

УДК 576.3.3144; 616.36002; 615.2.244

©Коллектив авторов

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОСФОЛИПИДНОЙ НАНОСИСТЕМЫ С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ("ФОСФОГЛИВ") ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – НА ПРИМЕРЕ ДОКСОРУБИЦИНА И БУДЕСОНИДА

О.М. Ипатов, М.Г. Зыкова, В.Н. Прозоровский, Т.И. Торховская, Т.С. Захарова*

ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича РАМН, 119121, Москва,
Погодинская ул., д. 10; тел.: (495) 246-43-56; эл. почта: torti@mail.ru

Исследовали способность недавно разработанного в ГУ НИИ БМХ РАМН препарата фосфоглив, инъекционная форма которого представляет собой фосфолипидные наночастицы, стабилизированные глицирризиновой кислотой, к включению лекарственных субстанций. Получен комплекс фосфолипидных наночастиц с противоопухолевым лекарством доксорубицином. Такая форма лекарственного препарата проявила более выраженную противоопухолевую и антиметастатическую активность на мышцах С47В1/6 с карциномой LLC по сравнению со свободным доксорубицином. Аналогичные ассоциаты с фосфолипидными частицами были получены для антиастматического глюкокортикоидного препарата будесонида, с полным встраиванием гидрофобного лекарства в частицы. Препарат показал более высокую антиаллергическую активность *ex vivo* – на изолированных гладких мышцах кишечника сенсibilизированных морских свинок. В экспериментах *in vivo* предварительная ингаляция животным будесонида на фосфогливе более активно снижала индуцированный антигеном или гистамином бронхоспазм, особенно его подострую фазу, чем свободный будесонид в форме порошка или суспензии. Предполагается, что инъекционная форма фосфоглива может быть использована в качестве транспортной формы других лекарств, оптимизирующей их эффективность.

Ключевые слова: фосфоглив, фосфолипидные наночастицы, доксорубицин, будесонид, бронхоспазм, анафилактическая контрактура.

ВВЕДЕНИЕ. Одна из существенных проблем лекарственной терапии – ограничение возможности использования многих эффективных лекарств из-за ряда присущих им общих недостатков, в частности, неспецифического распределения по всем тканям, быстрого выведения из организма, необходимости поиска нетоксичных солюбилизаторов для гидрофобных лекарств и ряда других [1]. Многие исследования посвящены преодолению этих проблем путем создания специальных систем доставки лекарств с использованием различного рода наночастиц на основе полимеров, дендримеров, фосфолипидных липосом или мицелл [1, 2].

Примером перспективной фосфолипидной наносистемы, которая потенциально может использоваться как носитель и транспортная форма ряда лекарств, служит недавно разработанный в ГУ НИИ Биомедицинской химии РАМН и внедренный в медицинскую практику лекарственный препарат фосфоглив для лечения заболеваний печени. Его инъекционная форма представляет собой фосфолипидные наночастицы размером 35-50 нм, стабилизированные глицирризиновой кислотой [3]. Ранее нами была показана возможность включения в такие наночастицы лекарственного препарата метотрексата, приводящая к повышению его антиревматоидной активности [4]. То есть, возникают предпосылки к использованию инъекционной формы фосфоглива не только по его прямому назначению, но и для доставки и повышения эффективности, ряда других лекарств. Этому способствует как наночастица фосфолипидных частиц, так и универсальность средства к

* - адресат для переписки

ОПТИМИЗАЦИЯ ФОСФОГЛИВОМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВ

биомембранам любых клеток, без узкого ограничения клетками печени, для которых он был исходно предназначен [3]. Представляло интерес выяснение возможности использования фосфоглива для получения фосфолипидных форм двух других известных лекарств - противоопухолевого препарата доксорубинина, а также бронхолитического кортикостероидного препарата будесонида, применяемого в ингаляционной форме при базисной терапии бронхиальной астмы.

Поиск оптимальной транспортной системы для доксорубинина продиктован его выраженным побочным действием, особенно кардиотоксичностью. Разработано несколько липосомальных форм доксорубинина со средним диаметром от 100 до 400 нм: доксил, TLC 99, келикс (США), липодокс (Украина) [5, 6]. К применению в России разрешён только келикс, состоящий из липосом, стабилизированных полиэтиленгликолем (ПЭГ). Однако присутствие в нем ПЭГ может привести к дополнительным побочным действиям [5], к тому же это довольно дорогой препарат. В нестабилизированных же формах препарата липосомы с размерами >200 нм не защищены от быстрого поглощения клетками ретикулоэндотелиальной системы. Не будет преувеличением отметить, что доксорубинин является лекарством, на котором проводится большинство исследований по разработкам различных новых видов систем доставки, включая стабилизированные и нестабилизированные фосфолипидные и полимерные наночастицы, термо- и магнито-чувствительные липосомы, нативные и искусственные липопротеины [5-7].

