

Перспективы создания липосомальной системы доставки гемцитабина

Г.А. Оборотов^{1,2}, М.В. Дмитриева¹, А.П. Колпаксиди¹, С.Д. Щеглов^{1,2}, И.И. Краснюк²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Григорий Александрович Оборотов oborot-off@ya.ru

Введение. Химиотерапия остается основным методом лекарственного лечения злокачественных новообразований, но ее эффективность часто ограничена развитием лекарственной резистентности, низкой селективностью и токсичностью применяемых препаратов. Терапия гемцитабином, одним из наиболее часто используемых химиотерапевтических препаратов, имеет множество ограничений, таких как короткий период полувыведения и быстрая деградация лекарственного средства в организме. Для повышения терапевтической эффективности гемцитабина были предложены две основные стратегии – химическая модификация соединения и создание систем доставки на основе различных наноносителей, в частности липосом.

Цель исследования – систематизировать и обобщить данные литературы о перспективах разработки липосомальной системы доставки гемцитабина.

Материалы и методы. Поиск материалов по исследуемой тематике проводили с использованием информационных и библиотечных баз данных PubMed, CyberLeninka, e-Library, ResearchGate за период с 1997 по 2025 г. по ключевым словам/словосочетаниям: «липосомы» (liposomes), «инкапсуляция в липосомы» (liposome encapsulation), «липосомальный гемцитабин» (liposomal gemcitabine), «фармакокинетика липосомального гемцитабина» (liposomal gemcitabine pharmacokinetics) и др.

Результаты. К настоящему моменту разработаны многочисленные модели липосомальных форм гемцитабина, находящиеся на стадии доклинической разработки, и только одна из них, FF-10832, достигла I фазы клинических исследований. Согласно представленным в анализируемых публикациях результатам сравнительного изучения традиционной и наноструктурированной форм гемцитабина, в экспериментах *in vivo* липосомальный гемцитабин демонстрирует более высокий терапевтический эффект за счет увеличения биодоступности и целенаправленной доставки в опухолевые клетки. Однако основной проблемой создания оптимальной липосомальной композиции гемцитабина остается низкий уровень инкапсуляции лекарственного средства в везикулы, которая может быть преодолена подбором липидной композиции или разработкой рационального способа загрузки.

Заключение. Систематизированы и обобщены данные литературы о применении гемцитабина в лечении злокачественных новообразований и перспективах разработки его липосомальной системы доставки. Показано, что включение гемцитабина в липосомы позволяет устранить проблемы, связанные с противоопухолевой терапией этим лекарственным средством.

Ключевые слова: гемцитабин, липосома, химиотерапия, система доставки, злокачественное новообразование

Для цитирования: Оборотов Г.А., Дмитриева М.В., Колпаксиди А.П. и др. Перспективы создания липосомальной системы доставки гемцитабина. Российский биотерапевтический журнал 2025;24(1):46–56.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-46-56>

Prospects for the creation of a liposomal gemcitabine delivery system

Grigory A. Oborotov^{1,2}, Maria V. Dmitrieva¹, Alexandr P. Kolpaksidi¹, Stepan D. Sheglov^{1,2}, Ivan I. Krasniuk²

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 8, 2 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Grigory Alexandrovich Oborotov oborot-off@ya.ru

Background. Chemotherapy remains the mainstay of drug treatment for malignant neoplasms, but its effectiveness is often limited by the development of drug resistance, low selectivity, and toxicity of the drugs used. Gemcitabine therapy, one of the most commonly used chemotherapeutic drugs, has many limitations, such as a short half-life and rapid degradation of the drug in the body. To improve the therapeutic efficacy of gemcitabine, two main strategies have been proposed – chemical modification of the compound and the creation of delivery systems based on various nanocarriers, in particular liposomes.

Aim. To systematize and summarize the literature data on the prospects of developing a liposomal gemcitabine delivery system.

