

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАНОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА НА ОСНОВЕ PLGA МЕЖДУ ПЛАЗМОЙ И ФОРМЕННЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КРОВИ

Т.С. Ковшова^{1,2}, Н.С. Осипова², А.В. Белов², О.О. Максименко², С.Э. Гельперина², В.Ю. Балабаньян¹

¹ *Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Ленинские Горы, д.1, Москва, 119991, Россия*

² *ООО «Технология Лекарств», Московская область, Химки, ул. Рабочая, д 2а, 141400, Россия*

Введение: Системы доставки лекарственных веществ (ЛВ) на основе полимерных наночастиц (НЧ) представляют собой твердые НЧ, содержащие адсорбированное в полимерной матрице ЛВ. При введении в кровь ЛВ постепенно выделяется из наночастиц. Таким образом, фармакокинетика наносомальных форм определяется поведением в организме как свободного — выделившегося в процессе циркуляции — лекарственного вещества (ЛВ), так и ЛВ, связанного с его носителем. Особенностью фармакокинетики наносомальных форм является также различное распределение ЛВ и НЧ между форменными элементами крови и плазмой. Целью настоящего исследования являлась оценка связывания *in vitro* с эритроцитами крови человека наночастиц на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот, нагруженных противоопухолевым антибиотиком доксорубицином (Dox-PLGA), с различным профилем высвобождения доксорубицина.

Методы: Dox-PLGA на основе PLGA Resomer® 502H (Evonik, Германия) были получены методом «двойных эмульсий». В качестве внешней водной фазы использовали 1% раствор ПВС в фосфатном буфере при pH 7,4 (Dox-PLGA/7,4) и 6,4 (Dox-PLGA/6,4). Кинетику высвобождения доксорубицина из НЧ *in vitro* определяли в 1% растворе полоксамера 188 и в плазме (37°C). Для оценки степени связывания свободного и наносомального Dox с эритроцитами крови человека НЧ инкубировали с цельной кровью на КЗ-ЭДТА; через 5, 15, 30 мин плазму отделяли центрифугированием. Содержание доксорубицина в плазме оценивали методом ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием по методике, основанной на экстракции доксорубицина при разрушении НЧ и осаждении белков плазмы смесью ДМСО и ацетонитрила (1:1) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты.

Результаты: Средний размер наночастиц Dox-PLGA/7,4 и Dox-PLGA/6,4 составил 114 нм (ζ -потенциал -9,5 мВ) и 142 нм (ζ -потенциал -4,8 мВ), соответственно. Наночастицы Dox-PLGA/6,4, по сравнению с Dox-PLGA/7,4, отличались более низкой степенью включения (79% и 92%, соответственно) и более высокой скоростью высвобождения доксорубицина *in vitro*. Предел количественного определения доксорубицина в плазме составил 2 мкг/мл, степень экстракции - 96-104%. Сравнение коэффициентов распределения кровь-плазма ($K_{\text{Blood/Plasma}}$) и эритроциты-плазма ($K_{\text{RBC/Plasma}}$), рассчитанных по методу [1], показало, что связанный с НЧ доксорубицин связывается с эритроцитами в меньшей степени, чем свободный доксорубицин, причем чем выше процент включенного доксорубицина, тем меньше $K_{\text{Blood/Plasma}}$ и $K_{\text{RBC/Plasma}}$. Для Dox-PLGA/6,4, отличающихся значительной скоростью высвобождения на начальном этапе (burst-effect), выявлена зависимость доли свободного доксорубицина (60-90%) и коэффициентов связывания с эритроцитами от исходной концентрации НЧ. В случае Dox-PLGA/7,4, 50% доксорубицина при любом разбавлении остается связанным с матрицей НЧ в течение около 6 ч инкубации в приемной среде, вследствие чего $K_{\text{Blood/Plasma}}$ и $K_{\text{RBC/Plasma}}$ в изученном диапазоне концентраций $K_{\text{Blood/Plasma}}$ и $K_{\text{RBC/Plasma}}$ не зависели от разбавления.

Выводы: Коэффициенты распределения доксорубицина между плазмой и форменными элементами крови зависели от скорости высвобождения доксорубицина из наночастиц Dox-PLGA, концентрации НЧ и времени их инкубации в крови.

1. Yu S. et al. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005; 19(2):250-4.