Антиастматический препарат будесонид, влияет через глюкокортикоидные рецепторы на многие звенья аллергического ответа путем, в частности, ингибирования транскрипции генов ряда цитокинов по еще не полностью выясненным механизмам [8]. Это лекарство обычно вводится ингаляционно в виде порошка или суспензии [9, 10]. Многие больные плохо переносят такую форму из-за гиперреактивного состояния бронхов; кроме того, биодоступность крупно-дисперсных форм очень низка: в альвеолы попадает не более 25% вводимой дозы [10]. Поэтому актуальной является разработка оптимизированной лекарственной формы будесонида. Так, получали его модифицированные формы в виде липосом из яичного фосфатидилхолина и холестерина, с сахарозой в качестве криопротектора [11]. На моделях экспериментальной астмы у мышей показана хорошая эффективность будесонида в стерически стабилизированных липосомах [12, 13]. Целью данной работы было получение, характеристика и оценка биологической эффективности новых форм доксорубинина и будесонида, фиксированных на наночастицах фосфоглива.

МЕТОДИКА.

Получение препаратов. Приготовление лекарственных препаратов на наночастицах фосфоглива проводили как описано ранее [4], используя соотношения будесонид/фосфатидилхолин и доксорубинин/фосфатидилхолин 1:100 и 1:50 соответственно. Для этого навески будесонида (50 мг) или доксорубинина (100 мг) добавляли к смеси исходных субстанций, составляющих содержимое 10 флаконов инъекционной формы препарата фосфоглив [3]: 5 г соевого фосфатидилхолина (Lipoid S100, фирма "Lipoid", Германия), 2 г тринатриевой соли глицерризиновой кислоты (Китай) и 20 г моногидрата мальтозы. Добавляли 100 мл воды для инъекций, перемешивали на вибрационном смесителе, и полученную водную суспензию подвергали гомогенизации с использованием гомогенизатора высокого давления RANNIE MiniLab 7.30VH (Дания) в течение 5 минут. Полученный раствор подвергали стерилизующей фильтрации с использованием фильтров с диаметром пор 0,22 мкм при избыточном давлении азота 1,5-2 атм, разливали в стерильные флаконы по 10 мл и лиофилизировали с помощью лиофильной сушки Liolab F.

Оценка встраивания лекарственных субстанций в фосфолипидные частицы. Для отделения частей субстанций, связавшихся и не связавшихся с фосфолипидными частицами, использовали метод ультрафильтрации. Препараты вносили в патрон для ультрафильтрации (Ultrafree-MC Filters NMWL 5000 Da), задерживающий на фильтре частицы более 10000 Да, в том числе частицы

фосфоглива, и центрифугировали 10 мин при 1000 g, собирая в фильтрате растворы свободной субстанции.

В ультрафильтрате и в исходном препарате определяли концентрации будесонида или доксорубина с помощью ВЭЖХ на аппаратуре “Миллихром”, с детектированием при 220-360 нм, как описано ранее [4], и вычисляли по разности процент включения лекарства в фосфолипидные частицы. Было показано почти полное (98%-ное) включение доксорубина и полное включение будесонида в расчете на общее количество присутствующей в препарате лекарственной субстанции. При растворении лиофилизированных форм препаратов степень включения сохраняется.

Оценка фармакологической активности.

Доксорубин. Оценку противоопухолевой активности [5] проводили на мышках-самках линии С47В1/6 массой 19-20 г с перевитой карциномой Льюис (LLC). В каждой группе было по 8-10 животных. Препараты вводили внутривентриально в дозе 5 мг/кг, один раз в неделю, трехкратно, начиная с 6 дня после трансплантации опухоли. Результаты оценивали через 23 дня по средней массе опухоли, количеству метастазов в легких и индексу торможения метастазирования (процент снижения общей массы метастазирующей опухоли) по сравнению с контрольной группой.

Будесонид. Препарат испытывали на морских свинках на двух моделях: *ex vivo*, путем оценки степени торможения индуцированной контрактуры изолированных гладких мышц кишечника (а), и *in vivo*, оценивая снижение длительности антиген- или гистамин-индуцированного бронхоспазма (б, в) [14, 15].

