

Г. С. Григор'єва¹, І. М. Михейцева², Н. В. Медведовська¹,
С. Г. Коломійчук², Н. Ф. Конахович¹, Т. І. Сіроштаненко²,
Г. М. Шаяхметова¹

Експериментальне дослідження безпечності ліпосомальної композиції латанопросту за різних способів введення

¹Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

²Державна установа «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова
Національної академії медичних наук України», м. Одеса

*Ключові слова: безпечність, ліпосомальна
композиція, латанопрост,
офтальмотоксичність*

Латанопрост (ЛП) – синтетичне фенілзаміщене похідне простагландину F_{2a} [1] є активним фармацевтичним інгредієнтом низки синонімічних препаратів (Ксалатан, Ланотан, Латопрост, Акістан тощо), що ліцензовані в різних країнах для зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) та лікування глаукоми. Цим препаратом, представленим виключно в крапельній лікарській формі, властива нетривалість антигіпертензивної дії через низьку проникність ЛП крізь епітелій рогівки, що зумовлює необхідність щоденних інстиляцій протягом дуже тривалого часу (до пожиттєвого). Це безперечно ускладнює комплаєнс, що призводить до порушення протоколу лікування з наступним прогресуванням офтальмогіпертензії [2, 3].

Запит на ефективне лікування офтальмогіпертензії за оптимізації комплаєнса актуалізує дослідження агентів ЛП, здатних забезпечити різні способи доставки до ока згідно з парадигмою «Система транспорту ліків» (Drug delivery system) [4]. До першої ланки засобів регуляції ВОТ

можна віднести системи транспорту ЛП на ліпосомальній фосфоліпідній платформі. Обґрунтованість такого підходу пов'язана з відомою фізіологічною біоспорідненістю ліпосом, а також з позитивним світовим досвідом клінічного застосування ліпосомальних систем транспорту лікарських засобів різної специфіки, зокрема, в офтальмології [5, 6].

Подовжені гіпотензивні наслідки ін'єкційного введення ЛП у ліпосомах були декларовані в компілятивних публікаціях [7–9]. Тим не менше, значення цих експериментальних даних неоднозначне через некоректну оцінку впливу ліпосомального ЛП на рівень ВОТ виключно у нормотензивних тварин.

Запропоновано нову ліпосомальну композицію ЛП [10], для якої при інстиляційному та ін'єкційному введенні встановлено гіпотензивний ефект на моделях очної гіпертензії та глаукоми [10, 11]. Принциповою відмінністю цієї композиції є виразна пролонгація гіпотензивного ефекту, що після одноразової субкон'юнктивальної ін'єкції триває протягом 10 тижнів з цільовою нормалізацією ВОТ. Пролонговані стабільні наслідки одноразового ін'єкційного введення ліпосомальної композиції ЛП порівняно з щоденним інстиляційним

введенням є визначальним фактором, що може зумовити бажаний ефект і покращання комплаєнса за потенційного клінічного застосування.

Мета дослідження – оцінка гострої та хронічної офтальмотоксичності за інстиляційного та субкон'юнктивального введення нової ліпосомальної композиції ЛП, а також її гострої токсичності за внутрішньовенного введення. Досліджені аспекти нешкідливості є важливими для токсикологічної оцінки композиції як потенційного лікарського засобу, у першу чергу, з огляду на нетривіальність ін'єкційного застосування ліпосом в офтальмології.

Матеріали та методи. У роботі досліджено тест-зразок ліпосомальної композиції ЛП [10], що представляє собою стерильний ліофілізований порошок у флаконах з вмістом 0,5 мг ЛП/флакон. Підтверджено ідентичність і стабільність цього продукту як композиції, що містить ЛП у матриці ліпосом на основі фосфатидилхоліну яєчного, дипальмітоїлфосфатидилгліцерину та холестерину з використанням лактози як кріопротектора (зберігання за температури -18°C). Середній розмір ліпосом в емульсії, відтвореній з ліофілізованої композиції, становить 220 нм з високою монодисперсністю розподілення наночасток.

До початку експерименту комітет з біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ» схвалив протоколи досліджень і процедури, пов'язані з утриманням та використанням тварин.

