

**ЛИПОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ФОРМА ДЛЯ
ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)**

Гусак Т.И., Устинова Т.М., Венгерович Н.Г.

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной
медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Россия, г. Санкт-
Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4,
e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Резюме. Ингаляционная терапия, в отличие от перорального и внутривенного путей введения, доставляет лекарственное средство непосредственно в просвет дыхательных путей. Прямая доставка в легкие повышает безопасность лекарства, снижает его общую лечебную дозу, минимизирует его воздействие на другие системы организма. В большинстве случаев ингаляционная доставка позволяет получить более быстрый ответ на введение лекарственного средства и увеличить длительность его действия. Введение лекарства в виде аэрозолей является общепринятым лечебным подходом при заболеваниях дыхательных путей. Для успешной терапии необходимы системы доставки, способные проникать в нижние отделы дыхательной системы и депонироваться там.

В настоящем обзоре была рассмотрена перспективная система доставки лекарственных средств – липосомы. Ингаляционное введение липосом должно предохранять их от разрушения липазами пищеварительного тракта, связывания сывороточными белками (опсонидами) и удаления их из кровотока, поглощения макрофагами печени и селезенки. Цель настоящего обзора заключалась в подтверждении пригодности липосомальных форм для ингаляционной доставки лекарств непосредственно к очагу патологии в легкие. В обзоре описаны основные характеристики, которые определяют распределение и поведение липосом в легких. Приведены данные по масс-медианному аэродинамическому диаметру, необходимому для достижения липосомами нижних дыхательных путей. Рассмотрен состав липосом, который позволяет увеличить их проникновение в легкие. Описана связь температуры основного фазового перехода и проницаемости липидной мембраны. Представлены данные патентных и научных публикаций за последние 5 лет в области исследования липосомальных систем, используемых для ингаляционного применения, доказывающие их эффективность и безопасность в качестве системы направленной доставки. По результатам обзора литературы обоснованы варианты оптимальных составов и характеристик липосом, перспективных для ингаляционного введения.

Ключевые слова: ингаляционная доставка; липосомы; бислой; сурфактант; фосфолипиды; дипальмитоилфосфатидилхолин

Для корреспонденции: Гусак Татьяна Игоревна, gusaktan@yandex.ru

LIPOSOMAL SYSTEM AS AN ADVANCED ROUTE OF INHALED DRUG ADMINISTRATION (LITERATURE REVIEW)

Gusak T.I., Ustinova T.M., Vengerovich N.G.

*FSBI "State Research and Testing Institute of Military Medicine" of the Ministry of Defense of the
Russian Federation, 195043, Lesoparkovaya st. 4, Saint Petersburg
e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Abstract. Inhalation therapy, unlike the oral and intravenous routes of administration, delivers the drug directly into the airway lumen. Direct lung delivery improves the drug safety, reduces its total therapeutic dose, and minimizes its impact on other body systems. In most cases, inhalation delivery allows a faster response to the drug administration and a prolonged duration of its action. Aerosol drug administration is a common therapeutic approach to respiratory diseases. Successful therapy requires delivery systems designed to penetrate into the lower respiratory tract and to be deposited there.

There was considered an advanced drug delivery system – liposomes – in this review. Inhaled administration of liposomes should protect them from destruction by digestive lipases, from binding to serum proteins (opsonins) and their elimination from blood, as well as from their absorption by hepatic and splenic macrophages. The purpose of this review was to confirm the liposomal formulations' suitability for inhaled drug delivery directly to the lung nidi (niduses). The review describes the main characteristics determining the distribution and behavior of liposomes in the lungs. The mass median aerodynamic diameter data are given for liposomes to reach the lower respiratory tract. The composition of liposomes, which allows increasing their lung penetration, is considered. The correlation between the main phase transition temperature and the lipid membrane permeability is described. The patent and scientific publication data over the past 5 years in the field of liposomal system research for inhalation are presented to prove their effectiveness and safety as a targeted delivery system. According to the literature review results, optimal composition variants and liposome characteristics promising for inhaled administration were substantiated.

Key words: inhaled administration; liposomes; bilayer; surfactant; phospholipids; dipalmitoylphosphatidylcholine

Введение

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены липосомальные системы, которые успешно применяются в качестве парентеральных лекарственных препаратов (ЛП) (Doxil – липосомальный доксорубин; AmBisome (Амбизом) – липосомальный амфотерицин В; Visudyne (Визудин) – липосомальный вертепорфин) [1, 2, 3, 4, 5]. Также разработан ряд пероральных и трансдермальных липосомальных систем [6]. Однако работы по применению липосомальных форм для ингаляционного введения непосредственно к месту патологического процесса встречаются не часто. При заболеваниях дыхательной системы такой путь введения обеспечивает эффективность лекарственных средств (ЛС) в малых дозах, быстрое всасывание, доставку ЛС к терминальным участкам дыхательных путей. Основным преимуществом местного введения ЛС является возможность достижения высокой локальной концентрации в сравнении с содержанием активного начала в системном кровотоке. Однако применительно к респираторной медицине реализация этой возможности зависит как от степени проникновения ЛС в бронхиальное дерево (бронхи, бронхиолы, альвеолы), так и от химической структуры препарата, а именно от липофильности молекул действующего вещества [7]. Липосомальные везикулы считают перспективным средством доставки ЛС, так как они обладают высоким сродством к клеточным мембранам организма, в том числе к мембранам клеток легких [8, 9, 10].

При патологическом процессе в легких зачастую повреждается легочный сурфактант, который является липопротеидным комплексом. Он располагается на границе раздела фаз и покрывает поверхность альвеолярного эпителия и является важным биологическим барьером дыхательной системы. Сурфактант синтезируется и секретируется альвеолярными эпителиальными клетками II типа (пневмоцитами) [11]. Основную часть сурфактанта составляют фосфолипиды (85 %), такие как фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин и т. д. (рис. 1-5), общую массу фосфолипидов составляют фосфатидилхолины – 70-75 %.

