. Таким образом, возрастание специфической активности индометацина при его внутривенном введении в составе ФЛ наночастиц может быть связано с увеличением накопления лекарства в месте воспаления. Этот вывод подтверждают результаты работы [54], авторы которой показали, что при внутривенном введении происходит взаимодействие препарата с компонентами крови в соответствии с его липофильностью. Вследствие этого распределение по компонентам плазмы лекарства,

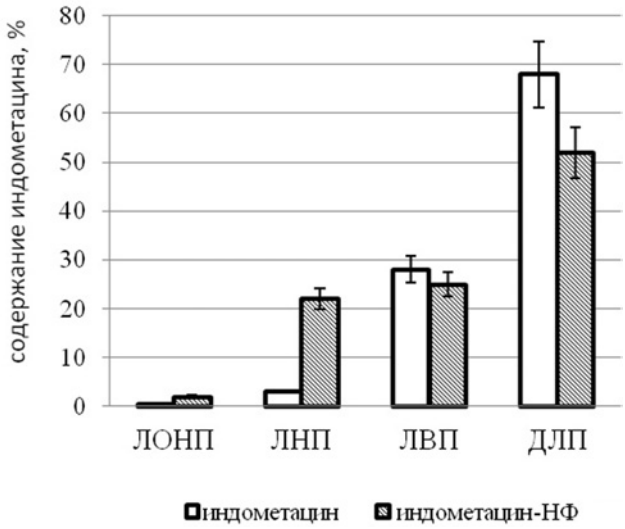

Рисунок 5. Содержание индометацина во фракциях плазмы крови здорового донора после инкубации с индометацином в свободном виде и в составе фосфолипидных наночастиц.

введённого в составе ФЛ наночастиц, будет отличаться от распределения его свободного аналога. Изменение во взаимодействии лекарственных субстанций с липопротеинами может существенно влиять на фармакокинетические свойства лекарств.

В таблице 3 приведены результаты по изменению распределения некоторых лекарственных соединений по компонентам плазмы после инкубации свободного лекарства и лекарства в составе ФЛ наночастиц с кровью здорового донора.

Таблица 3. Изменение содержания* лекарственного соединения во фракциях ЛНП, ЛВП и делипидированной плазмы после инкубации лекарства и его фосфолипидного аналога с кровью здорового донора.

Фракция плазмы / Лекарство	ЛНП	ЛВП	ДЛП**
Преднизолон	4	1,2	0,7
Индометаццин	8	0,8	0,8
Доксорубицин	2	3	0,3

Примечание: * - отношение содержания (в %) лекарственной субстанции в соответствующей фракции после инкубации с фосфолипидной композицией к содержанию лекарства, введённого в плазму в свободном виде; ** - ДЛП - делипидированная плазма.

Изменение в распределении лекарства по компонентам плазмы оказывает влияние на его накопление в органах и тканях. Специфичность распределения лекарства по органам и тканям особенно важна для противоопухолевых препаратов в связи с их высокой токсичностью и узким терапевтическим диапазоном допустимых доз.

Одним из наиболее распространённых и эффективных противоопухолевых цитостатиков является доксорубицин (DOX), ингибирующий рост и пролиферацию опухолевых клеток [55]. Серьёзными ограничениями для его использования является выраженная кардиотоксичность [56]. В связи с этим много исследований посвящено разработке композиций, направленных на снижение его токсических проявлений и повышение терапевтического эффекта. В экспериментах *in vitro* показано, что в результате предварительной инкубации DOX свободного и в составе ФЛ наночастиц с плазмой крови в два раза увеличивается содержание доксорубицина во фракции ЛНП, почти в три раза – во фракции ЛВП, в 3 раза снижается его содержание в делипидированной фракции плазмы (ДЛП) [57]. Учитывая, что экспрессия ЛНП-рецепторов на клетках опухолевых тканей повышена [58], и что ЛВП также осуществляют доставку связанных с ними лекарств [59], можно ожидать, что фармакокинетика DOX в составе ФЛ композиции будет отличаться от таковой для свободного DOX. В экспериментах на мышах мы показали, что кажущийся объем распределения V_d для DOX, введенного в составе ФЛ наночастиц существенно меньше, чем для свободного DOX (40 против 1188 мл), величина AUC_{0-96} 35500 против 23267 час·мкг·мл. На мышах с перевитой опухолью Льюис было показано 4-кратное повышение накопление DOX в опухоли при его введении в составе ФЛ наночастиц, а также более выраженное (в 2,8 раза выше) торможение роста опухоли по сравнению со свободным DOX.