Офтальмологічні експерименти традиційно проведено на 24 статевозрілих кролях-самцях породи Шиншила віком 1 рік з масою 2,8–3,0 кг; дослідження за внутрішньовенного введення тест-зразка проведено на 15 статевозрілих білих мишах-самицях

віком 14–16 тижнів з масою 24–26 г (самиці переважно більш чутливі до дії речовин за дослідження гострої токсичності).

Тварини після карантину й акліматизації перебували в умовах віварію та отримували стандартний раціон і питну воду *ad libitum*.

У разі приготування розчинів для введення тваринам флакони з тест-зразком попередньо витримували до досягнення кімнатної температури. У разі приготування емульсії для субкон'юнктивальних ін'єкцій до флакону з ліофілізатором вводили 0,5 мл стерильної води для ін'єкцій і струшували протягом 5 хв (1 мг/мл за ЛП). Для приготування очних крапель у флакон вводили 0,5 мл стерильної води для ін'єкцій, струшували протягом 5 хв, додатково вводили в отриману емульсію 1,5 мл розчинника і струшували 5 хв (0,25 мг/мл за ЛП). Крапельна та ін'єкційна форми для використання за призначенням були кімнатної температури.

Офтальмобезпечність інстиляцій і субкон'юнктивальних ін'єкцій тест-зразка встановлено в окремих групах кролів ($n = 6$) з офтальмоскопічно та візуально підтвердженим нормальним вихідним станом очей і ВОТ.

У разі визначення гострої офтальмотоксичності емульсію тест-зразка інстилювали по 1 краплі (по 0,0125 мг за ЛП) у праве око кролів кожні 15 хв упродовж 6 год в 1 день (усього 0,3 мг ЛП або 0,1 мг/кг за період введення). За вивчення хронічної офтальмотоксичності емульсію тест-зразка вводили по 1 краплі 1 раз на добу (0,0125 мг за ЛП) ввечері впродовж 14 днів. У ліве око (контроль) інстилювали 0,9 % розчин натрію хлориду. Спостереження за тваринами тривало протягом 14 днів.

Субкон'юнктивальне введення тест-зразка здійснювали однією ін'єкцією

0,1 мл емульсії (0,1 мг за ЛП або 0,03 мг/кг). Спостереження за тваринами тривало протягом 30 днів (контроль методом оптичної когерентної томографії (ОКТ) – до 90 днів).

Контроль стану кролів за офтальмологічного дослідження здійснювали на підставі офтальмоскопічної та візуальної оцінки клінічної картини очей і сітківки (оцінка за бальним тестом Дрейза [12]), вимірів ВОР та ОКТ.

За внутрішньовенного введення емульсію тест-зразка вводили вранці в хвостову вену мишей одноразово в дозах 5 мг/кг і 25 мг/кг маси тіла за ЛП (доза 25 мг/кг відповідає максимальному об'єму для внутрішньовенного введення мишам – 25 мл на 1000 г маси тіла [13]), які значно перевищують дозу при субкон'юнктивальному введенні. Контрольний групі тварин вводили воду для ін'єкцій. Спостереження за тваринами тривали протягом 14 днів після введення тест-зразка.

Контроль стану мишей при внутрішньовенному введенні тест-зразка проводили за клінічними ознаками токсичності, зміною маси тіла, поведінковою активністю та за результатами макроскопічного дослідження внутрішніх органів, яке здійснювали після евтаназії тварин під легким ефірним наркозом.

Контроль ВОР здійснювали аplanationним тонометром Маклакова з плунжером вагою 7,5 г. Виміри ВОР та оптичної когерентної томографії (ОКТ) у кролів проведено під місцевою анестезією Алкаїном (1 %). Дослідження методом ОКТ проведено на томографі SOCT Copernicus REVO NX 700 у режимі Radial 7 Ч 7 мм ANTERIOR Multi B-scan з використанням адаптера для переднього відділу ока. Поведінкову активність тварин оцінювали за допомогою автома-

