

**ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації**

**Кваліфікаційна робота**

на здобуття рівня вищої освіти «магістр»

на тему:

**«Ліпосомальні системи доставки лікарських засобів: сучасний стан, проблеми та перспективи розвитку»**

Виконала: студентка заочної форми навчання  
Спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»

**Сторожко Ольга**

Керівник: Слесарчук Владлена Юріївна

Рецензент: д.м.н професор Опришко В.І.

**Рекомендовано до захисту:**

Протокол засідання кафедри

№ 10 від 13 травня 2026

Завідувач кафедри

Лєвих Антон Едуардович

**Захищено на засіданні ЕК**

протокол № 1 від «12» червня 2026 р.

Оцінка: добре / 162 бали / С

Голова ЕК \_\_\_\_\_

к.фарм.н., доц. Лєвих А.Е.

**Дніпро - 2026**

## **ЗМІСТ**

### **ВСТУП**

#### **РОЗДІЛ 1. Теоретичні основи ліпосомальних систем доставки лікарських засобів .....5**

1.1. Поняття та історія розвитку ліпосомальних систем доставки лікарських засобів .....8

1.2. Особливості будови, властивості та класифікації ліпосом.....9

1.3. Механізми інкапсуляції та вивільнення лікарських речовин з ліпосом.....14

1.4. Переваги та обмеження застосування ліпосомальних форм препаратів.....16

#### **РОЗДІЛ 2. Сучасний стан застосування ліпосомальних систем у фармації та медицині.....18**

2.1. Методи отримання та стабілізації ліпосомальних систем.....18

2.2. Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості ліпосомальних препаратів.....21

2.3. Аналіз сучасних ліпосомальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку.....23

2.4. Основні проблеми розробки, виробництва та застосування ліпосомальних препаратів.....27

#### **РОЗДІЛ 3. Перспективи розвитку ліпосомальних систем доставки лікарських засобів.....29**

3.1. Новітні технології створення ліпосомальних нанопрепаратів...29

3.2. Таргетна доставка лікарських засобів за допомогою ліпосом...31

3.3. Перспективи використання ліпосом у лікуванні онкологічних, інфекційних та інших захворювань.....32

3.4. Напрями подальших досліджень та вдосконалення ліпосомальних систем доставки.....35

<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>38</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>42</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>47</b>

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

**ПЕГ** -поліетиленгліколь,

**АФІ** – активний фармацевтичний інгредієнт,

**ГЕБ** – гематоенцефалічний бар'єр,

**DDS** -drugs delivery system (система доставки лікарських засобів),

**Doxil** - доксорубіцин

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Ліпосоми - це системи сферичної форми на основі фосфоліпідів. У 1964 році вперше були описані ліпосоми Бенхгемом та його колегами, як структури (везикули) малого розміру і сферичної форми, які утворені з фосфоліпідів. Таким чином, ліпосоми почали розглядати під кутом систем доставки лікарських засобів безпосередньо до клітин-мішеней, завдяки здатності інкапсулювати і гідрофільні і гідрофобні речовини. Низька імуногенність, нетоксичність, універсальність, цільова доставка ліків і повільне вивільнення привели до широкого використання при різноманітних захворюваннях. Тому що ліпосоми мають високу клінічну ефективність й досі тривають дослідження по вивченню ліпосомальних систем доставки ліків.

Переваги ліпосом в порівнянні з іншими лікарськими формами: здатність доставки діючої речовини всередину клітини; біологічна сумісність ліпосом для переносу лікарських засобів; за рахунок біосумісності з організмом людини вони не розпізнаються імунною системою тому ризик алергічних реакцій мінімальний; ліпосоми захищають свій вміст від негативного впливу зовнішнього середовища( руйнування речовин у шлунково-кишковому тракті), що дає змогу доставити засіб у потрібне місце; деякі препарати потрапляючи в організм можуть втрачати свою активність і не нести потрібної терапевтичної дії, тому використовують доставку цих засобів за рахунок ліпосомальних систем, оскільки ліпосоми захищають речовину мембраною від руйнування, а з іншої сторони мембрана ліпосоми не дасть токсичному препарату нести негативний вплив на організм, тут ліпосома виконує роль контейнера-зберігача, і дає поступове вивільнення препарату у потрібних дозах протягом потрібного часу для максимального терапевтичного ефекту.

Тому доставка ліпосомальними системами ліків не втрачає своєї актуальності і досі, викликає зацікавленість у вивченні і дослідженні та вдосконаленні знань цієї теми.

**Мета дослідження.** Узагальнення та аналіз сучасних літературних джерел щодо ліпосомальних систем доставки лікарських засобів, їх технологічних особливостей, фармацевтичних переваг, існуючих проблем та перспектив використання у створенні інноваційних лікарських препаратів.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити основні методи отримання та технологічні особливості виробництва ліпосомальних лікарських форм.

2. Охарактеризувати переваги ліпосомальних систем доставки щодо підвищення біодоступності, селективності дії та зниження токсичності лікарських засобів.

3. Визначити основні проблеми розробки, виробництва, стандартизації, зберігання та контролю якості ліпосомальних препаратів.

4. Узагальнити сучасні системи розвитку та обґрунтувати перспективні напрями вдосконалення ліпосомальних систем доставки лікарських засобів.

**Об'єкт дослідження:** процес створення, стабілізації та функціонування ліпосомальних систем як засобів спрямованої доставки ліків в організмі людини.

**Предмет дослідження:** склад і фізико-хімічні властивості ліпосом, методи їх отримання та модифікації, аналіз існуючих проблем стабілізації, а також розвиток інноваційних ліпосомальних препаратів у фармації.

**Методи дослідження.** Головним методом, який використовували при підготовці кваліфікаційної роботи, був інформаційний пошук (робота з літературою). Об'єктом дослідження були інформаційні ресурси бібліотеки та інтернету, у тому числі база даних PubMed (наукові статті, монографії,

посібники). Для пошуку інформації у пошукову строку вводили ключові слова за темою дослідження та аналізували отримані літературні джерела.

**Апробація результатів дослідження.** Результати наукової роботи представлені в якості тез «ПЕГільовані наноліпосоми: можливості підвищення ефективності фармакотерапії. Сучасні тенденції розвитку ліпосомальних систем доставки лікарських засобів. Ліпосомальні системи доставки лікарських засобів: сучасні підходи до пролонгації циркуляції», II Науково-практична конференція і з міжнародною участю. 14-15 квітня 2026 року і отримано сертифікат учасника. (Додаток 1).

**Структура роботи:** Кваліфікаційна робота обсягом – 46 сторінок друкованого тексту складається із розділів, містить 3 таблиці, 2 рисунки, 1 додаток, список використаних джерел налічує -41 найменування.

## РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЛІПОСОМАЛЬНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

### 1.1. Поняття та історія розвитку ліпосомальних систем доставки лікарських засобів

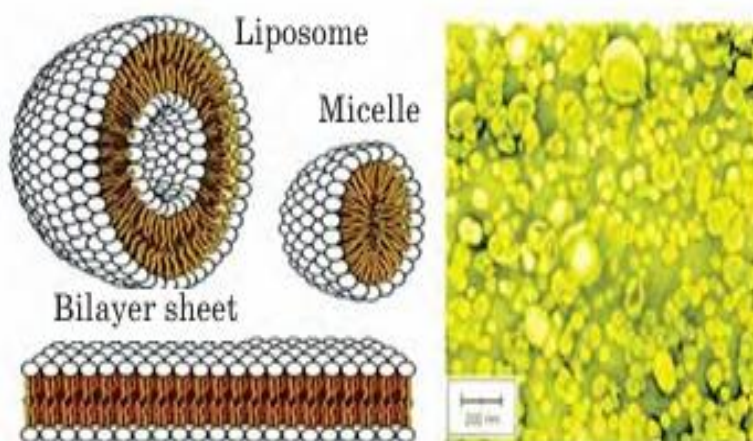
Ліпосомальні системи доставки лікарських засобів - це сучасна цільова доставка ліків за рахунок ліпосом. Ліпосоми - це сферичні фосфоліпідні везикули, з розміром частинок від 25 нм до кількох мікрометрів.

Ліпосоми вперше були відкриті в 1960-х роках британським гематологом доктором Алеком Д. Бенгхемом та його колегами з Інститута Бабрахама Кембріджського університету, а вперше звіт про це був опублікован в 1964 році (Bangham and Horne, 1964) [9, 25]. Бенгхем помітив, що мазки з яєчного лецитину реагували з водою, утворюючи досить складні структури [9]. Одержанні зразки проаналізували за допомогою електронного мікроскопа та з'ясували що утворюється багато ліпідних везикул, вони були однорідними і спочатку отримали назву смектичні мезофази, а пізніше -ліпосоми [9].

Пізніше ліпосоми визнали перспективними структурами для систем доставки лікарських засобів [9], тому вони і получили таке розповсюдження застосування у медицині, косметології, харчовій промисловості. Основні дослідження проводилися у фармацевтичній галузі.

Термін «мікрокапсули», для визначення ліпосом було запропоновано у 70 роки минулого сторіччя. У 1974 році Грегори Грегоріадіс запропонував помістити всередину цих везикул – ліпосом - лікарські препарати для їх транспортування в організмі. Це дало нові можливості для застосування ліпосом в медицині як носіїв ліків [2]. Розквіт розвитку досліджень цього напрямку припадає на 80-ті роки, коли було запатентовано основні методи одержання різних фосфоліпідних везикул [9]. Вони отримали назви «протеоліпосоми», «імуносоми», «віросоми».

Ліпосоми - це ліпідні сферичні структури (рис. 1), для побудови яких використовують різноманітні лецитини, фосфатидилсерині фосфатилілетаноламіни, що мають невеликі гідрофільні «голівки», утворенні фосфогліцириновими важкими ефірними групами, та довгі гідрофобні «хвости», утворенні протяжними вуглеводними залишками жирних кислот [9].