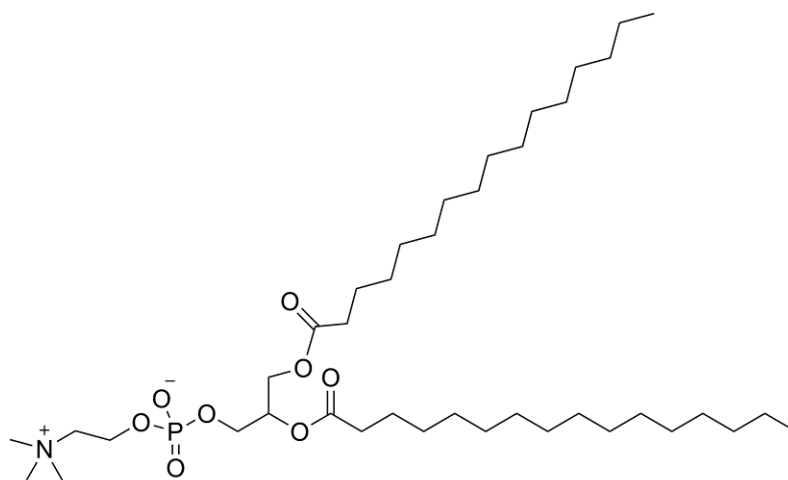


Рисунок 1. 1,2-дипальмитоилфосфатидилхолин
(фосфатидилхолин)

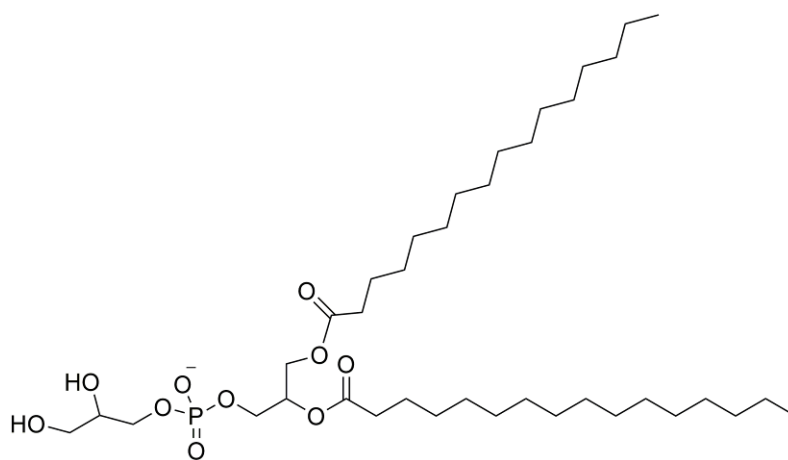


Рисунок 2. 1,2-дипальмитоилфосфатидилглицерол
(фосфатидилглицерол)

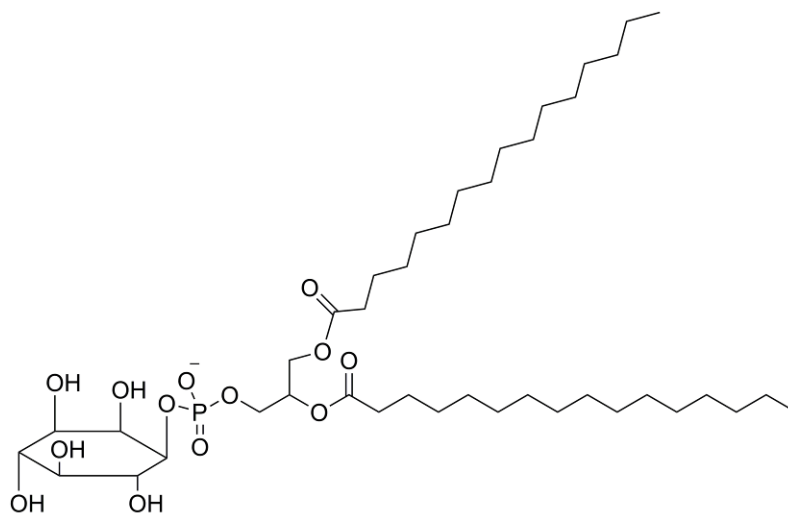


Рисунок 3. 1,2-дипальмитоилфосфатидилинозитол

(фосфатидилинозитол)

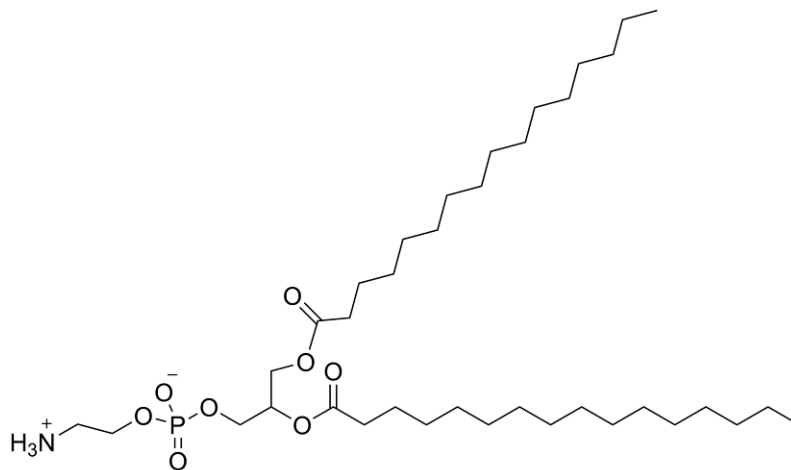


Рисунок 4. 1,2-дипальмитоилфосфатидилэтаноламин

(фосфатидилэтаноламин)

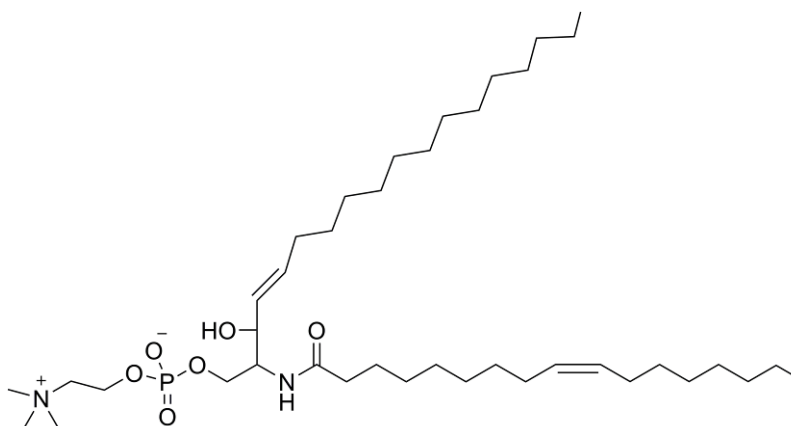


Рисунок 5. Сфингомиелин

Фосфатидилхолин, в свою очередь, представлен его насыщенной формой, содержащей два остатка пальмитиновой кислоты, - дипальмитоилфосфатидилхолином (ДПФХ) (60-65 % от всего фосфатидилхолина). Кроме остатков пальмитиновой кислоты в составе фосфатидилхолинов могут быть и другие ненасыщенные жирные кислоты, например, линолевая и линоленовая кислоты, олеиновая кислота, арахидоновая кислота [12, 13]. Также легочный сурфактант примерно на 10 % состоит из белка и на 10 % из нейтральных липидов, главным образом холестерина [11]. Во время выдоха большая часть фосфолипидов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, выходит в водную фазу альвеолярного пространства, и слой, покрывающий альвеолы, обогащается ДПФХ, который содержит две насыщенные жирные кислоты и характеризуется температурой фазового перехода 42,5 °С. Поэтому при температуре