тизованого обладнання «Activity Cage» (Ugo Basile). Дані офтальмологічних досліджень оцінювали за парним критерієм Вілкоксона для множинних порівнянь і за критерієм Мана-Уїтні з використанням пакета Statistica 5.5. Статистичну обробку експериментальних даних, які були отримані за внутрішньовенного введення тест-зразка, проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 10 (StatSoft). Аналіз вірогідності результатів проводили з використанням t-критерію Стюдента. Відмінності вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. При інстиляційному введенні тест-зразка за дизайном дослідження гострої та хронічної офтальмотоксичності протягом усього періоду спостереження не відзначено суттєвих змін стану ока порівняно з інтактним контролем. Офтальмоскопічне обстеження очного дна показало, що сітківка рожева та прозора. За візуальним оглядом ока кон'юнктива вік блідо-рожева, прозора, волога, гладка; склера білого кольору з поодинокими судинами кон'юнктиви; рогівка без видимих змін (за тестом Дрейза: рогівка, кон'юнктива, райдужка, набряк, виділення – усе 0 балів) (рис. 1).

За 1 год після одноразової субкон'юнктивальної ін'єкції емульсії тест-зразка стан дослідного ока тварин характеризувався наступними показниками за тестом Дрейза: рогівка – 1; кон'юнктива – 1; райдужка – 1; набряк – 1; виділення – 0 балів (рис. 2). Через 1 добу в 4 тварин цієї групи ($n = 6$) не відзначено суттєвих змін стану ока (за тестом Дрейза – усе 0 балів). У 2 кролів через 1 добу зберігалось слабке подразнення рогівки та кон'юнктиви з незначним набряком (рис. 3), хоча такі прояви були поодинокими та недостовірними



Рис. 1. Передній відділ ока кроля після повторних щоденних інстиляцій ліпосомальної композиції латанопросту на 14-й день спостереження

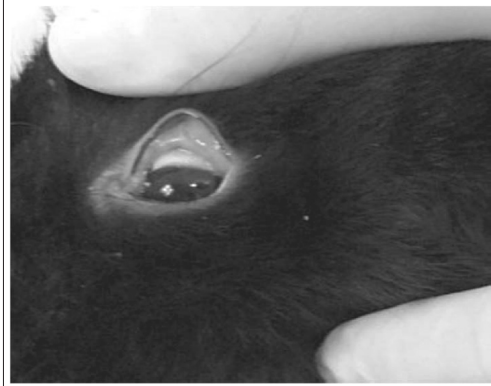


Рис. 3. Передній відділ ока кроля через 1 добу після субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної композиції латанопросту (крізь № 21)



Рис. 2. Передній відділ ока кроля через 1 год після субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної композиції латанопросту (крізь № 21)



Рис. 4. Передній відділ ока кроля після субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної форми латанопросту на 30 день спостереження (крізь № 21)

за парним критерієм Мана-Уїтні для контрольного та дослідного ока. У подальших спостереженнях (з 2 до 30 доби) не відзначено суттєвих змін стану ока порівняно з інтактним контролем (рис. 4).

При дослідженні офтальмотоксичності встановлено гіпотензивний вплив ліпосомальної композиції ЛП на ВОТ (табл. 1), що відповідає характеру специфічної активності тест-зразка [11]. Тим не менше, визначене в нормотензивних тварин зниження ВОТ (1,5–12 і 15 % для крапель та ін'єкції відповідно на 14 день спостереження) суттєво менше антигіпертензивного впливу композиції за

умов очної гіпертензії (31 і 37 % відповідно) [10, 11], а також поступаєть-ся межах клінічного тренду за використання тривіальних крапельних препаратів ЛП (25–35 % від вихідного ВОТ [12]). Зазначений порівняльний аналіз свідчить про відсутність небезпечного впливу тест-зразка на регуляцію офтальмотонуса.