*Рис. 1. Зовнішній вигляд ліпосом (поперечний переріз)*

### **Рис.1 [9]**

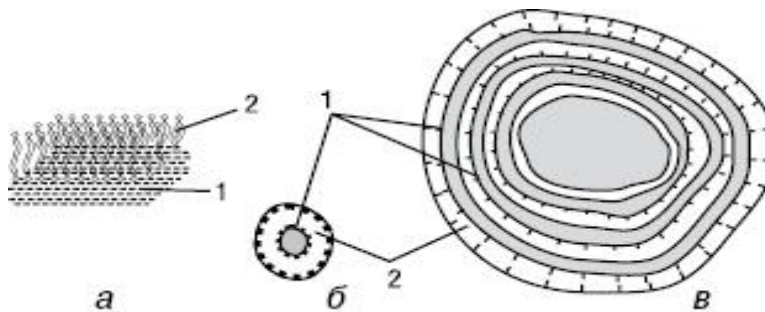
В процесі досліджень було встановлено, що ліпосоми можна заповнити антибіотиками, гормонами, ферментами, імуномодуляторами, цитостатиками, противірусними і протигрибковими засобами, вітамінами, вакцинами, речовинами метаболічної дії і навіть генетичним матеріалом [18].

### **1.2. Особливості будови, властивості та класифікація ліпосом**

ЛІПОСОМИ (грец. lipos — жир + soma — тіло) — замкнуті бульбашки водного розчину, оточені безперервним бімолекулярним шаром, в якому вуглеводні частинки полярних фосфоліпідів зорієнтовані всередину, а електрично заряджені гідрофільні частинки — назовні і взаємодіють з водним оточенням. Стійкість оболонки ліпосом зумовлена наявністю у молекулах фосфоліпідів двох вуглеводневих хвостів, гідрофобність яких перешкоджає їй «розповзанню» у водному середовищі (мал. 2). За цим самим принципом побудовані і мембрани клітин, у

ліпідний шар яких вкраплені молекули важкорозчинних у воді білків. Отже, за властивостями та будовою ліпосоми нагадують клітинні мембрани і можуть виконувати роль носія, тому послужили зручним інструментом для вивчення проникнення крізь клітинні мембрани різних речовин, їх дії та можливої адресної доставки.

Ліпосоми мають порожнину, яку ми можемо заповнити різноманітними корисними речовинами (для транспортування їх до клітин-мішеней) – від низькомолекулярних органічних сполук і неорганічних іонів, нуклеїнових кислот і великих білків до широкого спектру фармакологічно активних речовин [18]. Ліпосоми можуть бути одношаровими (діаметром 250–300 ангстрем) та багатошаровими (діаметром 5–50 мкм (рис. 1б, в).



**Мал. 2. Структури, утворені фосфоліпідами: бімолекулярний шар на поверхні поділу вода/ліпід (а); Л. одношарова (б) та багатошарова (в), в яких водний розчин (1) оточений бімолекулярним шаром фосфоліпідів (2)**

[https://www.pharmencyclopedia.com.ua/uploads/2016/09/Liposomi\\_1-2.jpg](https://www.pharmencyclopedia.com.ua/uploads/2016/09/Liposomi_1-2.jpg)

Основними властивостями ліпосом по-перше є біосумісність із організмом людини, тому що склад ліпосом схожий на мембрани клітин, вони є безпечними та нетоксичними. По-друге - амфіфільність -ліпосома може переносити водорозчинні речовини і жиророзчинні. По-третє, оболонка ліпосоми захищає від швидкого руйнування активні речовин в організмі, підвищуючи їх біодоступність, доносячи вміст в середину клітин, а також, за рахунок ліпосоми можна контролювати процесу вивільнення діючих речовин.

Ліпосоми можна розділити на три основні групи: до першої входять ті, що складаються з фосфоліпідів (сої, яєчного жовтка, соняшнику, мозку великої рогатої худоби тощо), до другої — катіонні ліпосоми, утворені молекулами довголанцюгових аліфатичних амінів (C12 — C22), які містять дві або три гідроксильні групи; до третьої групи належать неіонні ліпосоми (ніосоми). Найчастіше це продукти взаємодії неіонних поверхнево-активних речовин (ПАР, зокрема тих, що мають поліоксіетиленові ланцюги) із холестеролом. Основними характеристиками ліпосом є розмір та об'єм внутрішнього водного простору (мл/г ліпиду) [9].

Ліпосоми можна класифікувати за структурою, методом одержання, складом компонентів і застосуванням (звичайні та спеціальні).

#### **За структурою (кількістю шарів):**

1. **SUV (Small Unilamellar Vesicles)**: Малі одношарові везикули (розмір 20-100нм).
2. **LUV (Large Unilamellar Vesicles)**: Великі одношарові везикули (100-500нм).
3. **MLV (Multilamellar Vesicles)**: Багатошарові везикули (кілька шарів, що нагадують цибулину, більше 500нм).
4. **MVV (Multivesicular Vesicles)**: Багатовезикулярні структури. (більше 1000нм)
5. **OLV (Оліголамельярні везикули)**: Багатовезикулярні структури (100-1000 нм)
6. **GUV**: Гігантські одношарові везикули (більше 1000нм)
7. **MUV**: Середні одношарові везикули (100-150 нм)

#### **За складом та застосуванням:**

1. **Звичайні ліпосоми (CL)**: Нейтральні або негативно заряджені фосфоліпіди + холестерин.
2. **Спеціальні (RSVE)**: Відновлений вірус Сендай.

3. **pH-залежні**: Змінюють структуру залежно від кислотності середовища.

4. **Імуноліпосоми**: З додаванням антитіл на поверхні для цільової доставки.

5. **ПЕГільовані (стелс-ліпосоми)**: Вкриті поліетиленгліколем (ПЕГ) для захисту від імунної системи, що подовжує час їх циркуляції в крові.

6. **Довгоциркулюючі ліпосоми (LCL)**: Нейтральні фосфоліпіди, холестерол та 5–10% PEG — DSPE

**За методом одержання:**

1. **REV**: Прості чи оліговезикули, одержані за допомогою випарювання в оберненій фазі (SUV/OLV)

2. **MLV-REV**: Багатошарові везикули, отримані випарюванням в оберненій фазі (MLV)

3. **SPLV**: Стабільні багатошарові везикули (SPLV)

4. **FAT MLV**: Багатошарові везикули, одержані методом заморожування розморожування (MLV)

5. **VET**: Везикули, отримані методом екструзії (SUV/LUV)

6. **DRV**: Везикули, одержані методом дегідратації–регідратації (OLV/MVV)

**Таблиця 1. Порівняльна характеристика видів ліпосом**

Вид	Розмір	Переваги	Недоліки
<b>Одношарові везикули</b>	Весь діапазон	Мають просту мембранну	Стабільність залежить від

<b>UV</b>	розмірів	структуру, швидко вивільняють активні речовини	підтипу ліпідів
<b>Малі одношарові везикули SUV</b>	20-100 нм	Довго циркулюють у крові, гарна проникність через тканинні бар'єри	Низька ефективність інкапсуляції водорозчинних ліків, агрегатна
<b>Середні одношарові везикули MUV</b>	100-150 нм	Баланс між місткістю та здатністю уникати швидкого	Схильність до поступового злиття без стабілізаторів
<b>Великі одношарові везикули LUV</b>	100-500нм	Великий внутрішній об'єм, добре утримує гідрофільні речовини	Швидко захоплюються клітинами імунної системи

<p><b>Гігантські одношарові везикули GUV</b></p>	<p>більше 1000нм</p>	<p>Краща модель для оптичних досліджень штучних клітинних мембран під мікроскопом</p>	<p>Крихкі., непридатні для внутрішньовенног о введення через ризик емболії</p>
<p><b>Оліголамельяр ні везикули OLV</b></p>	<p>100-1000 нм</p>	<p>Стабільніші ніж одношарові, містять від 2 до 5 ліпідних шарів</p>	<p>Складність контролю рівномірності виходу лікарської речовини</p>
<p><b>Багатошарові везикули MLV</b></p>	<p>більше 500нм</p>	<p>Висока стабільність, добре утримують жиророзчинні речовини, тривалий ефект</p>	<p>Погано вивільняються водорозчинні сполуки глибоких внутрішніх шарів</p>
<p><b>Мультивезик улярні везикули</b></p>	<p>Більше 1 мкм</p>	<p>Унікальна структура «везикули</p>	<p>Складний багатоетапний процес отримання,</p>

MVV		всередині везикули», висока механічна міцність	низька швидкість дифузії ліків.
-----	--	--	------------------------------------

### 1.3. Механізми інкапсуляції та вивільнення лікарських речовин з ліпосом

На даний момент найбільш поширені та вивчені(дослідженні) наноносії для таргетної доставки ліків є ліпосоми. Це фосфоліпідні везикули, які мають один або декілька ліпідних бішарів та мають порожнину всередині. За рахунок своєї будови вони мають властивість інкапсулювати лікарські речовини, захищати їх від негативного впливу оточуючого середовища організма та доставляти ліки за потребою в необхідну «точку». Завдяки своїй будові та властивостям ліпосоми здатні влючати і гідрофільні і гідрофобні молекули.

Існує два типи інкапсуляції ліпосом (так званого навантаження): активний і пасивний.

Пасивний навантаження - відбувається під час формування ліпосом. Гідрофільні речовини утримуються всередині ліпосоми завдяки великій порожнини яка має воду, це дозволяє транспортувати великі молекули по типу ДНК, білків. Гідрофобні молекули вбудовуються безпосередньо в ліпідний шар мембрани.

Активне навантаження – або дистанційне навантаження використовується для накопичення лікарських речовин всередині вже сформованих ліпосом (для слабких кислот чи основ), створюється градієнт рН або концентрації іонів між внутрішнім та зовнішнім середовищем.