Таким образом, эффективность специфического действия DOX, введённого в составе фосфолипидных наночастиц размером 20-30 нм, выше в 2,8 раз по сравнению с лекарством, введённым в свободном виде.

Повышение специфической активности DOX, включённого в ФЛ наносистему транспорта, можно объяснить существенным увеличением его накопления в опухоли по сравнению со свободным препаратом. Причём, чем меньше размер транспортных наночастиц, тем выше накопление препарата. Этот вывод подтверждают опубликованные результаты ряда исследователей. В настоящее время наносистемы транспорта лекарств к тканям и клеткам-мишеням по механизму направленности подразделяют на пассивный, активный, и так называемый физический [60]. Известно, что в местах повреждения/воспаления (в том числе в тканях опухоли) проницаемость эндотелия сосудов повышена, почти в 1000 раз увеличена экспрессия рецепторов к липопротеинам крови. Согласно предлагаемым механизмам направленности, разработанную нами ФЛ систему можно охарактеризовать, как пассивный и физический транспорт. Пассивным транспортом принято считать такой, при котором накопление в ткани-мишени осуществляется либо за счёт механизма захвата ретикулоэндотелиальной системой (мишени – печень, селезёнка, лимфоузлы [61]), либо за счёт повышенной проницаемости эндотелия пораженных тканей [62-64]. Под физическим транспортом – использование

естественных транспортных путей организма, например, за счёт повышенного связывания с липопротеинами крови.

Таким образом, для лекарств, снабжённых разработанной нами ФЛ системой транспорта, при внутривенном введении за счёт изменения распределения по естественным транспортерам – компонентам плазмы – изменяется фармакокинетика, снижаются токсические проявления, повышается терапевтическая эффективность.

В настоящее время нами полностью закончены доклинические исследования рифампицина, доксорубицина, хлорина, преднизолона, арбидола, будесонида, снабженных ФЛ системой транспорта, и подготовлены документы для получения разрешения на проведение клинических испытаний разработанных новых форм препаратов.

Повышение эффективности накопления лекарства в месте повреждения/воспаления достигается за счёт придания транспортной системе доставки лекарств, так называемой адресности путём модификации лигандами, способными к специфическим взаимодействиям с рецепторами на поверхности клеток/тканей-мишеней. Преимущества, которые даёт модификация адресным лигандом, активно используются в настоящее время при разработке новых лекарственных композиций для лечения заболеваний разной этиологии – инфекционных [65], сердечно-сосудистых [66], воспалительных [67], а также заболеваний центральной нервной системы [68].

Определяющими этапами при конструировании композиций для направленного транспорта лекарств, помимо технологии получения наночастиц и включения в них лекарства, являются: выбор молекулярной мишени, на которую будут ориентированы наночастицы с включённым лекарством, то есть специфического клеточного белка (рецептора) с повышенной экспрессией в клетках-мишенях, выбор аффинного к нему и доступного адресного лиганда, выбор/разработка метода присоединения адресного лиганда к поверхности наночастиц/молекуле лекарства.