Отримані результати оцінки офтальмонешкідливості ліпосомальної композиції ЛП доповнено даними показового методу ОКТ. Враховуючи виразно пролонгований характер антигіпертензивного ефекту субкон'юнктивальної ін'єкції тест-зразка [10], для прогностичного сприйняття ОКТ інформації

Таблиця 1

Рівень внутрішньоочного тиску в кролів після інстиляційного та ін'єкційного введення ліпосомальної композиції латанопросту, мм рт. ст. ($M \pm m, n = 6$)

Термін спостереження	Внутрішньоочний тиск, мм рт. ст.			
	контроль (без тест-зразка)	інстиляції		одноразова субкон'юнктивальна ін'єкція
		повторні протягом 1 дня (24)	по одній протягом 14 днів	
0 день (до експерименту)	11,66 ± 0,64	11,90 ± 0,85	11,97 ± 0,78	12,05 ± 0,80
2 день	12,0 ± 0,79	10,54 ± 0,44	11,05 ± 0,66	10,89 ± 0,69
14 день	11,60 ± 0,80	11,72 ± 0,64	10,65 ± 0,77	10,20 ± 0,55
Зміни внутрішньоочного тиску на 14 день спостереження, % до показника 0 дня				
	–	1,5	11,0	15,3

оцінено стан кон'юнктивально-лімбальної області переднього відділу ока безпосередньо після одноразової ін'єкції та на 7 і 90 день після неї. Принагідно зазначимо, що віддалені терміни спостереження відповідають тривалості пролонгованої антигіпертензивної дії композиції [11].

За 1 год після субкон'юнктивального введення емульсії тест-зразка відзначено зміну рельєфу кон'юнктиви у вигляді кістоподібної інвагінації (рис. 5), що засвідчує цілеспрямоване входження ліпосомальної форми ЛП до тканини кон'юнктиви. На тлі інвагінації склера не візуалізується, сполучно-тканинна строма кон'юнктиви має змішаний ОКТ-сигнал, але структура епітелію кон'юнктиви не змінена.

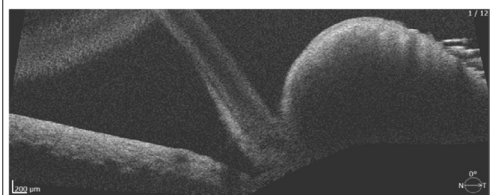


Рис. 5. Скан оптичної когерентної томографії кон'юнктивально-лімбальної області ока кроля через 1 год після субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної композиції латанопросту (кріль № 20)

Через 7 діб після субкон'юнктивальної ін'єкції локальна деформація рельєфу кон'юнктиви вже не є суттєвою: на скані ОКТ відсутні витончення сполучно-тканинної строми та рубцеві зміни в епітелії та склері (рис. 6). На 90 добу спостереження ОКТ картина кон'юнктивально-лімбальної області ока відповідає нормі: томограма структурна з високим і помірним рівнем ОКТ-сигналу, добре візуалізуються 3 контрастних шари (епітелій кон'юнктиви, сполучно-тканинна строма, склера), їхні межі рівні та неперервні (рис. 7).

Результати ОКТ досліджень не тільки засвідчують відсутність негативних змін структури кон'юнктиви після субкон'юнктивального введення ліпосомальної композиції ЛП

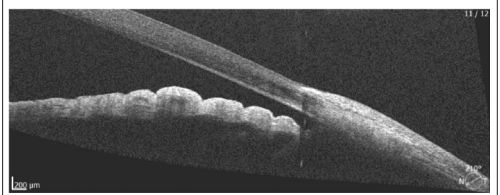


Рис. 6. Скан оптичної когерентної томографії кон'юнктивально-лімбальної області ока кроля через 7 діб після субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної композиції латанопросту (кріль № 20)

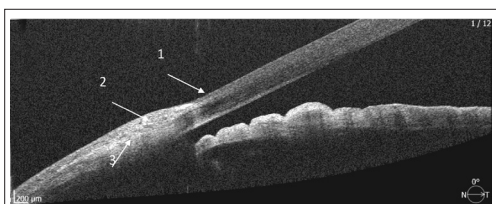


Рис. 7. Скан оптичної когерентної томографії кон'юнктивально-лімбальної області ока кроля через 90 діб після субкон'юнктивальної ін'єкції ліпосомальної композиції латанопросту (кріль № 20)

(віддалена офтальмобезпечність), але й демонструють входження емульсії продукту до передбаченої таргетної зони фармакологічного впливу.