Лікарська речовина у нейтральній формі проникає крізь мембрану, іонізується всередині та замикається (приклад, Доксорубицин за допомогою сульфату амонію) [15].

Ефективність інкапсуляції визначається розміром часток, зарядом, кількістю ліпідних шарів, ліпідним складом та модифікацією поверхні (приклад, додавання холестерину мінімізує обмін фосфоліпідів і підвищує стабільність мембрани[10].

Контрольоване вивільнення лікарської речовини із ліпосоми впливає на терапевтичну ефективність. Розглянемо декілька механізмів вивільнення.

1) Пасивне вивільнення та EPR ефект – завдяки підвищеній проникності та утримання (EPR ефект), ліпосоми можуть накопичуватися в тканинах з пошкодженою судинною сіткою, вони вивільняють поступово вміст у зону середовища запалення(пухлини, тощо) [10].

2) Активне (Тригерне) вивільнення -нове покоління ліпосом розроблене у відповідь під впливом стимуляції.

Локальні тригери: миттєво вивільняють препарат під дією специфічних умов у місці клітини-мішені, наприклад під дією ферментів або зміною рН .

Дистанційні тригери: підвищення температури, використання ультразвуку або магнітного поля, світла. (Наприклад, термочутливі ліпосоми при нагріванні проходять фазову зміну, стають більш проникними) [10].

3) Рецепторно-опосередковане вивільнення. Для внутрішньоклітинної доставки ліків посилюється інтерналізація клітиною через зв'язування з рецепторами.

Таким чином, механізм інкапсуляції дозволяють поєднувати різні лікарські речовини, а тригерні механізми вивільнення дозволяють влучно доставляти їх до клітин-мішеней мінімізуючи токсичний вплив на організм в цілому.

#### **1.4. Переваги та обмеження застосування ліпосомальних форм препаратів**

В сучасній медицині та фармації важливе місце відноситься адресній доставці ліків за рахунок ліпосом. Згідно з проведеними дослідженнями ліпосомальні форми препаратів мають багато переваг у порівнянні з традиційними.

По-перше, це здатність до внутрішньоклітинної доставки (ліпосоми взаємодіють з клітиною через адсорбцію або злиття з мембраною, що дозволяє доставляти лікарську речовину безпосередньо в цитоплазму клітини).

По-друге, гарна біосумісність (фосфоліпіди з яких складаються ліпосоми добре сприймаються організмом, не викликаючи алергічних реакцій, тим самим ховаючи лікарську речовину від імунної системи організму).

По-третє, ліпосоми захищають діючу речовину від біодеградації( ферментів, шлункового соку, тощо).

По-четверте, мінімізація токсичного впливу агресивних препаратів на здорові органи, тим самим знижуючи побічні ефекти (кардіотоксичність, нефротоксичність та ін.).

По-п'яте, ліпосоми поступово вивільняють лікарську речовину, підтримуючи необхідну концентрацію, а також можуть накопичуватись у зонах запалення та пухлинах через підвищену проникність судин у цих зонах.

А також порожнину ліпосом можна заповнити різними лікарськими речовинами ( вітамінами, гормонами, антибіотиками, вакцинами, тощо).

Але є і обмеження до застосування ліпосомальних форм препаратів. Незалежно від способу введення ліпосоми можуть швидко поглинатись макрофагами печінки та селезінки, тим самим не довго знаходитись у руслі крові.

У системі кровообігу на ліпосоми впливають ліполітичні ферменти плазми, тому для стабільності необхідна складна модифікація оболонки ліпосоми, наприклад поліетиленгліколь (ПЕГ-ліпосоми). Але дослідження говорять про те, що повторне введення ПЕГ-ліпосом може викликати вироблення імуноглобулінів, що пришвидшить виведення препарату з організму. Також є проблеми з дороговизною виробництва ліпосомальних форм. [10].

## **РОЗДІЛ 2. СУЧАСНИЙ СТАН ЗАСТОСУВАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ СИСТЕМ У ФАРМАЦІЇ ТА МЕДИЦИНІ**

### **2.1. Методи отримання та стабілізації ліпосомальних систем**

Процес формування ліпосом базується на здатності фосфоліпідів самостійно збиратися у водному середовищі утворюючи бішарові везикули. Існують традиційні методи отримання ліпосомальних систем і новітні.

До традиційних методів відносяться:

*Метод гідратації тонкої плівки (Метод Бенгхема)* – фосфоліпідів розчиняють в органічному розчиннику, який випаровують до утворення плівки. При додаванні водного буфера та струшуванні утворюються мультиламелярні везикули.(MLVs) [13, 27].

*Метод ін'єкції розчинника:* спиртовий чи ефірний розчин ліпідів вводиться у водну фазу, що провокує формування везикул [27].

*Метод зворотного фазового випаровування:* Базується на створенні емульсії «вода в олії», ліпіди оточують краплі води, формуючи інвертовані міцели з подальшим видаленням розчинника. [27, 30].

До нових методів відноситься:

*Мікрофлюїдика:* Забезпечує точний контроль над розміром частинок шляхом гідродинамічного фокусування потоків у мікроканалах [27].

*Технології надкритичних флюїдів (SCF):* використання надкритичного як екологічно чистого замітника органічних розчинників [27].

Також для отримання однорідних маленьких везикул (SUVs) використовують пост-обробку: *методом Екструзії* – продавлення через полікарбонатні фільтри та методом ультразвукової обробки (*Сонікація*) – руйнування великих везикул під дією ультразвукової кавітації. [1, 11].

Ліпосоми- це такі системи, які схильні до агрегації та витікання вмісту. Тому їх обов'язково потрібно стабілізувати. Це досягається наступними діями:

1. Введення холестерину – холестерин заповнює недосконалість бішару ліпосом, знижуючи його проникність для води та підвищує механічну стійкість мембрани [27];

2. Стерична стабілізація (ПЕГілювання) – модифікація поверхні поліетиленгліколем, створення гідратного шару, який запобігає зближенню частинок та їх розпізнаванню імунною системою [27, 30];

3. Електростатична стабілізація – використання заряджених ліпідів (наприклад DOPS) дзета потенціал тим самим забезпечує взаємне відштовхування везикул [27];

4. Ліофілізація – сублімаційне висушування з додаванням кріопротекторів (сахароза, трегалоза), дозволяє зберігати ліпосоми у сухому вигляді протягом тривалого часу [13, 27].

Таким чином, можна зробити висновок що для отримання надійних та ефективних ліпосомальних систем необхідно вірно обрати метод отримання та стабілізації.

**Таблиця 2. Методи одержання ліпосом**

Метод	Переваги	недоліки
<p><b>Метод тонкої ліпідної плівки (Метод Бенгхема)</b></p>	<p>Простий у виконанні, не потребує складного обладнання</p>	<p>Утворюються переважно гетерогенні багатошарові везикули; низька ефективність включення водорозчинних речовин, неможливе масштабування [13;27].</p>
<p><b>Метод інверсії фаз</b></p>	<p>Висока інкапсуляція макромолекул та гідрофільних речовин, дозволяє отримувати великі одношарові везикули [13].</p>	<p>Обов'язкове використання органічних розчинників, ризик руйнування білків та ДНК під час контакту з розчинником</p>
<p><b>Метод ін'єкції</b></p>	<p>Простий і швидкий</p>	<p>Обмежена</p>

<b>етанолу чи ефіру</b>	метод, дозволяє отримувати малі одношарові везикули без додаткового диспергування[13;27]	розчинність ліпідів в спиртах, складність видалення залишків розчинника в готовому розчині
<b>Метод ультразвукової обробки (сонікації)</b>	Простий метод, зменшує розмір везикул до гомогенних малих одношарових ліпосом[9, 13]	Ризик деградації ліпідів, руйнування чутливих АФІ
<b>Метод екструзії</b>	Дозволяє отримати ліпосоми точно заданим розміром, не руйнує структуру активних речовин	Потребує високого тиску і спеціальних мембран, низька продуктивність що не діє масштабувати виробництво
<b>Метод гомогенізації під високим тиском</b>	Можливість масового виробництва, не потребує шкідливих органічних розчинників	Сильне нагрівання під час роботи, це вимагає постійного охолодження для захисту термолабільних АФІ [27].

<p><b>Метод активного завантаження (за градієнтом рН або амонію)</b></p>	<p>Невисока ефективність для інкапсуляції для амфифільних слабких основ (наприклад, Доксорубіцину) [15]</p>	<p>Підходить окремим видам хімічних речовин, здатним іонізуватись всередині везикул</p>
<p><b>Метод використання надкритичних флюїдів</b></p>	<p>Екологічність, відсутність токсичних залишків розчинників, можна масштабувати виробництво [38].</p>	<p>Дороговизна обладнання</p>
<p><b>Мікрофлюїдика</b></p>	<p>Сучасний метод із точним контролем розміру, форми та кількості шарів, висока відтворюваність пакування мРНК [24;27].</p>	<p>Висока вартість мікрофлюїдних чипів і обладнання</p>

## 2.2. Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості ліпосомальних препаратів

Ліпосомальні препарати як і всі лікарські мають свої фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості. Головна мета їх використання є подолання фізіологічних бар'єрів, доставка до клітин-мішеней, підвищення розчинності та мінімізація токсичності діючих речовин на організм.

Фармакокінетичні особливості ліпосомальних препаратів залежать від фізико-хімічних властивостей носія [31].

1) Розподіл і циркуляція: ліпосоми швидко прибираються з кровотоку клітинами мононуклеарної фагоцитарної системи. Але при обробці поверхні поліетиленгліколем (ПЕГ) досягається «стелс-ефект», що подовжує циркуляцію препарату та дає йому змогу накопичуватися у тканинах, з підвищеною проникністю судин, наприклад у пухлинах [11, 28].