а) Исследования *ex vivo* проводили на 84 отрезках подвздошной кишки 8 морских свинок самцов, массой 240-260 г, через 21-28 суток после сенсibilизации трехкратным, через сутки, введением антигена – яичного альбумина по 8 мг/кг. После промывания раствором Кребса ткань разрезали на отрезки длиной 1,5 см и помещали в термостатируемую ванночку с тем же раствором с постоянной аэрацией при 37°C. Для индукции анафилактической контрактуры добавляли разрешающую дозу антигена, до 0,1 мкг/мл. За 3, 6, 12 или 18 минут перед этим вводили препараты будесонида, до 2 мкг/мл. Сократительную реакцию гладких мышц регистрировали в изометрическом режиме на самописце, оценивая антианафилактический (антиаллергический) эффект по её торможению по сравнению с контролем [15].

б) Для получения *in vivo* модели антиген-индуцированного бронхоспазма морских свинок сенсibilизировали введением 10 мг яичного альбумина в 1 мл суспензии с 100 мг гидроокиси алюминия. Через 4-5 недель, когда образуется достаточный титр антител, ингалировали небулайзером 3 минуты яичный альбумин по 2,5 мг/кг в 1 мл 0,9% NaCl. Предварительно (за 72, 48 и 24 часа) ингаляционно вводили препараты будесонида (с фосфогливом или свободный в суспензии в 1 мл 0,9% NaCl) в дозе 30 мг/кг. Регистрацию бронхоспазма проводили с помощью самописца, соединенного с датчиком. Степень выраженности бронхоспазма определяли по его длительности, в секундах, рассматривая в отдельности его острую и подострую фазы (отличаемые условно по частоте дыхания, 10-15 и 40-50 в минуту соответственно) [16].

в) Для получения другой модели бронхоспазма *in vivo*, индуцированной воздействием бронхоконстриктора гистамина, морской свинке вводили ингаляционно раствор гистамина 500 мкг/кг в 1 мл 0,9% NaCl после предварительного (за 72, 48, 24 и 1 час) введения будесонида, согласно ранее подобранной схеме [16]. Действие свободного будесонида в форме порошка с лактозой сравнивали с контрольной группой, не получавшей лекарства; для эмульсии фосфоглива контролем служила группа животных, получавших ингаляционно по 1 мл 0,9% NaCl – для нивелирования возможного эффекта простого увлажнения дыхательных путей. Регистрацию острой и подострой фаз бронхоспазма проводили как указано выше. Результаты обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica с использованием t-критерия.

ОПТИМИЗАЦИЯ ФОСФОГЛИВОМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВ

Все эксперименты на животных проводили в соответствии с “Правилами лабораторной практики в Российской Федерации”, составленными на основании правил Good Laboratory Practice, FDA, и утвержденными Приказом МЗ РФ № 267 от 19. 06. 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

1. Доксорубицин. К концу эксперимента в обеих группах леченных животных средняя масса опухоли была ниже, чем в контроле. Снижение оказалось более выраженным после доксорубицина, фиксированного на наночастицах фосфоглива, чем после введения свободного лекарства: $6,3 \pm 0,4$ г по сравнению с $7,0 \pm 0,22$ г, ($0,1 > p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение действия доксорубицина в свободной форме и в форме наночастиц с препаратом "фосфоглив" при введении мышам с карциномой LLC*

	Нелеченные животные (контроль)	Животные, леченные доксорубицином	
		свободный доксорубицин	доксорубицин с фосфогливом
Средняя масса опухоли, г	10,4±0,51	7,0±0,22 $p_1 < 0,001$	6,3±0,4 $p_1 < 0,001$ $0,1 > p_2 > 0,05$
Индекс торможения метастазирования, %**	-	50,5%	62%

Примечание. Доксорубицин свободный или связанный с фосфогливом вводили внутривенно по 5 мг/кг, 1 раз в неделю; результаты оценивали через 23 сутки; * - в каждой группе 8-10 животных; ** - процент снижения общей массы метастазирующей опухоли по сравнению с контрольной группой; p_1 - сравнение с контрольной группой; p_2 - сравнение с группой животных, леченных свободным доксорубицином.