Для оцінки системної дії ліпосомальної композиції ЛП визначено вплив одноразового внутрішньовенного введення високих доз тест-зразка на виникнення клінічних ознак токсичності та/або смерті, загальний стан тварин, масу тіла та морфологію внутрішніх органів.

Після одноразового внутрішньовенного введення обох доз тест-зразка (5 і 25 мг/кг за вмістом ЛП) у максимально можливому об'ємі смертність мишей-самиць була відсутня протягом усього періоду спостережень (14 днів).

Визначення клінічних ознак токсичності показало, що протягом 2–3 хв після внутрішньовенного введення дози 25 мг/кг у всіх мишей ($n = 5$) розвивався ціаноз і зниження температури хвоста, що може бути ознакою

вазоконстрикції. У 2 з 5 тварин одразу після введення тест-зразка реєстрували тетанічні судоми та звуження очної щілини, у 1 з 5 тварин – дискоординацію рухів і підвищений грумінг. Ці реакції зникали через 5–7 хв.

Наступного дня після введення дози 25 мг/кг загальний стан мишей був у нормі, але ціаноз хвоста зберігався. Дана ознака зникала через 2 дні спостережень і в подальшому, до кінця експерименту, стан тварин не відрізнявся від такого мишей контрольної групи. Усі тварини почувалися добре та протягом усього періоду спостереження мали хороший апетит і зовнішній вигляд.

Після внутрішньовенного введення тест-зразка в дозі 5 мг/кг клінічні токсичні прояви були суттєво менше вираженими (зміни поведінкових реакцій взагалі відсутні) і спостерігались лише протягом 2–3 год після введення. Весь час до кінця експерименту стан і зовнішній вигляд тварин не відрізнявся від такого мишей контрольної групи.

Дані щодо змін індивідуальної маси мишей після внутрішньовенного введення тест-зразка (табл. 2) свідчать про позитивну динаміку маси тіла дослідних тварин – приріст маси тіла порівняно з початком експерименту.

Результати визначення поведінкової активності тварин, що наведені в таблиці 3, свідчать про відсутність

Таблиця 2

Динаміка маси тіла мишей-самиць після одноразового внутрішньовенного введення ліпосомальної композиції латанопросту, г ($M \pm m$, $n = 5$)

Експериментальна група/доза тест-зразка	Маса тварин, г			
	0 день	3 день	7 день	14 день
5 мг/кг (за латанопростом)	27,5 ± 0,5	28,08 ± 0,50	29,6 ± 0,7*	32,1 ± 0,8*
25 мг/кг (за латанопростом)	27,7 ± 0,5	28,1 ± 0,5	28,8 ± 0,5	29,8 ± 0,4*
Контроль (без тест-зразка)	27,4 ± 0,3	27,6 ± 0,3	27,7 ± 0,4	29,1 ± 0,3*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з 0 днем експерименту.

статистично достовірної різниці в поведінкових реакціях мишей контрольної та дослідних груп (введення обох доз тест-зразка).

У дослідженнях як абсолютної, так і відносної маси внутрішніх органів

експериментальних тварин (табл. 4) за внутрішньовенного введення тест-зразка не виявлено відхилень від фізіологічної норми для тварин відповідного виду та віку [14]. Крім того, не відзначено статистично значущої

Таблиця 3

Показники поведінки мишей у тесті «Відкрите поле» через 14 днів після одноразового внутрішньовенного введення ліпосомальної композиції латанопросту ($M \pm t$, $n = 5$)

Експериментальна група/доза тест-зразка	Показник поведінкових реакцій			
	горизонтальна активність, кількість перетнутих квадратів	вертикальна активність, кількість підйомів на задні лапи	дослідницька активність, кількість зазірань у нірки	вегетативний супровід, кількість болюсів
5 мг/кг (за латанопростом)	336,8 ± 65,8	19,0±3,2	29,6±3,4	2,7 ± 0,9
25 мг/кг (за латанопростом)	314,8 ± 76,8	23,4 ± 6,2	33,9 ± 6,2	3,0 ± 0,8
Контроль (без тест-зразка)	365,2 ± 17,8	15,2 ± 3,1	29,4 ± 5,6	3,4 ± 0,9