2) Метаболізм і виділення: ліпосомальна інкапсуляція захищає діючу речовину від швидкої деградації ферментами, що особливо важливо для нестійких молекул [35].

Виділяються ліпосоми переважно через печінку та селезінку, де ліпідам притаманний природний метаболізм [36].

Фармакодинаміка ліпосомальних препаратів заснована на зміні взаємодії «препарат-мішень», що дає змогу отримати бажаний терапевтичний ефект при мінімальних дозах, завдяки контрольованому вивільненню речовини [31].

До фармакодинамічних особливостей ліпосомальних препаратів можна віднести:

1) Контрольоване вивільнення: ліпосомальні системи можуть вивільняти вміст у відповідь на зовнішні (температура, ультразвук) або внутрішні (рН середовища) стимули, що допомагає досягти терапевтичного ефекту саме у патологічному вогнищі [11, 35].

2) Таргетна дія: завдяки використанню специфічних лігандів, ліпосоми забезпечують розпізнавання рецепторів на поверхні клітин, що

підвищує ефективність лікування та знижує системну токсичність лікарської речовини. [36].

3) Подолання фізіологічних бар'єрів: ліпосоми мають високу пластичність, тому вони можуть деформуватися, що дає їм змогу долати мікрокапіляри, які за діаметром можуть бути меншими за саму везикулу [9].

Дивлячись на поєднання фармакодинамічних та фармакокінетичних особливостей ліпосомальних препаратів можна зробити висновок про ефективність нових поколінь ліпосом, зокрема мРНК-вакцин та гібридних наноносіїв [25].

Таким чином, на підставі сучасних досліджень встановлено, що ліпосомальні системи не просто носії лікарської речовини, а мають у собі інтелектуальний посил в системі доставки. Ці системи виведуть медицину в майбутньому на новий рівень, що дасть змогу подолати все більше захворювань, з мінімальним рівнем токсичності на організм в цілому.

### **2.3. Аналіз сучасних ліпосомальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку.**

На даний час дуже розповсюджене використання ліпосомальних препаратів на сучасному фармацевтичному ринку. Як вже казали, ліпосоми являють собою сферичні везикули, котрі складаються з фосфоліпідних бішарів, які інкапсулюють і гідрофільні і гідрофобні речовини, завдяки чому покращується розчинність ліків та знижується їх системна токсичність [10, 25].

Схвалення першого ліпосомального препарату Doxil було у 1995 році і з того часу всі ліпосомальні препарати пройшли через удосконалення та трансформацію від простих фосфоліпідних везикул до розумних систем, здатних до активного таргетування [10, 17].

На сучасному ринку представлено кілька поколінь ліпосомальних систем.

1) Конвенційні ліпосоми – це перше покоління, що складається з ліпідного бішару та водного ядра. Їх особливість полягає у тому, що вони знижують системну токсичність (доксорубіцин, амфотерецин), проте швидко виводяться з кровотоку [21].

2) ПЕГільовані (стерично-стабілізовані) ліпосоми – покриті поліетиленгліколем (ПЕГ) – захищає від розпізнавання імунною системою, що подовжує час циркуляції діючої речовини у крові [14].

3) Лігандо-спрямованні ліпосоми – містять на поверхні антитіла або пептиди для специфічної взаємодії з рецепторами уражених клітин [22].

4) Тераностичні ліпосоми – поєднують лікувальну речовину та засіб діагностики [29].

На сучасному фармацевтичному ринку існує близько двадцяти препаратів на основі ліпосом, схвалених до клінічного використання, а більшість ще перебуває на різних стадіях клінічних випробувань. Ліпосомальні препарати активно використовуються в онкології, вірусології, анестезіології та інших галузях медицини.

Таким чином можна виділити основні схвалені засоби на основі ліпосом:

1) Доксорубіцин (Doxil®) – перший схвалений нанопрепарат FDA у 1995 році. Завдяки ліпосомам доксирубіцин проходить через міокард без вивільнення, що знижує кардіотоксичність діючої речовини [32].

2) Амфотерецин В (Ambisome®) – антимікотик зі зниженою нефротоксичністю [16].

3) Вінкристин (Marqibo®) схвалений у 2012 році для лікування лімфом [17].

4) Цитарабін (DepoCyte®) – призначається при неопластичному міненгіті вивільняючи довготривало діючу речовину у спинномозкову рідину [23].

5) Морфіну сульфат (DepoDur®) – використовується для пролонгованого знеболення [17].

6) Іринотекан (Onivyde®)- аденокарцинома підшлункової залози [25].

Як вже було відмічено багато препаратів знаходиться на стадії клінічних випробувань. Дуже цікавим є препарат Endo TAG-1 – паклітаксел у катіонних ліпосомах – препарат для лікування раку підшлункової залози. [26].

Також йдуть дослідження термочутливих ліпосом (ThermoDox®), котрі вивільняють лікарську речовину лише при локальному нагріванні тканини [40].

Науковим проривом стала розробка мРНК-вакцин проти COVID-19-це Pfizer/BioNTech, Moderna- ліпосоми забезпечили стабільність та доставку генетичного матеріалу безпосередньо в клітини [11; 25].

**Таблиця 3. Сучасні ліпосомальні препарати**

<b>Препарат</b>	<b>АФІ</b>	<b>Показання</b>	<b>Рік реєстрації</b>
<b>DOXIL</b>	Доксорубіцину гідрохлорид (ПЕГільована форма)	Рак яєчників, метастатичний рак молочної залози, саркома Капоші при ВІЛ	1995
<b>AmBisome</b>	Амфотерицин	Важкі системні	1997

	В	грибкові інфекції, вісцеральний лейшманіоз	
<b>DepoCYTE</b>	Цитарабін (у мультивезикул ярних ліпосомах DepoFoam)	Лімфоматозни й менінгіт	1999
<b>MYOCET</b>	Доксорубіцин (непегільована форма)	Комбінована терапія метастатичного раку молочної залози	2000 (EMA)
<b>DepoDur</b>	Морфіну сульфат	Пролонговане знеболення після хірургічних операцій	2004
<b>MARQIBO</b>	Вінкрістуну сульфат	Гострий лімфобластний лейкоз	2012

<b>ONIVYDE</b>	Іринотекан	Метостатична аденокарцином а підшлункової залози	2015
<b>ARIKACE</b>	Амікацин суспензія для інгаляцій	Комплексне лікування легеневих інфекції викликаних Mycobacterium avium	2018

Таким чином, на підставі результатів досліджень у галузі нанопрепаратів можемо зробити висновок, що ця ніша постійно трансформується та удосконалюється. Ліпосомальні лікарські засоби довели і постійно доводять свою ефективність в лікуванні різноманітних захворювань від інфекційного до онкологічного. Аналіз ринку доводить перехід від простих конвенційних форм до більш складних багатофункціональних.

#### **2.4. Основні проблеми розробки виробництва та застосування ліпосомальних препаратів**

Ліпосомальні препарати відносно давно успішно використовуються в медицині і пройшли багато клінічних досліджень, схвалені FDA, але все одно є обмежена кількість таких засобів. Це визначається складністю їх будови як повноцінних лікарських препаратів. Тобто перехід від

лабораторної розробки до промислового виробництва та використання у клінічній практиці має низку проблем [12].

Однією з основних проблем формування стабільних ліпосомальних систем є те що фосфоліпіди можуть деградувати хімічно або фізично. Тобто основна проблема по-перше, фізико-хімічна нестабільність, що може призвести до витоків, злиття або агрегації ліків (при неправильному або тривалому терміні зберігання). Хімічна нестабільність зумовлена окисненням (під дією кисню, світла) і гідролізом ліпідів (призводить до утворення лізофосфоліпідів, котрі руйнують бішар ліпосоми) [12, 25].

Також, до проблем виробництва можемо віднести контроль однорідності партії, ефективності інкапсуляції та однорідності за розміром ліпосом - складно зробити у промисловому масштабі.

Класичні лабораторні методи (метод тонкої ліпідної плівки Бегхема) неможливо адаптувати до масштабного виробництва, тому що важко підтримувати рівномірний розподіл розмірів часток. Тому краще використати більш сучасний метод, наприклад мікрофлюїдне змішування або гомогенізації під високим тиском, а це вже більш дороговартісний метод [25].

Ліпосомальні наноносії є термолабільними, руйнується бішар ліпосом і деградує АФІ, тому класична стерилізація паром не може бути застосована для їх стерилізації. Єдине що підходить-це стерильна фільтрація через мембрани з розміром пор 0.22 мкм, що також робить виробництво більш дорогим [25].

При потрапленні ліпосом до організму, вони починають взаємодіяти з рідинами організму (кров, лімфа, спинномозкова рідина і ін.), та їх розпізнає ретикулоендотеліальна система (РЕС), переважно макрофагів печінки та селезінки. За рахунок цього скорочується час напіввиведення препарату, тим самим зменшується терапевтична дія препарату.

Для подовження циркуляції та захисту ліпосом їх поверхню модифікують ПЕГ, але при клінічному застосуванні було виявлено такі

проблеми як : прискорення очищення крові (АВС-феномен), коли при повторному введенні Пегільованих ліпосом організм починає виробляти антитіла, що прискорює виведення препарату і зменшення терапевтичного ефекту; та псевдоалергія пов'язана з активацією комплементу (САРРА)[12, 25]

Отже можемо зробити висновок, наскільки б не були добре досліджені ліпосомальні препарати, потрібно і надалі проводити дослідження для їх удосконалення, підвищення їх біосумісності, стабільності та покращення транспортної функції у доставці лікарської речовини. Наступні дослідження потрібно проводити щоб виготовляти більш складні ліпосомальні препарати, з подовженим терміном циркуляції, контрольованою дією лікарської речовини та внутрішньоклітинної доставки.

Головними викликами на сьогодні є стандартизація промислових методів нанотехнологій для забезпечення однорідності, подолання псевдоалергій викликаних ПЕГільюванням та підвищення точності біологічного таргетування [25].

