РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС
ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО
www.medlife.ru

НАНОСИСТЕМА

Рациональные подходы к разработке препаратов на основе наночастиц

С.Э. Гельперина

Определение

ТЕХНОЛОГИЯ МАТЕРИАЛОВ

***American Society for Testing and Materials. E 2456-06 Terminology for Nanotechnology* (2006):**

Наночастицы – это частицы, размер которых в двух или трех измерениях составляет **от 1 до 100 нм** и которые благодаря размеру *могут* обладать особыми свойствами.

НАНОЧАСТИЦЫ КАК НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

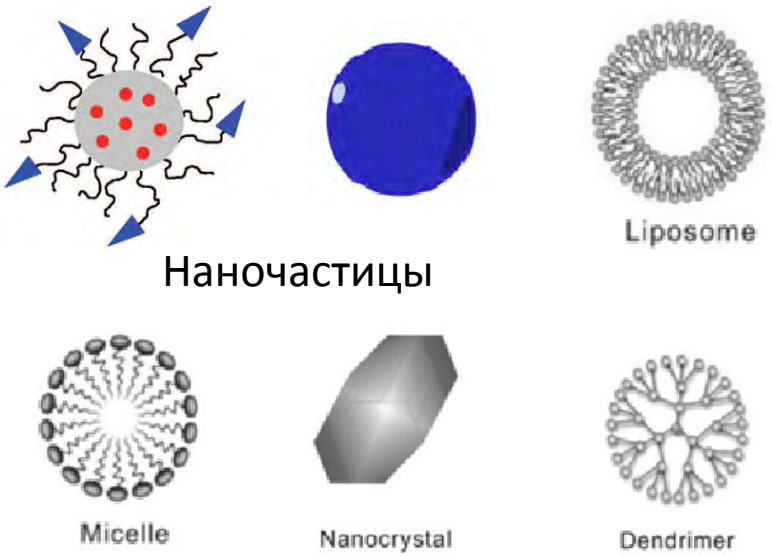
Nanoparticles as drug delivery systems. Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology (2004):

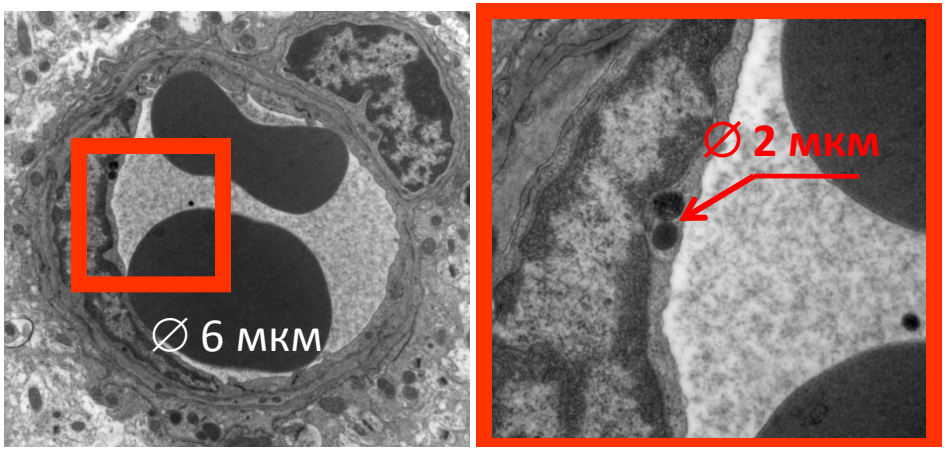
Наночастицы – это **твердые** коллоидные частицы, размер которых составляет **от 10 до 1000 нм.**

Наночастицы состоят из макромолекулярных материалов и содержат активный ингредиент, который может быть растворен или сорбирован в наночастице или химически связан с ее основой.

Основные типы наноразмерных носителей ЛВ

Тип	Типичные размеры, нм
Липосомы	100 - 200
Полимерные наночастицы	100 - 500
Липидные наночастицы	100 - 300
Полимерные нанокапсулы	100 - 300
Наногели	50 - 250
Полимерные мицеллы	20 – 150
Полиплексы/липоплексы	50 – 150
Неорганические частицы (квантовые точки, SPION и пр.)	2 - 60
Дендримеры	5 – 10
Нанокристаллы	100 – 500



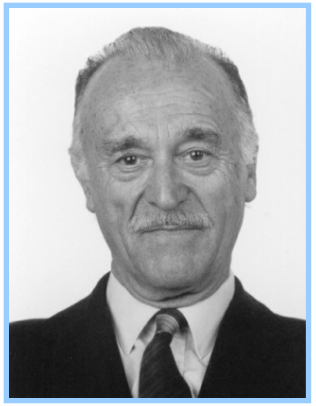


Наночастицы диаметром 200 нм
в просвете капилляра мозга мыши (TEM)
Zensi et al., J Controlled Rel, 2009

Концепция направленной доставки ЛВ с помощью наночастиц: *История*

ПАУЛЬ ЭРЛИХ
1908

Magic Bullet



ПЕТЕР ШПАЙЗЕР
1969

Полимерные наночастицы

как носители лекарственных веществ -

Аэросил

3.2.1 Particle Size and Structure

The AEROSIL® fumed silica primary particles are extremely small; the order of magnitude lies in the range of just a few nanometres, and therefore is hardly conceivable. An imaginary experiment will be described to illustrate this: if it were possible to blow up a normal football (soccer ball) to the size of our planet earth, then an AEROSIL® fumed silica primary particle, under the same conditions, would be about the size of the football.

Nevertheless, an AEROSIL® fumed silica primary particle is built up of about 10,000 SiO_2 units because, as mentioned in 3.1, the Si-Si distance is only about 0.31 nm (32).

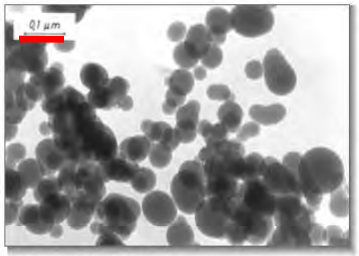


Figure 17: TEM of AEROSIL® OX 50

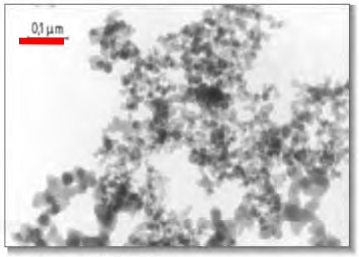


Figure 18: TEM of AEROSIL® 130

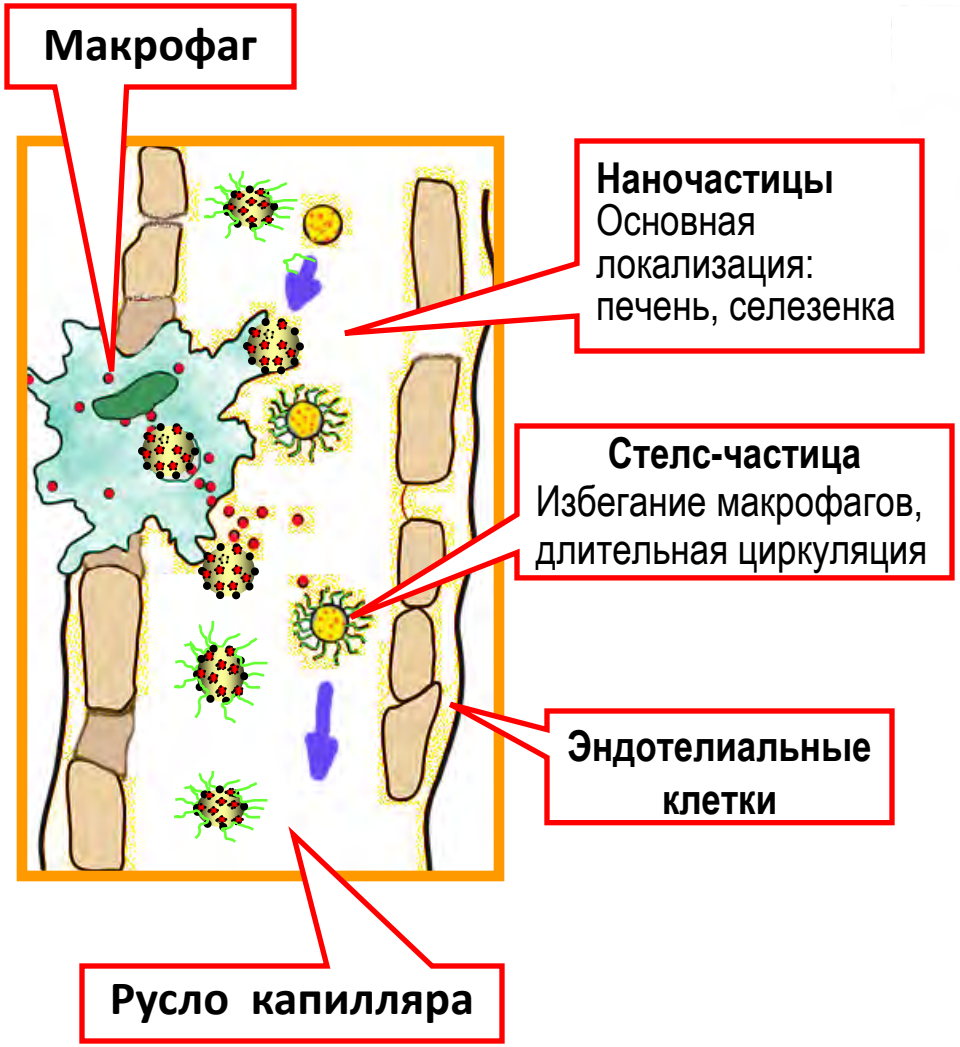
ПАТРИК КУВРЕ

РОБЕРТ ГУРНИ

ЙОРГ КРОЙТЕР

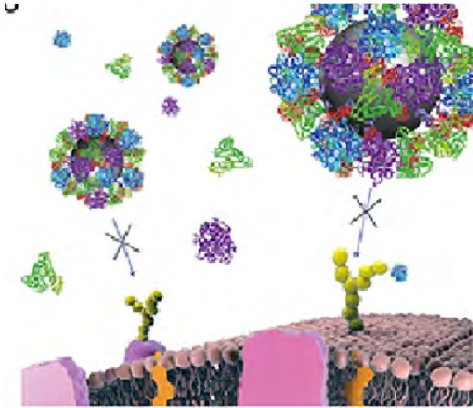
J. Kreuter. Nanoparticles - a historical perspective. Int J Pharm. 2007

Концепция пассивной доставки ЛВ
внутривенное введение (нормальные сосуды)

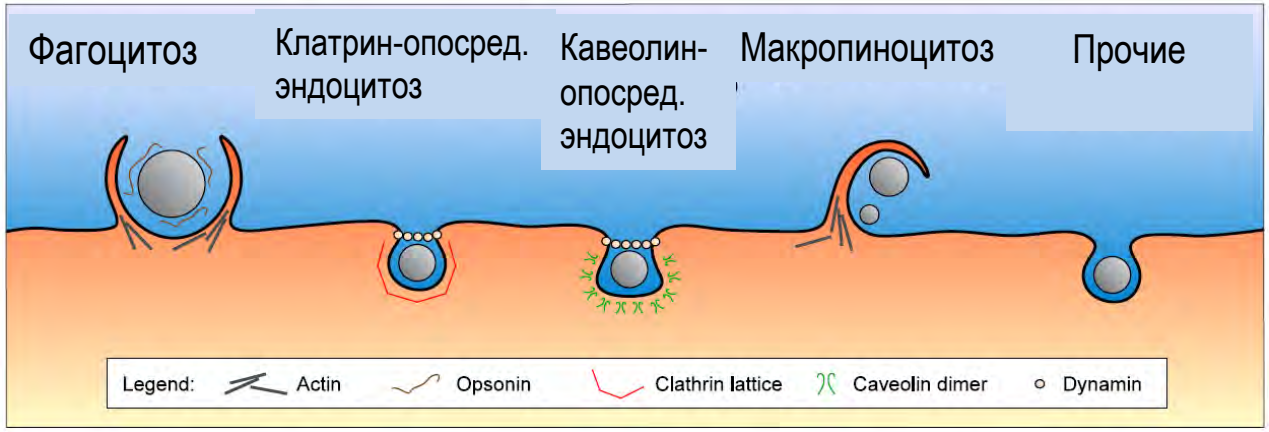


Ретикулоэндотелиальная система /СМФ

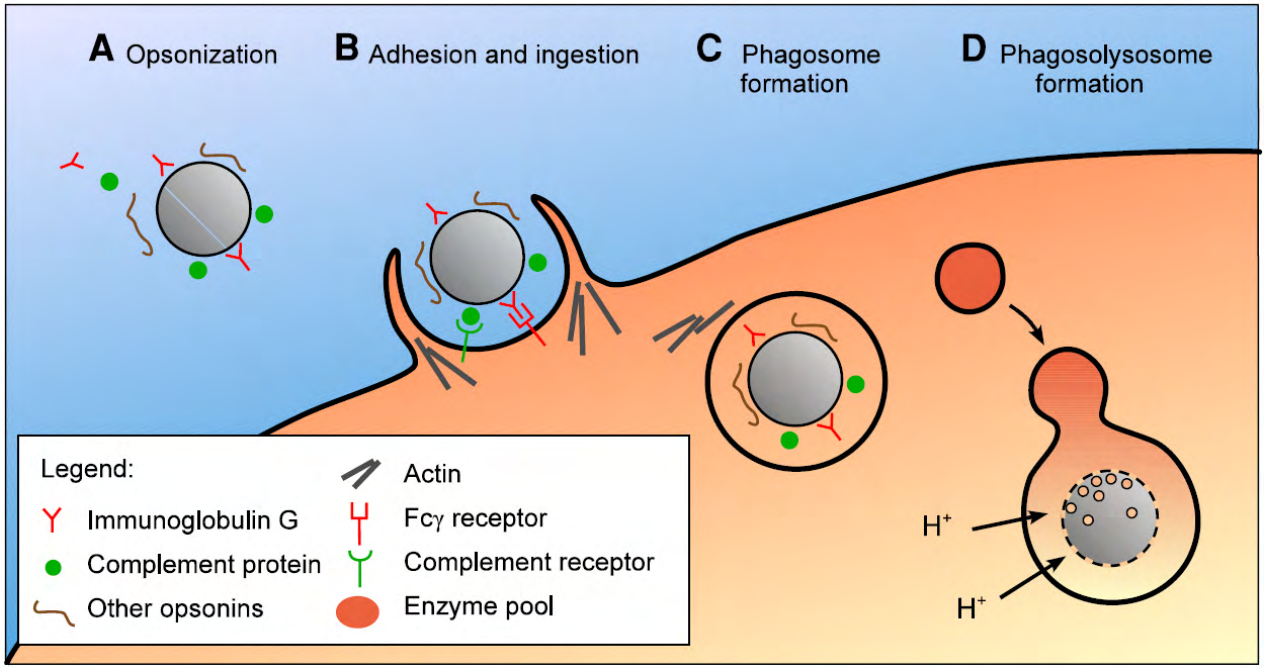
Опсонизация частиц в крови. Формирование «короны»