Таблиця 4

Абсолютна та відносна маса внутрішніх органів мишей через 14 днів після одноразового внутрішньовенного введення ліпосомальної композиції латанопросту ($M \pm t$, $n = 5$)

Експериментальна група/доза тест-зразка	Орган				
	серце	нирки	легені	печінка	селезінка
Абсолютна маса, г					
5 мг/кг (за латанопростом)	0,148 ± 0,012	0,390 ± 0,060	0,253 ± 0,025	1,526 ± 0,284	0,183 ± 0,017
25 мг/кг (за латанопростом)	0,163 ± 0,015	0,345 ± 0,029	0,245 ± 0,040	1,430 ± 0,210	0,181 ± 0,010
Контроль (без тест-зразка)	0,157 ± 0,020	0,360 ± 0,044	0,237 ± 0,020	1,438 ± 0,235	0,176 ± 0,017
Відносна маса, г/100 г маси тіла					
5 мг/кг (за латанопростом)	0,46 ± 0,01	1,21 ± 0,03	0,75 ± 0,14	4,75 ± 0,32	0,57 ± 0,02
25 мг/кг (за латанопростом)	0,50 ± 0,04	1,19 ± 0,08	0,78 ± 0,09	4,88 ± 0,06	0,58 ± 0,04
Контроль (без тест-зразка)	0,54 ± 0,03	1,27 ± 0,06	0,80 ± 0,06	4,90 ± 0,08	0,60 ± 0,03

різниці відносної маси внутрішніх органів між дослідною та контрольною групами.

Після евтаназії через 14 днів після введення тест-зразка при зовнішньому огляді тварин не виявлено ознак патологічних змін стану шерстного та шкірного покриву, ушкоджень і запальних уражень, зовнішні органи – нормальної будови. При розтині мишей серозні оболонки черевної, плевральних та навколосерцевої порожнини були гладенькими, блискучими, без ознак запалення.

При автопсії та макроскопічному дослідженні внутрішніх органів і головного мозку в усіх дослідних мишей після одноразового внутрішньовенного введення тест-зразка не виявлено альтеративних змін, гемоциркуляторних порушень, запальної реакції та ознак дисрегенераторних процесів.

Головний мозок, органи грудної та черевної порожнини розташовані без відхилень від норми, їхній колір і консистенція не змінені. Серце, клапани, аорта та ендокард передсердь звичайної форми та розмірів. У долях легень не спостерігалось вогнищ повнокров'я, крововиливів, ділянок ателектазу. Просвіт трахеї та великих бронхів – вільний. У шлунково-кишковому тракті не виявлено виразок, ознак запальної реакції та гемодинамічних порушень. Печінка – звичайних розмірів. Тканина органа – еластична, однорідна. Підшлункова залоза – без ознак ушкоджень і запалення. Нирки – звичайної форми та розмірів. Тканина нирок – без ознак структурних змін, гемоциркуляторних порушень і запальної реакції.

Стан ендокринних органів мишей – щитоподібної залози та наднирни-

ків – без відхилень. Яєчники та матка самиць – нормальних розмірів і форми. Макроскопічна структура тимусу та селезінки – без ознак альтеративних змін, гемоциркуляторних порушень, атрофії чи гіпертрофії. Регіональні лімфатичні вузли – не збільшені в розмірах.

При розтині черепної коробки виявлено незмінну тверду мозкову оболонку. Кровоносні судини м'якої мозкової оболонки – повнокровні. Тканина мозку – незміненої консистенції, мозкові шлуночки – звичайної конфігурації. Гіпофіз – макроскопічно не змінений.

Загалом, на 14 день після одноразового внутрішньовенного введення тест-зразка мишам самицям у великих дозах не встановлено відмінностей від контрольної групи за позитивною динамікою маси тіла, відотною масою внутрішніх органів і поведінковою активністю, а також не виявлено альтеративних змін, гемоциркуляторних порушень, запальної реакції й ознак дисрегенераторних процесів у внутрішніх органах і головному мозку.

Висновки

Результати дослідження свідчать про нешкідливість ліпосомальної композиції ЛПІ за інстиляційного, субкон'юнктивального та внутрішньовенного введення. Інтерпретація результатів дослідження офтальмобезпеки разом зі встановленою низькою токсичністю за внутрішньовенного введення дозволяє прогнозувати відсутність системного токсичного впливу нової ліпосомальної композиції ЛПІ при визначенні потенційних ризиків для людини.