Основные имеющиеся в литературе способы придания направленности лекарственному соединению можно условно разделить на: 1) модификацию адресным фрагментом лекарственного соединения и 2) модификацию поверхности системы транспорта [60]. К недостаткам таких подходов относятся нарушение специфических свойств лекарственного соединения, сложность транспортной “конструкции”, снижение аффинности вектора к соответствующему рецептору и др. В качестве альтернативного подхода нами было предложено встраивать лекарство и адресный фрагмент в ФЛ наночастицу. В этом случае выбранный для придания направленности адресный фрагмент должен обладать свойствами, обеспечивающими его встраивание в ФЛ матрицу.

Наиболее часто используемыми мишенями для направленного транспорта включённых в наночастицы лекарств являются фолатные рецепторы, рецепторы к эндотелиальному фактору роста (EGFR), трансферриновые рецепторы [69], экспрессия которых на поверхности клеток ряда опухолей по сравнению с нормальными клетками повышена, что сопряжено с потребностями их быстрого роста [70-72]. Нами был предложен оригинальный технологический подход к конструированию системы адресной доставки гидрофобных лекарственных соединений на примере модельной системы, в которой в качестве адресного фрагмента выбрана фолиевая кислота. Известно, что, экспрессия рецепторов, имеющих к ней высокое сродство, на опухолевых клетках существенно повышена [72, 73]. Для обеспечения включения фолиевой кислоты в фосфолипидную наночастицу нами был синтезирован конъюгат: к COO-группе фолиевой кислоты амидной связью был “пришит” додециламин CH_3-(CH_2)n-NH_2 – (n=11). Важно отметить, что такая модификация не затрагивает структурную часть молекулы фолиевой кислоты, ответственную за рецепторное связывание [74].

Хотя 25% лекарственных соединений содержат амидную связь [75], в каждом конкретном случае приходится подбирать оптимальные условия её образования [75, 76]. Для синтеза адресного конъюгата нами впервые были подобраны условия образования амидной связи карбоксильной группы фолиевой кислоты с амино-группой алифатических аминов с n≥6. С использованием полученного конъюгата и DOX были получены образцы ФЛ композиций лекарств, снабженных адресной системой транспорта. На рисунке 6 представлены результаты анализа размера частиц ФЛ композиции DOX с конъюгатом фолиевая кислота-додециламин методом динамического рассеяния света на приборе Zetasizer Nano-ZS (“Malvern”, Великобритания). Из рисунка 6 видно, что диаметр частиц составляет (18±4) нм; частицы имеют дзета-потенциал (19,0±0,8) мВ, они стабильны при хранении. Предварительные эксперименты *in vitro* показали увеличение связывания лекарства с клетками Hep G2 после инкубации с частицами, снабжёнными вектором.

Таким образом, лекарство, снабженное системой транспорта с адресным фрагментом способствует большему накоплению в органе/ткани-мишени, а, следовательно, может способствовать повышению специфической активности препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие современных технологий позволяет получать новые формы лекарственных препаратов, отличающиеся улучшенной фармакокинетикой и высокой терапевтической эффективностью. Проведенные под руководством академика РАН А.И. Арчакова фундаментальные исследования ЭФЛ, механизмов их биологического действия позволили разработать лекарственные средства и системы эффективного транспорта лекарств на основе растительного ФХ. Фундаментальные работы в области исследования молекулярных механизмов, структуры и функций мембран и биологического окисления, исследование

			Size (r.nm):	% Volume	Width (r.nm):
Z-Average (r.nm):	42,16	Peak 1:	9,549	100,0	15,47
PdI:	0,468	Peak 2:	0,000	0,0	0,000
Intercept:	0,937	Peak 3:	0,000	0,0	0,000
Result quality :	Good				