легкого человека ДПФХ находится в «твердокристаллическом» состоянии и представляет собой жесткий каркас, препятствующий слипанию (ателектазированию) альвеол во время выдоха [14]. ДПФХ оказывает свое защитное действие, интегрируясь в плазматическую мембрану эпителия дыхательных путей и иммунных клеток, влияя на целостность мембраны. Он также действует как иммуномодулятор, ингибируя высвобождение цитокинов из клеток врожденного иммунитета в ответ на липополисахариды [15].

Липосомы – сферические везикулы, состоящие из одного или нескольких липидных бислоев. Мембрана липосом состоит из природных и/или синтетических фосфолипидов (природные – яичный и соевый фосфатидилхолины, синтетические – дипальмитоилфосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилглицерин и т.д.), что определяет их амфифильные свойства. Липосомы, получаемые из фосфолипидов, близким по своей природе к легочному сурфактанту (дипальмитоилфосфатидилхолин, ненасыщенный фосфатидилхолин, фосфатидилглицерол, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, сфингомиелин и т.д.) [16], представляют собой везикулы размером от 20 нм до 100 мкм [14, 23]. Внутреннее ядро липосом заполнено водной фазой, которая может включать в себя низкомолекулярные гидрофильные лекарственные вещества или высокомолекулярные липофильные вещества, которые задерживаются в мембране за счет образования водородных связей с полярными группами липидов [17, 18, 19, 20].

Активное соединение, входящее в состав липосом, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов, имеющих склонность к разложению в биологических жидкостях. Также липосомальные системы обеспечивают пролонгированный эффект действия ЛС за счет постепенного высвобождения соединения, которое изменяет свои фармакокинетические свойства [21]. Многие ЛС имеют низкий терапевтический индекс, часть подвергается биodeградации и теряют свою активность под действием инактивирующих агентов (например, ферментов). Применение липосомальной системы в качестве «контейнера», позволяет защитить ЛС от неблагоприятных воздействий, а также позволяет ЛС постепенно высвободиться и достигать ткани-мишени [22]. Так например, I. M. Adel et al. методом распылительной сушки создали пролипосомы, которые представляли собой сухие сыпучие порошки липосом, наполненные куркумином и высушенные под вакуумом. Эффективность включения лекарственного вещества в пролипосомы составила более 90 %, с размером везикул 126-150 нм. Было установлено, что профиль высвобождения куркумина из пролипосом имел двухфазный характер, при котором от 17 до 25 % лекарственного вещества высвобождалось в течение первых 2 часов, далее следовало замедленное высвобождение в течение 48 часов. В

исследованиях *in vivo* было показано, что пролипосомы имели более высокую скорость всасывания, по сравнению с порошком куркумина, что предположительно было связано с меньшим значением масс-медианного аэродинамического диаметра (ММАД) для пролипосом. Также отмечали более длительное время пребывания пролипосом в легких по сравнению со свободным куркумином [18].

Еще одним преимуществом липосомальных форм ЛС перед традиционными является способность липосом взаимодействовать с фагоцитирующими клетками и активировать их. Таким образом, происходит активация местного иммунитета. К одному из главных преимуществ липосом относят их безопасность, так как фосфолипиды, из которых они состоят, являются природными полностью биodeградируемыми соединениями, которые имеют сродство к мембранам клеток организма, в том числе к клеткам легких [21, 23, 24].

Механизмы взаимодействия липосом с клетками организма

В опытах *in vitro* и *in vivo* представлены данные об основных механизмах взаимодействия липосомальных везикул с клетками тканей организма. Основными механизмами взаимодействия липосом с клетками являются: простая адсорбция (за счет специфических взаимодействий с компонентами клеточной поверхности, электростатических сил или неспецифической слабой гидрофобности), эндоцитоз (клатрин-зависимый, кавеола-зависимый, клатрин/кавеола-независимый, холестерол-зависимый), макропиноцитоз (кавеолин-независимый, но холестерол-зависимый путь эндоцитоза). Слияние с мембраной плазматической клетки путем введения липидного бислоя в плазматическую мембрану с одновременным высвобождением липосомального содержимого в цитоплазму происходит гораздо реже. Еще одним возможным взаимодействием является обмен компонентами бислоя, например холестерин, липидами и молекулами, связанными с мембраной, с компонентами клеточных мембран. Следует отметить, что преимущественный механизм взаимодействия липосом с клетками зависит от нескольких параметров: размер везикул, форма везикул, модификация поверхности липосом. Часто является затруднительным определить конкретный механизм взаимодействия, одновременно может функционировать более одного механизма [25, 26, 27, 28].

Методы получения липосом

Методы получения липосом классифицируют на традиционные, использующиеся преимущественно для лабораторного применения, и новые, усовершенствованные, разработанные для серийного производства и требующие специального оборудования [29].

К традиционным способам изготовления липосом относят методы гидратации липидной пленки и «впрыска» растворителя. К усовершенствованной группе относят методы микрофлюидных каналов, гидратации с нагреванием и PAPYRUS (получение липидной пленки на фильтровальной бумаге с дальнейшей гидратацией). Чаще всего используется метод тонкопленочной гидратации, который заключается в том, что в водных средах молекулы фосфолипидов (содержат гидрофильную головную группу и гидрофобные ацильные цепи) самоорганизуются в двухслойную структуру. Внутри бислоя фосфолипидные полярные группы выстраиваются по направлению к водной среде, в то время как их липофильные ацильные цепи обращены друг к другу, образуя безводную зону. При механическом встряхивании или нагревании фосфолипидные бислои образуют везикулы с включенной дисперсионной средой, образуя систему липосом [4].

На размер и количество слоев липосом оказывает влияние метод их получения. Так, при использовании метода тонкопленочной гидратации получают многослойные липосомы различного размера, применение метода экструзии позволяет получить мелкие однослойные липосомы, а крупные однослойные липосомы получают при использовании метода обратнo-фазового выпаривания [30, 31, 32, 33].