### **РОЗДІЛ 3. ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ЛІПОСОМАЛЬНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

#### **3.1. Новітні технології створення ліпосомальних препаратів**

Наразі сучасна фармація та біотехнологія займається розробкою інноваційних препаратів із контрольованим вивільненням та транспортом лікарської речовини до клітин-мішеней. На фармацевтичному ринку ми маємо вже багато ліпосомальних препаратів.

Встановлено старі і класичні методи їхнього синтезу, такі як електроформування та гідратації, екструзія -для обробки в об'ємних умовах. «Електроформування та гідратація включають формування ліпідного шару на електроді. Пізніше, електричне поле застосовується у присутності водного розчину для відшарування ліпідів для самозбірки у везикули» [20].

Електричне поле є недоліком цього методу (руйнація білків). Метод гідратація, «передбачає формування везикул без застосування електричного поля. Тим часом метод екструзії передбачає проходження підготовленого розчину везикул через полікарбонатну мембрану для контролю розміру та лямельярності везикул» [20]. Методи об'ємного синтезу спрямовані на утворення везикул, котрі не однорідні через неконтрольовані механічні і хімічні умови під час формування везикул. А більш сучасні методи мають низку переваг, розглянемо їх нижче.

*Мікрофлюїдика* (мікрофлюїдний синтез) є провідним високоточним методом одержання наночасток [16]. Цей метод заснований на контрольованому змішуванні потоку ліпідів в органічному розчиннику (етанолі) з водним потоком АФІ всередині спеціальних мікроканалів коаксіального або архімедового типу [7]. Завдяки рівномірному руху та швидкому змішуванню молекул відбувається самовільне утворення ліпосом. Переваги метода полягають у тому, що регулювання співвідношення швидкостей потоків (FRP) забезпечує одержання однорідних за розміром везикул (до 100 нм), виключаючи етапи додаткового подрібнення ультразвуком або екструзією [16].

*Технології надкритичних флюїдів (SFE)* вуглекислий газ ( $\text{CO}_2$ ) при нагріванні (понад 31.1 С) та під великим тиском перетворюється на флюїд(надкритичний флюїд ( $\text{scCO}_2$ )), він одночасно схожий і на газ і на рідину, при цьому він достатньо потужний але чистий та безпечний розчинник. У процесах типу SuperLip водний розчин субстанції безперервно диспергується у форсунку з ліпідно-вуглецевою сумішшю. Швидке зниження тиску зумовлює швидке випаровування газу, викликаючи осадження однорідних фосфоліпідних оболонок навколо водних мікрокрапель [38]. Переваги цього метода полягають в екологічності (відсутність шкідливих залишків), сам процес відбувається швидко, та саме головне процес повністю стерильний [9].

### *Метод швидкого заміщення розчинника (Rapid Solvent Exchange -RSE)*

цей метод виключає стадію висушування ліпідної плівки на роторному випарнику.. Ліпідна суміш в свою чергу в органічному розчиннику поєднується з водною фазою за умов глибокого вакууму та інтенсивного переміщення газовим струменем. Миттєве витіснення розчинника провокує утворення везикул за частки секунди, що суттєво підвищує відсоток інкапсуляції сполук.[9]. Переваги цього ж методу у швидкості його виконання.

### *Метод безперервної крос -флоу інжекції (Cross -Flow Injection)*

базується на впорскуванні ліпідного розчину через пористу мембрану безпосередньо у циркулюючий потік водного розчину ліпідів [38]. Перевага у тому , що ми можемо масштабувати промислове виробництво у великих об'ємах [2].

*Градiєнтне активне завантаження* дозволяє подолати проблему низького включення гiдрофiльних сполук. Процес проходить у два етапи: спочатку форсують «порожнi» лiпосоми, якi мiстять внутрiшньовезикулярну буферну систему, зокрема сульфат амонiю. Наступний етап це коли до зовнiшнього середовища додають амфiфiльний лiкарський засiб(приклад-доксорубiцин), що зумовлює появу трансмембранного градiєнта рН або iонної концентрацiї [13]. Це активує рух молекул АФi всередину везикули, та вони перетворюються там на нерозчиннi солi [7]. Переваги цього методу у ефективностi iнкапсуляцiї, яка зростає з базових 30%, до рекордних 95-99% [2].

### **3.2. Таргетна доставка лiкарських засобiв за допомогою лiпосом**

В сучасному свiтi ми маємо великий арсенал фармацевтичних препаратiв, але все ж таки не всi захворювання i досi ми можемо подолати користуючись ними. Головною проблемою загальної фармакотерапiї є її системний вплив на органiзм. Потрапляючи в органiзм людини, лiкарськi засоби впливають та розподiляються на весь органiзм, тим самим знижується терапевтична концентрацiя у патологiчному вогнищi, та

спричиняється токсичний (негативний) вплив на організм в цілому (побічні реакції). Для того щоб мінімізувати негативний вплив лікарських засобів і підвищити їх терапевтичну дію на патологічне вогнище були знайдені і надалі розвивається цей напрямок як таргетна доставка ліків (Drug Delivery Systems). Цей підхід дозволяє кардинально змінити фармакокінетику препаратів без зміни їх молекулярної структури [33].

Сучасна медицина виділяє два механізми таргетної доставки лікарських засобів:

1. Пасивна доставка (ефект EPR) базується на анатомічних та фізіологічних особливостях уражених тканин, зокрема пухлин, запалених зонах. Цим тканинам притаманний аномальний ангиогенез, тут кровоносні судини мають пористу структуру з крупними міжклітинними щілинами (100-700нм), а також порушений лімфодренаж. Цей процес і називається ефект підвищеної проникності та утримання (EPR-ефект). Саме тому ліпосоми тут вільно виходять крізь пори судин у запаленні тканини і накопичуються там, а через здорові тканини вони пройти не здатні [39].

2. Активна доставка. При недостатній пасивній доставці, використовують активне націлювання [24]. При активній доставці ліпосоми спрямовані до конкретного типу клітин шляхом хімічної модифікації їхньої поверхні. Поверхня ліпосоми модифікується лігандами (молекулами - маячками) [24], котрі специфічно зв'язуються з рецепторами, які знаходяться у надмірній кількості на поверхні патологічних клітин. Використовують такі ліганди як моноклональні антитіла або їхні фрагменти-це імуноліпосоми; малі молекули (наприклад, фолієву кислоту), тому що пухлини експресують велику кількість фолієвих рецепторів; пептиди та білки (наприклад, трансферин), білок що транспортує залізо та поглинається клітинами з високим метаболізмом [5].

Окремим підходом є створення стимул-чутливих ліпосом, які вивільняють свій вміст під дією певних тригерів. Це можуть бути як

внутрішні стимули (знижений рівень рН, або дія ферментів) або зовнішні стимули підвищення температури, магнітне поле, ультразвук, або світлове випромінення.

Таким чином, встановлено, що таргетна доставка лікарських засобів займає ключове місце у сучасній фармації і медицині. Ця технологія активно застосовується в онкології, імунології, для створення вакцин. За рахунок цільової доставки ми отримуємо терапевтичний ефект лікарських засобів в максимальній терапевтичній дозі мінімізуючи токсичну дію цих препаратів, і це на мою думку є найголовніша мета до якої ми прагнемо в сучасному світі.

### **3.3. Перспективи використання ліпосом у лікування онкологічних, інфекційних та інших захворювань**

В сучасному світі ми кожен день стикаємось з різноманітними захворюваннями. Якись із них сучасна медицина і фармація вже може подолати завдяки лікарським засобам. Але фармакотерапія постійно стикається із тим що більшість високоефективних лікарських речовин мають низьку вибірковість дії, що в свою чергу призводить до ураження здорових органів і тканин. Особливо відчутно викликання побічних дій лікарськими засобами онкологічних, інфекційних та аутоімунних захворюваннях [8]. Саме тому для лікування таких захворювань дуже актуально використання ліпосомальних препаратів, так як саме вони мінімізують негативний системний вплив на організм, при чому терапевтична дія самого препарату виконується в повній мірі.

В онкології традиційна хіміотерапія знищує клітини, які швидко та патологічно діляться, без розбору, завдаючи удару по кістковому мозку, серцю та волоссяним фолікулам [5]. Прикладом є препарат DOXIL (ліпосомальний доксорубіцин) [8]. При використанні ліпосомальної форми значно знизилась кумулятивна кардіотоксичність (небезпечний побічний ефект доксорубіцина, при цьому збережена протипухлинна активність про

раку яєчників та молочної залози [8]. Сучасні дослідження спрямовані на комбіновану інкапсуляцію, коли в одну ліпосому поміщають два різні цитостатики, котрі викликають синергічний ефект спрямований на ерадикацію клітин пухлини [37].

В подоланні інфекційних захворювань ліпосоми знижують токсичність антимікробних препаратів, знижують стійкість бактерій та доставляють лікарську речовину безпосередньо у бактеріальну клітину [16, 30]. Амфотерецин В це золотий стандарт лікування важких системних мікозів, але він має таку побічну дію як нефротоксичність [16]. Але створення ліпосомальної форми AmBisome дозволило спрямувати діючу речовину до клітин гриба, захищаючи ниркові каналці пацієнта від негативного впливу [16, 25]. В боротьбі ж з внутрішньоклітинними інфекціями такі патогени, як *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* або *Leishmania*, можуть ховатися і розмножуватись всередині макрофагів [8]. Інкапсульовані антибіотики в ліпосоми потрапляють у вогнище збудника, при цьому ефективність лікування зростає в рази [12, 25]. Багато ж бактерій формують стійкі біоплівки на які звичайні форми антибіотиків не можуть повпливати, а ліпосоми здатні зливатися з мембранами бактерій або проникати крізь матрикс біоплівки, забезпечуючи високу локальну концентрацію антибіотика [37]. Високий потенціал ліпідних наночасточок успішно використали при м-РНК вакцині проти COVID-19 [11, 12, 28]. Без ліпідної оболонки молекула м-РНК руйнується в організмі ферментами РНКазами. Ліпосомальна система доставки забезпечує транспорт генетичного матеріалу в клітини для запуску імунної відповіді [12, 28].