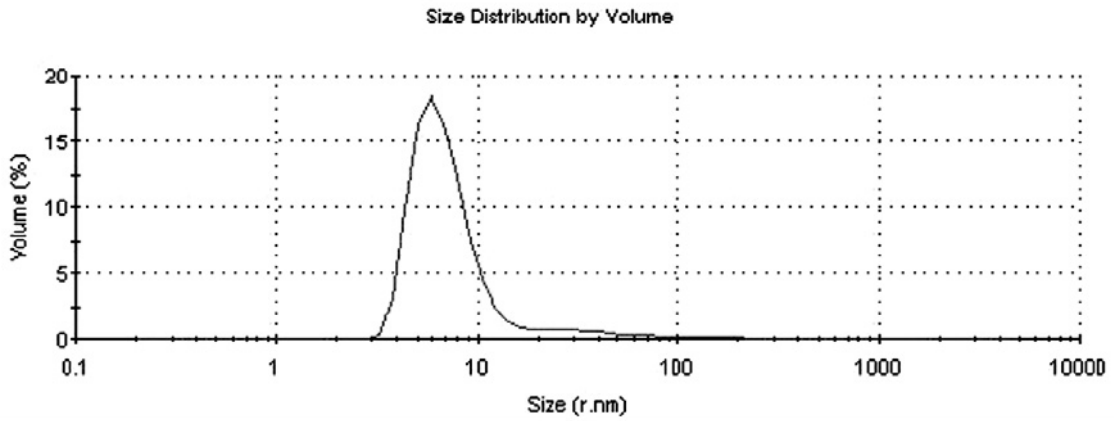

Рисунок 6. Распределение частиц фосфолипидной композиции доксорубицина с конъюгатом фолиевая кислота-додециламин по размеру.

молекулярной организации и функционирования монооксигеназных цитохром Р450-содержащих систем, химических механизмов повреждения мембран и способов их эффективной реконструкции стали основой разработки эффективного лекарственного препарата Фосфоглив, предназначенного для лечения заболеваний печени, в том числе вирусных гепатитов [5].

Фундаментальные исследования структуры и функций биомембран, механизмов их повреждения и способов эффективной реконструкции, биологических свойств ЭФЛ стали основой разработки еще одного препарата (Фосфолиповита), содержащего в качестве действующего ингредиента высокоочищенный ультрадисперсный ФХ. В проведённых доклинических исследованиях доказано, что Фосфолиповит эффективно нормализует липидный обмен, активирует обратный транспорт холестерина. Препарат в настоящее время проходит клинические исследования.

Под руководством А.И. Арчакова была разработана и масштабирована оригинальная, не имеющая аналогов, технология получения ФЛ наночастиц, предельно малого размера (20-25 нм) в сухом лиофилизированном виде. На основе этой технологии получена эффективная наносистема транспорта лекарств, разработаны подходы встраивания в систему лекарств различных терапевтических групп, получены лекарственные композиции и проведены их доклинические исследования. Доказано, что встраивание лекарственной субстанции в ФЛ наночастицы, размером 20-25 нм приводит к существенному изменению ряда фармакокинетических параметров и, в конечном итоге, к достоверному повышению его специфической активности. Снабжение лекарства ФЛ системой транспорта позволяет в 2-3 раза снизить его разовую терапевтическую дозу.

Проведённые под руководством академика РАН А.И. Арчакова фундаментальные и прикладные исследования позволили доказать важность использования именно ФЛ растительного происхождения для восстановления структуры и функции повреждённых мембран клеток, для усиления обратного транспорта холестерина, а также нормализации липидного обмена. Разработанная оригинальная технология получения ФЛ наночастиц предельно малого размера позволила создать эффективную систему пассивного транспорта лекарств и разработать оригинальные подходы для конструирования высокоспецифичных адресных переносчиков.

Исследования молекулярных механизмов усиления ОТХС проводятся в рамках “Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы”.