1. Latanoprost. Nation. Library of Med. Nation. Centre of Biotech. 2020-08-29.
2. Alm A., Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effect of latanoprost applied once daily. *Ophthalmology*. 1995. V. 102, № 12. P. 1743–1752.
3. Camras C. B., Hedman K. Rate of response to latanoprost or timolol in patients with ocular hypertension or glaucoma. *J. Glaucoma*. 2003. V. 12, № 6. P. 466–497.

4. Gregoriadis G. Liposomology: delivering the message. *J. Liposome Research*. 2018. V. 28. № 1. P. 1–4.
5. Efficiency of two dosage forms of liposomic preparation «Lipoflavone» at ophthalmologic complication of diabetes mellitus. G. Grygorieva, N. Konakhovych, O. Parshikov et al. Annual meeting. Liposomes advances: progress in vaccine and drug delivery. London, 2007. P. 62.
6. Петруня А. М., Задорожная А. М. Эффективность глазных капель «Липофлаво» в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмол. журн.* 2009. № 4. С. 43–46.
7. Sustained drug release in nanomedicine: a long-acting nano-carrier formulation for glaucoma. J. V. Natarajan, A. Darvitan, V. A. Barathi et al. *ACS Nano*. 2014. V. 8, № 1. P. 419–429. <https://doi.org/10.1022/nn4046024>.
8. Nanomedicine for glaucoma: sustained release latanoprost offer a new therapeutic option with substantial benefits over eyedrops. T. T. Wong, G. D. Novack, J. V. Natarajan et al. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 2014. <https://doi.org/10.1007/s13346-014-0196-9>.
9. Nanomedicine for glaucoma: liposomes provide sustained release latanoprost in the eye. J. V. Natarajan, M. Ang, A. Darvitan et al. *Int. J. Nanomedicine*. 2012. № 7. P. 123–131. <https://doi.org/10.2147/IJN.S25468>.
10. Патент України № 124724 від 03.11.2021. Спосіб отримання ліпосомальної композиції, що містить латанопрост, та фармакологічно активна ліпосомальна композиція для офтальмотерапії, отримана таким способом. Пилипенко О. Я., Григор'єва Г. С., Краснопольський Ю. М., Конахович Н. Ф., Михейцева І. М., Пасечникова Н. В., Прохоров В. В. Бюл. № 44.
11. Гипотензивная эффективность новой липосомальной композиции латанопроста при разных способах введения при экспериментальной глазной гипертензии. И. Н. Михейцева, А. С. Григорьева, Н. В. Пасечникова, С. Г. Коломийчук, Т. И. Сироштаненко, Н. Ф. Конахович. *Офтальмолог. журнал*. 2022. № 2. С. 37–41. <http://doi.org/10.31288/oftalvolzh202223741>.
12. Национальное руководство по глаукоме; под ред. Е. А. Егорова, Ю. С. Астахова, А. Г. Щуко. Изд. 2-е, испр. и дополн. Москва : ГЭОТАР-медиа, 2011. 280 с.
13. Recommended Dose Volumes for Common Laboratory Animals IQ 3Rs Leadership Group - Contract Research Organization Working Group. URL: [https://iqconsortium.org/images/LG-3Rs/IQ-CRO_Recommended_Dose_Volumes_for_Common_Laboratory_Animals_June_2016_\(2\).pdf](https://iqconsortium.org/images/LG-3Rs/IQ-CRO_Recommended_Dose_Volumes_for_Common_Laboratory_Animals_June_2016_(2).pdf).
14. Проблема нормы в токсикологии. И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель, Ф. А. Оникиенко. Москва : Медицина, 1991. 208 с.

Г. С. Григор'єва, І. М. Михейцева, Н. В. Медведовська, С. Г. Коломійчук, Н. Ф. Конахович, Т. І. Сіроштаненко, Г. М. Шаяхметова
Експериментальне дослідження безпечності ліпосомальної композиції латанопросту за різних способів введення

Наведено результати оцінки безпечності нової ліпосомальної композиції латанопросту, що має гіпотензивну дію при очній гіпертензії за різних шляхів уведення, з виразно пролонгованим ефектом за субкон'юнктивального введення.