Якості та властивості ліпосом відкривають можливості для їх використання практично в кожній галузі медицини. *Запальні та аутоімунні захворювання* – при ревматоїдному артриті ліпосоми з глюкокортикостероїдами накопичуються у запалених суглобах завдяки підвищеній проникності судин, подібний до ефекту EPR у пухлинах [8, 37].

Це також мінімізує системні побічні ефекти гормональної терапії. *Офтальмологія* – ліпосомальні офтальмологічні гелі та краплі можуть утримуватися на рогівці, забезпечуючи тривале та контрольоване вивільнення діючої речовини, на відміну від звичайних очних крапель [11]. *Дерматологія та косметологія* – завдяки подібності з ліпідами шкіри, ліпосоми здатні пройти роговий шар епідермісу, доставляючи активні речовини (антиоксиданти, антибіотики, вітаміни) у глибокі шари дерми [9]. *Неврологія* – гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) захищає мозок від більшості ліків [8]. Створення ліпосом, модифікованих лігандами до рецепторів трансферину або ліпопротеїнів низької щільності, дозволяє обійти ГЕБ та доставляти лікарські речовини для лікування хвороби Альцгеймера, Паркінсона та гліобластом [37].

На сьогоднішній день активно розробляються ліпосоми нового покоління, які вивільняють свій вміст за певних умов навколишнього середовища [37]. Це такі види ліпосом як рН-чутливі (вивільняють ліки у кислому середовищі пухлини або всередині ліпосом клітини) [37]; термочутливі (руйнуються та вивільняють цитостатик коли на ділянку пухлини локально діють теплом-ультразвуком наприклад) [40] ; магнітокеровані (містять всередині магнітні наночастинки, що дозволяє «притягувати» і утримувати ліки у потрібному органі за допомогою зовнішнього магнітного поля [8].

Із вище зазначеного можна зробити висновок, що ліпосоми пройшли тривалий шлях розвитку та довели що вони не просто пусті контейнери, а високоефективні і розумні наносистеми. Перспективи їх використання пов'язані з подоланням технологічних обмежень та переходом до персоналізованої медицини. У лікуванні раку ліпосоми застосовують для цільової терапії без руйнації здорових клітин, при лікуванні інфекційних хвороб - дозволяють безпечно вводити високотоксичні лікарські засоби, у генетиці дозволяє створювати нові ліки та вакцини на основі м-РНК. Розвиток та використання надалі стимул-чутливих ліпосом дозволить

створити препарати з абсолютно терапевтичною вибірковістю, що зробить лікування безпечнішим та ефективнішим.

### **3.4. Напрями подальших досліджень та вдосконалення ліпосомальних систем доставки**

Сучасні вчені намагаються вирішити основну проблему як зробити щоб ліпосоми виконували свою функцію максимально ефективно та при цьому їх виробництво було доволі легке [25, 28]. Тож маємо такі напрями подальших досліджень:

1) Заміна поліетиленгліколю (ПЕГ) більш безпечними замінниками – встановлено, що при повторному введенні класичних ліпосом імунна система починає їх розпізнавати і швидше знищувати (ABC-феномен), вчені шукають нові речовини для покриття наночастинок [25]. Перспективною заміною є використання натуральних компонентів, наприклад таких як рослинні цукри (полісахариди) або гіалуронової кислоти. За рахунок їх імунітет організму довше не реагує на них та не викликає алергічні реакції [12, 25].

2) Маскування ліпосом під живі клітини (Гібридні системи) – вчені навчились покривати штучні ліпосоми оболонками (мембранами), які беруть у справжніх клітин організму, наприклад еритроцитів чи тромбоцитів. Організм сприймає такі наночасточки як свої власні, не реагує на них, що дозволяє їм дуже довго циркулювати в крові, транспортуючи та підвищуючи накопичення препарату в тканині-мішені. [20, 35].

3) Вдосконалення висушування ліків (тривале зберігання) – рідкі ліпосоми не можуть зберігатися довго, бо ліпіди у воді швидко псується. Тому лікарські засоби висушують і роблять порошок. Для того, щоб при висушуванні ліпосоми не псувалися і лікарські речовини не витікали із них, зараз розробляють нові суміші захисних цукрів (трегалози) разом із корисними аінокислотами [ 2, 9].

4) Створення дженериків- для того щоб ліпосомальні препарати стали більш доступними за ціною, га ринок потрібно вийти таким компаніям, які роблять копії оригінальних препаратів [25]. На даний час розробляються нові прості стандарти та мікроскопи, які дозволяють швидко і значно дешевше впроваджувати виробництво препаратів дженериків, доводячи що копія теж безпечна та не відрізняється якістю від оригінала [12].

Перспективи дослідження та вдосконалення ліпосомальних препаратів лежить у переході від звичайних «контейнерів» для транспорту лікарських речовин до створення «інтелектуальних» наночастинок. Нові методи виробництва, такі як мікрофлюїдика дозволяють робити ліпосоми однаковими та якісними, а маскування під клітини організма дозволить створити ліки, які доставляються куди потрібно, не викликаючи побічних ефектів. За останні роки ліпосомальні препарати продемонстрували високу клінічну ефективність, змінивши лікування системних захворювань. Перехід від вільних субстанцій до інкапсульованих наноформ докорінно змінив біорозподіл ліків, що ми вже бачили на прикладі захисту ниркових каналців від нефротоксичності при використанні ліпосомального амфотерецину В [16] та зниженні кардіотоксичності при застосуванні ліпосомальних антрациклінів [32]. Але як бачимо ліпосоми ранішні (включаючи пегільовані «стелс-везикули») не повністю задовольняють вимоги персоніфікованої медицини [14, 30]. Основними обмеженнями залишаються недостатня кінетична стабільність, незадовільна вибірковість накопичення в органах-мішенях, складність подолання біологічних бар'єрів та впровадження у масштабну промисловість [10, 11].

## **ВИСНОВКИ**

В процесі виконання кваліфікаційної роботи було проведено дослідження та аналіз наукової літератури, та на цьому ґрунті можна зробити наступні висновки:

1. Встановлено, що формування ліпосом базується на здатності фосфоліпідів самостійно збиратися у бішарові везикули у водному середовищі. Основним класичним методом залишається метод гідратації тонкої плівки (метод Бенгхема), проте він важко піддається масштабуванню та часто дає неоднорідні за розміром частки. Новітні методи, такі як мікрофлюїдика та технології надкритичних флюїдів, дозволяють здійснювати високоточний контроль над розміром везикул (до

100ни) без додаткового подрібнення. Визначено, що активне навантаження лікарських речовин (наприклад, за допомогою сульфату амонію забезпечує рекордну ефективність інкапсуляції на рівні 95-99% порівняно з пасивним завантаженням.

2. Доведено, що ліпосоми як природні контейнери мають виражену біосумісність, оскільки їхній склад ідентичний мембранам клітин, що мінімізує імунні реакції. Головними фармакологічними перевагами є:

- Підвищення біодоступності: захист діючої речовини від ферментативної деградації та шлункового соку.

- Селективність дії: реалізація EPR – ефекту (пасивне накопичення у пухлинах через пористість судин) та активного націлювання за допомогою лігандів.

- Зниження токсичності: на прикладі препарату Doxil підтверджено зниження кардіотоксичності доксорубіцину за рахунок його утримання всередині ліпосоми під час проходження через міокард.

3. Визначено, що основною перешкодою є фізико-хімічна нестабільність ліпосом, схильність до окиснення фосфоліпідів, агрегації часток та витоку вмісту під час зберігання. Процес виробництва вимагає суворого контролю критичних показників якості (CQAs), таких як середній розмір часток, дзета-потенціал та морфологія. Складність становить також стерилізація: через термолабільність наноносіїв замість теплової обробки необхідно використовувати стерильну фільтрацію, що здорожує процес. Крім того, виявлено специфічні біологічні ризики, зокрема ABC-феномен (прискорене виведення ПЕГільованих ліпосом при повторному введенні) та псевдоалергічні реакції (CAPRA).

4. Таким чином, розвиток галузі рухається від простих контейнерів до «інтелектуальних» транспортних платформ. Перспективними визначено:

- Стимул-чутливі системи: ліпосоми, що вивільняють вміст у відповідь на зміну рН, дію температури, магнітного поля або ультразвуку.

- Гібридні системи: маскування ліпосом мембранами еритроцитів або тромбоцитів для подовження часу їхньої циркуляції та уникнення розпізнавання імунною системою.

- Тераностика: інтеграція в одну наносистему лікувального засобу та діагностичного агента (наприклад, для МРТ-візуалізації), що є кроком до персоналізованої медицини.

Таким чином, ліпосомальні системи залишаються однією з найбільш затребуваних технологій у сучасній фармації, здатною радикально підвищити ефективність терапії тяжких захворювань.

## SUMMARY

The thesis is devoted to a comprehensive theoretical substantiation, analysis of the current state, and identification of promising directions for the development of liposomal drug delivery systems (DDS). The study investigates the physicochemical properties, structure, and classification of liposomes as nanoscale vesicular carriers. The mechanisms of passive and active loading of hydrophilic and lipophilic active pharmaceutical ingredients, as well as kinetics of their release in vivo, are analyzed.