Влияние ММАД на осаждение частиц в дыхательной системе

Диспозиция частиц аэрозоля в дыхательных путях зависит от их размера: частицы размером от 5 до 10 мкм осаждаются в ротоглотке, гортани и трахее; частицы размером от 2 до 5 мкм задерживаются в нижних дыхательных путях; частицы размером от 0,5 до 2 мкм осаждаются в альвеолах, а частицы размером менее 0,5 мкм не осаждаются в легких и выдыхаются с потоком воздуха [7, 34]. Для того, чтобы частицы вдыхаемого ЛС считались «терапевтически полезными», они должны быть в виде мелкодисперсной фракции, т. е. способными достигать бронхиол и альвеол. Для этого ММАД вдыхаемых частиц должен быть меньше 5-6 мкм, при этом частицы размером менее 2 мкм являются наиболее подходящими для осаждения в альвеолярной области [8, 9, 21, 35].

В зависимости от структуры фосфолипидов выделяют однослойные (моноламеллярные) липосомы, состоящие из одного липидного бислоя, и многослойные (мультиламеллярные)

липосомы, состоящие из множества концентрических липидных бислоев. При этом размер однослойных липосом колеблется от 20 до 1000 нм (малые, средние и крупные липосомы). Многослойные липосомы имеют размеры от нескольких сотен до тысяч нм [36].

Влияние природы фосфолипидов на стабильность и проницаемость липосом

Стабильность и проницаемость везикул зависит от следующих факторов: жесткость липидного бислоя, возможность окисления ненасыщенных ацильных цепей, молярное соотношение компонентов бислоя, температура фазового перехода фосфолипидов, заряд поверхности липосом. Для повышения жесткости бислоя и уменьшения текучести в состав фосфолипидов добавляют холестерин. Возможность окисления ненасыщенных ацильных цепей устраняют посредством введения в формирующий липосомы состав антиоксидантов [4].

Свойства липосом в большей степени определяются химическим составом липидного бислоя. В образовании липосомальной везикулы участвуют остатки жирных кислот, содержащихся в фосфолипидах, при этом степень насыщенности жирных кислот оказывает влияние на структуру образуемых липосом [36]. Рядом авторов было показано, что включение в состав липидного бислоя липосом анионных ФЛ (фосфатидилэтаноламина, инозит-фосфатида) увеличивало стабильность липосомальной везикулы. Введение отрицательно заряженного компонента придавало мембране отрицательный заряд, предотвращающий агрегирование везикул и их прилипание к тканям [37]. Выбор компонентов двойного слоя липосом определяет «жесткость» или «текучесть» липосом, а также их поверхностный заряд. Так, липосомы состоящие из ненасыщенных форм фосфатидилхолина из природных источников (яичный или соевый фосфатидилхолин) представляют собой более проницаемые и менее стабильные системы, тогда как насыщенные фосфолипиды с длинными ацильными цепями (например, дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) образуют жесткую и довольно непроницаемую структуру [27]. Использование ДПФХ в качестве липида для создания липосомальной системы считают перспективным подходом в разработке систем доставки в легкие, способствующим лучшему проникновению в альвеолы за счет сродства к собственным альвеолярным фосфолипидам [19].

S. Chono et al. отметили, что липосомы, содержащие фосфолипиды, исключаяющие пальмитиновую группу, такие как дилауроилфосфатидилхолин (ДЛФХ) и димиристоилфосфатидилхолин (ДМФХ), не оказывали эффектов, усиливающих всасывание препарата в легких. А липосомы из ДПФХ (содержание пальмитоильной группы 100 %) и фосфатидилхолина яичного желтка (содержание пальмитоильной группы 32,5 %) усиливали

всасывание инсулина в легких, и было показано, что этот усиливающий эффект зависит от содержания пальмитоильных групп в фосфолипидах [38].

Влияние температуры основного фазового перехода на проницаемость липосом

Проницаемость является важным физическим свойством липосом, поскольку она влияет на перемещение ЛС через клеточные мембраны. Она увеличивается, когда бислоем переходит из упорядоченной гелевой фазы в неупорядоченную жидкую фазу при температуре основного фазового перехода. Когда температура бислоя приближается к температуре основного фазового перехода, плотно упакованные фосфолипиды начинают разрыхляться, в результате чего между фосфолипидами образуется больше пустого пространства (рис. 6). Структура мембраны становится более рыхлой до тех пор, пока в конце не образуется неупорядоченная жидкокристаллическая фаза [39].

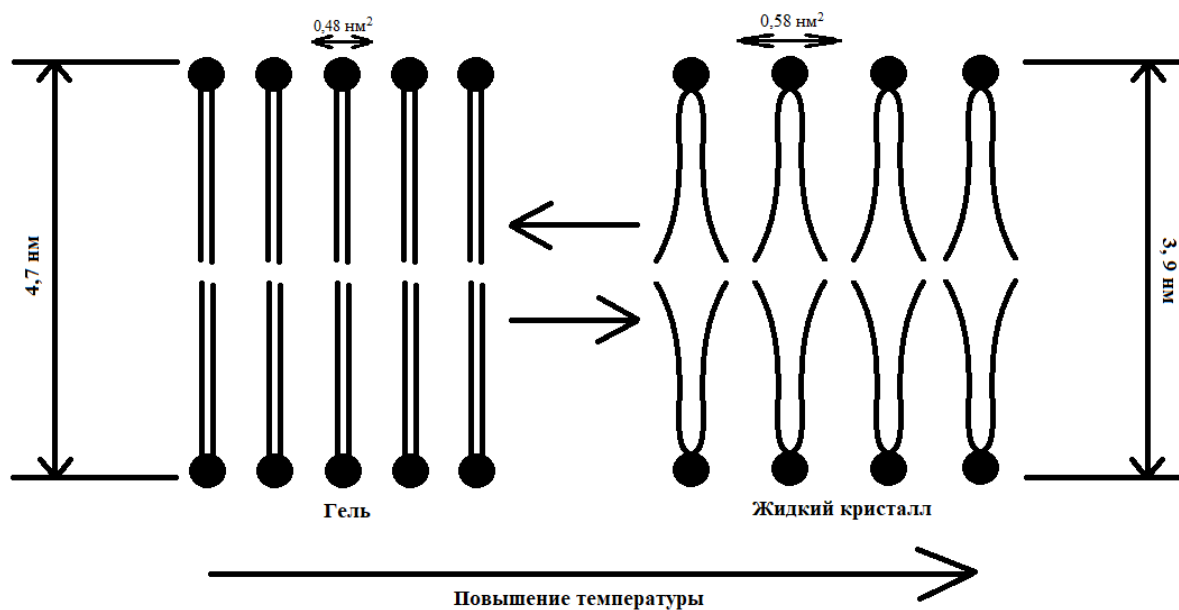


Рисунок 6. Физическое состояние и фазовые переходы липидов в мембране

Связь между температурой основного фазового перехода и проницаемостью является косвенной. Это обосновывается исследованием, в котором было показано, что диффузия меченных соединений через мембрану липосом, состоящей из 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина была выше до достижения температуры основного фазового перехода. Это говорит о том, что конформационные изменения в липосомах во время фазового перехода происходят до того, как температура достигает температуры основного фазового перехода.