За даними офтальмоскопічного та візуального обстеження, оптичної когерентної томографії та контролю очного тиску ліпосомальна композиція латанопросту за інстиляційного та субкон'юнктивального введення експериментальним тваринам (кролям) не справляє небезпечного впливу на стан і структуру кон'юнктивально-лімбальної області ока та регуляцію офтальмотонуса.

За одноразового внутрішньовенного введення експериментальним тваринам (мишам) ліпосомальної композиції латанопросту відсутній негативний вплив на динаміку маси тіла, масу внутрішніх органів і поведінкову активність, не виявлено альтеративних змін, гемоциркуляторних порушень, запальної реакції та ознак дисрегенераторних процесів у внутрішніх органах і головному мозку.

Загалом, у дослідженнях за дизайном гострої та хронічної токсичності встановлено офтальмонешкідливість і відсутність системного токсичного впливу ліпосомальної композиції латанопросту як потенційного засобу фармакотерапії очної гіпертензії з високим COMPLAINT.

Ключові слова: безпечність, ліпосомальна композиція, латанопрост, офтальмотоксичність

А. С. Григорьева, И. Н. Михейцева, Н. В. Медведовская, С. Г. Коломийчук, Н. Ф. Конахович, Т. И. Сироштаненко, А. М. Шаяхметова
Экспериментальное исследование безопасности липосомальной композиции латанопроста при разных способах введения

Представлены результаты оценки безопасности новой липосомальной композиции латанопроста, обладающей гипотензивным действием при глазной гипертензии при разных способах введения.

По данным офтальмоскопического и визуального обследования, оптической когерентной томографии и контроля глазного давления липосомальная композиция латанопроста при инстилляционном и субконъюнктивальном введении экспериментальным животным (кроликам) не оказывает опасного

влияния на состояние и структуру конъюнктивно-лимбальной области глаза и регуляцию офтальмотонуса.

При однократном внутривенном введении липосомальной композиции латанопроста экспериментальным животным (мышам) отсутствует негативное влияние на динамику массы тела, массу внутренних органов и поведенческую активность, не выявлены альтеративные изменения, гемоциркуляторные нарушения, воспалительные реакции и признаки дисрегенераторных процессов в органах.

В целом, при исследованиях по дизайну острой и хронической токсичности при разных путях введения установлены офтальмобезопасность и отсутствие системного токсического влияния липосомальной композиции латанопроста как потенциального средства фармакотерапии глазной гипертензии с высоким комплаенсом.

Ключевые слова: безопасность, липосомальная композиция, латанопрост, офтальмотоксичность

**G. S. Grygorieva, I. M. Mikheytsseva, N. V. Medvedovska, S. G. Kolomiychuk,
N. F. Konakhovich, T. I. Siroshatanenko, G. M. Shayachmetova**

An experimental study of the safety of the novel latanoprost liposomal composition at different methods of administration

The results of drug safety assessment of the novel latanoprost liposomal composition with a hypotensive influence in ocular hypertention at different methods of application are presented.

With instillation and subconjunctival administration the latanoprost liposomal composition doesn't have a dangerous effect on the state and structure of a conjunctival-limbal areas of the rabbits eye according to ophthalmoscopic and visual examination, optical coherent tomography and eye pressure control.

With single intravenous injection of the composition there is no negative effect on the dynamics of body weight, the mass of internal organs and behavioral activity of mice. Also, alternative changes, hemocirculatory disorders, inflammatory reaction and sings of dysregenerative processes in organs were not identified.

So, in acute and chronic designed studies with different methods of application the ophthalmic safety and the absence of systemic toxic impact were established for the latanoprost liposomal composition as a potential drug for the treatment of ocular hypertension with high compliance.

Key words: safety, liposomal composition, latanoprost, ophthalmotoxicity

Надійшла: 24 травня 2022 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2022 р.

Контактна особа: Григор'єва Г. С., доктор хімічних наук, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 00 84.