Механизмы интернализации наночастиц в клетки



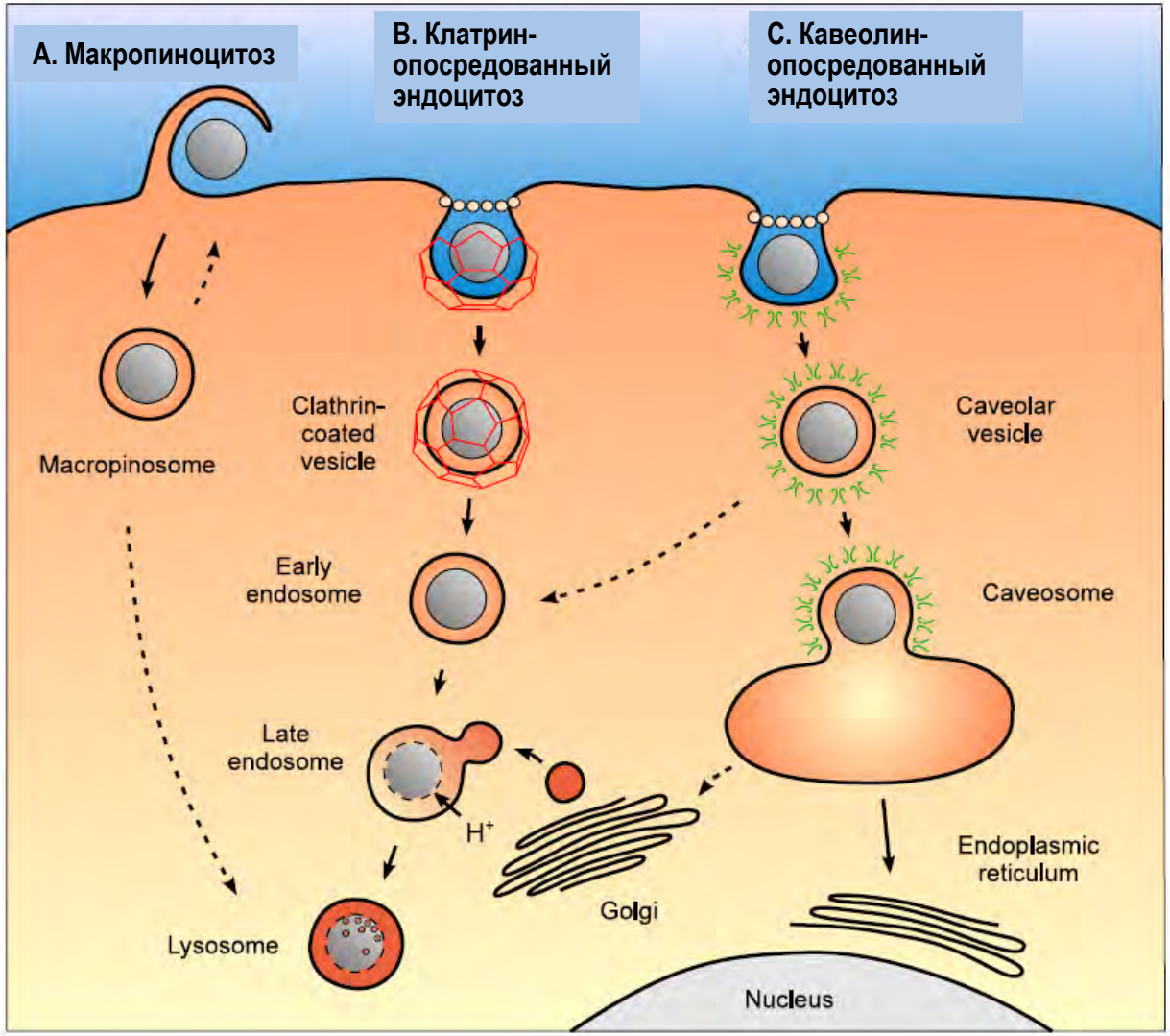
Основные пути интернализации



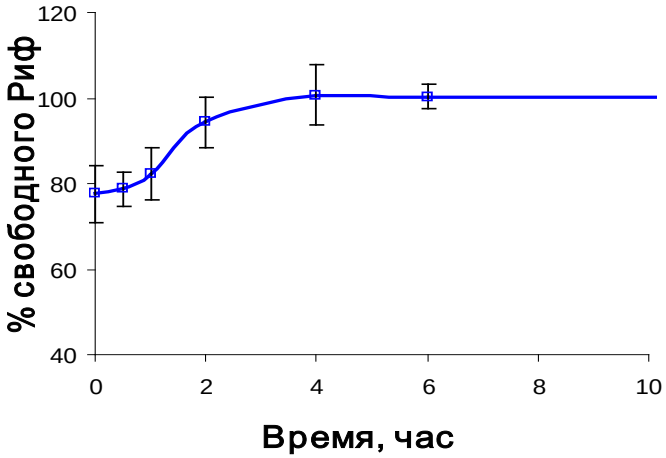
Этапы фагоцитоза:

1. Опсонизация
2. Адгезия и захват
3. Образование фагосомы
4. Образование фаголизосомы

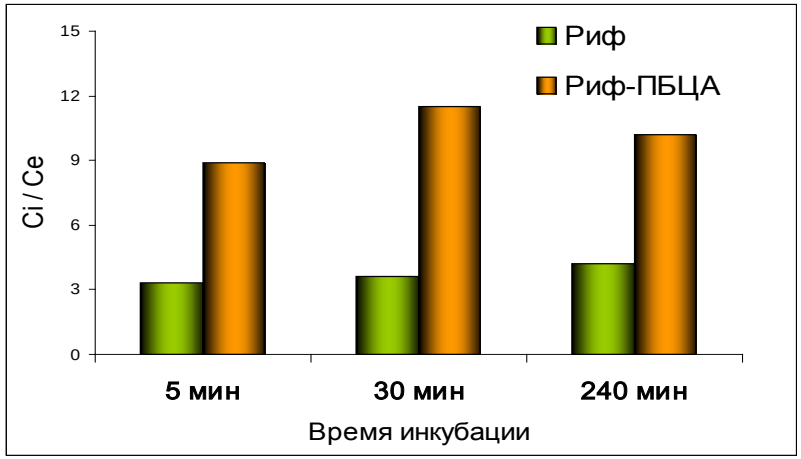
Внутриклеточная судьба



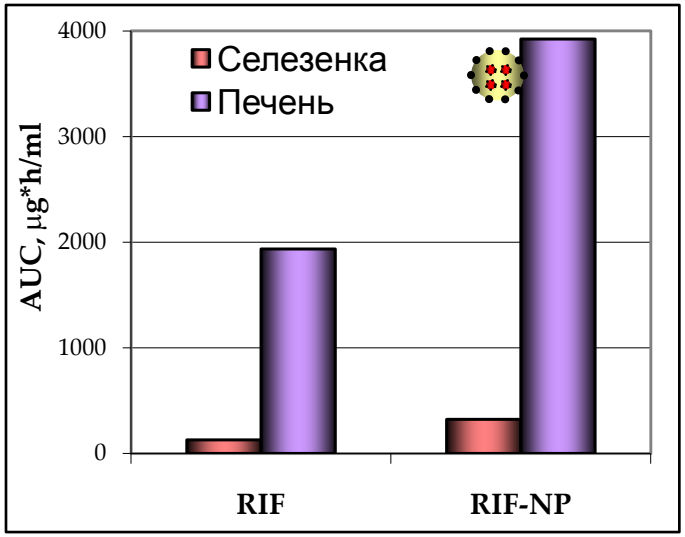
Фагоцитоз



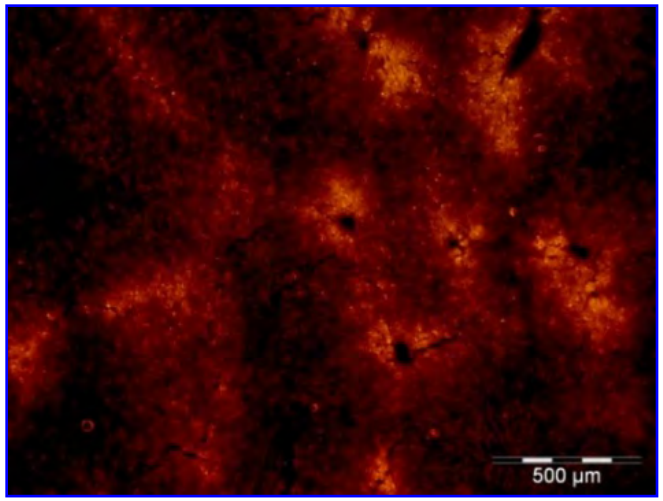
Кинетика выделения рифампицина из ПБЦА наночастиц (n = 3), PBS, 37ºC



Накопление Риф-ПБЦА в легочных макрофагах кролика in vitro (n = 8)

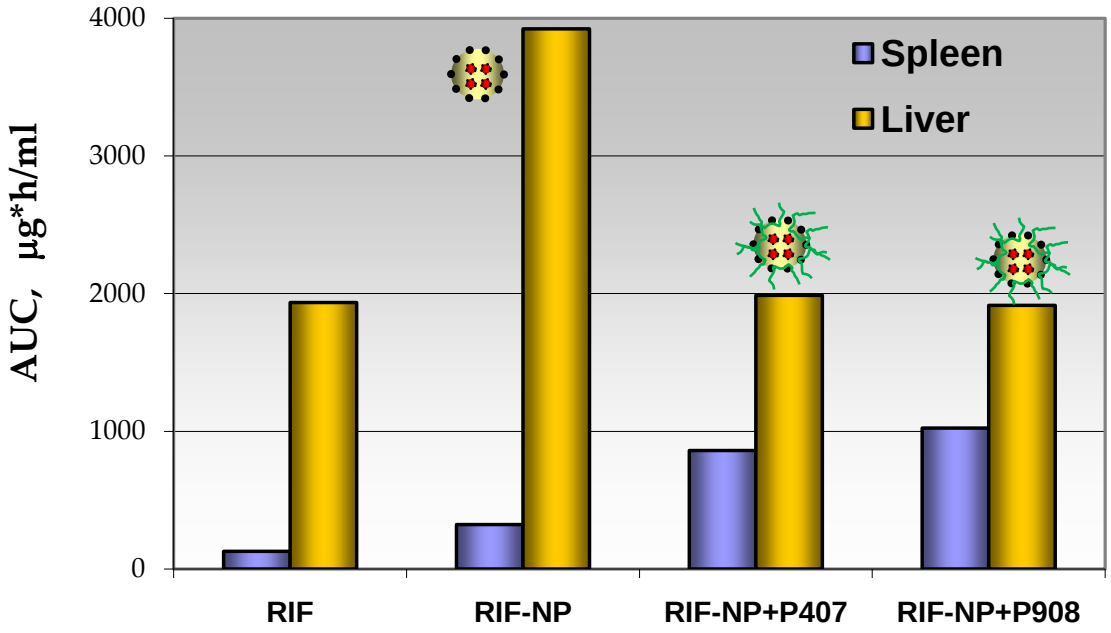


Интегральные показатели AUC в селезенке и печени мышей, 27 мг/кг в/в (n = 6)



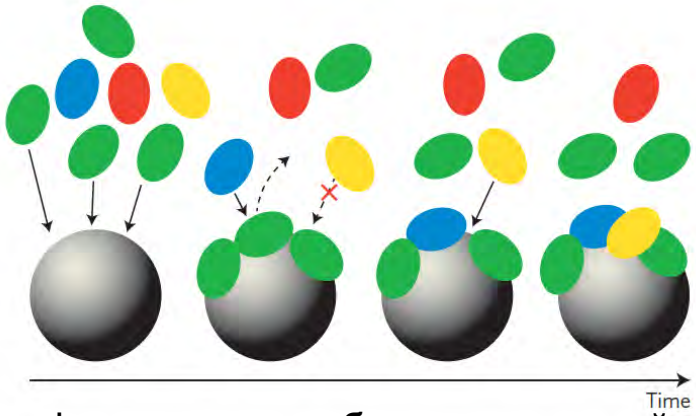
Гистологический срез печени крысы после в/в введения PLGA/DiI

Технология «Стелс»: стерическая стабилизация частиц

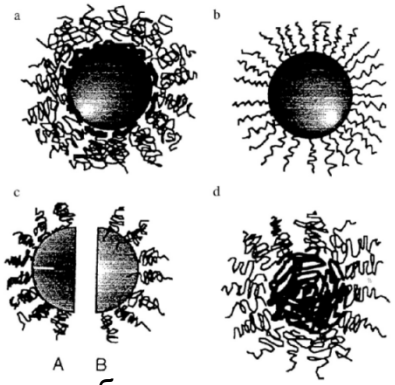


Интегральные показатели AUC в селезенке и печени мышей, 27 мг/кг в/в (n = 6)

Для стерической защиты наночастиц использованы неионогенные полимерные фармацевтические ПАВ: полоксамер 407 и полоксамин 908



Формирование биомолекулярной короны на поверхности частиц



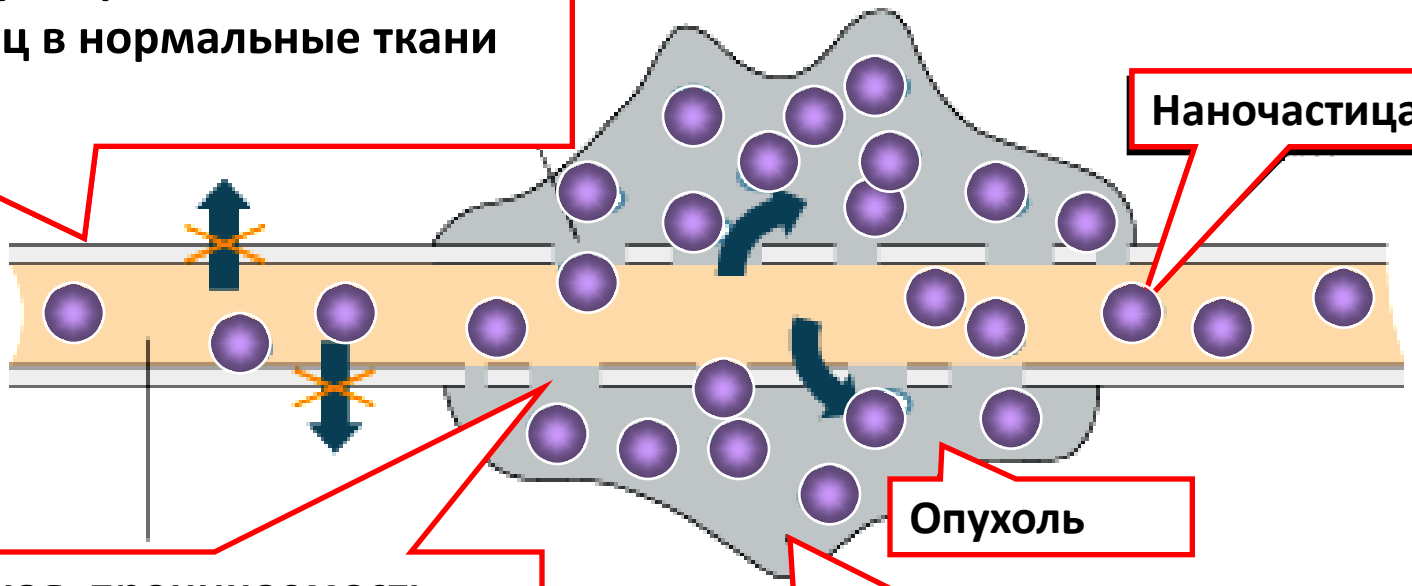
Конформация стабилизирующего агента на поверхности НЧ в зависимости от метода получения:

a) адсорбция полимерных ПАВ на поверхности;
b) НЧ с привитым ПЭГ; c) PLGA НЧ + блоксополимер PLGA-PEO; d) самоорганизующиеся системы из блок-сополимеров PLGA-PEO