Работа по разработке технологии получения наночастиц, снабженных адресным фрагментом, для транспорта лекарств различных терапевтических групп выполняется при финансовой поддержке Минобрнауки (№ 14.604.21.0021 от 17 июня 2014 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коротаева Т.В., Насонов Е.Л., Ипатова О.М., Фирсов Н.Н., Пекина О.А., Торховская Т.И., Арчаков А.И.* (2004) Научно-практическая ревматология, №3, 40-44.
2. *Ипатова О.М.* (2005) Фосфоглив: Механизм действия и применение в клинике, М., 318 с.

3. *Арчаков А.И., Карузина И.И.* (1988) Вестн. Акад. Мед. Наук, №1, 14-23.
4. *Kidd P.M.* (2000) in: Anti-Aging Medical Therapeutics. Chicago, IL (Klatz R.A., Goldman R., eds.), Health Quest Publications, pp. 283-301.
5. *Арчаков А.И., Сельцовский А.П., Лисов В.И., Цыганов Д.И., Княжев В.А., Ипатова О.М., Торховская Т.И.* (2002) Вопр. мед. химии, **48**, 139-153.
6. *Gundermann K.-J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdzik M.* (2011) Pharmacol. Reports, **63**, 643-659.
7. *Арчаков А.И., Бачманова Г.И., Торховская Т.И., Халилов Э.М.* (1984). Материалы симпозиума "Гиперлипопротеинемия как фактор риска и терапия "эссенциальными" фосфолипидами (EPL)". Москва, сс. 23-31.
8. *Bachmanova G, Abdugafarova M., Li V., Dobrynina O.* (1989) In: "Phosphatidylcholine (Polyenephosphatidylcholine/PPC): Effect on Cell Membranes and Transport of Cholesterol" (Archakov A.I., Gundermann K.-J., eds.) wbn-Verlag, Bingen-Rhein, pp. 137-146.
9. *Archakov A.I., Uvarov V.Y., Bachmanova G.I., Sukhomudrenko A.G., Myasoedova K.N.* (1981) Arch. Biochem. Biophys., **212**, 378-384.
10. *Uvarov V.Yu., Sotnichenko A.I., Vodovozova E.L., Molotkovsky J.G., Kolesanova E.F., Lyukin Y.A., Stier A., Krueger V., Archakov A.I.* (1994) Eur. J. Biochem., **222**, 493-489.
11. *Арчаков А.И., Гусева М.К., Учайкин В.Ф., Тихонова Е.Г., Ипатова О.М., Лисов В.И., Сагдеев Р.З., Подоплелов А.В., Козлов Ю.*Ф. (2007) Патент РФ 2304430, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", №23.
12. *Арчаков А.И., Гусева М.К., Учайкин В.Ф., Тихонова Е.Г., Ипатова О.М., Лисов В.И., Сагдеев Р.З., Подоплелов А.В., Козлов Ю.Ф.* (2007) Патент РФ 2304431, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", №23.
13. *Арчаков А.И., Гусева М.К., Учайкин В.Ф., Ипатова О.М., Тихонова Е.Г., Широнин А.В.*(2012) Патент РФ 2463057, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", № 28.
14. *Archakov A.I., Guseva M.K., Uchaikin V.F., Tikhonova E.G., Ipatova O.M.* (2014) US 8,680,061, B2.
15. *Воскресенская А.А., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Москалева Н.Е., Ипатова О.М.* (2012) Биомед. химия, **58**, 564-572.
16. *Швец В.И.* (2009) Вестник МИТХТ, **4**(4), 4-26.
17. *Ипатова О.М., Торховская Т.И., Княжев В.А., Карузина И.И., Бачманова Г.И., Гусева М.К., Арчаков А.И.* (1998) Вопр. мед. химии, **44**, 544-550.
18. *Torchovskaya T.I., Khalilov E.M., Kaliman A.M., Fortinskaya E.S., Ivanov A.S., Archakov A.I.* (1989) in: Phosphatidylcholine (Polyenephosphatidylcholine/PPC): Effect on Cell Membranes and Transport of Cholesterol (Archakov A.I., Gunderman K.-J., eds.) wbn-Verlag, Bingen/Rhein, pp. 99-111.
19. *Tardif J.C.* (2010) J. Clin. Lipidol., **4**, 399-404.
20. *Fournier N., de la Llera Moya M., Burkey B.F., Swanev J.B., Paterniti J., Jr., Moatti N., Atger V., Rothblat G.H.* (1996) J. Lipid Res., **37**, 1704-1711.
21. *Rosenson R.S., Brewer H.B. Jr, Davidson W.S., Fayad Z.A., Fuster V., Goldstein J., Hellerstein M., Jiang X.C., Phillips M.C., Rader D.J., Remaley A.T., Rothblat G.H., Tall A.R., Yvan-Charvet L.* (2012) Circulation, **125**, 1905-1919.
