



«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ»
Поиск оптимальной лекарственной формы для обеспечения эффективности противоопухолевой терапии

Санарова, Е.В.¹; Николаева, Л.Л.^{1,2}; Ланцова, А.В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, г. Москва,

²Сеченовский университет, г. Москва

Аннотация

Биофармацевтические и фармакокинетические аспекты играют важную роль при создании и применении лекарственных форм (ЛФ), в том числе в онкологии. Показано, что реализация оптимальной программы доставки лекарственного вещества в опухоль позволяет более полно раскрыть его потенциальные возможности. Большинство изучаемых нами в последние годы субстанций нерастворимы в воде, что ограничивает их пути введения. Однако развитие фармацевтической промышленности позволяет модифицировать свойства субстанции и влиять тем самым на ее эффективность.

Цель исследования

Сравнить противоопухолевую эффективность различных моделей ЛФ для создания комбинированного противоопухолевого препарата на основе субстанции ингибитора тирозинкиназы и инфракрасного фотосенсибилизатора.

Материалы и методы исследования

Гефитиниб (ГФТ) [1], алюминий 1,8,15,22-тетраакс (фенилтиол) -29Н, 31Н-фталоцианинхлорид (АФЦ), соевый фосфатидилхолин, Коллидон 17PF, Коллифор Р-188bio и хлороформ. Модельные ЛФ получали различными технологическими методами [2-4]. Исследование цитотоксической активности наноконструкций проводили на клеточной линии карциномы легкого А549, МТТ-тест осуществляли рутинным методом, облучали клетки светодиодным источником с длиной волны 730 нм через 4 ч после внесения препарата, далее инкубировали еще в течение 24 ч. При исследовании темновой и фотоиндуцированной цитотоксичности модельные составы вносили в лунки планшета с клетками А549 в концентрациях по ГФТ 1,56-25 мкг/мл [5].

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе реализации намеченной цели получены и оценены по цитотоксической активности 24 модельных состава комбинированных ЛФ с ГФТ и АФЦ. Все составы разделили на 4 основные группы: 1) липосомы (составы 1-4); 2) полилактидные частицы (составы 5-9); 3) мицеллярные частицы (составы 10-17); 4) твердые липидные частицы (составы 18-24). С целью выбора из предложенных моделей лидерных составов для расширенных исследований их охарактеризовали по параметрам: эффективность включения действующих веществ, средний размер частиц, индекс полидисперсности (PDI) и заряд. Во всех составах размер частиц находился в наноразмерном диапазоне и составлял 100-435 нм, заряд частиц варьировал от слабо отрицательного (-19 мВ) до слабо положительного (+11 мВ), но наблюдалось существенное различие в показателях включения ГФТ (8-96%) и АФЦ (3,6-99%). Поэтому на данном этапе критерием выбора лидерных составов был показатель эффективности включения. Наиболее перспективными по данному показателю оказались шесть составов (рис. 1), морфологически представляющие собой ПЭГилированные липосомы (состав 4), полилактидные частицы (состав 5) и мицеллы (составы 13, 14, 17). В изученном диапазоне доз не наблюдается активности липосомальной модели, что согласуется с данными, полученными при изучении профиля высвобождения ГФТ, поэтому для модели №4 дополнительно оценивали активность в более высоких дозах. На всех остальных моделях при фотовоздействии наблюдается комбинированный эффект действия ГФТ и фотодинамической терапии. Самыми активными оказались модели №5 и 14, при этом после облучения по показателю ИК50 активность была выше по сравнению с ГФТ более чем в 20 раз. Однако модель №14 является более предпочтительной, т.к. ее профиль темновой токсичности был близок с данными субстанции ГФТ, а модель №5 без облучения была цитотоксичнее ГФТ в 2,5 раза. Поэтому для дальнейших исследований отобрана модель №14, представляющая собой мицеллярную дисперсию.