В различной степени уменьшилось количество и степень метастазов в лёгких: индекс торможения метастазирования (снижение общей массы метастазов) после свободного и связанного с фосфолипидами доксорубицина составил 50,5 и 62% соответственно (табл. 1). Различия проявились и в количестве метастазов: свободный доксорубицин вызывал лишь среднюю степень их снижения (рис. 1), а 10% вообще не ответило на лечение. На лечение же доксорубицином на фосфогливе ответили все животные, а у 20% из них метастазов практически не наблюдалось.



Рисунок 1.

Процент животных с разной степенью снижения количества метастазов после лечения мышей с карциномой LLC доксорубицином в свободной или связанной с фосфогливом формах.

Условия эксперимента - см. подпись к таблице 1; в каждой группе 10 животных.

* - снижение количества метастазов на 30-70%; ** - снижение количества метастазов на 80-95%.

В качестве причины большей эффективности фосфолипидных форм доксорубина предполагают влияние на фармакокинетику лекарства [1]. Одним из механизмов может быть также большее проникновение лекарства в клетку за счет показанной в ряде работ [17, 18] способности фосфолипидных форм доксорубина к преодолению Р-гликопротеиновых белков-транспортеров множественной лекарственной устойчивости [17].

2. Будесонид

2.1. Антиаллергическое действие будесонида с фосфогливом на модели индуцированной контрактуры изолированных гладких мышц кишечника *ex vivo*.

При введении разрешающей дозы антигена в среду инкубации изолированных гладких мышц кишечника сенсibilизированных морских свинок наблюдалась анафилактическая контрактура (сократительная реакция), обусловленная действием образующегося иммунного комплекса на тучные клетки, с выбросом воспалительных медиаторов [8]. В случаях предварительного введения будесонида контрактура была выражена в меньшей степени - по мере увеличения длительности воздействия (рис. 2). При этом возрастало во времени и преимущество фосфолипидной формы препарата, достоверно проявившееся после 9 и 12 минут. Это указывает на более активное взаимодействие лекарства с глюкокортикоидными клеточными рецепторами, что индуцирует защиту клетки от последующего анафилактического эффекта антигена.

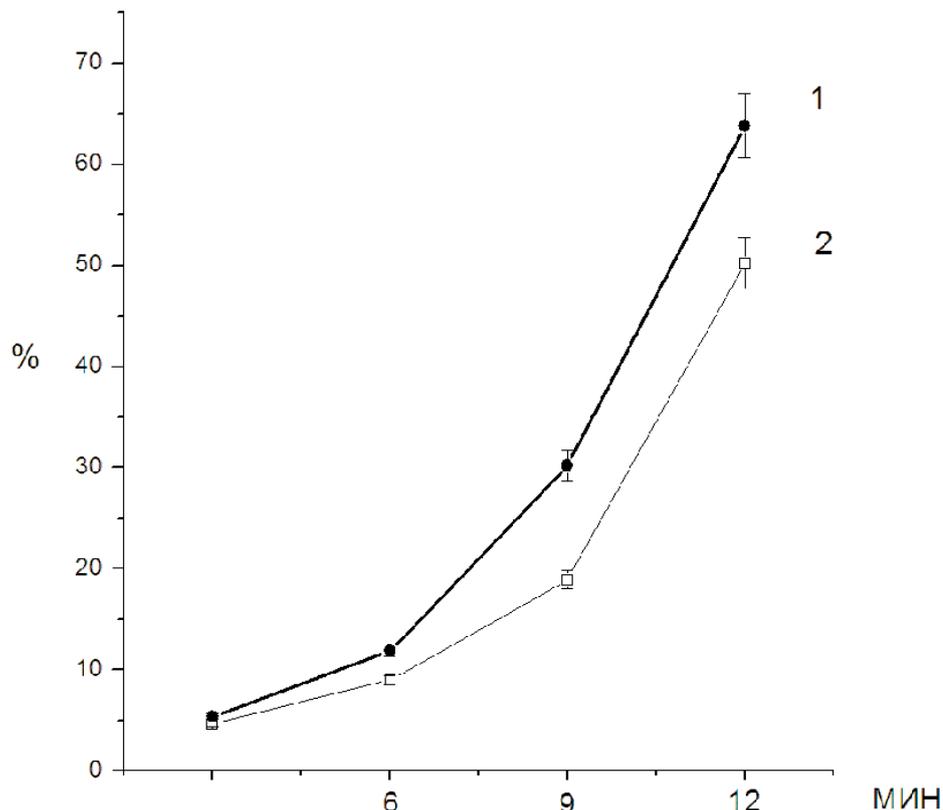


Рисунок 2.