Materials and methods. The search for materials on the topic under study was carried out using the search and information and library databases PubMed, CyberLeninka, e-Library, ResearchGate. The search for publications was carried out for the period from 1997 to 2025 using keywords / phrases: “liposomes”, “liposome encapsulation”, “liposomal gemcitabine”, “liposomal gemcitabine pharmacokinetics”, etc.

Results. To date, numerous models of liposomal forms of gemcitabine have been developed and are at the preclinical development stage, and only one of them, FF-10832, has reached phase I of clinical trials. According to the results of a comparative study of the traditional and nanostructured forms of gemcitabine presented in the analyzed publications, liposomal gemcitabine demonstrates a higher therapeutic effect in *in vivo* experiments due to increased bioavailability and targeted delivery to tumor cells. However, the main problem in creating an optimal liposomal composition of gemcitabine remains the low level of drug encapsulation in vesicles, which can be overcome by selecting a lipid composition or developing a rational loading method.

Conclusion. The literature data on the use of gemcitabine in the treatment of malignant neoplasms and the prospects for developing its liposomal delivery system have been systematized and summarized. It has been shown that the inclusion of gemcitabine in liposomes allows eliminating the problems associated with antitumor therapy with this drug.

Keywords: gemcitabine, liposomes, chemotherapy, delivery system, malignant neoplasm

For citation: Oborotov G.A., Dmitrieva M.V., Kolpaksidi A.P. et al. Prospects for the creation of a liposomal gemcitabine delivery system. *Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2025;24(1):46–56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2025-24-1-46-56>

Введение

Несмотря на значительное развитие новых подходов к терапии онкологических заболеваний, в частности таргетной и иммунотерапии, химиотерапия по-прежнему остается основным методом лекарственного лечения различных типов рака. Однако применение химиотерапевтических препаратов сопровождается рядом проблем, существенно влияющих на эффективность и безопасность лечения, среди которых можно выделить низкую растворимость в воде и плохую биодоступность лекарственных средств (ЛС), их быструю деградацию, недостаточную селективность действия и, как следствие, серьезные побочные эффекты, которые негативно сказываются на состоянии пациента [1–4]. Кроме того, как отмечают К. Bukowski и соавт. [5], более 90 % смертельных исходов онкологических больных, получающих лекарственную терапию, связаны со множественной лекарственной устойчивостью.

Многообещающей стратегией для преодоления недостатков химиотерапевтических ЛС является их инкапсуляция в липосомальные системы доставки. Исследования в области нанотехнологий привели к созданию тысяч публикаций и появлению нескольких одобренных для клинического применения лекарственных препаратов (ЛП) для лечения солидных

и гематологических злокачественных новообразований [6]. Липосомы, представляющие собой фосфолипидные везикулы, являются наиболее широко изученными и коммерчески успешными наноносителями ЛС. В настоящее время для применения в онкологии одобрены липосомальные формы доxorубина гидрохлорида (Doxil[®] и Myocet[®]), даунорубина (DaunoXome[®]), цитарабина (DepoCyt[®]), мифамуртида (Mepact[®]), винкристина (Marqibo[®]), иринотекана (Onivyde[®]) и комбинации даунорубина и цитарабина (Vuxeos[®]) [7]. Конкурентоспособность липосом среди других носителей ЛС обусловлена наличием у них множества функциональных возможностей. Липосомы позволяют повысить биодоступность и стабильность противоопухолевых ЛП, минимизируя побочные эффекты, обеспечивают адресную доставку ЛС в опухолевые ткани, преодолевая множественную лекарственную устойчивость. Благодаря универсальности структуры в липосомы можно инкапсулировать как гидрофильные, так и гидрофобные вещества, способствуя получению их водорастворимых форм. Парентеральная доставка ЛС посредством их включения в липосомальные носители дает преимущества в обходе метаболизма первого прохождения, низкой желудочно-кишечной проницаемости и побочных эффектов (проблема, обшая для пероральной доставки ЛС) [8, 9].