В зависимости от химического состава липидных мембран температура фазового перехода гель – жидкий кристалл может меняться от $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (для мембран из ненасыщенных липидов) до $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (для насыщенных липидов). В работах В. Ф. Антонова показано, что при фазовых переходах из гель-состояния в жидкокристаллическое и обратно в липидном бислое образуются сквозные каналы, радиусом 1–3 нм, по которым через мембрану могут переноситься ионы и низкомолекулярные вещества. В таблице представлены температуры фазового перехода основных фосфолипидов [40]. Также следует отметить, что холестерин в количестве более 20 % может существенно расширить диапазон температур, при которых происходит фазовый переход. Поэтому рекомендуемое содержание холестерина в липосомальной композиции 20 % и менее. Это то количество холестерина, которое будет недостаточным для значительного изменения характеристик фазового перехода липосомы [40].

Таблица. Температуры основного фазового перехода некоторых фосфолипидов

Фосфолипид	Длина ацильной цепи	Температура основного фазового перехода, $^{\circ}\text{C}$
1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфохолин	C12	-2
1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфохолин	C14	24
1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин	C16	41
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин	C18	55

Таким образом, для липосом, рассматриваемых в качестве носителя в легкие, оптимальным фосфолипидом для синтеза следует считать ДПФХ, температура фазового перехода которого равна $+41\text{ }^{\circ}\text{C}$, в сочетании с холестерином (не более 20 %). При комнатной температуре, фосфолипид находится в гелевой фазе и способен удерживать ЛС внутри бислоя, при температуре тела человека ($+37\text{ }^{\circ}\text{C}$), фосфолипид будет находится в процессе конформационных перестроек (структура становится более рыхлой, появляется возможность транспорта низкомолекулярных соединений через бислой), но не достигнет жидкокристаллического состояния, при котором фосфолипид превращается в неупорядоченную жидкую фазу.

Липосомальные формы доставки лекарственных препаратов в легкие

На сегодняшний день представлено несколько работ по исследованию липосомальных форм для ингаляционной доставки ЛС. Были исследованы гидрофильные (нарингин, метилпреднизолон, N-ацетилцистеин, гидроксихлорохин) и гидрофобные (куркумин) субстанции, белок инсулин.

S. Chono et al. в своем исследовании *in vivo* показали, что при комбинированном введении свободного инсулина с пустыми липосомами, приготовленными из ДПФХ, легочная абсорбция инсулина усиливалась. Комбинированное введение сравнивали с инкапсулированным инсулином и свободным инсулином. Степень изменения уровня глюкозы в крови была выше при введении липосом ДПФХ, содержащих в себе инсулин (27 %), чем пустых липосом в комбинации с инсулином (13,5 %) и чистого инсулина (3,5 %), что свидетельствовало о лучшей легочной абсорбции липосомального инсулина. Причем регистрируемый показатель на фоне введения липосом, приготовленных с использованием фосфатидилхолина из яичного желтка, составил 15,4 % (липид содержит 32,5 % пальмитоиловых групп). Также отмечали, что механизм повышенной легочной абсорбции свободного инсулина липосомами включал открытие пространства эпителиальных клеток в слизистой оболочке альвеол, а не повреждение клеток слизистой оболочки, какое проявляется у липосом, инкапсулирующих инсулин [38].

S. Kotta et al. разработали липосомальную систему доставки нарингина в виде аэрозоля на основе эндогенного сурфактанта, которая поддерживает легочную механику при лечении легочного фиброза, вызванного блеомицином. Липосомы на основе фосфатидилхолина имели $91,5 \pm 2,4$ % инкапсуляции нарингина со средним диаметром $171,4 \pm 5,8$ нм. С помощью электронного микроскопа была определена однослойная сферическая структура везикул. *In vitro* исследование показало осаждение $79 \pm 1,5$ % липосом в нижних отделах дыхательных путей, а в исследованиях *in vivo* регистрировали значительное снижение активности лактатдегидрогеназы, содержания общего белка и инфильтрации воспалительных клеток в бронхо-альвеолярной промывочной жидкости ($p < 0,001$) [13].

S. A. Raviv et al. исследовали влияние липосом из ДПФХ на воспаление легких у мышей, индуцированное липополисахаридом *E. Coli*. В липосомы инкапсулировали два лекарственных препарата: глюкокортикоид метилпреднизолон и муколитический агент N-ацетилцистеин (эффективность инкапсуляции 98 % и 92 %, соответственно). N-ацетилцистеин (*in vitro*) улучшал проникновение липосом сквозь слизистый слой (в 1,8 раза) путем расщепления дисульфидных связей слизи, делая ее более жидкой и подверженной к проникновению липосом. *In vivo* исследования показали, что после эндотрахеального введения липосом,

инкапсулирующих два лекарственных препарата, липосомы оставались в легких на протяжении 48 часов. Также липосомальное эндотрахеальное лечение воспаления легких снизило уровень системных цитокинов в легких (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и уменьшило секрецию химических медиаторов, которые вызывают воспаление [15].

Для лечения SARS-CoV-2 Т.-Т. Tai et al. разработали липосомальную форму для ингаляционного введения антималярийного и противовоспалительного лекарственного препарата – гидроксихлорохина. Липосомальная форма для доставки ЛС в легкие была изготовлена из ДПФХ и холестерина. Интратрахеальное введение липосомального гидроксихлорохина имело более высокие концентрации препарата в легких через 15 мин, 4, 24 и 72 ч, по сравнению с внутривенным введением свободного гидроксихлорохина и более длительный период полувыведения по сравнению с внутривенным и интратрахеальным введением свободного гидроксихлорохина (37,5 ч против 15,2 и 17,7 ч для внутривенного и интратрахеального введения), соответственно по результатам исследования авторы подтвердили гипотезу о том, что ингаляционный липосомальный гидроксихлорохин может служить потенциальным вариантом доставки гидроксихлорохина непосредственно в легкие для лечения COVID-19 с менее частым введением и в относительно меньшей дозе [41].