Процент торможения анафилактической контрактуры гладких мышц кишечника сенсibilизированных морских свинок на фоне предварительного введения будесонида в свободной или связанной с фосфогливом формах. Морских свинок сенсibilизировали 3х-кратным, через сутки, введением яичного альбумина, через 21-28 суток забивали, и отрезки ткани подвздошной кишки помещали в раствор Кребса. Добавляли будесонид до 2 мг/мл, инкубировали при 37°C, после чего вводили разрешающую дозу яичного альбумина. Оценивали степень сократительной реакции мышц по сравнению с таковой без добавления лекарства (см. раздел "Методика").

По оси абсцисс - длительность преинкубации с будесонидом, в минутах.

1 - будесонид с фосфогливом, 2 - свободный будесонид.

ОПТИМИЗАЦИЯ ФОСФОГЛИВОМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВ

2.2. Действие будесонида свободного и связанного с фосфолипидными частицами на моделях индуцированного бронхоспазма *in vivo*.

а) Антиген-индуцированный бронхоспазм. При введении сенсibilизированным морским свинкам антигена (яичного альбумина) у них развивался выраженный бронхоспазм, общей длительностью 847 ± 68 сек. (рис. 3). В группе животных, получавших предварительно ингаляционно суспензию свободного будесонида, он сокращался до 198 ± 35 сек. Снижение было еще более выражено после введения будесонида с фосфогливом – до 98 ± 30 сек. ($p < 0,05$). При этом, если обе формы лекарства одинаково и почти полностью ($>90\%$) снимали острую фазу бронхоспазма, то будесонид с фосфогливом продолжал активно действовать и на последующей, подострой, фазе, снижая её вдвое сильнее (до 78 ± 30 сек.), чем свободное лекарство - до 182 ± 35 сек. ($p < 0,05$). Кроме того, нельзя не отметить, что у 37% животных (у 3 из 8), получавших будесонид с фосфогливом, выработалась резистентность к антигену, и бронхоспазм не развивался (табл. 2). После введения же свободного будесонида резистентных животных не было.

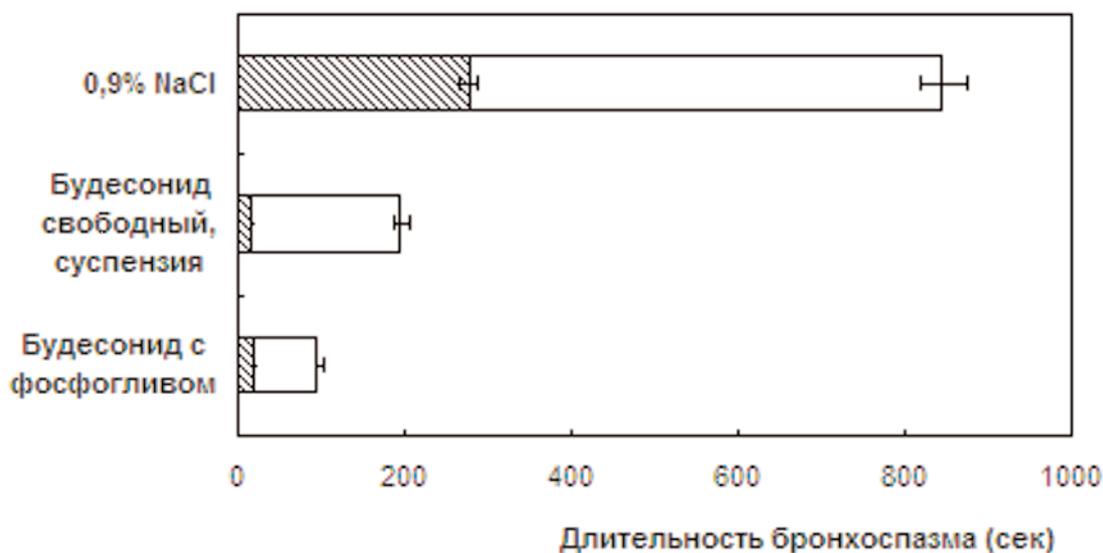


Рисунок 3.

Торможение антиген-индуцированного бронхоспазма у морских свинок будесонидом; свободным (в суспензии) и связанным с наночастицами фосфоглива. Бронхоспазм индуцировали введением антигена (яичного альбумина) сенсibilизированным морским свинкам после предварительных ингаляций будесонида по 30 мг/кг. Тёмные столбики - острая фаза бронхоспазма, светлые - подострая фаза. Достоверность различий по общей длительности бронхоспазма и длительности подострой фазы (см. раздел "Методика"): p_1 (различия с контролем, для обеих форм будесонида) $< 0,001$, p_2 (различия эффекта свободного будесонида и связанного с фосфогливом) $< 0,05$.