Гемцитабин (Гемзар®) является одним из наиболее известных противоопухолевых ЛС из группы анти-метаболитов, который применяется в качестве ЛП 1-й и 2-й линий для лечения рака поджелудочной железы (РПЖЖ) [10, 11], печени [12], молочной железы (РМЖ) [13], яичников [14], мочевого пузыря [15], легких [16] и др. [17]. Однако его терапевтическая эффективность ограничена коротким периодом полувыведения, метаболической инактивацией и низкой избирательностью действия, обуславливающей высокую токсичность ЛП. Для устранения данных ограничений исследуются различные подходы, главным образом получение липофильных производных гемцитабина и разработка систем доставки на основе различных носителей, в частности липосом [18–20].

Цель представленного исследования – систематизировать и обобщить литературные данные о перспективах разработки липосомальной системы доставки гемцитабина.

Материалы и методы

Поиск материалов по исследуемой тематике проводили с использованием информационных и библиотечных баз данных PubMed, CyberLeninka, e-Library, ResearchGate. Поиск публикаций осуществляли за период с 1997 по 2025 г. по ключевым словам / словосочетаниям на русском и английском языках: «липосомы» (liposomes), «инкапсуляция в липосомы» (liposome encapsulation), «липосомальный гемцитабин» (liposomal gemcitabine), «фармакокинетика липосомального гемцитабина» (liposomal gemcitabine pharmacokinetics) и др.

Лекарственные препараты на основе гемцитабина

Гемцитабин (2',2'-дифтор-2'-деоксидецитидин), структурная формула которого приведена на рис. 1,

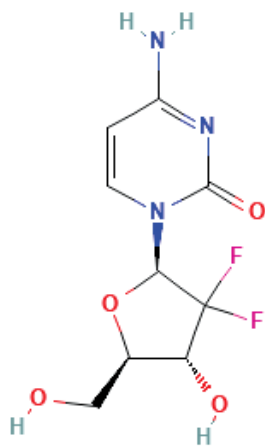


Рис. 1. Структурная формула гемцитабина [26]

Fig. 1. Structural formula of gemcitabine [26]

является синтетическим фторированным аналогом нуклеозида цитидина, применяемым в качестве химиотерапевтического средства уже почти 30 лет. Как пролекарство гемцитабин метаболизируется в активную трифосфатную форму – гемцитабинтрифосфат, которая включается в растущую цепочку ДНК, вызывая специфическую для S-фазы остановку клеточного цикла и запрограммированную гибель клетки. Кроме того, гемцитабиндифосфат ингибирует рибонуклеотидредуктазу, фермент в нуклеотидном пути, критически важный для раковой клетки [21]. Клеточное поглощение гемцитабина опосредуется семейством интегральных мембранных белков, называемых переносчиками нуклеозидов человека, которые обеспечивают прохождение через мембрану клетки путем диффузии, таким образом легко преодолевая мембрану клетки данным способом. Клетки, лишённые нуклеозидов человека, обладают высокой резистентностью к гемцитабину. Большая часть гемцитабина инактивируется посредством дезаминирования цитидиндезаминазой и дезоксицитидилатдезаминазой или дефосфорилированием монофосфатной формы 5'-нуклеотидазами. Более 90 % дозы гемцитабина под действием цитидиндезаминазы превращается в 2',2'-дифтор-2'-деоксиуридин. При стандартной 30-минутной инфузии концентрации гемцитабина в плазме обычно достигают плато через 15–30 мин, а период полувыведения составляет от 2 до 40 мин в зависимости от вводимой дозы [22–25].

Поскольку гемцитабин ограниченно растворим в воде (15,3 г/л), для приготовления инъекционных растворов его используют в виде гидрохлорида. Гемцитабин выпускают в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий 40 мг/мл и лиофилизата для приготовления раствора для инфузий во флаконе со следующими дозировками: 200, 1000, 1400 или 1500 мг [26, 27]. Данные лекарственные формы гемцитабина обладают высокой токсичностью. Быстрый метаболизм и клиренс гемцитабина, обусловленный небольшой молекулярной массой и гидрофильностью вещества, требует частых или длительных введений. Это, в свою очередь, может привести к серьезным осложнениям, включая миелосупрессию, анемию, тромбоцитопению и лейкопению, поражение легких, в редких случаях – к кардиомиопатии [28–34].