22. *Hausenloy D.J., Yellon D.M.,* (2008) Heart, **94**, 706-714.
23. *Finsterer J.* (2003) Nervenarzt, **74**, 115-122.
24. *Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H.* (2009) Curr. Atheroscler. Rep., **11**, 100-104.
25. *Luscher T.F., von Eckardstein A., Simic B.* (2012) Curr. Vasc. Pharmacol., **10**, 720-724.
26. *Gadi R., Amanullah A., Figueredo V.M.* (2012) Int. J. Cardiol., **167**, 646-655.
27. *Tsompanidi E.M., Brinkmeier M.S., Fotiadou E.H., Giakoumi S.M., Kypreos K.E.* (2010) Atherosclerosis, **208**, 3-9.
28. *Pirillo A., Tibolla C., Norata G.D., Catapano A.L.* (2014) Curr. Atheroscler Rep., **16**, 429.
29. *Soran H., Hama S., Yadav R., Durrington P.N.* (2012) Curr. Opin Lipidol., **23**, 353-366.
30. *Eren E., Yilmaz N., Aydin O.* (2012) Open Biochem. J., **6**, 78-93.
31. *Pownall H.J.* (2006) Biochemistry, **45**, 11514-11522.
32. *Tchoua U., Gillard B.K., Pownall H.J.* (2010) Atherosclerosis, **209**, 430-435.
33. *Cho B.H.S., Park J.-R., Nakamura M.T., Odintsov B.M., Wallig M.A., Chung B.H.* (2010) Exp. Biol. Med., **235**, 1194-1203.
34. *Navab M., Hama S., Hough G., Fogelman A.M.* (2003) Circulation, **108**, 1735-1739.
35. *Арчаков А.И., Гусева М.К., Медведева Н.В., Учайкин В.Ф., Ипатова О.М., Тихонова Е.Г., Широнин А.В., Сторожаков Г.И.* (2012) Патент РФ 2448715, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", № 12.
36. *Mainardes R.M., Silva L.P.* (2004) Curr. Drug Targets, **5**, 449-455.
37. *McNeil S.E.* (2005) J. Leukoc Biol., **78**, 585-594.
38. *Bangham A.D., Horne R.W.* (1964) J. Mol. Biol., **8**, 660-668.
39. *Bozzuto G, Molinari A.* (2015) Int. J. Nanomed., **10**, 975-999.
40. *Elgart A., Cherniakov I., Aldouby Y., Domb A.J., Hoffman A.* (2012) Chem. Phys. Lipids, **165**, 138-453.
41. *Lanao J.M., Briones E., Colino C.I.* (2007) J. Drug Target., **15**, 21-36.
42. *Ипатова О.М., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Санжаков М.А., Тихонова Е.Г., Попков И.А., Стрекалова О.С., Широнин А.В.* (2011) Патент РФ 2463056, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", № 28.
43. *Арчаков А.И., Гусева М.К., Учайкин В.Ф., Ипатова О.М., Дощицин Ю.Ф., Тихонова Е.Г., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Стрекалова О.С., Широнин А.В.* (2011) Патент РФ 2411942, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", № 5.
44. *Арчаков А.И., Ипатова О.М., Прозоровский В.Н., Пономарев Г.В., Стрекалова О.С., Медведева Н.В., Тихонова Е.Г., Кострюкова Л.В.* (2014) Патент РФ 2535054, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", №34.
45. *Ипатова О.М., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Санжаков М.А., Тихонова Е.Г., Попков И.А., Стрекалова О.С., Широнин А.В.* (2012) Патент РФ 2456979, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", № 21.
46. *Ипатова О.М., Зыкова М.Г., Прозоровский В.Н., Торховская Т.П., Захарова Т.С.* (2009) Биомед. химия, **55**, 185-194.
47. *Широнин А.С., Ипатова О.М., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Тихонова Е.Г., Торховская Т.И.* (2012) Эфферентная и физико-химическая медицина, №1, 21-24.
48. *Арчаков А.И., Ипатова О.М., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Торховская Т.И., Тихонова Е.Г., Широнин А.В., Воскресенская А.А., Санжаков М.А.* (2011) Патент РФ 2417079, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", № 12.
49. *Арчаков А.И., Ипатова О.М., Медведева Н.В., Прозоровский В.Н., Торховская Т.И., Тихонова Е.Г., Зыкова М.Г., Воскресенская А.А.* (2009) Патент РФ 2411935, Бюл. "Изобретения (заявки и патенты)", № 5.