Таблица 2. Процент животных, резистентных к развитию бронхоспазма после предварительного ингаляционного введения будесонида в свободной форме и связанного с наночастицами фосфоглива.

	Антиген-индуцированный бронхоспазм	Гистамин-индуцированный бронхоспазм	
		Полная резистентность	Частичная резистентность*
Свободный будесонид	-	-	13
Будесонид с фосфогливом	37%	50	-

Примечание: * - отсутствие острой фазы; условия эксперимента на морских свинках описаны в разделе "Методика".

б) *Гистамин-индуцированный бронхоспазм.* Преимущественная эффективность фосфолипидной формы будесонида была показана и на другой модели бронхоспазма - индуцированного воздействием бронхоконстриктора гистамина (рис. 4). Ингалирование свободного будесонида (в форме порошка с лактозой) снизило более чем на треть общую продолжительность бронхоспазма - до 67,3%, причем относительное снижение проявилось в основном для острой его фазы. В эксперименте с фосфолипидной формой будесонида наблюдалась более выраженная степень торможения – более чем в 4 раза по сравнению с контролем. При этом снижались обе фазы бронхоспазма на 71-79%.

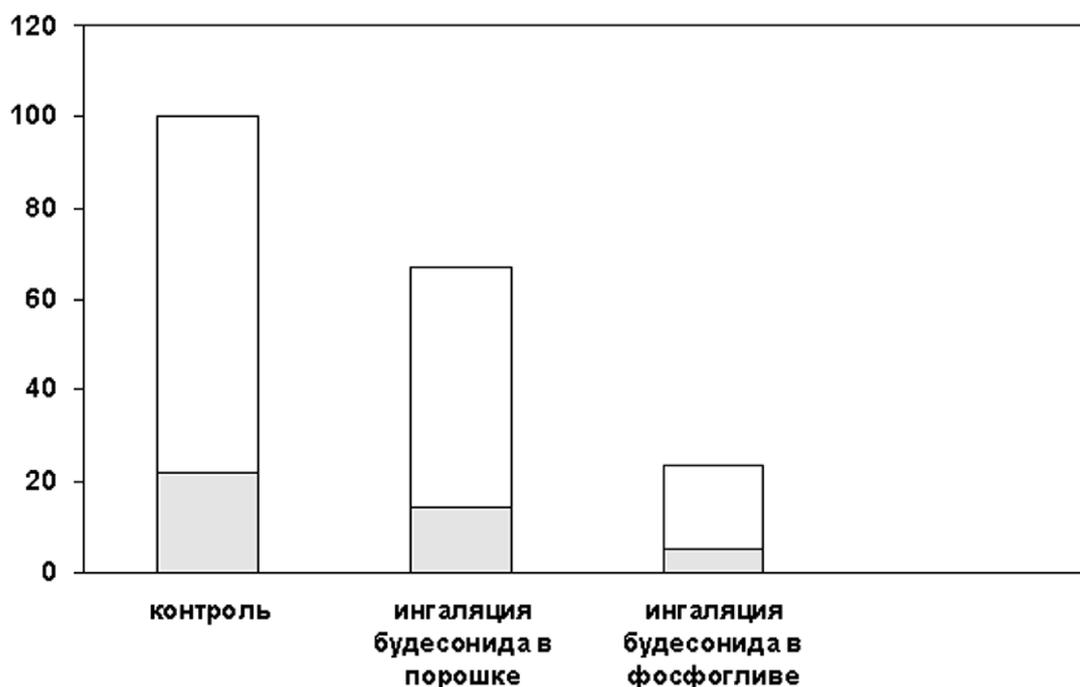


Рисунок 4.

Процент торможения индуцированного гистамином бронхоспазма у морских свинок при ингаляции будесонида свободного и связанного с фосфогливом.

Тёмные столбики - острая фаза бронхоспазма, светлые - подострая фаза.

После серии ингаляций “порошкового” будесонида не было ни одного животного, резистентного к гистамину (табл. 2), за исключением одной свинки из 8 (у 13%) с отсутствием острой фазы. В отличие от этого, в группе животных, получавших ингаляции будесонида с фосфогливом, половина животных проявила полную резистентность к последующему введению бронхоконстриктора.