Концепция пассивной доставки ЛВ: внутривенное введение - патология

Эффект повышенной проницаемости и накопления (эффект EPR)

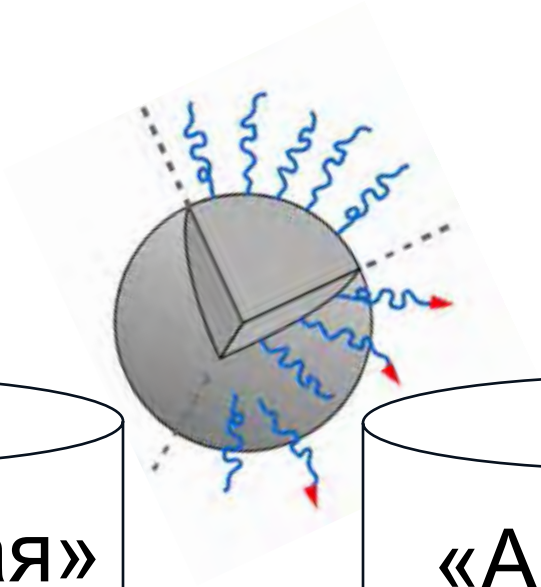
Низкая проницаемость сосудов препятствует проникновению наночастиц в нормальные ткани



Повышенная проницаемость сосудов в опухоли способствует проникновению наночастиц

Нарушение оттока лимфы способствует накапливанию наночастиц в опухоли

Краеугольные камни



«Пассивная» доставка

«Активная» доставка

Физиологические и пато-физиологические особенности организма/ мишени

Физико-химические параметры наночастиц:
- ✓ **размер (?),**
- ✓ **заряд,**
- ✓ **гидрофобность**

Выявление специфических особенностей мишени (рецепторы и пр.)

↓

Векторизация частиц

- Наночастицы – инструмент для изменения биораспределения ЛВ
- Области применения наночастиц

«Активная» доставка
«Пассивная» доставка

≡

Изменение параметров биораспределения

Доставка ЛВ в макрофаги

Эффект EPR

Снижение побочных эффектов

ТЕРАПИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ТЕРАПИЯ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

КЕЛИКС

Abraxane®
nanoparticle albumin bound paclitaxel

Повышение растворимости / содержания трудно-растворимых ЛВ в водной фазе

Повышение биодоступности Парентеральные Формы и пр.

РЕФОРМУЛЯЦИЯ

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Полимеры	Достоинства	Недостатки
Полиалкилциано-акрилаты (PACA)	**Простота получения, отсутствие органических растворителей**	**Неэффективная сорбция высоко гидрофобных/ гидрофильных соединений**
	Экономичность	
	Быстрая биодеградация	**Быстрая биодеградация**
	Низкая токсичность и биосовместимость	
Полилактиды: **а)** гомополимеры молочной кислоты (PLA) б) сополимеры молочной и гликолевой кислот (PLGA) (Lactel®, Resomer®)	**Гибкая технология: широкий выбор полимеров различной структуры**	**Многоступенчатый процесс получения, органические растворители**
	Возможность регулировать скорость биодеградации и гидрофобность матрицы	
	Возможность сорбции гидрофобных и гидрофильных соединений	
	Низкая токсичность и биосовместимость	
	Длительный опыт использования в клинике	

Физико-химические параметры наночастиц, использованных в исследованиях

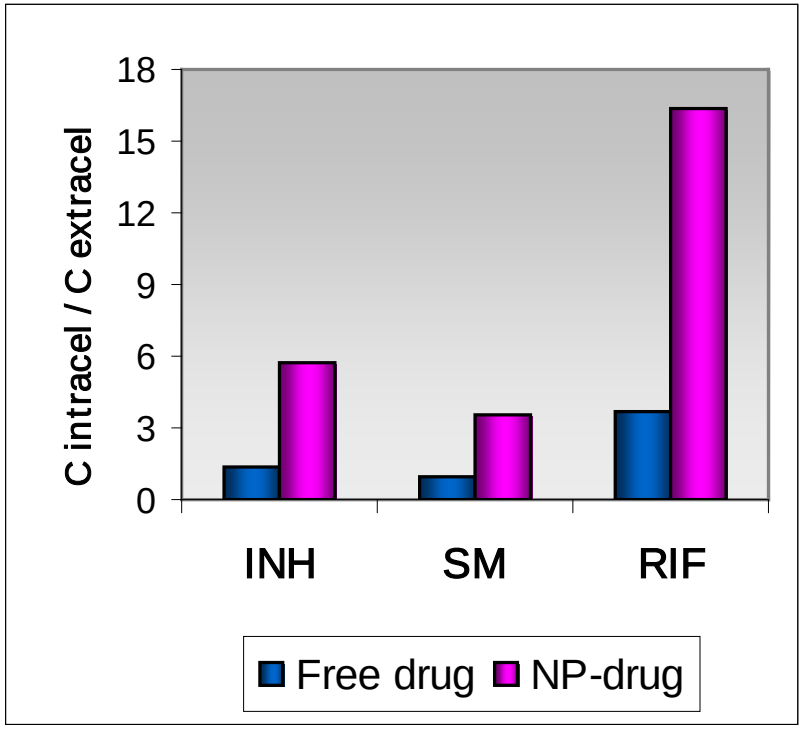
Средний диаметр:	100-130 нм, 200-250 нм
Заряд поверхности	0 – (-15) мВ
Способность к биодеградации	+

Повышение эффективности антибиотиков при лечении бактериальных инфекций

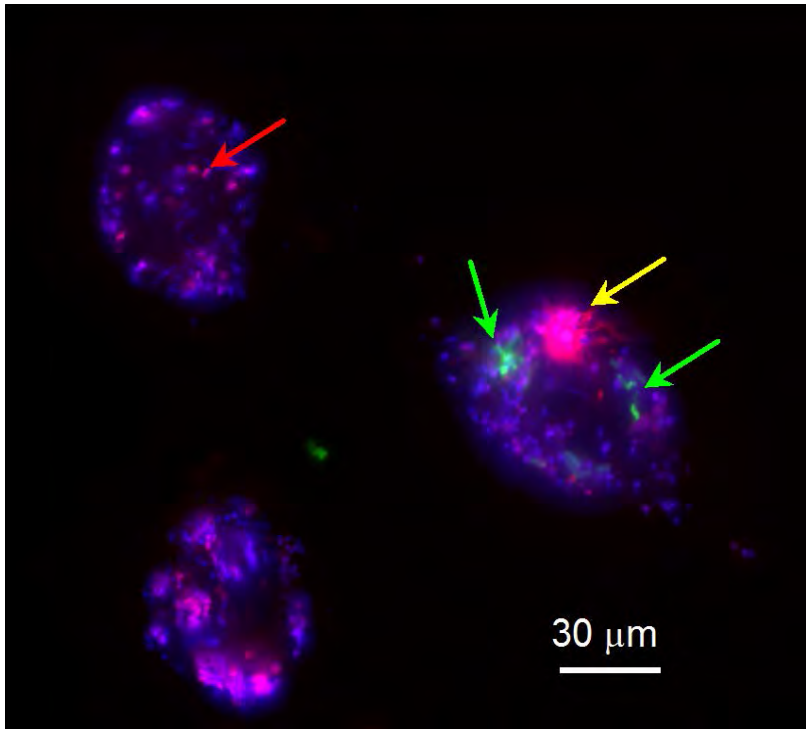
Задача:

повысить эффективность проникновения антибиотиков в клетки с помощью наночастиц

Интернализация наночастиц в макрофаги *in vitro:* полибутилцианоакрилатные (PBCA) наночастицы



Концентрации свободных и наносомальных антибиотиков в моноцитах крови человека



Интернализация наночастиц в макрофаги (THP-1), инфицированные *M. tuberculosis*

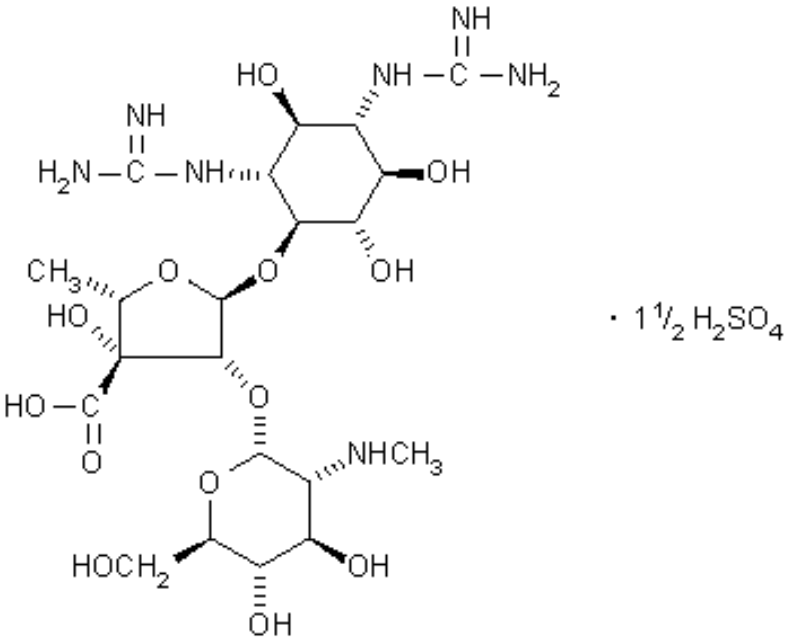
Anisimova Y. et al. J. Nanoparticle Res., 2000

Kisich K. et al. Jnt J Pharm, 2007

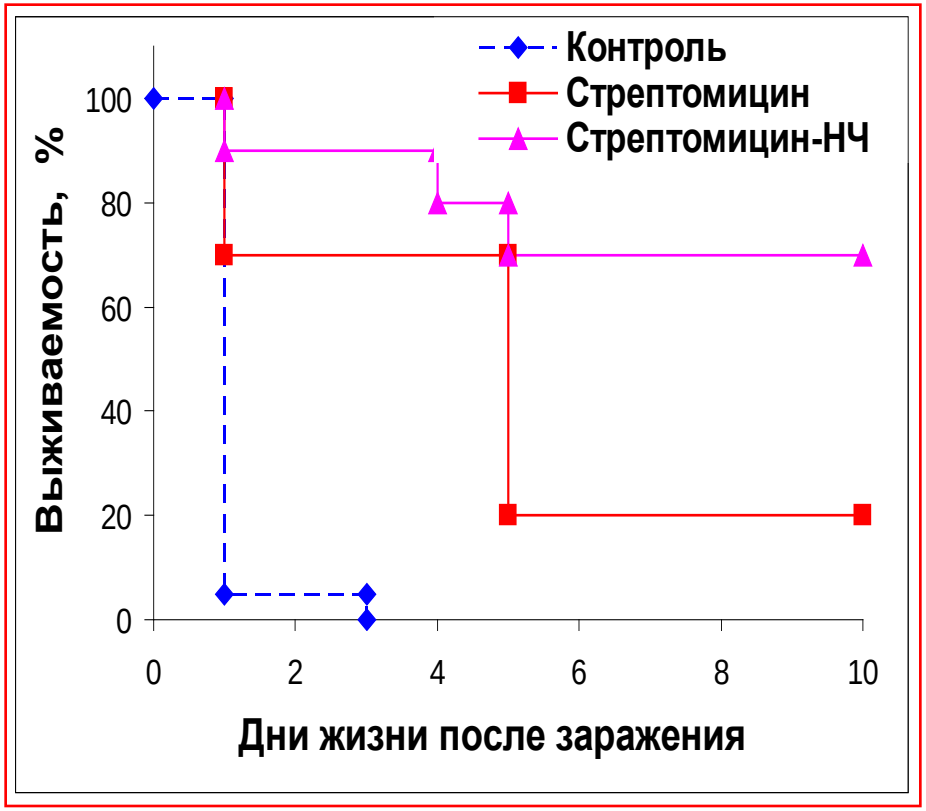
Аминогликозиды:

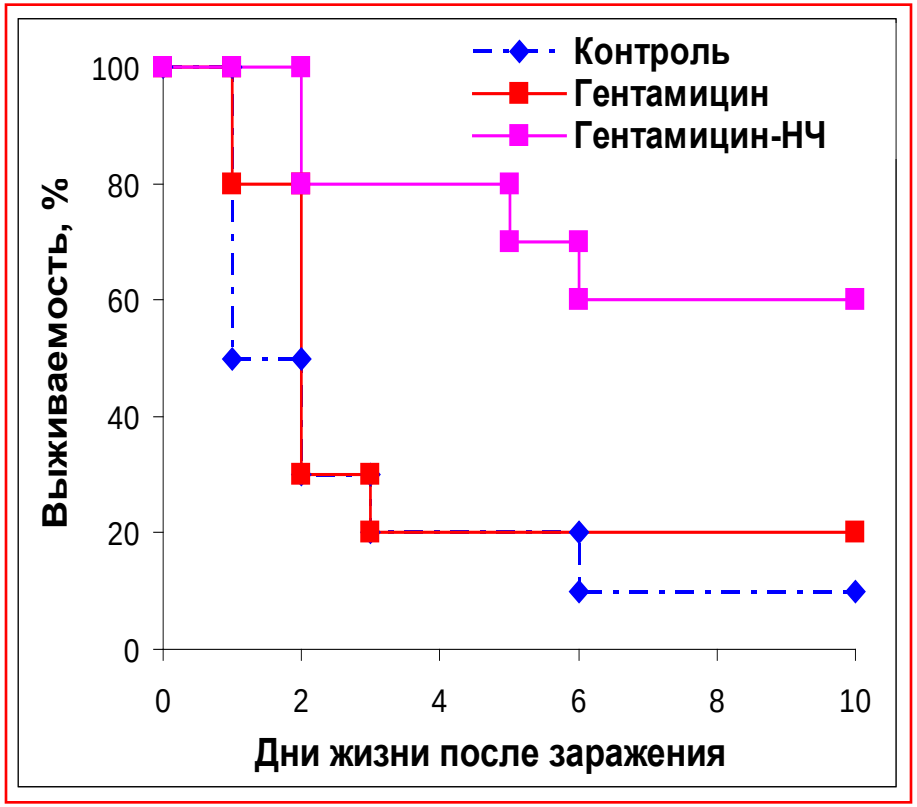
«Достоинства»