Classical and modern industrial methods for manufacturing liposomal systems (high-pressure homogenization, microfluidics) and approaches to their stabilization via lyophilization and PEGylation are reviewed. A detailed analysis of the current pharmaceutical market of liposomal drugs is provided, focusing on oncology and infectiology (Doxil, AmBiosome). Key biological barriers, such as the ABC phenom and CAPRA syndrome, are highlighted. The future vectors of DDS development are determined, including the creation of stimuli-responsive (smart) liposomes, active targeting systems (immunoliposomes, folat-modified vesicles), and the utilizations of lipid nanoparticles for m-RNK vaccine delivery.

**Keywords:** *liposomes, drug delivery systems, phospholipids, PEGylation, microfluidics, active targeting, EPR effect, m-RNK vaccines, nanopharmacology.*

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційну роботу присвячено комплексному теоретичному обґрунтуванню, аналізу сучасного стану та визначенню перспективних напрямів розвитку ліпосомальних систем доставки лікарських засобів. У роботі досліджено фізико-хімічні властивості, структуру та класифікацію ліпосом як нанорозмірних везикулярних носіїв. Проаналізовано механізми пасивного та активного завантаження гідрофільних і ліпофільних активних фармацевтичних інгредієнтів, а також кінетику їхнього вивільнення в організмі.

Розглянуто класичні та сучасні промислові методи одержання ліпосомальних систем (гомогенізація під високим тиском, мікрофлюїдика) та способи їхньої стабілізації шляхом ліофілізації та ПЕГілювання. Наведено детальний аналіз сучасного фармацевтичного ринку ліпосомальних препаратів, зокрема в галузях онкології, інфектології (Doxil, AmBiosome). Висвітлено ключові біологічні бар'єри, такі як ABC-феномен та CAPRA -синдром. Визначено наступні напрямки розвитку системи доставки ліків, що пов'язані зі створенням стимул-чутливих ліпосом, систем активного таргетування (імуноліпосоми, фолат-модифіковані везикули) та застосування ліпідних наночасточок для доставки м-РНК вакцин.

**Ключові слова:** *ліпосоми, системи доставки лікарських засобів, фосфоліпіди, Пегілювання, мікрофлюїдика, активне таргетування, EPR-ефект, м-РНК вакцини, нанофармакологія.*

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ахтямова Д. В. Перспективи розробки ліпосомального лікарського засобу з дегідрохверцетином для лікування ран / Д. В. Ахтямова, Г. В. Тарасенко, Г. Г. Куришко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : матеріали V Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 26 листопада 2020 року. – Харків: Вид-во НФаУ, 2020. – С. 81-87. <https://er.knutd.edu.ua/handle/123456789/17568>
2. Кащенко О. Дослідження щодо створення ліпосомальних препаратів: кваліфікаційна робота / О. Кащенко; Національний фармацевтичний університет. Харків, 2024. 66 с. <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/33153/1/%D0%A9%D0%90%D0%A9%D0%95%D0%9D%D0%9A%D0%9E%20%D0%9E%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%96%D0%B9%20%281%29.pdf>
3. Ліпосоми в фармації та медицині: метод. рек. для студентів / Дніпровський державний медичний університет (ДДМУ). Дніпро, 2021. 42 с. <https://dmu.edu.ua/ua/library>
4. Перспективи використання ліпосом для створення нових форм лікувально-профілактичних препаратів / М. О. Кісякова, Г. П. Гаврилюк, Т. Н. Полішко, В. М. Моїсеєнко, А. І. Вінніков // *Вісник Дніпропетровського університету. Серія: Біологія. Медицина.* 2010. Вип. 1(2). С. 38–42. <https://medicine.dp.ua/>
5. Рецептори та ліганди клітинних мембран: навч. посіб. / під ред. В. О. Кузнецова. LibreTexts Ukrayinska, 2023. URL: <https://libretexts.org>.
6. Свиридюк К. П. Основні стратегії адресної доставки лікарських препаратів. *Perspectives of contemporary science: theory and practice: proceedings of the 7th International scientific and practical conference (19–21 August 2024).* Lviv, 2024. С. 148–150. <https://eprints.zu.edu.ua/42853/1/1.pdf>

7. Створення систем доставки антигенів та ліків на основі штучних і природних ліпідних наночастинок: ліпосом та екзосом: монографія / за ред. Ю. М. Краснополського. Харків: НТУ «ХП», 2023. 179 с.
8. Ульберг З. Р., Чекман І. С. Нанофармакологія: міждисциплінарний аспект наукових досліджень. Український журнал сучасних проблем токсикології. 2013. № 1-2. С. 32–37. <https://protox.medved.kiev.ua/>
9. Шульга С. М. Ліпосоми і наносоми: структура, властивості, одержання. *Біотехнологія*. 2013. Т. 6, № 5. С. 23–34. [https://biotechnology.kiev.ua/images/BTA/2013/5\\_2013/shulga\\_5\\_2013.pdf](https://biotechnology.kiev.ua/images/BTA/2013/5_2013/shulga_5_2013.pdf)
10. Advances and Challenges of Liposome Assisted Drug Delivery [Загальні відомості про клінічні випробування наноформ]. *Frontiers in Pharmacology*. 2015. Vol. 6. P. 286. PMID: 25224351. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00286>
11. Advances in Liposomal Drug Delivery: Multidirectional Perspectives on Overcoming Biological Barriers. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17, no. 7. Art. 885. [PMC12298344]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12298344/>
12. Agrawal S. S., Baliga V., Londhe V. I. Liposomal Formulations: A Recent Update. *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 17, no. 1. Art. 36. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010036>.
13. Akbarzadeh A. et al. Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*. 2013. Vol. 8, no. 1. P. 102. DOI: <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-102>
14. Allen T. M. Long-circulating (sterically stabilized) liposomes for targeted drug delivery. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1994. Vol. 15, no. 7. P. 215–220. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(94\)90314-X](https://doi.org/10.1016/0165-6147(94)90314-X)
15. Bolotin E. M. et al. Ammonium sulfate gradients for efficient and stable remote loading of amphipathic weak bases into liposomes. *Journal of Liposome Research*. 1994. Vol. 4, no. 1. P. 455–479. DOI: <https://doi.org/10.3109/08982109409037057>

16. Chandrasekar P. Amphotericin B lipid complex: treatment of invasive fungal infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008. Vol. 4, no. 6. P. 1285–1294. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1554>
17. Chang H. I., Yeh M. K. Clinical development of liposome-based drugs. *International Journal of Nanomedicine*. 2012. Vol. 7. P. 49–60... <https://doi.org/10.2147/IJN.S26766>
18. Characteristics and use of liposomes in modern medicine. *Modern Technology in Science*. 2023. No. 26. Pt. 4 P. 112–119. DOI: 10.30890/2567-5273.2023-26-04-028
19. Charron D. M., Chen J., Zheng G. Theranostic lipid nanoparticles for cancer medicine. *Cancer Treatment and Research*. 2015. Vol. 166. P. 103–122. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-16555-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-16555-4_5).
20. Filipczak N., Pan J., Yalamarty S. S. K., Torchilin V. P. Recent advancements in liposome technology [Новітні досягнення в стабілізації ліпідних везикул]. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020. Vol. 156. P. 4–22. DOI: 10.1016/j.addr.2020.06.022
21. Gabizon A. A., Barenholz Y., Bialer M. Liposomes as in vivo carriers of adriamycin: reduced cardiac uptake and preserved antitumor activity in mice. *Cancer Research*. 1982. Vol. 42, no. 11. P. 4734–4739. [https://www.researchgate.net/publication/16072387\\_Liposomes\\_as\\_in\\_Vivo\\_Carriers\\_of\\_Adriamycin\\_Reduced\\_Cardiac\\_Uptake\\_and\\_Preserved\\_Antitumor\\_Activity\\_in\\_Mice](https://www.researchgate.net/publication/16072387_Liposomes_as_in_Vivo_Carriers_of_Adriamycin_Reduced_Cardiac_Uptake_and_Preserved_Antitumor_Activity_in_Mice)
22. Hua S., Wu S. Y. The use of lipid-based nanocarriers for targeted pain therapies. *Frontiers in Pharmacology*. 2013. Vol. 4. P. 143. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00143>.
23. Jahn F., Jordan K. et al. Safety and efficacy of liposomal cytarabine in the treatment of neoplastic meningitis. *Oncology*. 2015. Vol. 89, no. 3. P. 137–142. DOI: 10.1159/000380913
24. Khan H., Tariq M., Ali S. et al. Recent Advancements in Liposome-Targeting Strategies for the Treatment of Gliomas: A Systematic Review. *ACS*

*Applied Bio Materials*. 2020. Vol. 3, no. 9. P. 5500–5528. <https://doi.org/10.1021/acsabm.0c00705>.