Одной из причин более выраженного эффекта фосфолипидной формы будесонида может быть повышение его биодоступности, больший контакт с клетками тканей дыхательных путей благодаря наноразмерам частиц, несущих лекарство. Известно, что частицы лекарства в суспензии будесонида, и тем более в форме порошка с лактозой, разнодисперсны, их величина колеблется от 0,2 до 12 мкм. 70-80% препарата оседает во рту и гортани, проглатывается и попадает в кровоток (с риском побочных системных эффектов). Лишь небольшая доля частиц оказывается “респираторными”, т.е. проникающими в нижние дыхательные пути

ОПТИМИЗАЦИЯ ФОСФОГЛИВОМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВ

и альвеолы, а в бронхиолы проникают лишь частицы размером 0,8-1 мкм, которых в смеси меньше половины [10, 19]. Однако даже из них, из-за соотношений размеров частиц и альвеоцита, в непосредственный контакт с клеткой может вступить лишь незначительное количество, и вероятность взаимодействия молекулы будесонида с клеточным рецептором чрезвычайно мала. Это объясняет низкую степень ответа, лишь за счет значительной аффинности будесонида к рецепторам глюкокортикостероидов, в 15 раз превышающей таковую для преднизолона. В препарате на наночастицах фосфоглива, с размером в 20-100 раз меньшим, чем в свободных лекарственных формах, все частицы оказываются не только респирабельными, но и способными к более тесному контакту с клеточной поверхностью. Это, несмотря на невысокое относительное содержание будесонида (1:100 по отношению к фосфолипиду), может создавать более благоприятные условия для рецепторного взаимодействия. Последнее, в свою очередь, снижает реактивность дыхательных путей в ответ на последующую ингаляцию гистамина или ингибирует высвобождение медиаторов воспаления и цитокин-опосредованного иммунного ответа [8].

Возможен также вклад и другого механизма повышения эффективности будесонида - на основе недавно выявленной уникальной особенности его действия.

В отличие от других глюкокортикоидов, будесонид в слизистой оболочке дыхательных путей подвергается обратимой этерификации жирными кислотами – через 20 минут после ингаляции крысам 70-80% будесонида в ткани трахеи обнаруживалось в виде эфиров жирных кислот [20, 21]. Ранее была показана этерификация будесонида в микросомах ткани легких и печени, с образованием эфиров с олеиновой, линолевой, пальмитиновой и другими жирными кислотами [22]. Полагают, что этерифицированная форма может служить временным депо будесонида, пролонгируя его действие за счет придания молекуле липофильности. Это удерживает лекарство в респираторной ткани, с постепенным липолитическим расщеплением до активной свободной формы [20]. Можно полагать, что в фосфолипидных частицах процессы этерификации идут активнее, с возможным включением жирных кислот, вносимых с фосфолипидами и высвобождаемых в слизистой под действием липаз. В этом случае активация этерификации будесонида фосфолипидами могла бы пролонгировать и накапливать лечебный эффект первых ингаляций лекарства, который, по всей вероятности, при введении свободной формы практически нивелируется. Возможно также и влияние известного факта активации липазы фосфолипидами [23].

Определенный вклад в более выраженное действие будесонида на фосфогливе могут вносить также и антиаллергические и антипертуссивные [24] свойства глицирризиновой кислоты. Возможно, что оптимизирующее действие фосфоглива проявится и при другом, не менее распространенном терапевтическом использовании будесонида – для лечения воспалительных заболеваний кишечника [25], что планируется выяснить в дальнейших экспериментах.