- Очень медленное проникновение в клетки: $C_{внутр}/C_{внекл}$ = 2 – 10, равновесие наступает через 2 - 4 дня
- Активность в отношении большинства возбудителей опасных инфекционных заболеваний



Повышение эффективности аминогликозидов при лечении септической инфекции





Результаты лечения септической инфекции, вызванной внутрибрюшинным введением *E. coli* : в/в 1 х 25 мг/кг через 4 ч после заражения (мыши, n = 10)

Ванчугова Л.В. и ***соавт. Антибиотики и химиотерапия, 2005, 50, 13-19.***

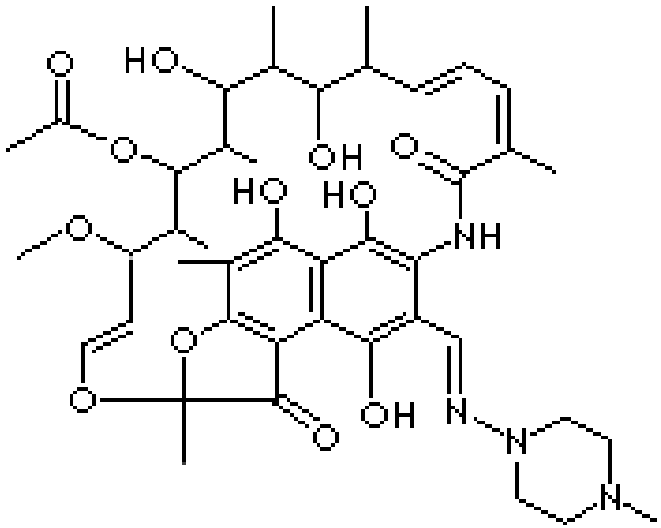
Рифампицин

«Недостатки»

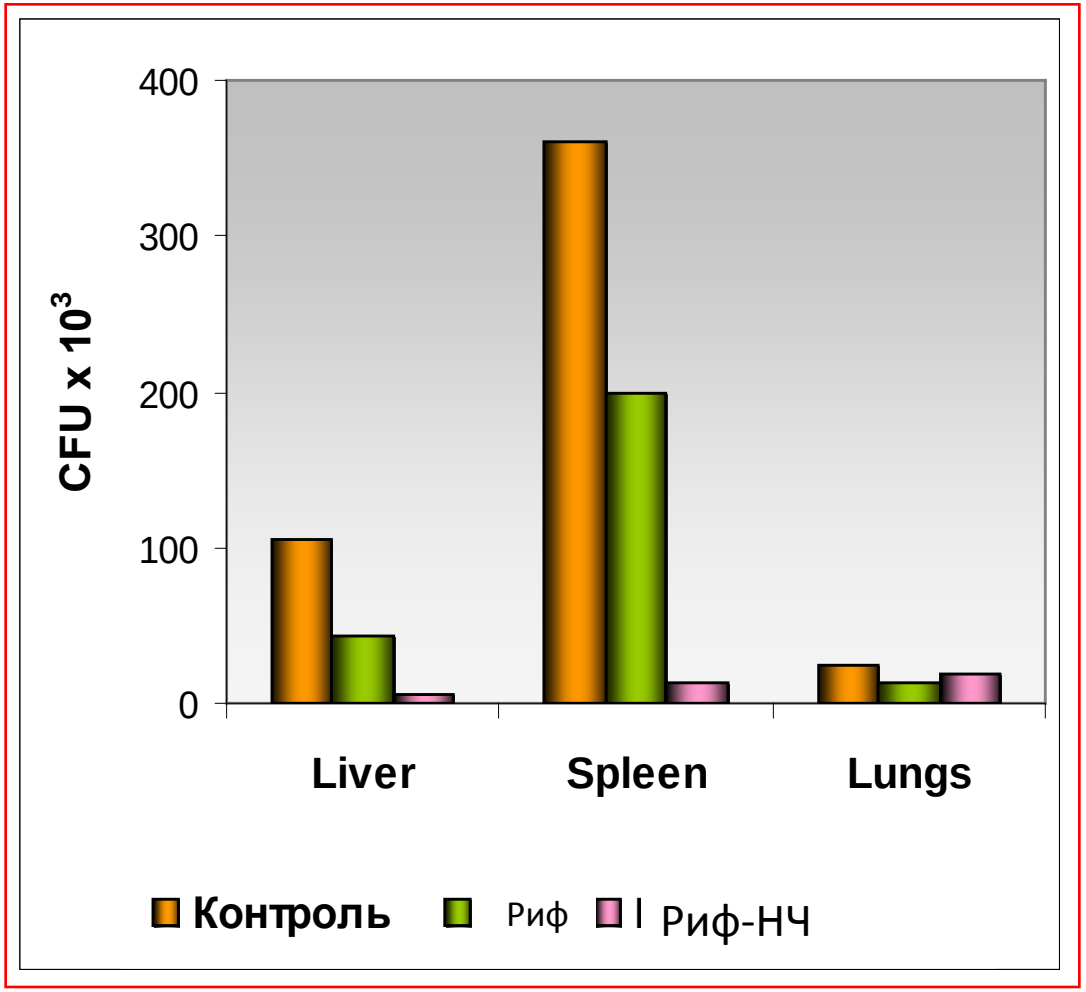
- Эффективное проникновение в клетки: C/E = 5 - 10
- Биодоступность ~90%

Достоинства

- Амфифильный
- Легко детектировать
- Относительно стабилен



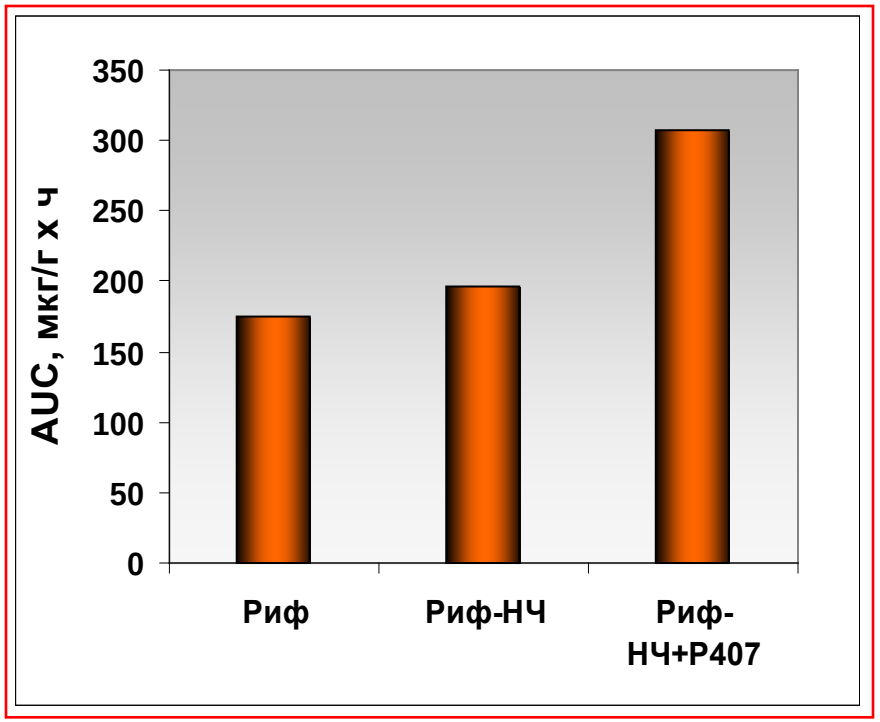
Повышение эффективности рифампицина с помощью наночастиц: *внутривенное введение*

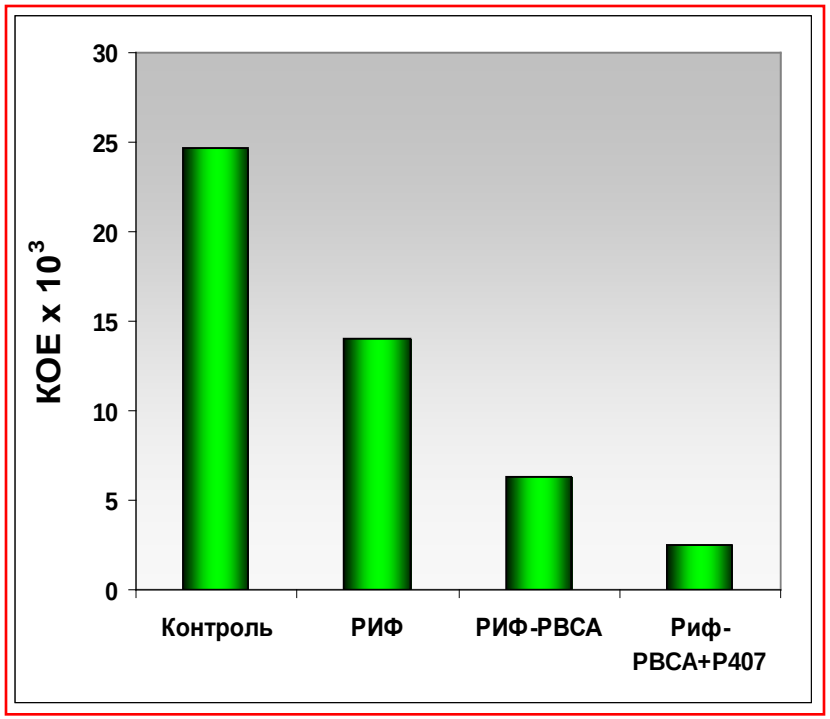


Среднее число КОЕ
в органах
мышей, инфицированных
M. tuberculosis

Режим лечения:
3 x 10 мг/кг
через 24, 48 и 72 ч
после заражения

Повышение эффективности рифампицина при лечении экспериментального туберкулеза с помощью наночастиц





А Б

А - интегральный показатель AUC в легких, в/в

Б – Среднее число КОЕ в легких мышей, инфицированных *M. tuberculosis*: режим лечения: 3 х 10 мг/кг через 24, 48 и 72 ч после заражения;

Оганесян Е.А. и соавт. Антибиотики и химиотерапия, 2005, 50, 15-19.

РАЗРАБОТКА ВНУТРИВЕННОЙ ФОРМЫ РИФАБУТИНА

Проект выполняется в рамках госконтракта («Фарма-2020», 2013-2015 гг.)

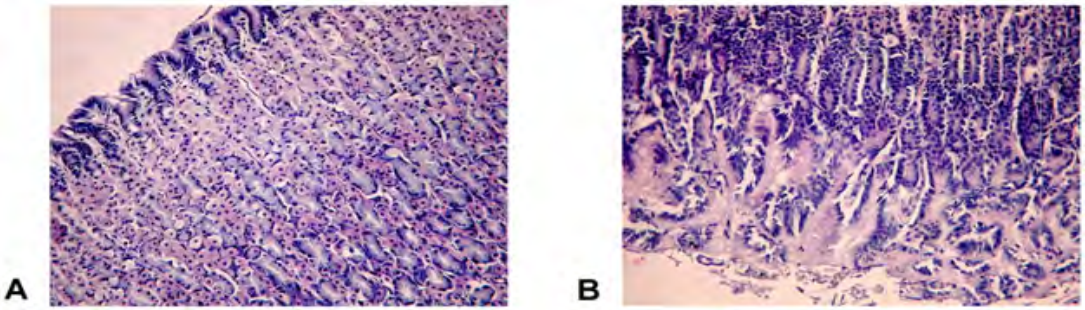
Актуальность

✓ Рифабутин – препарат 2-ого ряда для лечения туберкулеза и других заболеваний, вызванных микобактериями (селективно подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактерий).

✓ **Парентеральная (внутривенная) форма отсутствует - ввиду низкой растворимости антибиотика (0,2 мг/мл)**

Недостатки рифабутина при пероральном введении :

- низкая биодоступность (~ 20%)
- выраженная гастроинтестинальная токсичность (> 50% пациентов)



Желудок кролика:
А. Контроль. Б. После введения рифабутина *per os*. Деструкция эпителия.