50. *Wasan K.M., Cassidy S.M.* (1998) J. Pharm. Sci., **87**, 411-424.
51. *Wasan K.M., Brocks D.R., Lee S.D., Sachs-Barrable K., Thornton S.J.* (2008) Nat. Rev. Drug. Discov., **7**, 84-99.
52. *Gal D., Ohashi M., MacDonald P.C., Buchsbaum H.J., Simpson E.R.* (1981) Am. J. Obstet. Gynecol., **139**, 877-885.
53. *Bailey J.M., Wu J.D.* (1977) J. Lipid Res., **18**, 512-516.
54. *Tokui T., Kuroiwa C., Muramatsu S., Tokui Y., Sasagawa K., Ikeda T., Komai T.* (1995) Biopharm. Drug Dispos., **16**, 91-103.
55. *Hammer E., Bien S., Salazar M.G., Steil L., Scharf C., Hildebrandt P., Schroeder H.W., Kroemer H.K., Völker U., Ritter C.A.* (2010) Proteomics., **10**, 99-114.
56. *Rafati H., Mirzajani F.* (2011) Pharmazie **66**, 31-36.
57. *Зыкова М.А., Ипатова О.М., Прозоровский В.Н., Медведева Н.В., Воскресенская А.А., Захарова Т.С., Торховская Т.И.* (2011) Биомед. химия, **57**, 174-179.
58. *Menrad A., Andere F.A.* (1991) Anticacer Res., **11**, 385-390.
59. *McConathy W.J., Nair M.P., Paranjape S., Mooberry L., Lacko A.G.* (2008) Anticancer Drugs, **19**, 183-188.
60. *Arachchige M.C., Reshetnyak Y.K., Andreev O.A.* (2015) J. Biotechnology, **202**, 88-97.
61. *Aviv H., Barting S., Kieslling F., Margel S.* (2009) Biomaterials, **30**, 5610-5616.
62. *Huang K., Ma H., Liu J., Huo S., Kumar A., Wei T., Zhang X., Jin S., Gan Y., Wang P.C., He S., Zhang X., Liang X.-J.* (2012) ACS Nano, **6**, 4483-4493.
63. *Wang A.Z., Langer R., Farokhzad J.C.* (2012) Ann. Rev. Med., **63**, 185-198.
64. *Torchilin V.P.* (2010) Drug Delivery. Springer, pp. 3-53.
65. *Huh A.J., Kwon Y.J.* (2011) J. Control. Release, **156**, 128-145.
66. *Lobatto M.E., Fuster V., Fayad Z.A., Mulder W.J.* (2011) Nat. Rev. Drug Discov., **10**, 835–852.
67. *Crielaard B.J., Lammers T., Schiffelers R.M., Storm G.* (2012) J. Control. Release, **161**, 225–234.
68. *Srikanth M., Kessler J.A.* (2012) Nat. Rev. Neurol., **8,** 307–318.
69. *Butler J.S., Sadler P.J.* (2013) Curr. Opin. Chem. Biol., **17**, 175-188.
70. *Mohanty C., Das M., Kanwar J.R., Sahoo S.K.* (2011) Curr. Drug Deliv., **8**, 45-58.
71. *Sultana S., Khan M.R., Kumar M., Kumar S., Ali M.* (2013) J. Drug Target., **21**, 107-125.
72. *Akhtar M.J., Ahamed M., Alhadlaq H.A., Alrokayan S.A., Kumar S.* (2014) Clin. Chim. Acta, **436**, 78-92.
73. *Slastnikova T.A., Rosenkranz A.A., Zalutsky M.R., Sobolev A.S.* (2015) Curr. Pharm. Des., **21**, 1227-1238.
74. *Della-Longa S., Arcovito A.* (2015) J. Comput. Aided Mol. Des., **29**, 23-35.
75. *Lanigan R.M., Starkov P., Sheppard T.D.* (2013) J. Org. Chem., **78**, 4512-4523.
76. *Verma S.K., Chorpade R., Pratar A., Kaushik M.P.* (2012) Tatrahedron Letters, **53**, 2373-2376.