Заключение

Развивающиеся медицинская и фармацевтическая отрасли способствуют созданию новых лекарственных средств, в том числе в виде липосом, предназначенных для широкого спектра заболеваний. Их использование в качестве лекарственной формы способствует пролонгированному действию препарата *in vivo*, позволяет снижать токсичность препарата в организме и имеет естественные механизмы внутриклеточной доставки.

В свою очередь липосомальная форма может быть использована как потенциальная система доставки лекарственных средств в легкие. Одним из преимуществ служит идентичность составов легочного сурфактанта и состава липидов, образующих липосомальные везикулы. В качестве основного фосфолипида для создания таких везикул выделяют дипальмитоилфосфатидилхолин, который является основным компонентом легочного сурфактанта и позволяет снижать слипание альвеол во время выдоха.

При использовании липосом необходимо учитывать следующие факторы: состав и соотношение фосфолипидов, которые влияют на стабильность, агрегирование, количество слоев и размер везикул, и определяют насколько система является «жесткой» или «текучей»; способ получения везикул, который влияет на количество слоев в липосоме, их размер и объем

внутреннего пространства; температуру фазового перехода, которая влияет на формирование и проницаемость везикул.

В обзоре представлены последние положительные результаты исследований в области применения липосомальных систем в качестве доставки лекарственных средств в легкие. Однако до начала проведения доклинических и клинических исследований данных систем требуется четкое понимание необходимых физико-химических характеристик лекарственной формы: размер везикул (ММАД), агрегация/агломерация, характеристики поверхности везикул, электрические свойства, состав и чистота.

Список литературы

1. Shafei A., El-Bakly W., Sobhy A., Wagdy O. et al. A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 1209-1218. <https://doi.org/10.116/j.biopha.2017.09.059>.
2. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M., Rosso R. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15 (3): 440-449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh097>.
3. Jarvis J., Lawrence D., Meysa D., Kagimu E. et al. Single-dose liposomal Amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2022; 386 (12): 1109-1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111904>.
4. Groll H. A., Rijnders B. J. A., Walsh T. J., Adler-Moore J. et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal Amphotericin B. *Clin Infect Dis.*; 2019: 68 (4): 260-274. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz076>.
5. Фадеева А. В. Отдаленные результаты лечения субретинальной неоваскуляризации при возрастной макулодистрофии с использованием препарата Визудин у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Аспирантский вестник Поволжья Медицина.* 2015; 1-2: 104-106.
6. Хлебникова А. Н., Молочков А. В. Возможности липосомальной косметики в терапии псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 2: 31-34.
7. Строк А. Б., Галеева Ж. А. Основные аспекты использования ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов в лечении заболеваний дыхательных путей. *Клиническая фармакология.* 2011; 2: 10-15.

8. Морозов В. Н., Канев И. Л. Устройство контроля заряда биологически активных наноаэрозолей: пат.2656762 Рос. Федерация: МПК А61М 15/60, В82У 5/00; № 2017130197.
9. Игнатова Г. Л., Белевский А. С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. Астма и аллергия. 2018; 2: 21-28.
10. Абашкин Д. Наночастицы – инструмент адресной доставки лекарств. Available at: <https://biomolecula.ru/articles/nanochastitsy-instrument-adresnoi-dostavki-lekarstv>
11. Nkadi P. O., Merritt T. A., Pillers D. A. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. Mol Genet Metab.; 2009; 97 (2): 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.01.015>.
12. Толкач П. Г., Башарин В. А., Чепур С. В., Никифоров А. С. и др. Исследование влияния перфторизобутилена на липидный состав сурфактанта in vitro. Успехи современной биологии. 2019; 139 (5): 500-505.
13. Kotta S., Aldawsari H. M., Bard-Eldin S. M., Binmahfouz L. S. et al. Aerosol delivery of surfactant liposomes for management of pulmonary fibrosis: An approach supporting pulmonary mechanics. Pharmaceutics; 2021; 13 (11): 1851. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111851>.
14. Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019; 9 (1): 50-65.
15. Arber Raviv S, Alyan M., Egorov E., Zano A. et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. J Control Release; 2022; 346: 421-433. <https://doi.org/10.1016/j.conrel.2022.03.028>.
16. Котович И. Л., Таганович А. Д. Диагностическое значение исследования клеток, цитокинов и компонентов сурфактанта легких в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Медицинские новости. 2000; 9: 5-8.
17. Свистельник А. В., Ханин А. Л. Липосомальные лекарственные препараты: возможности и перспективы. Медицина. 2014; 3 (2): 7-16.
18. Adel I. M., ElMeligy M. F., Abdelrahim M. E. A., Maged A. et al. Design and Characterization of spray-dried proliposomes for the pulmonary delivery of curcumin. Int J Nanomedicine; 2021; 16: 2667-2687. <https://doi.org/10.2147/IJN.S306831>.
19. Котович И. Л., Рутковская Ж. А., Таганович А. Д. Показатели окислительного стресса в легких при ингаляционном введении липосом на основе яичного лецитина в условиях экспериментальной гипероксии. Биомедицина. 2019; 19 (3): 49-58.

20. Швецов И. С., Поройский С. В., Струссовская О. Г. Совершенствование технологии и перспективы применения липосом (тематический обзор). Волгоградский научно-медицинский журнал. 2020; 4: 3-8.
21. Селищева А. А., Тихонов В. П. Липосомальная композиция антиоксидантов для ингаляций при заболеваниях легких и верхних дыхательных путей: пат. 2315593 Рос. Федерация: МПК А61К 9/107, А61К 9/127, А61К 9/72, А61К 36/00, А61К 31/375, А61К 31/352, А61Р 11/00; № 2006128005/15.
22. Бушмакина И. М., Мартынова М. А., Князева Е. В. XXI век: как изменились наши представления о липосомальных лекарственных средствах. Химико-фармацевтический журнал. 2015; 49 (2): 41-49.
23. Санжаков М. А., Ипатова О. М., Торховская Т. И. Наночастицы как системы транспорта для противотуберкулезных средств. Вестник РАМН. 2013; 8: 37-44.
24. Филатова Л. Ю., Клячко Н. Л., Кудряшова Е. В. Адресная доставка противотуберкулезных препаратов в макрофаги: нацеливание на маннозные рецепторы. Успехи химии. 2018; 87 (4): 374-391.
25. Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S., Woo Joo S. et al., Liposome: classification, preparation, and application. Nanoscale Res Lett; 2013; 8 (102): 1-9. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>.
26. Барышникова М. А., Зангиева М. Т., Барышников А. Ю. Взаимодействие липидных нанокапсул с клеткой. Российский биотерапевтический журнал. 2012; 12 (1): 11-15.
27. Алексеева А. С. Механизмы взаимодействия с клетками противоопухолевых липосом с липофильными пролекарствами: дис. ... канд. хим. наук: М., 2018.
28. Аляутдин Р. Н., Иежица И. Н., Агарвал Р. Транспорт лекарственных средств через роговицу глаза: перспективы применения липосомальных лекарственных форм. Вестник офтальмологии. 2014; 4: 117-122.
29. El-Hammadi M. M., Arias J. L., An update on liposomes in drug delivery: a patent review (2014-2018). Expert Opin Ther Pat.; 2019; 41: 449-470. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1679767>.
30. Maestrelli F., Gonzalez-Rodrigues M. L., Rabasco A. M., Mura P. Effect of preparation technique on the properties of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrin complexes aimed for transdermal delivery. Int J Pharm; 2006; 317 (1-2): 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.12.047>.