Два варианта лекарственной формы (лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий)

Форма 1. Rb-HSA

растворимая форма (коллоидный раствор) на основе человеческого сывороточного альбумина (ЧСА)

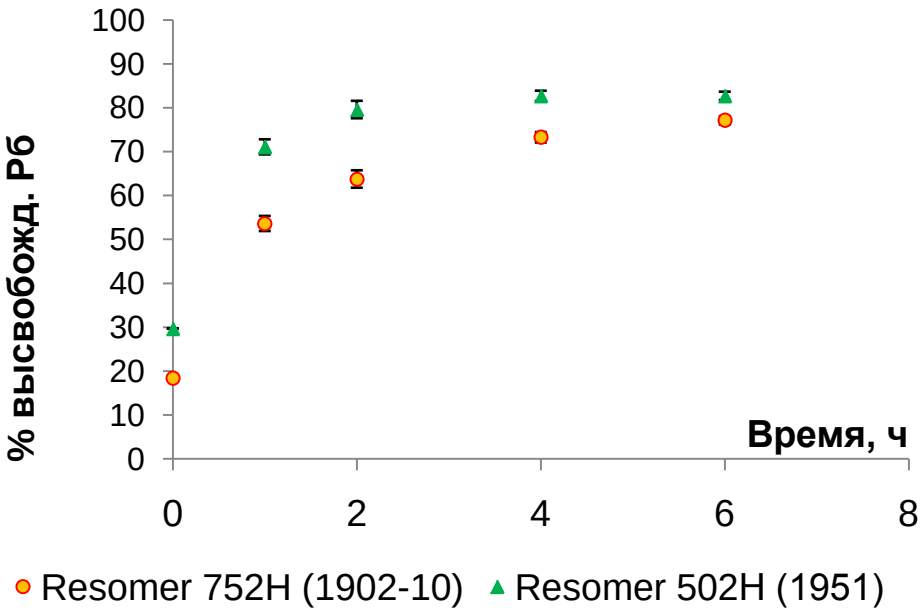
Форма 2. Rb-PLGA

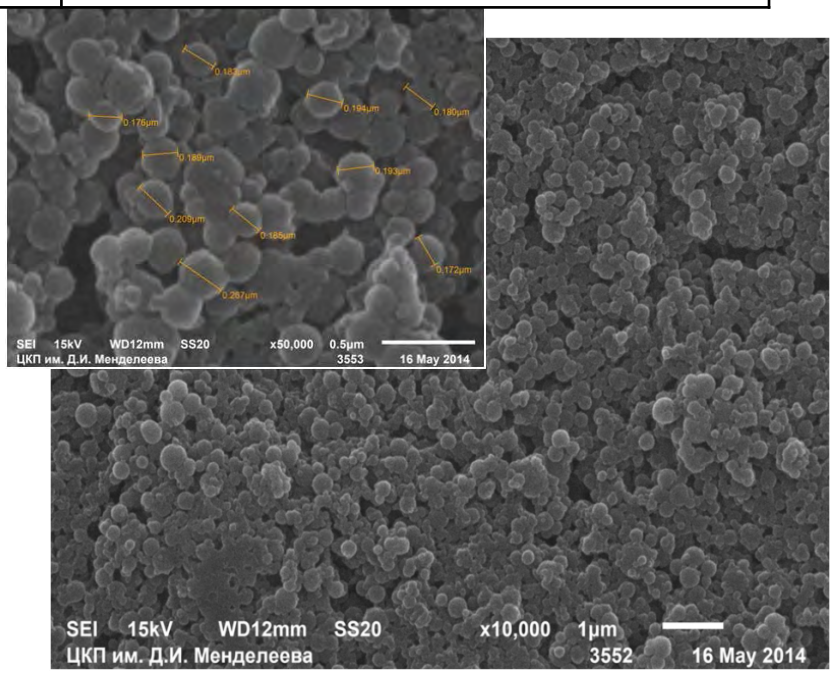
растворимая форма (коллоидная суспензия) на основе наночастиц PLGA

Форма	Состав исходной суспензии, мг/мл	Содержание РБ в суспензии, мг/мл	Превышает растворимость РБ в составе Микобутина (**0,2 мг/мл**)
RB-HSA	Рб – 5,7 - 6,0 ЧСА – 30 - 35 Маннит – 10	**6,11 ± 0,35**	в 30 раз
RB-PLGA	Рб – 3,5 - 3,6 PLGA – 8,75 - 9 ЧСА – 10 Маннит – 10	**3,56 ± 0,23**	в 20 раз

Сравнение физико-химических параметров

Параметр	Rb-HSA		Rb-PLGA	
	Исходная суспензия	При разбавлении в 50 раз	Исходная суспензия	При разбавлении в 50 раз
Средний размер, нм	591 ± 163	4,7 ± 0,2	100 ± 13	
Индекс полидисперсности	0,44 ± 0,12	0,56 ± 0,16	0,23 ± 0,03	





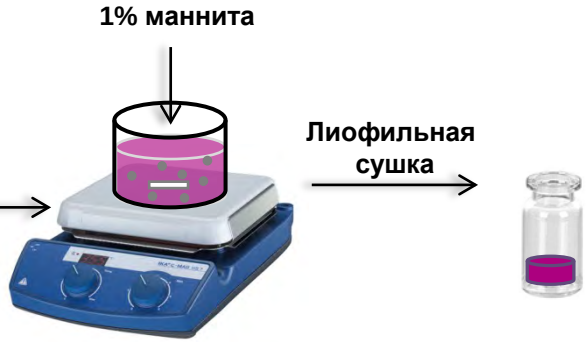
Микрофотографии наночастиц Rb-PLGA
СЭМ (Jeol (JSM 6510 LV), Япония

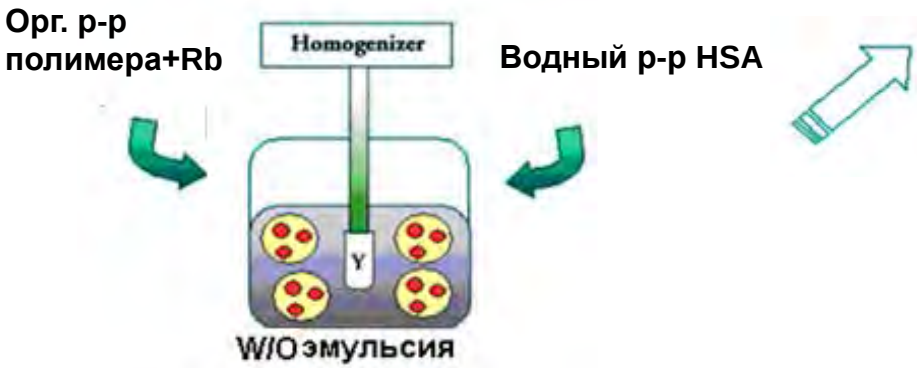
Основные стадии технологического процесса

Rb-HSA
Осаждение

- ✓ Лабораторный процесс масштабирован до 500 мл;
- ✓ Выход по Rb 97%;
- ✓ Содержание Rb в суспензии: **6,11 ± 0,35 мг/мл**

Выпаривание орг. р-рителя





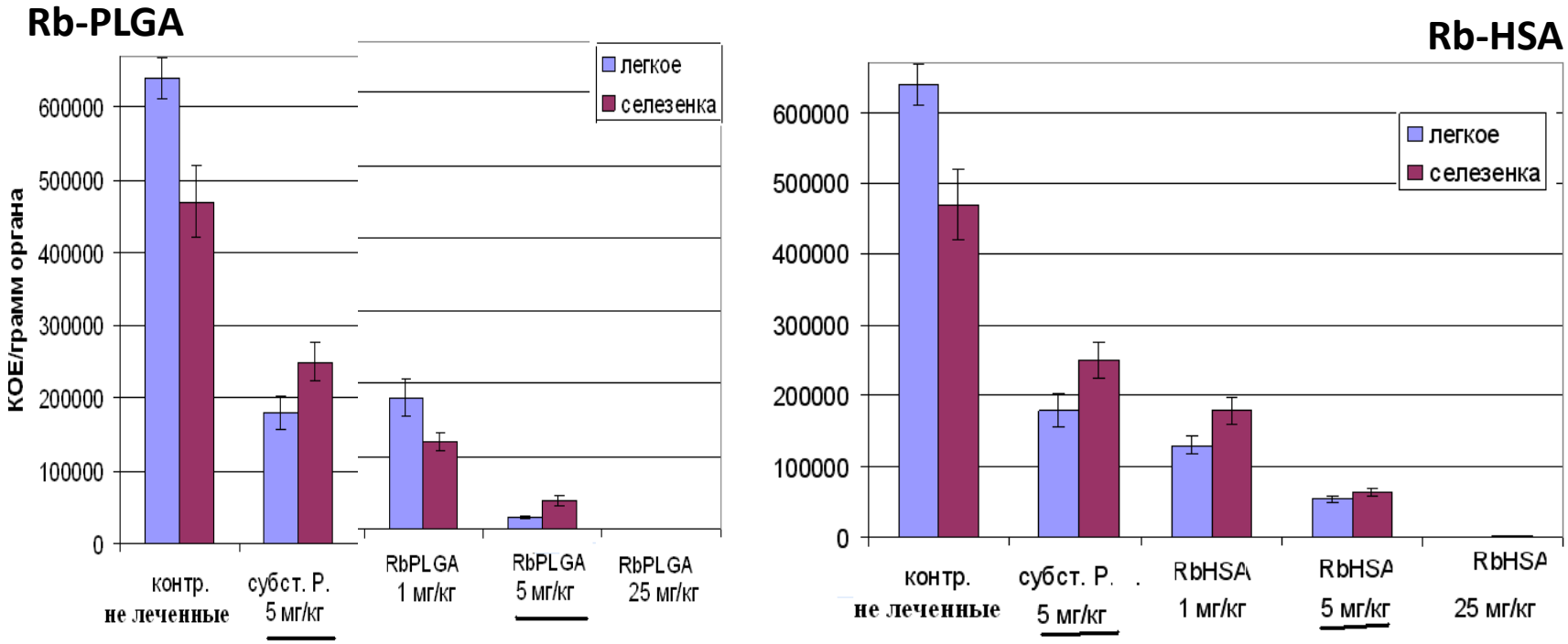
Rb-PLGA
Гомогенизация под высоким давлением

- ✓ Лабораторный процесс масштабирован до 900 мл;
- ✓ Выход по Rb 88%;
- ✓ Содержание Rb в суспензии: **3,56 ± 0,23 мг/мл**

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение фармакологической активности Rb-HSA и Rb-PLGA

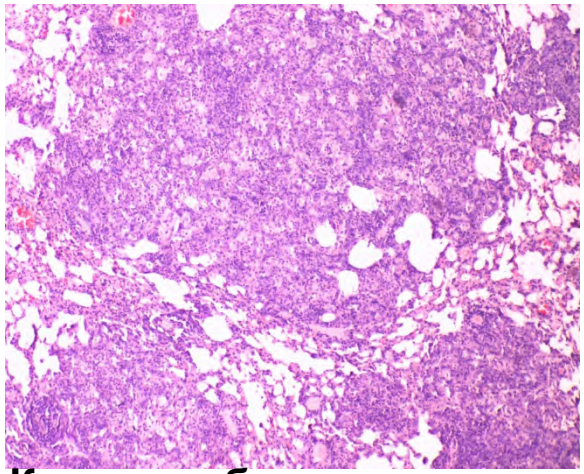
Модель: генерализованный туберкулез, мыши Balb/c, в/в введение штамма *M. tuberculosis* H37RV.
Начало лечения: на 15-й день после заражения. ***Режим лечения***: 3 раза в неделю, 4 недели
Дозы : 1, 5, 25 мг/кг (в/в введение в хвостовую вену). Субстанцию Рб вводили перорально в дозе 5 мг/кг



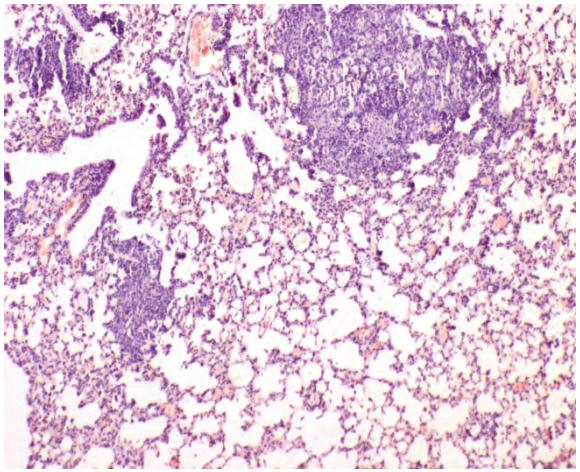
Средние показатели обсемененности легких и селезенки мышей после в/в введения RB-PLGA и RB-HSA

RB-PLGA в дозе 5 мг/кг (в/в) эффективнее субстанции рифабутина (5 мг/кг *per os)* в 18 раз, а RB-HSA - в 3,6 раза (по снижению КОЕ в легких)
В дозе 25 мг/кг нет значимых различий

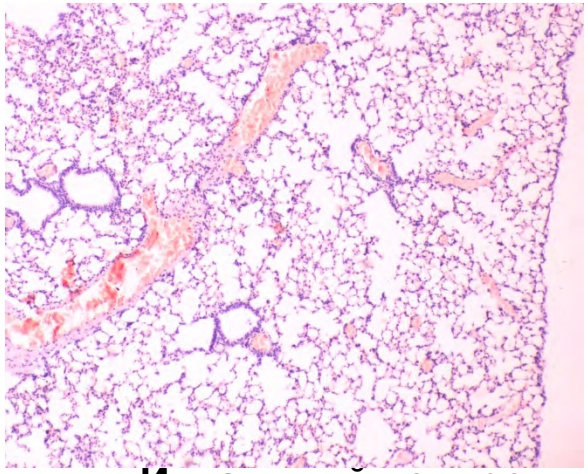
Сравнительное гистологическое исследование легких мышей, инфицированных M. tuberculosis, после лечения