Приведённые данные по фосфолипидным лекарственным формам двух препаратов – доксорубина, и будесонида, так же как и ранее для метотрексата [4], могут служить примерами расширения области применения фосфолипидной нанотехнологии, в частности – ингаляционной формы фосфоглива. Универсальность фосфолипидов как компонентов мембран всех клеток создает предпосылки для широкого спектра применения таких технологий и подходов во многих областях медицины и фармакологии. Безусловно, получение фосфолипидной формы каждого нового лекарства требует тщательных предварительных исследований с учетом специфических свойств каждого лекарственного вещества – в плане аффинности к фосфолипидным наночастицам, и свойств получаемых при этом новых лекарственных форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jiang W., Kim B.Y., Rutka J.T., Chan W.C. (2007) *Expert Opin. Drug Deliv.*, **4**, 621-633.
2. Siepmann F., Siepmann J., Walther M., MacRae R.J., Bodmeier R. (2008) *J. Control Release*, **125**, 1-15.
3. Ипатова О.М. (2005) Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. Изд-во ГУ НИИ БМХ РАМН, М.
4. Зыкова М.Г., Прозоровский В.Н., Ипатова О.М., Торховская Т.И., Глазатов В.И. (2007) *Биомед. химия*, **53**(4), 435-441.
5. Pérez-López M.E., Curiel T., Gómez J.G., Jorge M. (2007) *Anticancer Drugs*, **18**, 611-617.
6. Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Швец В.И. (1999) *Вопр. мед. химии*, **45**, 1-12.
7. Kouloulis V.E., Koukourakis G.V., Petridis A.K., Kouvaris I., Gouliamos A.D. (2007) *Recent Patents Anticancer Drug Discov.*, **2**, 246-250.
8. Barnes P.J. (1998) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **102**, 531-538.
9. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. (1999) *Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (Формулярная система)*, М.
10. Авдеев С.Н. (2001) *Рус. мед. журн.*, **5**, 189-196.
11. Joshi M.R., Misra A. (2001) *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **2**, 25.
12. Konduri K.S., Nandedkar S., Düzgüneş N., Suzara V., Artwohl J., Bunte R., Gangadharam P.R. (2003) *J. Allergy Clin. Immunol.*, **111**, 321-327.
13. Konduri K.S., Nandedkar S., Rickaby D.A., Düzgüneş N., Gangadharam P.R. (2005) *Methods Enzymol*, **391**, 413-427.
14. Ковалева В.Л. (2000) *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М., 242-248.
15. Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. (1993) *Руководство по иммунологическим и аллергологическим методам в гигиенических исследованиях*. Промедэк, М.
16. Ковалева В.Л., Чучалин А.Г., Колганова Н.А. (1998) *Пульмонология*, **1**, 79-87.
17. Thierry A.B., Vige D., Coughlin S., Belli J.A., Dritschilo R.A. (1993) *FASEB J.*, **7**, 572-579.
18. Castaing M, Loiseau A, Mulliert G. (2005) *J. Pharm. Pharmacol.*, **57**, 547-554.
19. Baker J.W., Kemp J., Uryniak T., Silkoff P.E. (2008) *Allergy Asthma Proc.*, **29**, 280-285.
20. Edsbäcker S., Brattsand R. (2002) *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **88**, 609-616.
21. Lexmüller K., Gullstrand H., Axelsson B.O., Sjölin P., Korn S.H., Silberstein D.S., Miller-Larsson A. (2007) *Drug Metab. Dispos.*, **35**, 1788-1796.
22. Tunek A., Sjödin K., Hallström G. (1997) *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 1311-1317.
23. Wickham M., Wilde P., Fillery-Travis A. (2002) *Biochim. Biophys. Acta*, **1580**, 110-122.
24. Yamamoto Y., Majima T., Saki I., Tani T. (2003) *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1144-1149.
25. McKeage K., Goa K.L. (2002) *Drugs*, **62**, 2263-2282.

Поступила: 01. 09. 2008.

**POSSIBILITIES FOR USE OF PHOSPHOLIPID NANOSYSTEM WITH
GLYCYRRHIZIC ACID (“PHOSPHOGLIV”) FOR OPTIMIZATION OF DRUGS:
DOXORUBICIN AND BUDESONIDE AS EXAMPLES**

O.M. Ipatova, M.G. Zyкова, V.N. Prozorovskii, T.I. Torkhovskaya, T.S. Zakharova

Institute of Biomedical Chemistry, Pogodinskaya 10, Moscow, Russia 119121; tel.: (495) 246-43-56;
e-mail: torti@mail.ru

The complexes of phospholipids nanoparticles (as the injection form of newly developed hepatoprotector phosphogliv) with the antitumor drug doxorubicin or with glucocorticoid budesonide have been investigated for their pharmacological activity in comparison with free forms of these drugs. Doxorubicin with phosphogliv revealed more antitumor and antimetastatic activity in C47B1/6 mice with carcinoma LLC than free doxorubicin. Inhalation of budesonide with phosphogliv *in vivo* to quinea pigs resulted to more pronounced decrease of antigen or histamin induced bronchospasm, particularly its subacute phase, as compared with traditional powder or suspension budesonide forms. This suggests that the phosphogliv injection forms may be used not only for treatment of liver diseases, but also for delivery of a number of other drugs and consequently for optimization of their efficiency.

Key words: phosphogliv, phospholipid nanoparticles, glycyrrhizic acid, doxorubicin, budesonide.