25. Liu P., Chen G., Zhang J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*. 2022. Vol. 27, no. 4. P. 1372. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27041372>

26. Löhr J. M. et al. Cationic liposomal paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *Annals of Oncology*. 2012. Vol. 23, no. 5. P. 1214–1222. DOI: 10.1093/annonc/mdr379

27. Lombardo D., Kiselev M. A. Methods of Liposomes Preparation: Formation and Control Factors of Versatile Nanocarriers for Biomedical and Nanomedicine Application. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, no. 3. P. 543. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030543>

28. Navigating the Clinical Landscape of Liposomal Therapeutics in Cancer Treatment. *Pharmaceutics*. 2025. Vol. 17, no. 2. Art. 276. [MDPI 17/2/276]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020276>

29. Needham D., Dewhirst M. W. The development and testing of a low temperature sensitive liposome that is utilized for drug delivery with mild hyperthermia. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 53, no. 3. P. 285–305. DOI: 10.1016/s0169-409x(01)00233-2

30. Pathi B. S. et al. New Developments in Liposomal Drug Delivery. *Chemical Reviews*. 2015. Vol. 115, no. 20. P. 10938–10966. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00046

31. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling of Liposomal Drugs. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, no. 3. P. 120. [PMC6471205]. doi: 10.3390/pharmaceutics11030110

32. Rahman A. M. et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *International Journal of Nanomedicine*. 2007. Vol. 2, no. 4. P. 567–583. PMID: PMC2676818

33. Recent Advances in Targeted Drug Delivery Strategy. *PMC - NIH*. URL: nih.gov. DOI: 10.3390/pharmaceutics15092233
34. Sawant R. R., Sriraman S. K., Navarro G., Biswas S., Dalvi R. A., Torchilin V. P. Polyethyleneimine-lipid conjugate-based pH-sensitive micellar carrier for gene delivery. *Biomaterials*. 2012. Vol. 33, № 15. P. 3942–3951. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.088.
35. Strategic advances in liposomes technology. *Journal of Nanobiotechnology*. 2025. Vol. 23. P. 114. [PMC12369165]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12369165/>
36. Targeted Liposomal Drug Delivery: Overview of Current Trends. *Life*. 2024. Vol. 14, no. 6. P. 672. <https://doi.org/10.3390/life14060672>
37. Torchilin V. P. Liposomes as targetable drug carriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016. Vol. 99. P. 43–55. DOI: 10.1016/j.addr.2015.09.020
38. Trucillo P., Campardelli R., Reverchon E. Liposomes preparation using a supercritical fluid assisted continuous process. *Chemical Engineering Journal*. 2014. Vol. 249. P. 153-159. DOI: 10.1016/j.cej.2014.03.099
39. Wang T., Lee Y. M., Choi K. S. et al. An Overview of Using Liposomes for Targeted Tumor Drug Delivery. *Dove Medical Press*. 2023. Vol. 18. P. 1455–1472. DOI: 10.3390/ijms24032643
40. Yarmolenko P. S. et al. Comparative effects of thermosensitive doxorubicin-containing liposomes and hyperthermia in human breast cancer xenografts. *International Journal of Hyperthermia*. 2010. Vol. 26, no. 5. P. 485–498. DOI: 10.3109/02656731003789284
41. Zhu L., Torchilin V. P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013. Vol. 10, no. 6. P. 819–830. DOI: 10.1517/17425247.2013.782583

## ДОДАТКИ

### Додаток 1.

**Приймала участь у II Науково-практичній конференції з міжнародною участю. 14-15 квітня 2026 року у м. Одеса**

**Організатори:** МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНА  
АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА Факультет хімії та фармації  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМЕНІ О. В.  
БОГАТСЬКОГО НАН УКРАЇНИ КООРДИНАЦІЙНА РАДА З  
ПРОБЛЕМИ «НАУКОВІ ОСНОВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ  
ПРЕПАРАТІВ» ТДВ «ІНТЕРХІМ»

**Тема тез : «ПЕГІЛЬОВАНІ НАНОЛІПОСОМИ: МОЖЛИВОСТІ  
ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

**СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ РОЗВИТКУ ЛІПОСОМАЛЬНИХ  
СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**ЛІПОСОМАЛЬНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ  
ЗАСОБІВ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОЛОНГАЦІЇ ЦИРКУЛЯЦІЇ»**

**ЛІПОСОМАЛЬНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ:  
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПРОЛОНГАЦІЇ ЦИРКУЛЯЦІЇ***Сторожко О. В., Слесарчук В. Ю., Завадська І. В.*

Дніпровський державний медичний університет

Ліпосомальні системи доставки лікарських засобів на сьогодні є однією з найбільш перспективних галузей наномедицини, що дозволяє вирішувати критичні проблеми фармакотерапії завдяки адресній доставці активних речовин. Їхня амфіфільна природа дозволяє інкапсулювати гідрофільні ліки у водному центрі та ліпофільні сполуки всередині мембрани. Основними перевагами ліпосомальних систем також є висока біосумісність та безпека, універсальність завантаження, захист лікарської речовини, зниження системної токсичності, контрольоване вивільнення. Але слід відмітити низку недоліків та проблеми впровадження, серед яких фізико-хімічна нестабільність, небажаний витік (leakage), швидке виведення з кровотоку: Звичайні ліпосоми без спеціального покриття миттєво поглинаються макрофагами печінки та селезінки (мононуклеарною фагоцитарною системою).

Значного прориву в розробці ліпосом з тривалою циркуляцією в кровотоці було досягнуто завдяки інтеграції поліетиленгліколю (ПЕГ) у структуру поверхні ліпосом [1]. ПЕГ'ювання дозволяє створити так звані «стеле-ліпосоми» (stealth liposomes) [1, 2]. Ця технологія подовжує час їхньої циркуляції в крові за допомогою кількох ключових механізмів. По-перше, це створення стеричного бар'єру (гідрофільні ланцюги ПЕГ формують навколо ліпосоми щільний захисний «скран», який фізично перешкоджає адсорбції білків плазми крові на поверхні наночастинок). По-друге - пригнічення процесів опсонізації. По-третє, уникнення захоплення макрофагами: оскільки ліпосоми стають «невидимими» для мононуклеарної фагоцитарної системи (МФС), вони не поглинаються макрофагами печінки (клітинами Купфера) та селезінки, які за звичайних умов швидко видаляють наночастинок з кровотоку. А також підвищення стабільності: ПЕГ як полімер покращує стабільність ліпосомальних препаратів, запобігаючи їхній агрегації та передчасній деградації в організмі. Таким чином, ПЕГ'ювання радикально змінює фармакокінетику ліків. Якщо звичайні ліпосоми часто виводяться з організму за лічені хвилини, то ПЕГ'ювані форми (наприклад, препарат Doxil) можуть циркулювати в крові до 55 годин [3, 4]. Це забезпечує підтримання терапевтичної концентрації препарату протягом тривалого часу та дозволяє йому краще накопичуватися у вогнищах патології завдяки ефекту підвищеної проникності судин (EPR-ефект). Водночас слід враховувати, що повторне

введення ПЕГ'юваних часток може спровокувати феномен АВС (прискорений кліренс крові) через вироблення організмом анти-ПЕГ антитіл. Для мінімізації прискореного виведення лікувальних часток розробляються наступні підходи:

**Зміна режиму дозування:** Збільшення інтервалу між введеннями (наприклад, з 7 до 28 днів) дозволяє значно знизити інтенсивність реакції.

**Оптимізація структури:** Коригування щільності та довжини ПЕГ-

введення ПЕГільованих часток може спровокувати феномен АВС (прискореній кліренс крові) через вироблення організмом анти-ПЕГ антитіл. Для мінімізації прискореного виведення лікувальних часток розробляються наступні підходи:

Зміна режиму дозування: Збільшення інтервалу між введеннями (наприклад, з 7 до 28 днів) дозволяє значно знизити інтенсивність реакції.

Оптимізація структури: Коригування щільності та довжини ПЕГ-ланцюгів на поверхні везикул.

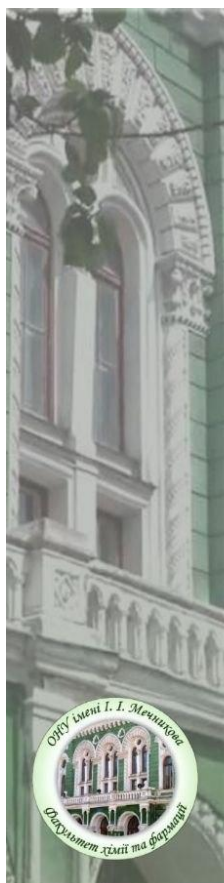
Використання альтернатив: заміна ПЕГ на інші «стелс-покриття», такі як полікарбосибетайн, полігліцероли або біоміметичні мембрани.

Використання розщеплюваних ланцюгів: Створення ліпосом з ПЕГ-ланцюгами, що від'єднуються під дією специфічних факторів (наприклад, низького рН), що дозволяє уникнути тривалого перебування ПЕГ у системі.

Таким чином, подальші дослідження, які спрямовані на оптимізацію структури ПЕГ-покриття та пошук альтернативних «стелс»-полімерів відкриває широкі перспективи для підвищення терапевтичної ефективності та безпеки ліпосомальних препаратів у клінічній практиці.

#### Список використаної літератури

1. Sobol, Ž., Chiczewski, R., & Wątróbska-Świetlikowska, D. (2025). Advances in Liposomal Drug Delivery: Multidirectional Perspectives on Overcoming Biological Barriers. *Pharmaceutics*, 17 (7), 885. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17070885>
2. Агіба, А.М., Арреола-Рамірес, Х.Л., Карбахаль, В., та Сегура-Медіна, П. (2024). Світлочутливі та подвійно-таргетні ліпосоми: від механізмів до стратегій таргетування. *Molecules*, 29 (3), 636. <https://doi.org/10.3390/molecules29030636>
3. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/pm/d4pm00176a>
4. Луців, Є., & Стравський Я. (2023). LIPOSOMES: CHARACTERISTICS AND USE IN MEDICINE. *Modern Engineering and Innovative Technologies*, 4(26-04), 53–65. <https://doi.org/10.30890/2567-5273.2023-26-04-028>



МІНІСТЕРСТВО  
ОСВІТИ І НАУКИ  
УКРАЇНИ



МІНІСТЕРСТВО  
ОХОРОНИ  
ЗДОРОВ'Я  
УКРАЇНИ



Координаційна рада з проблеми «Наукові основи створення лікарських препаратів»  
ТДВ «ІНТЕРХІМ»

Міністерство освіти і науки України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія наук України



Одеський національний університет імені І. І. Мечникова  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет  
Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України

## Сертифікат № Ф26-282

засвідчує, що

**Сторожко Ольга Володимирівна**

брав(ла) участь у роботі  
II Всеукраїнській науково-практичній конференції  
з міжнародною участю  
«МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ЛІКІВ»  
тривалістю 30 годин (1 кредит ЄКТС)  
14-15 квітня 2026 р., м. Одеса, Україна

В.о. ректора  
ОНУ імені І. І. Мечникова,  
к. політ. н., доцент



**Майя НІКОЛАЄВА**