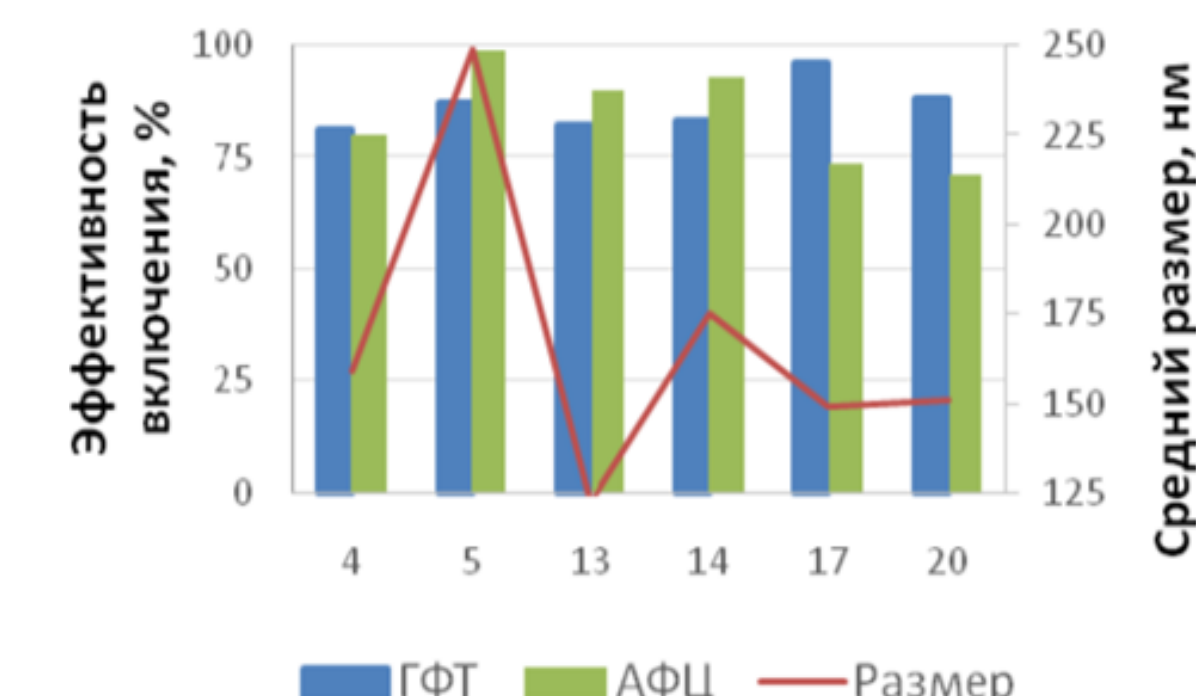


Рис. 1. Показатели эффективности включения и диаметра частиц для наиболее перспективных составов комбинированной ЛФ ГФТ и АФЦ

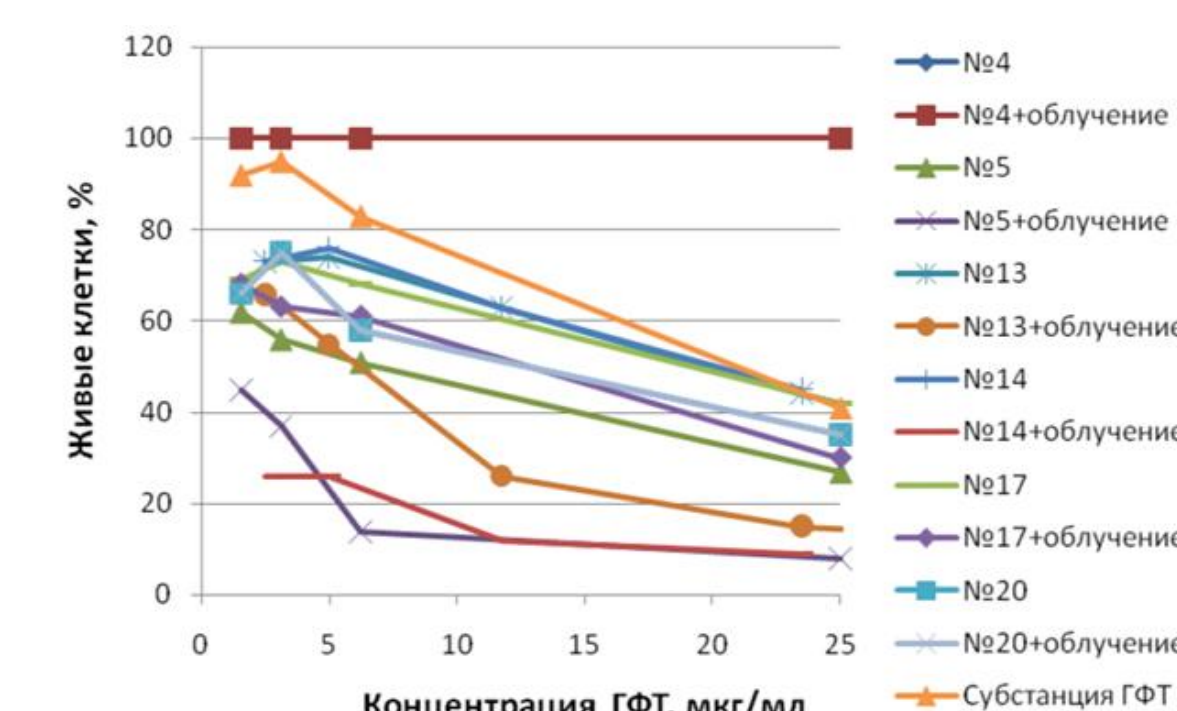


Рис. 2. Сравнительная оценка цитотоксической активности перспективных модельных ЛФ на клеточной линии А549

Выводы:

Таким образом в результате поиска оптимальной ЛФ для создания комбинированной наноконструкции на основе ГФТ и АФЦ выбрана мицеллярная, оказывающая значимые химио- и фото эффекты при облучении опухолевых клеток рака легкого линии А549 в ближнем инфракрасном диапазоне с низкой интенсивностью.

Список литературы

1. Гефитиниб: комбинированная терапия и комплексные системы доставки (обзор) / Николаева Л.Л. [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024. 13(1). 26-33.
2. Development and study of the properties of polymeric submicron particles of gefitinib with photoinduced release / Nikolaeva L.L., [et al.] // Nanobiotechnology Reports 2025. 20(3). 359-365.
3. Достижения в области применения наномицелл для повышения эффективности противоопухолевых субстанций (обзор) / Санарова Е.В. [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2025. 14(2). 135-147.
4. Creation of a model of a complex delivery nanosystem containing a tyrosine kinase inhibitor and a photosensitizer / Sanarova E.V. [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2023. Т. 57. № 7. С. 1075-1079.
5. Комбинированная наноконструкция для терапии рака легкого / Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Орлова О.Л., Барышникова М.А., Рудакова А.А. // Пат. № 2841547 С1, Российская Федерация.

Контакты

Санарова Екатерина Викторовна

e-mail: sanarova8686@mail.ru