Для устранения недостатков терапии гемцитабином в последние годы активно разрабатываются подходы к его доставке на основе наночастиц, липосом и гидрогелей. Разработка новых форм гемцитабина направлена на целенаправленное высвобождение ЛС, что позволит значительно снизить негативное воздействие на здоровые ткани [35–37].

Липосомальные формы гемцитабина

Гемцитабин относится к гидрофильным ЛС, которые трудно инкапсулируются в липосомы. Будучи

слабым основанием, гемцитабин может образовывать комплекс с аммония сульфатом, но не включается в липосомы так же эффективно, как доксорубин. В отличие от доксорубина, показатель кислотности которого составляет 8,68, гемцитабин с низким значением показателя кислотности 3,6 не ионизируется в кислом водном ядре липосом и, следовательно, не проникает через мембрану посредством pH-градиента [38]. При этом максимальная загрузочная способность гемцитабина, которая может быть достигнута за счет создания pH-градиента, не превышает 1 мас.%. Это создает ряд проблем: во-первых, большая потеря ЛС в процессе производства неэкономична, во-вторых, неэффективная загрузка ЛС требует использования большого количества полярных липидов, которые могут вызывать осложнения, не связанные с гемцитабином. Более того, повышение общей дозы ЛП из-за низкой нагрузки ЛС увеличивает объем инъекции и/или концентрацию липосом, что повышает риск развития токсичных эффектов препарата [39, 40]. Однако, учитывая преимущества применения липосомального гемцитабина, продолжают активные исследования по поиску оптимальной композиции и рациональных технологических подходов к эффективной загрузке ЛС в липидный наноноситель.

Липидный состав липосом играет критическую роль в эффективности инкапсуляции ЛС. Важнейшими компонентами липосомальной мембраны являются фосфолипиды, холестерин и пегелированные липиды. Тип фосфолипидов оказывает влияние на стабильность и структуру мембраны липосомы. Для инкапсуляции гемцитабина чаще всего используют такие фосфолипиды, как дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), дистероилфосфатидилхолин (DSPC), диолеилфосфатидилэтанолламин (DOPE) и природные фосфатидилхолины, которые способствуют формированию биосовместимых и стабильных липосом с высоким уровнем загрузки ЛС. Холестерин и его производные в составе липосом помогают улучшить их стабильность в кровотоке, предотвращая разрушение мембраны и утечку ЛП. Пегелированные липосомы, содержащие фосфолипидные производные полиэтиленгликоля, увеличивают продолжительность циркуляции липосом в кровотоке, препятствуя их захвату системой мононуклеарных фагоцитов, что важно для достижения более высокой концентрации гемцитабина в опухоли [41–46].

Для эффективной инкапсуляции гемцитабина в липосомы применяют различные методы, каждый из которых имеет особенности и используется в зависимости от свойств ЛП и желаемого эффекта. Прежде всего, гидрофильные ЛС могут пассивно загружаться в везикулы в процессе их формирования при гидратации липидной пленки при растворении

вещества в гидратирующей среде или смешивании органического раствора липидов и водного раствора ЛС с последующим выпариванием органического растворителя. Затем сформированные липосомы для достижения требуемых размеров обычно измельчают методами экструзии или гомогенизации.

Метод пассивной загрузки использован при получении большинства моделей липосомального гемцитабина, например липосом с модифицированным RGD-геном [47], стимулочувствительных липосом [41, 45, 46, 48, 49], липосом в форме лиофилизированного порошка для ингаляций [50] и др.