Поступила: 16. 02. 2015..

PHARMACOLOGICAL AGENTS AND TRANSPORT NANOSYSTEMS BASED ON PLANT PHOSPHOLIPIDS

N.V. Medvedeva[1], V.N. Prosorovskiy[1], D.V. Ignatov[1], O.S. Druzilovskaya[1], V.A. Kudinov[1], E.O. Kasatkina[2], E.G. Tikhonova[1], O.M. Ipatova[1]

[1]Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; tel.: 8-499-248-40-08; e-mail: nmedvedeva@ibmc.msk.ru
[2]IBMC-EcoBioPharm LLC, Moscow, Russia

A new generation of plant phosphatidylcholine (PC)-based pharmacological agents has been developed under academician A.I. Archakov leadership at the Institute of Biomedical Chemistry (IBMC). For their production a unique technology allowing to obtain dry lyophilized phospholipid nanoparticles of 30 nm was elaborated. The successful practical application of PC nanoparticles as a drug agent may be illustrated by Phosphogliv (oral and injection formulations). Being developed at IBMC for the treatment of liver diseases, including viral hepatitis, Phosphogliv (currently marketed by the "Pharmstandard" company) is approved for clinical application in 2000, and is widely used in medical practice. Based on the developed and scaled in IBMC technology of prerparation of ultra small size phospholipid nanoparticles without the use of detergents/surfactants and stabilizers another drug preparation, Phospholipovit, exhibiting pronounced hypolipidemic properties has been obtained. Recently completed preclinical studies have shown that PC nanoparticles of 20-30 nm activate reverse cholesterol transport (RCT) and in this context it is more active than well known foreign preparation Essentiale. Phospholipovit is now at the stage of clinical trials (phase 1 completed).

PC was also used as a basis for the development of a transport nanosystem with a particles size of 20-25 nm in diameter and incorporation of various drug substances from various therapeutic groups. Using several drugs substances as an example, increased bioavailability and specific activity were demonstrated for the formulations equipped with such transport nanosystem. Formulations equipped with the transport nanosystems have been developed for such pharmacological agents as doxorubicin, rifampin, budesonide, chlorin E6, prednisone, and others.

Key words: phosphatidylcholine, phospholipid nanoparticles, drug delivery nanosystem, targed delivery.