31. Кузякова Л. М. Конструирование трансдермальных липосомальных препаратов с заданными свойствами. Вестник Московского университета Серия 2. Химия. 2005; 46 (1): 74-79.
32. Новикова А. А., Кезимана П., Станишевский Я. М. Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017; 2: 134-138.
33. Горбик В. С., Шпрах З. С., Козлова Ж. М. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор). Российский биотерапевтический журнал. 2021; 20 (1): 33-41.
34. Найт Дж. В., Гилберт Б., Волдреп Дж. К., Кошкина Н. и др. Липосомные аэрозоли с малым размером частиц для доставки противораковых лекарственных препаратов: пат. 2223749 Рос. Федерация: МПК А61К 9/12, А61К 9/127, А61Р 35/00; № 2000110113/14.
35. Rudokas M., Najlah M., Alhnan M. A., Alhissi A. Liposome delivery systems for inhalation: a critical review highlighting formulation issues and anticancer applications. Med Princ Pract; 2016; 25 (2): 60-72. <https://doi.org/10.1159/000445116>.
36. Лисовая Е. В., Лисовой В. В., Викторова Е. П., Марченко Л. А. Применение липосомальных систем, полученных из растительных лецитинов, в пищевых технологиях. Новые технологии/New technologies. 2019; 3: 51-60.
37. Шанская А. И., Пучкова С. М. Липосомальные наносистемы на основе соевых фосфолипидов как контейнер для лекарственных средств. Трансфузиология. 2013; 14 (2): 66-75.
38. Chono S., Tagami K., Itagaki S. Aerosolized liposomes with dimethylcholine enhance pulmonary absorption of encapsulated insulin compared with co-administrated insulin. Drug Dev Ind Pharm.; 2017; 43 (11): 1892-1898. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1353521>.
39. Chen W., Dusa F., Witos J., Ruokonen S. K. et al. Determination of the main phase transition temperature of phospholipids by nanoplasmonic sensing. Sci Rep.; 2018; 8 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33107-5>.
40. Кабрал-Лилли Д., Майер Л., Тарди П., Уоткинс Д. и др. Лиофилизированные липосомы: пат. 2780489 Рос. Федерация: МПК А61К 9/127, А61К 31/4745, А61К 31/704, А61К 31/7068, А61Р 35/00, А61Р 31/00, А61Р 9/00; № 2018107407.
41. Tai T. T., Wu T. J., Wu H. D., Tsai Y. C. et al. A strategy to treat COVID-19 disease with targeted delivery of inhalable liposomal hydroxychloroquine: a preclinical pharmacokinetic study. Clin Transl Sci.; 2021; 14 (1): 132-136. <https://doi.org/10.1111/cts.12923>.

42. Дмитриева М. В., Тимофеева Т. А., Оборотова Н. А. Характеристика и оценка стабильности липосомальных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018; 3: 36-44.

References

1. Shafei A., El-Bakly W., Sobhy A., Wagdy O. et al. A review on the efficacy and toxicity of different doxorubicin nanoparticles for targeted therapy in metastatic breast cancer. *Biomed Pharmacother.* 2017; 95: 1209-1218. <https://doi.org/10.116/j.biopha.2017.09.059>.
2. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M., Rosso R. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004; 15 (3): 440-449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh097>.
3. Jarvis J., Lawrence D., Meza D., Kagimu E. et al. Single-dose liposomal Amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2022; 386 (12): 1109-1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111904>.
4. Groll H. A., Rijnders B. J. A., Walsh T. J., Adler-Moore J. et al. Clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of liposomal Amphotericin B. *Clin Infect Dis.*; 2019: 68 (4): 260-274. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz076>.
5. Fadeeva A. V. The remote results of treatment of subretinal neovascularization with age-related macular degeneration with the use of Visudyne in patients with primary open-angle glaucoma. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya Medicina.* 2015; 1-2: 104-106 (in Russian).
6. Xlebnikova A. N., Molochkov A. V. Potentialities of liposomal cosmetics in therapy for psoriasis. 2015; 2: 31-34 (in Russian).
7. Strok A. B., Galeeva Zh. A. The main aspects of the use of inhaled drug delivery systems in the treatment of respiratory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya.* 2011; 2: 10-15 (in Russian).
8. Morozov V. N., Kanev I. L. Device for control of charging of biologically active nano-aerosols. Patent № 2656762; 2018 (in Russian).
9. Ignatova G. L., Belevskij A. S. Modern methods of inhaled drug delivery in the treatment of broncho-obstructive diseases. *Astma i allergiya.* 2018; 2: 21-28 (in Russian).
10. Abashkin D. Nanoparticles as a tool for targeted drug delivery (in Russian). Available at: <https://biomolecula.ru/articles/nanochastitsy-instrument-adresnoi-dostavki-lekarstv>