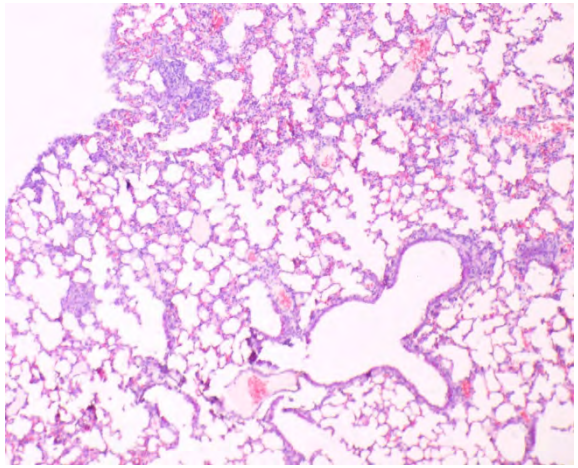
Контроль без лечения



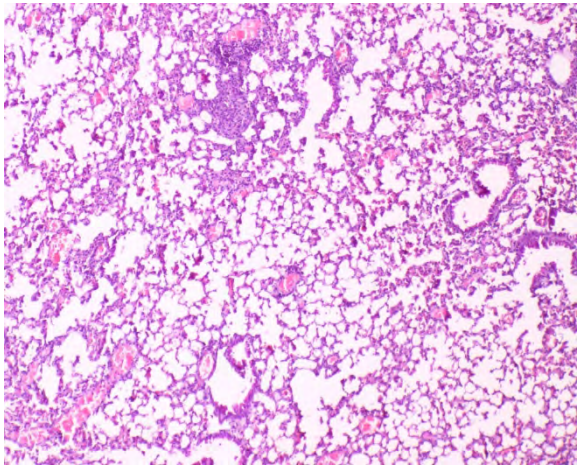
Rb-субстанция, *per os* 5мг/кг



Интактный контроль



Rb-HSA 5мг/кг



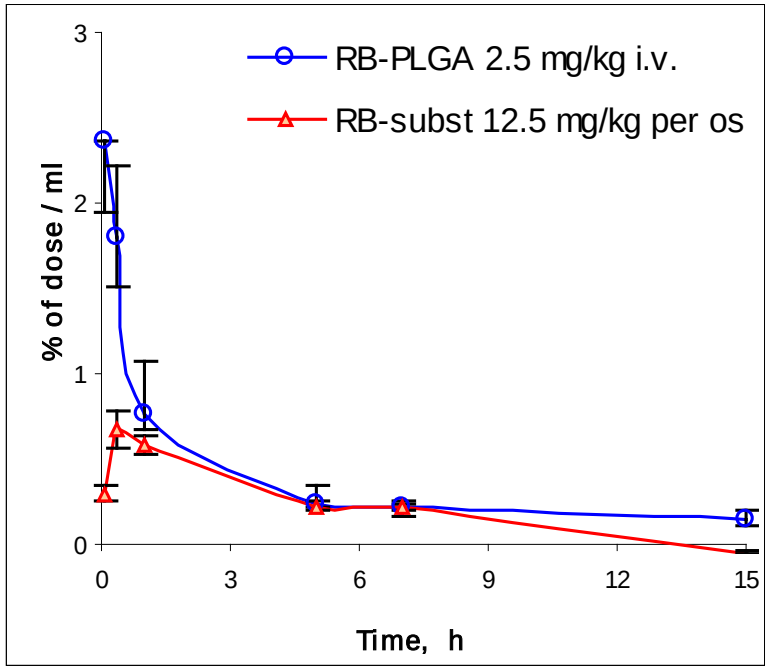
Rb-PLGA 5мг/кг

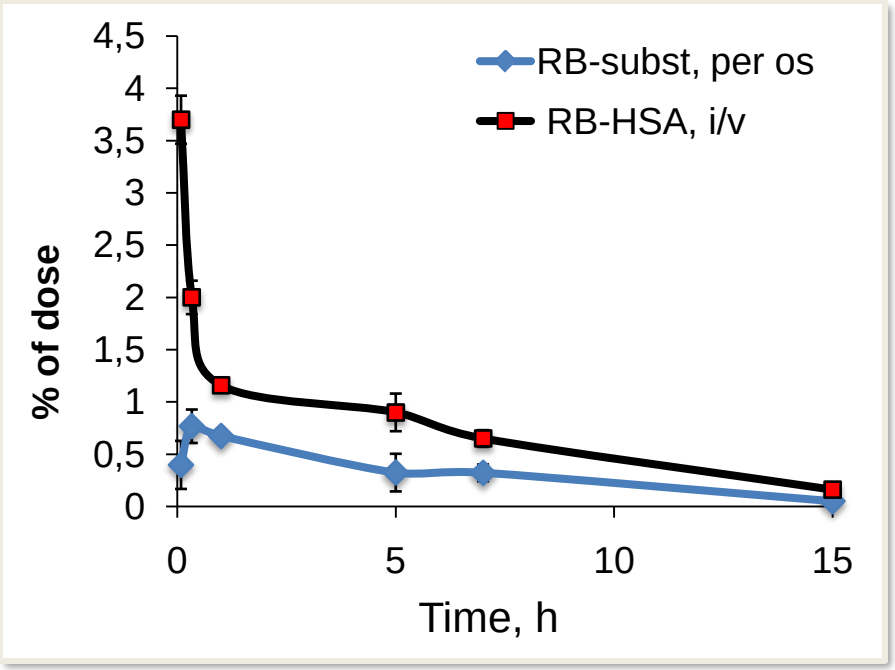
Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение объектива ×4

- **При применении для лечения Rb-HSA и Rb-PLGA основная площадь легочной паренхимы имеет нормальное альвеолярное строение (как в интактном контроле), что свидетельствует об активном процессе лечения. На срезах видны диффузные инфильтраты из небольшого количества макрофагов. В редких случаях встречаются небольшие скопления лимфоцитов рядом с кровеносными сосудами.**

Исследование фармакокинетики

Предварительные данные





Концентрации рифабутина в плазме мышей после однократного введения: Rb-HSA и Rb-PLGA в дозе 2,5 мкг в/в; Rb-subst в дозе 12,5 мг/кг per os (n = 6)

Лекформа	$AUC_{орган}$ /$AUC_{плазма}$	
	Печень / плазма	Легкие / плазма
RB-субст *per os*	6.84	5.79
RB-PLGA i.v.	8.08	9.14

Соотношение показателей AUC для органов и плазмы

Токсикологическое исследование (Санкт-Петербургский институт фармации)

Исследования:

- **острой токсичности**
- **субхронической токсичности**
- **хронической токсичности**
- **репродуктивной токсичности**
- **мутагенных свойств**
- **канцерогенных свойств**
- **аллергизирующих свойств**
- **иммунотоксического действия**

Оценка острой токсичности: Rb-HSA и Rb-PLGA

Параметры острой токсичности (крысы)

Форма	$ЛД_{50}$, мг/кг	$ЛД_{10}$, мг/кг
RB-HSA:		
самцы	97,5 ± 14,6	45,8
самки	98,5 ± 15,2	54,8
RB-PLGA (макс доза 800 мг/кг)	Не достигнута	
PLGA (плацебо	Не достигнута	

По показателям острой токсичности препараты Rb-PLGA и Rb-HSA можно отнести к IV классу токсичности - мало токсичные вещества (классификация Hodge и Sterner : 500 > $ЛД_{50}$ > 50 мг/кг)

ВТД – 6,25 мг/кг

Исследование субхронической и хронической токсичности (крысы): Rb-HSA и Rb-PLGA

Дозы: макс – **25 мг/кг** (4 ВТД) (½ LD_{10} = 1/5 МПД)
средняя – **12,5 мг/кг** (2 ВТД)
мин – **6,25 мг/кг** (ВТД)

Субхроническая токсичность

- Многократное в/в введение – **14 дней, ежедневно**
- Эвтаназия: 15-ый день (5 самцов, 5 самок)
  на 31-й день (5 самцов, 5 самок) – отсроченное наблюдение

Хроническая токсичность

- Многократное в/в введение – **90 дней, 1 раз в 2 дня**
- Эвтаназия: 31-ый день (10 самцов, 10 самок);
  на 91-й день (5 самцов, 5 самок)

- Контроль: физ. раствор, полимерные наночастицы (PLGA) в дозе, соотв. max по Rb-PLGA – 62,5 мг/кг; суммарно за все время введения – 875 мг/кг (~ 175 мг/ крысу)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: исследуемые препараты в условиях ежедневного внутривенного введения в течение 90 дней в трех дозах, эквивалентных 1ВТД, 2ВТД и 4ВТД для человека, оказали слабое токсическое действие на организм аутбредных крыс, соответствующее профилю токсичности рифабутина.

Выводы:

! По заключению ЗАО «Санкт-Петербургский Институт Фармации», результаты оценки безопасности тестируемых препаратов Rb-HSA и Rb-PLGA позволяют рекомендовать их представление в Минздравоохранения РФ в качестве малотоксичных ЛС для в/в применения для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

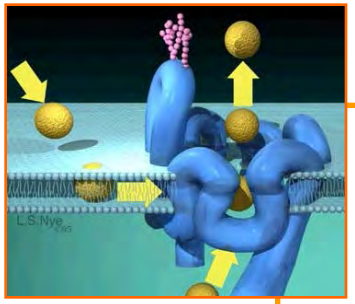
! Эффективность Rb-PLGA повышена по сравнению с препаратами сравнения (субстанция РБ и Микобутин).

Разработка наносомальной формы доксорубицина для химиотерапии глиобластомы
как пример рационального дизайна

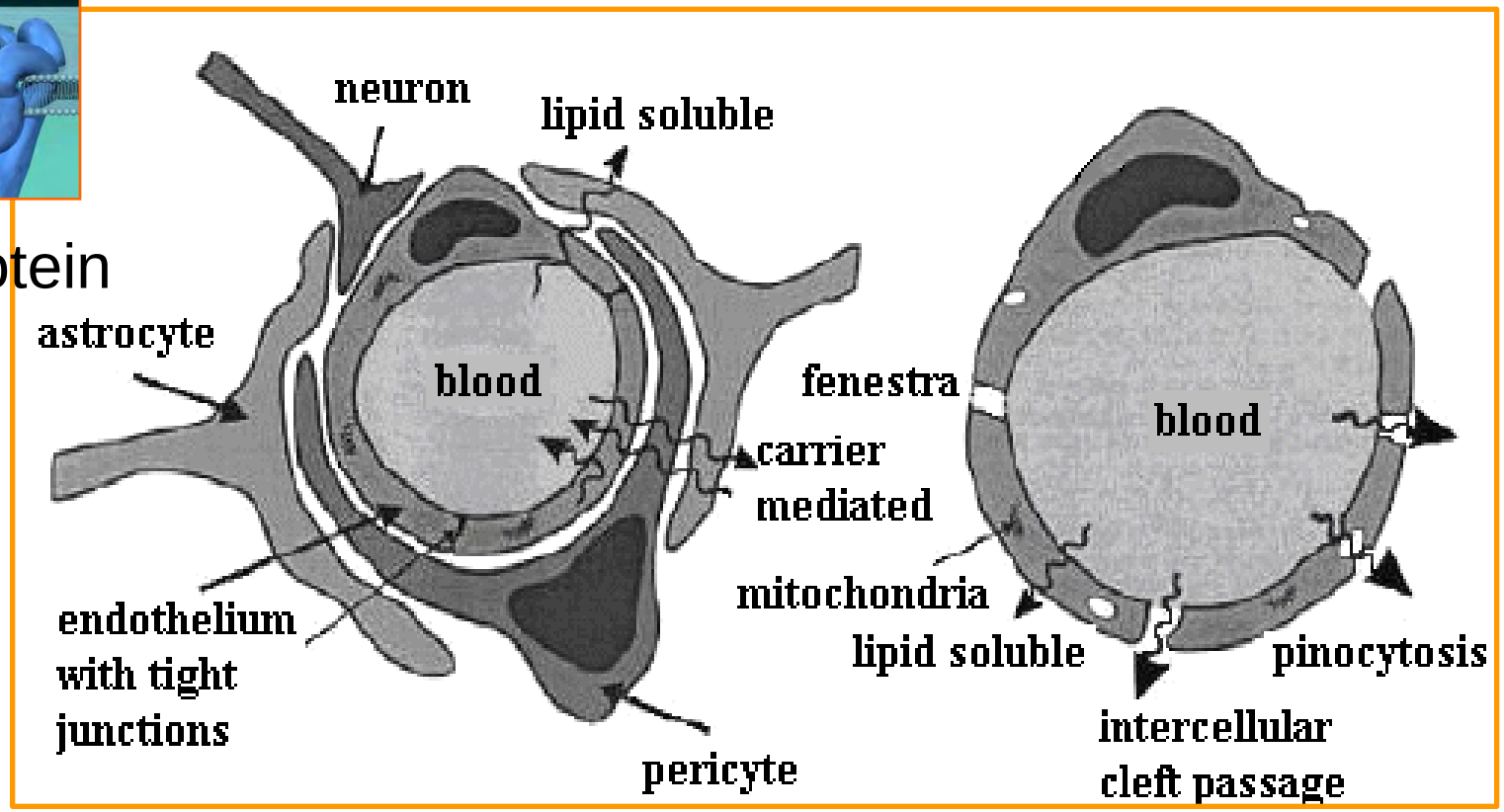
- ✓ **Востребованность/ актуальность** → Недостаточная эффективность лечения болезни
- ✓ **Правильная постановка фармакологической задачи** →
  - **Эффективность / безопасность можно повысить, доставив ЛВ в мишень**
  - **Мишень доступна для наночастиц**
- ✓ **Обдуманный выбор лекарственного веществ** →
  - **Высокая специфическая активность,**
  - **Подходящие физ.-хим. свойства**
- ✓ **Осуществимость** →
  - Наличие адекватных биологических моделей
  - Реалистичная технология
  - Корреляция технологических и биологических параметров

Экономическая целесообразность

Гематоэнцефалический барьер



P-glycoprotein



Схематическое изображение капилляра мозга (*слева*) и обычного капилляра (*справа*)

Ключевые аспекты технологии

Модифицикация поверхности наночастиц

Доставка в мозг веществ, которые в свободном виде не проникают через ГЭБ

Снижение токсичности

Актуальность

Глиобластомы:

- Наиболее агрессивные из первичных злокачественных опухолей мозга:
- Составляют ~ 60% всех первичных опухолей головного мозга и 20 ÷ 25% от всех опухолей детского возраста
- Среднее время жизни после установления диагноза 9 мес
- Низкая эффективность стандартной химиотерапии:

  выживаемость в течение 1 года возрастает на 6-10 %; рецидив наступает в среднем через 6.9 месяцев

Стандартная химиотерапия	**Средний срок жизни, мес**	**Выживаемость в течение 6 мес, %**
Темодал	12,1	21
Темодал + РТ	14,6	
Бевацизумаб + иринотекан		46
Gliadel Wafer (депо-форма кармустина)	13.8 против 11.6 для плацебо	56

Выбор ЛВ: *Почему* доксорубицин?

- Известный – доступный – противоопухолевый антибиотик широкого спектра действия
- **Фармакологические «преимущества»**
  - Не проникает в мозг и потому не используется для лечения опухолей мозга
  - Потенциально эффективен - цитотоксический эффект в отношении клеток глиомы и п/о эффект при внутриопухолевом введении
  - Лимитирующий фактор - кардиотоксичность
- **Технологические преимущества:**
  - Хорошо связывается с наночастицами
  - Относительно устойчив
  - Легко детектировать

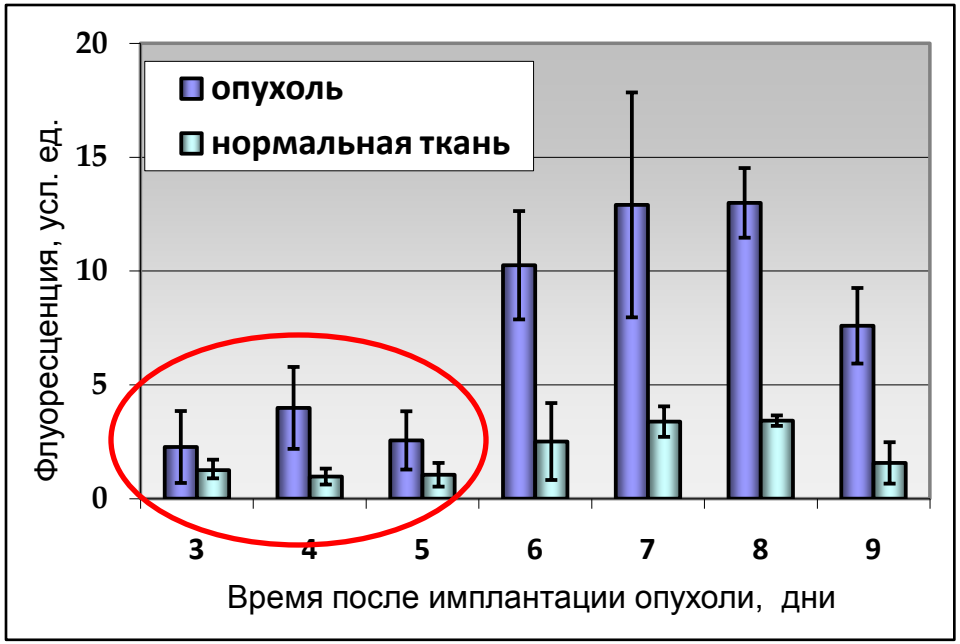
Биологическая модель

Модель: интракраниальная глиобластома 101/8 у крыс (*Институт морфологии человека РАМН*)

- Отработанная модель:

прививаемость >90%,
воспроизводимая клиническая картина болезни,
воспроизводимые сроки выживания

- По морфологии схожа с глиобластомами человека
- Пригодна для скрининга (срок жизни без лечения <20 дней)

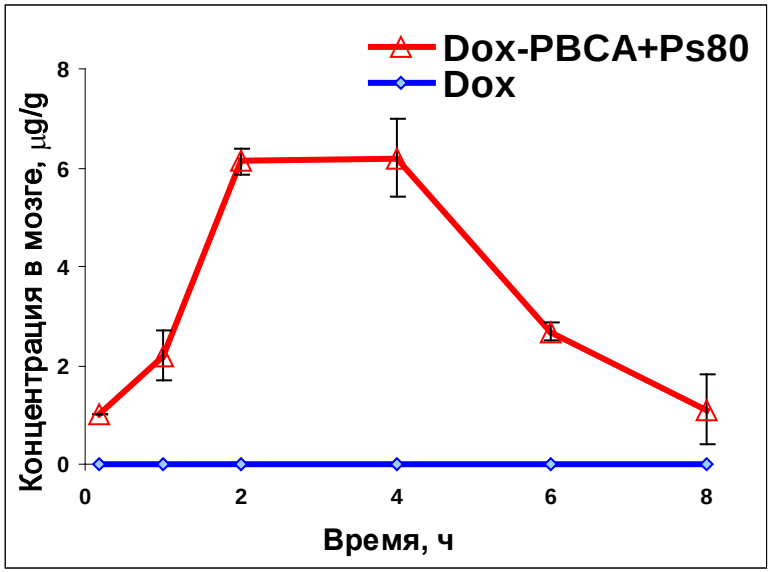


Проницаемость ГЭБ после имплантации глиобластомы (Evans blue)

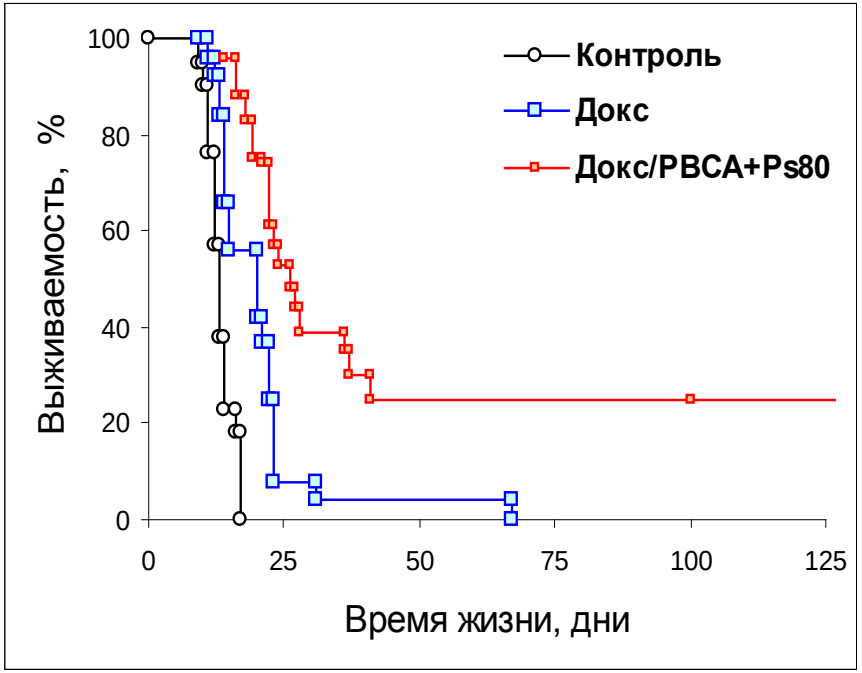
- **Режим лечения**: 3 x 1.5 мг/кг в дни 2, 5, 8
- **Критерии оценки эффективности**:
  - увеличение продолжительности жизни
  - число животных с длительной ремиссией (> 3 месяцев)
  - гистологические и иммуногистохимические критерии

Доксорубицин, включенный в наночастицы из ПБЦА (модификация поверхности – полисорбат 80 или полоксамер 188)

- Доставка доксорубицина через ГЭБ (6 мкг/г при дозе 5 мг/кг в/в)
- Высокая эффективность в отношении глиобластомы
- Снижение кардиотоксичности
- Снижение тестикулярной токсичности



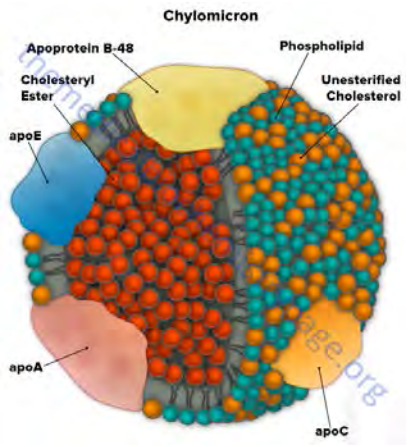
Концентрация Dox-PBCA в мозге здоровых крыс после в/в введения (5 мг/кг, n = 6)

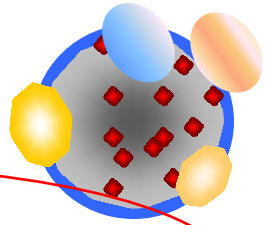


Выживаемость крыс с глиобластомой 101/8
Режим лечения: 3 х 1,5 мг/кг в/в в дни 2, 5 и 8 (n = 10)

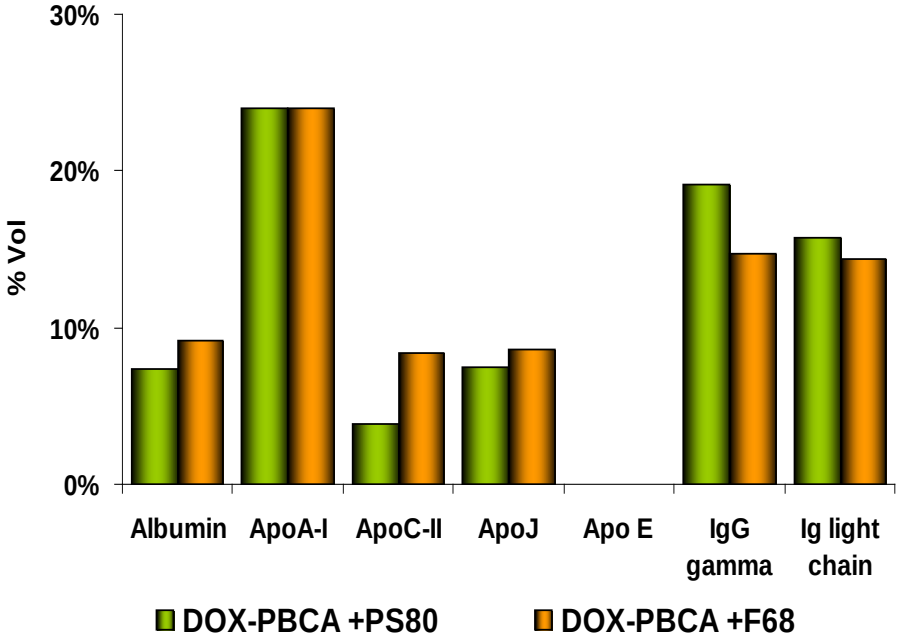
Наиболее вероятные механизмы, с помощью которых наночастицы доставляют доксорубицин в мозг:

1) взаимодействие со скавенджер-рецепторами SR-BI (ApoA-I);
2) взаимодействие с рецепторами LDL (apo E)
3) ингибирование P-gp ?





Наночастица – самоорганизующаяся система доставки



Корреляция состава белков плазмы на поверхности ПБЦА НЧ, нагруженных доксорубицином, и противоопухолевого эффекта

Наносомальная форма доксорубицина на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот [PLGA]

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

Проект ведет ООО «ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ»
Исследования выполняются в рамках госконтракта («Фарма-2020», 2013-2017 гг.)

Доксорубицин наносомальный, лиофилизат для приготовления суспензии для инфузий

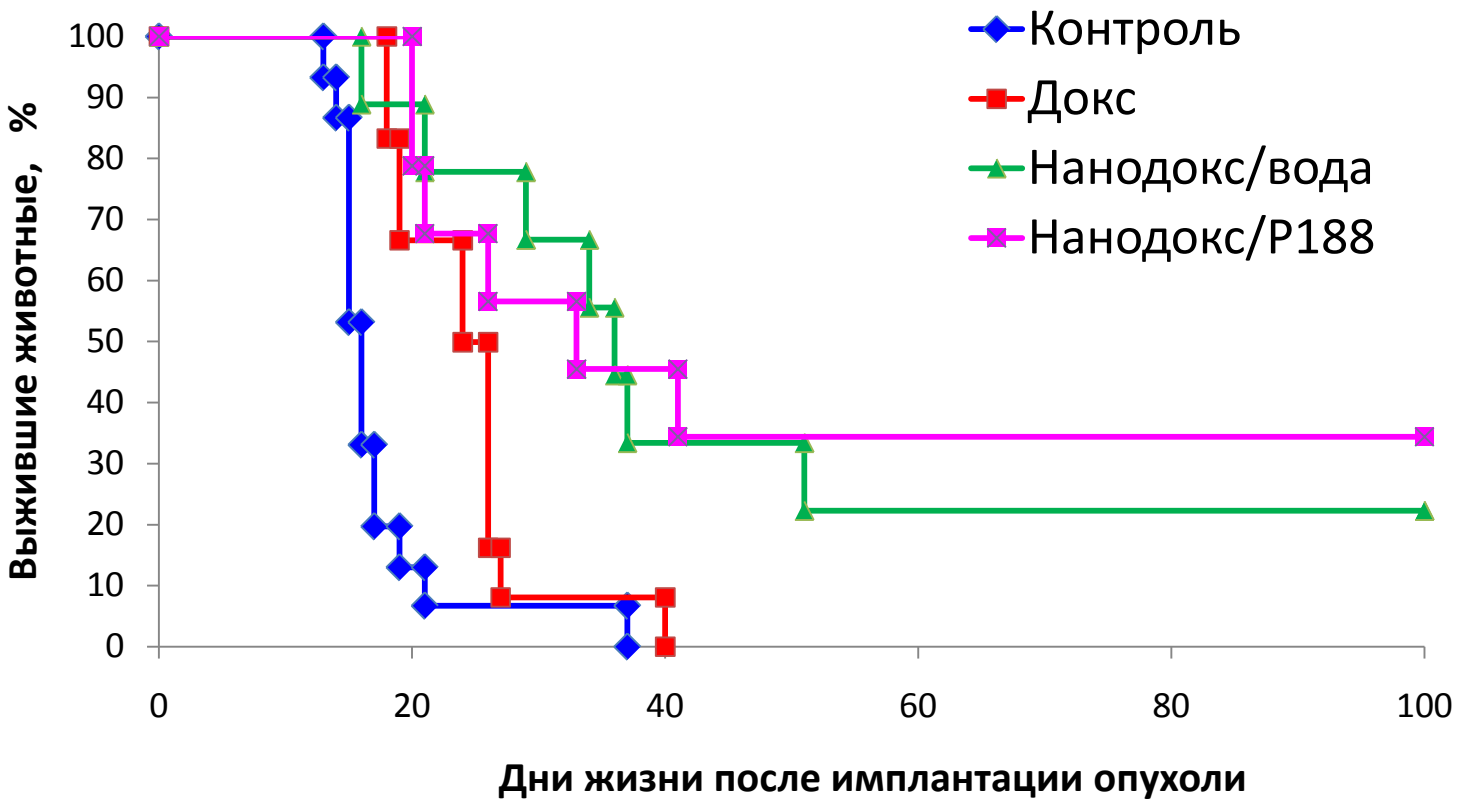
Состав
(на флакон)

***Действующее вещество*:**	
Доксорубицина гидрохлорид	**25,0 мг**
Вспомогательные вещества:	
Маннитол&	**850,0 мг**
D,L-молочной и гликолевой кислот сополимер	**250,0 мг**
Поливиниловый спирт&	**125,0 мг**
Натрия гидрофосфата дигидрат	**35,75 мг**
Калия дигидрофосфат	**6,75 мг**

Ключевые параметры
наносомальной формы

Средний размер частиц	**100 - 200 нм**
Включение доксорубицина в наночастицы	**Не менее 70 %**
Модификация поверхности наночастиц	**Полоксамер 188**

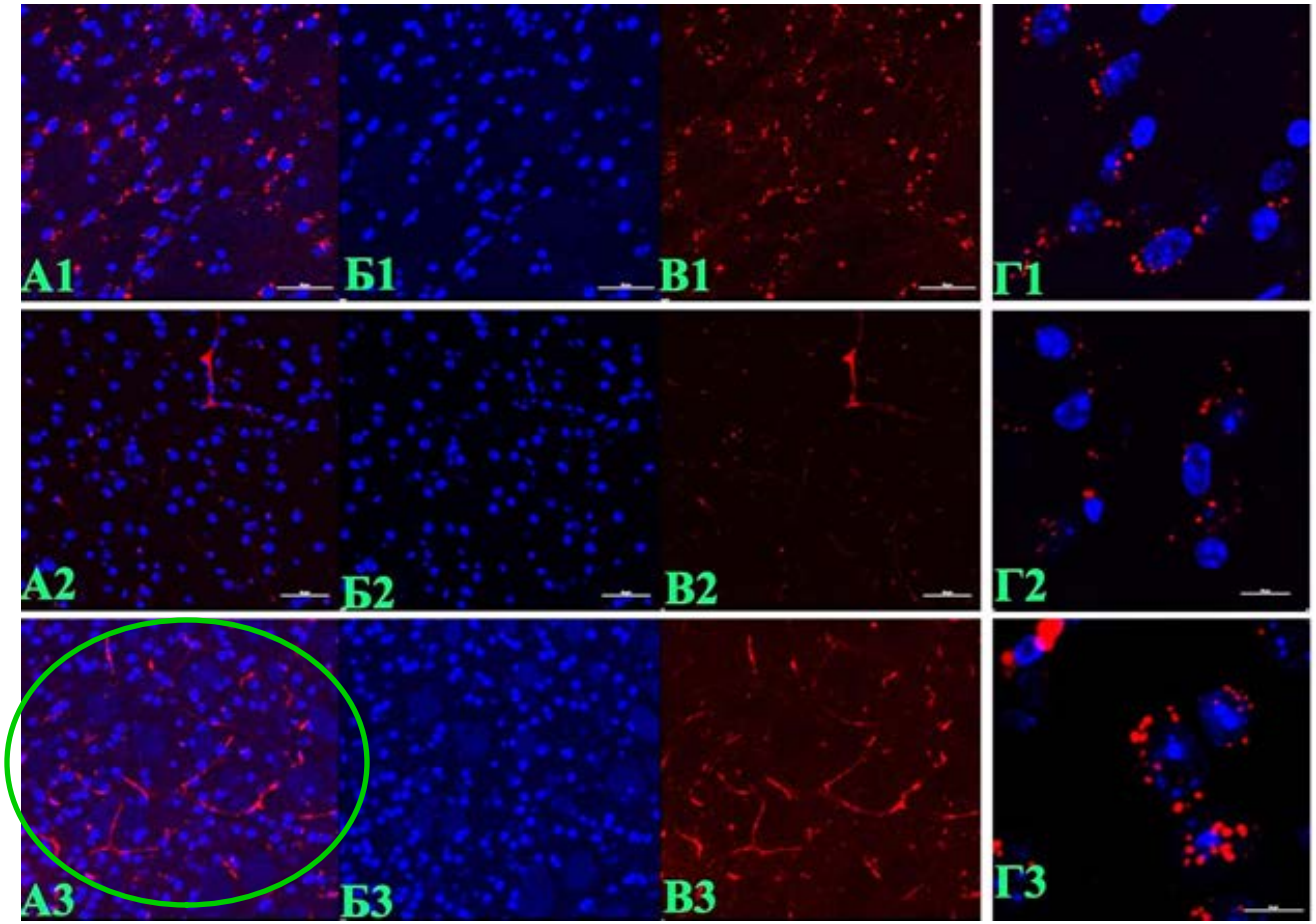
Противоопухолевый эффект в отношении интракраниально имплантированной глиобластомы 101.8



Выживаемость крыс с глиобластомой 101/8.
Режим лечения: 3 х 1,5 мг/кг в/в в дни 2, 5 и 8 (n = 10)

Проникновение наночастиц, модифицированных P188, в здоровый мозг (интактные мыши)

Комбинир. изображения | Флуоресценция ядер клеток | Флуоресценция Докс и DiI. 50 мкм. | Увеличенные фрагменты.10 мкм.