11. Nkadi P. O., Merritt T. A., Pillers D. A. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Mol Genet Metab.*; 2009; 97 (2): 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.01.015>.
12. Tolkach P. G., Basharin V. A., Chepur S. V., Nikiforov A. S. i dr. In vitro investigation of the effect of perfluoroisobutylene on the surfactant lipid composition. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2019; 139 (5): 500-505 (in Russian).
13. Kotta S., Aldawsari H. M., Bard-Eldin S. M., Binmahfouz L. S. et al. Aerosol delivery of surfactant liposomes for management of pulmonary fibrosis: An approach supporting pulmonary mechanics. *Pharmaceutics*; 2021; 13 (11): 1851. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111851>.
14. Rozenberg O. A. Pulmonary surfactant preparations and surfactant therapy for ARDS in surgical intensive care (a literature review). *Kreativnaya xirurgiya i onkologiya*. 2019; 9 (1): 50-65 (in Russian).
15. Arber Raviv S, Alyan M., Egorov E., Zano A. et al. Lung targeted liposomes for treating ARDS. *J Control Release*; 2022; 346: 421-433. <https://doi.org/10.1016/j.conrel.2022.03.028>.
16. Kotovich I. L., Taganovich A. D. Diagnostic significance of the study of cells, cytokines and components of lung surfactant in bronchoalveolar lavage fluid. *Medicinskie novosti*. 2000; 9: 5-8 (in Russian).
17. Svistel`nik A. V., Xanin A. L. Liposomal drugs: opportunities and prospects. *Medicina*. 2014; 3 (2): 7-16 (in Russian).
18. Adel I. M., ElMeligy M. F., Abdelrahim M. E. A., Maged A. et al. Design and Characterization of spray-dried proliposomes for the pulmonary delivery of curcumin. *Int J Nanomedicine*; 2021; 16: 2667-2687. <https://doi.org/10.2147/IJN.S306831>.
19. Kotovich I. L., Rutkovskaya Zh. A., Taganovich A. D. Oxidative stress markers in the lungs under experimental hyperoxia with inhaled liposomes based on egg lecithine. *Biomedicina*. 2019; 19 (3): 49-58 (in Russian).
20. Shveczov I. S., Porojskij S. V., Strussovskaya O. G. Perspectives liposome application and development technology (thematic review). *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2020; 4: 3-8 (in Russian).
21. Selishheva A. A., Tixonov V. P. Antioxidant liposomal composition fir inhalation in lung and upper respiratory tract diseases. Patent № 2315593; 2008 (in Russian).
22. Bushmakina I. M., Marty`nova M. A., Knyazeva E. V. XXI century: how have our ideas about liposomal medicines changed. *Ximiko-farmacevticheskij zhurnal*. 2015; 49 (2): 41-49 (in Russian).

23. Sanzhakov M. A., Ipatova O. M., Torxovskaya T. I. Nanoparticles as drug delivery systems for antituberculous drugs. *Vestnik RAMN*. 2013; 8: 37-44 (in Russian).
24. Filatova L. Yu., Klyachko N. L., Kudryashova E. V. Targeted delivery of anti-tuberculosis drugs to macrophages: targeting mannose receptors. *Uspexi ximii*. 2018; 87 (4): 374-391 (in Russian).
25. Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S., Woo Joo S. et al., Liposome: classification, preparation, and application. *Nanoscale Res Lett*; 2013: 8 (102): 1-9. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>.
26. Bary`shnikova M. A., Zangieva M. T., Bary`shnikov A. Yu. Interaction of lipid nanocapsules and cell. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2012; 12 (1): 11-15 (in Russian).
27. Alekseeva A. S. Interaction mechanisms of antitumor liposomes with lipophilic prodrugs and cells: dis. ... kand. xim. nauk: M., 2018 (in Russian).
28. Alyautdin R. N., Iezhiczka I. N., Agarwal R. Transcorneal drug delivery: prospects for the use of liposomes. *Vestnik oftal`mologii*. 2014; 4: 117-122 (in Russian).
29. El-Hammadi M. M., Arias J. L., An update on liposomes in drug delivery: a patent review (2014-2018). *Expert Opin Ther Pat.*; 2019: 41: 449-470. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1679767>.
30. Maestrelli F., Gonzalez-Rodrigues M. L., Rabasco A. M., Mura P. Effect of preparation technique on the properties of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrin complexes aimed for transdermal delivery. *Int J Pharm*; 2006: 317 (1-2): 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.12.047>.
31. Kuzyakova L. M. Construction of transdermal liposomal systems with specified properties. *Vestnik Moskovskogo universiteta Seriya 2 Ximiya*. 2005; 46 (1): 74-79 (in Russian).
32. Novikova A. A., Kezimana P., Stanishevskij Ya. M. Methods of obtaining liposomes used as drug delivery systems (review). *Razrabotka i registraciya lekarstvenny`x sredstv*. 2017; 2: 134-138 (in Russian).
33. Gorbik V. S., Shprax Z. S., Kozlova Zh. M. Liposomes as a targeted delivery system of drug (review). *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2021; 20 (1): 33-41 (in Russian).
34. Najt Dzh. V., Gilbert B., Voldrep Dzh. K., Koshkina N. i dr. Liposomny`e ae`rozoli s maly`m razmerom chasticz dlya dostavki protivorakovy`x lekarstvenny`x preparatov. Patent № 2223749, 2004 (in Russian).
35. Rudokas M., Najlah M., Alhnan M. A., Alhissi A. Liposome delivery systems for inhalation: a critical review highlighting formulation issues and anticancer applications. *Med Princ Pract*; 2016: 25 (2): 60-72. <https://doi.org/10.1159/000445116>.

36. Lisovaya E. V., Lisovoj V. V., Viktorova E. P., Marchenko L. A. Application of liposomal systems derived from vegetable lecithins in food technologies. *Novy`e texnologii/New technologies*. 2019; 3: 51-60 (in Russian).
37. Shanskaya A. I., Puchkova S. M. Liposomal nanosystems based on soy phospholipids as a drug container. *Transfuziologiya*. 2013; 14 (2): 66-75 (in Russian).
38. Chono S., Tagami K., Itagaki S. Aerosolized liposomes with dimyristoyl phosphatidylcholine enhance pulmonary absorption of encapsulated insulin compared with co-administrated insulin. *Drug Dev Ind Pharm.*; 2017: 43 (11): 1892-1898. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1353521>.
39. Chen W., Dusa F., Witos J., Ruukonen S. K. et al. Determination of the main phase transition temperature of phospholipids by nanoplasmonic sensing. *Sci Rep.*; 2018: 8 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33107-5>.
40. Kabral-Lilli D., Majer L., Tardi P., Uotkins D. i dr. Lyophilized liposomes. Patent № 2780489; 2021 (in Russian).
41. Tai T. T., Wu T. J., Wu H. D., Tsai Y. C. et al. A strategy to treat COVID-19 disease with targeted delivery of inhalable liposomal hydroxychloroquine: a preclinical pharmacokinetic study. *Clin Transl Sci.*; 2021: 14 (1): 132-136. <https://doi.org/10.1111/cts.12923>.
42. Dmitrieva M. V., Timofeeva T. A., Oborotova N. A. Characteristics and stability assessment of liposomal preparation. *Razrabotka i registraciya lekarstvenny`x sredstv*. 2018; 3: 36-44 (in Russian).