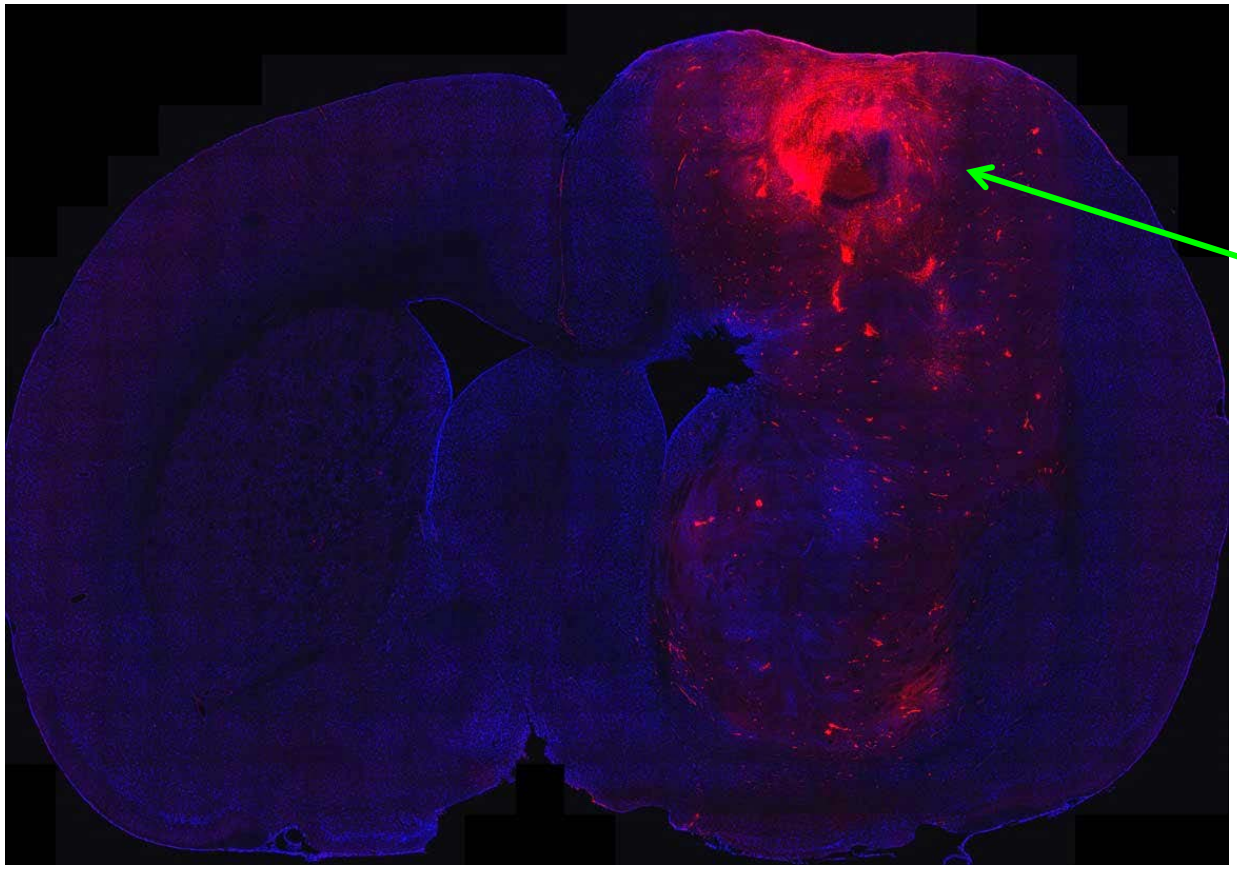
Dox-PLGA+P188

DiI-PLGA в воде

DiI-PLGA+P188

Сканирующая лазерная конфокальная микроскопия на срезах мозга через 2 ч после в/в введения НЧ

Проникновение наночастиц DiI-PLGA, модифицированных P188, в мозг крыс с глиомой C6



Сканирующая лазерная конфокальная микроскопия на срезах мозга через 2 ч после в/в введения НЧ

РЕЗУЛЬТАТЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- Изучение острой и хронической токсичности
  (ФГБУ «Институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» РАМН)

Параметр	Доксорубицин наносомальный (мг/кг)		Субстанция доксорубицина (мг/кг)	
	самцы	самки	самцы	самки
LD_{10}	7,3	6,1	6,7	5,4
LD_{50}	10,9	11,2	10,4	9,8

- **Изучение хронической токсичности** Доксорубицина наносомального по сравнению с субстанцией доксорубицина (30 дней; дозы - 1/60 МПД, 1/30 МПД, 1/30 $ЛД_{50}$)

- **Изучение специфических видов токсичности** (ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»): репродуктивная токсичность, иммунотоксичность, мутагенные, канцерогенные и аллергизирующие свойства

Результаты токсикологического исследования

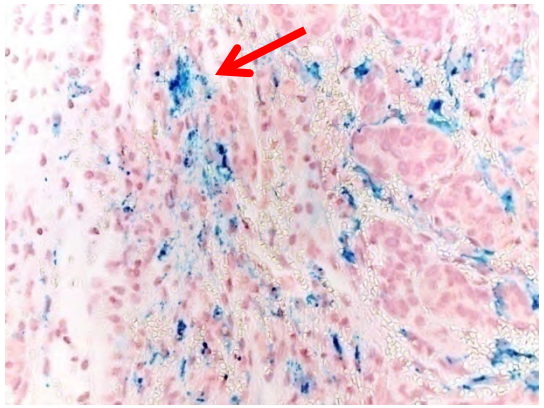
Доксорубицин наносомальный рекомендован для представления в МЗ РФ для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

Отмечено снижение (по сравнению с Адрибластином)

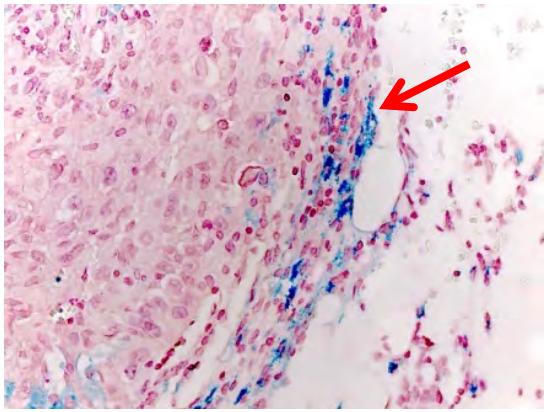
- ✓ гематотоксичности
- ✓ кардиотоксичности
- ✓ тестикулярной токсичности

ТЕРАНОСТИКИ:

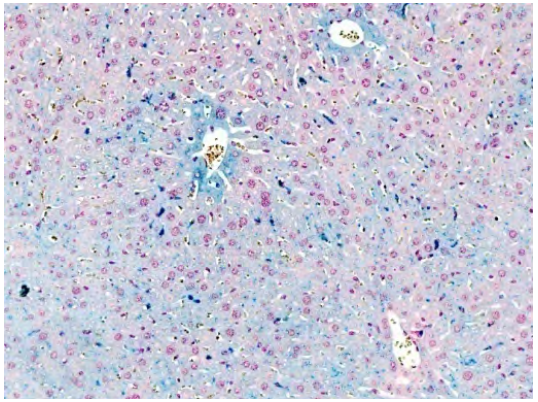
Гибридные наночастицы на основе PLGA, векторизованные аналогами соматостатина, для доставки в опухоль поджелудочной железы



Опухоль x200

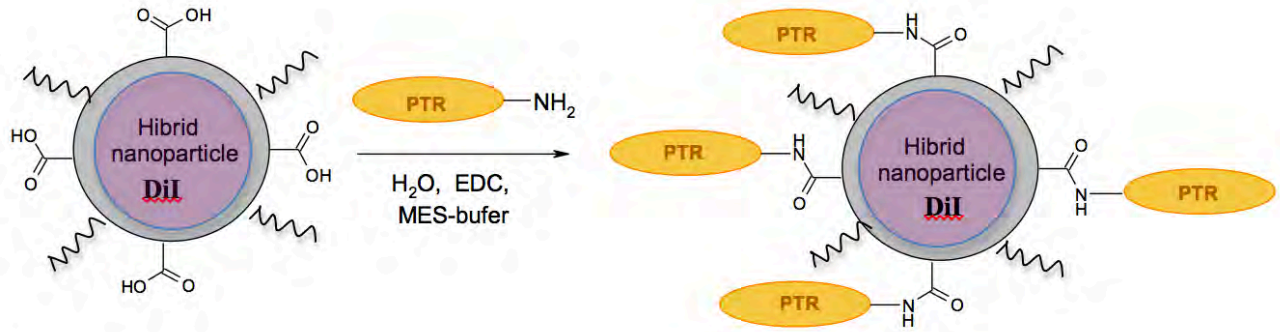


Опухоль x400



Печень x200

Ортотопическая опухоль поджелудочной железы (PANC 1) у мышей (окраска по Перлсу)



Резюме

Применение наносомальных систем доставки позволяет оптимизировать фармакокинетику и распределение лекарственного вещества в организме

Следствия

- ➔ повышение эффективности антибиотиков
- ➔ расширение спектра действия ЛВ
- ➔ преодоление ГЭБ
- ➔ снижение неспецифической токсичности

Наше место в мировой науке

Препараты на основе полимерных мицелл и наночастиц на пути в клиническую практику

TABLE 2 | Nanomedicines Based on Polymeric Micelles on the Market and Under Clinical Evaluation

Product	Formulation	Application	Company	Status
Genexol-PM®	PEG-poly(D,L-lactide) with paclitaxel	Breast cancer and NSCLC	Samyang Pharmaceuticals	Marketed (S. Korea, other Asian countries)
	PEG-poly(D,L-lactide) with paclitaxel	Recurrent or metastatic breast cancer	Samyang Pharmaceuticals	Phase 3 NCT00876486[1]
NK105	mPEG-poly (aspartic acid) with paclitaxel	Recurrent or metastatic breast cancer	Nippon Kayaku Co., Ltd.	Phase 3 NCT01644890[1]
NK012	PEG-poly (glutamic acid)-SN38 conjugate	SCLC and triple negative breast cancer	Nippon Kayaku Co., Ltd.	Phase 2 NCT00951613[1] Phase 2 NCT00951054[1]
NC-6300	mPEG-poly (aspartic acid)-epirubicin conjugate	Solid cancer	NanoCarrier Co., Ltd.	Phase 1 Japan

NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer.
[1] ClinicalTrials.gov identifier.

TABLE 3 | Nanomedicines Based on Polymeric Nanoparticles on the Market and Under Clinical Evaluation

Product	Formulation	Application	Company	Status
Abraxane®	Albumin-bound paclitaxel	Metastatic breast cancer	Celgene Corp.	Marketed
Livatag®	Doxorubicin nanoparticle	Hepatocellular carcinoma	BioAlliance Pharma S.A.	Phase 3 NCT01655693[1]
CRLX101	β-CD-PEG-CPT nano-pharmaceutical	Advanced NSCLC	Cerulean Pharma Inc.	Phase 2 NCT01380769[1]
XMT-1001	Fleximer-CPT polymer	NSCLC and SCLC	Mersana Therapeutics	Phase 1 NCT00455052[1]
IFN-α XL	Polyglu-Vit E interferon-α	Hepatitis C	Flamel Technologies	Phase 2 NCT01010646[1]
CALAA-01	Transferrin-β-CD siRNA nanoparticle	Solid tumors	Calando Pharma., Inc.	Phase 1 NCT00689065[1]
BIND-014	PEG-PLA/PEG-PLA-ACUPA DTX nanoparticle	Advanced or metastatic cancer	Bind Therapeutics, Inc.	Phase 1 NCT01300533[1]
LIQ001	PRINT nanoparticles	Influenza vaccine	Liquidia Technologies	Phase 1/2 NCT01224262[1]

NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer; CPT, camptothecin; DTX, docetaxel.
[1] ClinicalTrials.gov identifier.

S. Svenson. Wiley Interdisc Rev. Nanomed Nanobiotech, 6(2), 125–135, 2014

ИЗОБРЕТАТЕЛЬ ПЕРВОГО В МИРЕ САМОЛЕТА
А.Ф. МОЖАЙСКИЙ
ОСНОВОПОЛАГАЮЩИЙ ТЕОРИИ АВИАЦИИ
Н.Е. ЖУКОВСКИЙ
P=ρVΓ.
МЫ РОЖДЕНЫ, ЧТОБ
СКАЗКУ СДЕЛАТЬ БЫЛЬЮ!

Исследования в области лечения туберкулеза были выполнены при поддержке :

- программы BII / ISTC (грант # 2440)
- фонда CRDF/АФГИР (грант # RUB1-2724-MO-06)
- Государственного контракта в рамках программы «Фарма 2020»

Исследования в области доставки ЛВ через ГЭБ были выполнены в сотрудничестве с Университетом им. Гете (Франкфурт, Германия) при поддержке :

- Грантов INTAS
- Грантов Немецкого Исследовательского Общества (DFG)
- Государственного контракта в рамках программы «Фарма 2020»