S. T. Tucci и соавт. разработали технологию получения активируемых ультразвуковой гипертермией липосом с высоким содержанием гемцитабина (TSL-Gem), солюбилизируемого и стабилизированного глюконатом меди [41]. Взаимодействие меди с гемцитабином имеет решающее значение для получения высокой концентрации гемцитабина в загрузочных буферах, что привело к пассивной загрузке гемцитабина в концентрациях, в 3 раза превышающих ранее отмечаемые в литературе [51, 52] значения (≤ 4 мас.%). При этом уровень включения гемцитабина увеличивался пропорционально повышению концентрации гемцитабина в исходном буфере: при содержании ЛС 15, 60, 100 и 150 мг/мл загрузка составила 2, 6, 10 и 12 мас.% соответственно. Увеличение массы загруженного гемцитабина приводило к его более быстрому высвобождению, вероятно, из-за более высокого внутреннего осмотического давления. Через 5 мин при температуре 42 °C (температура фазового перехода основного фосфолипида DPPC) TSL-Gem-2 мас.% высвобождали ~60 % ЛС, TSL-Gem-6 мас.% – ~90 %, TSL-Gem-10 мас.% – ~80 мас.%, а TSL-Gem-12 мас.% – 100 % препарата. Более низкая скорость высвобождения гемцитабина, наблюдаемая для TSL-Gem-10 мас.%, вероятно, связана с пониженным внутренним осмотическим давлением, вызванным образованием комплекса «медь – ЛП» в мольном соотношении 1:4. Включение гемцитабина в термочувствительные липосомы способствовало увеличению периода полувыведения ЛП из кровообращения до 2 ч (по сравнению с зарегистрированным периодом циркуляции 16 мин для свободного гемцитабина у мышей), а свободное ЛС не обнаружено в плазме. Полученные термочувствительные липосомы *in vitro* подавляли рост опухоли в мышечных моделях РМЖ и снижали жизнеспособность клеток РПЖЖ с минимальной системной токсичностью. Установлено, что клеточная линия mT4, полученная из генетически модифицированной мышечной модели РПЖЖ (KPC-модель: Kras^{LSL-G12D/+}; Trp53^{LSL-R172H/+}; Pdx-Cre), демонстрирует сильную чувствительность к гемцитабину с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC₅₀) 9,4 ± 0,4 нМ. Цитотоксичность гемцитабина также оценивали в сингенной ортотопической мышечной

модели эпителиальной аденокарциномы молочной железы, клеточной линии с делецией экзона *neu* (NDL), в этом случае значение IC_{50} составило 20 ± 1 нМ. Клетки KPC и NDL показали почти идентичный ответ на липосомальный и свободный гемцитабин. Нагревание до 42°C в течение 20 мин для имитации условий *in vivo* ультразвуковой гипертермии с последующей непрерывной 48-часовой инкубацией с гемцитабином или его липосомальной формой не дало дополнительной цитотоксичности. Три повторных курса лечения активированными липосомами гемцитабина подавляли рост опухоли в модели делеции *neu* РМЖ у мышей. В условиях ультразвуковой гипертермии липосомальный гемцитабин в дозе 5 мг/кг снижал рост опухоли до уровня, эквивалентного 20-кратной дозе свободного гемцитабина (100 мг/кг). Кроме того, в более агрессивной модели РПЖЖ у мышей липосомальный гемцитабин вызывал гибель раковых клеток и появление участков апоптоза и некроза.

Для целевой доставки гемцитабина получены покрытые фукоиданом рН-чувствительные липосомы, предназначенные для терапии РПЖЖ; рН-чувствительные липосомы, состоящие из DOPE и холестерина гемисукцината (CHEMS), которые обладают способностью к высокому уровню загрузки гидрофильных ЛС и эффективностью доставки. При этом эффективность инкапсуляции гемцитабина в рН-чувствительные липосомы составила 74 %, а загрузка — более 21 %. Для введения в липосому сульфатированного гетерополисахарида фукоидана, обладающего сильным сродством к Р-селектину, который экспрессируется на мембранах опухолевых клеток, в рецептуру добавлен катионный поверхностно-активный агент DOTAP (1,2-диолеил-3-триметиламмоний пропан). Разработанная система доставки способствует накоплению гемцитабина в опухолевых клетках, усиливает его терапевтический эффект и снижает токсичность ЛП [48].

Для повышения терапевтической эффективности гемцитабина при лечении рака желчных протоков D.H. Kim и соавт. разработана уникальная фоточувствительная липосомальная композиция, содержащая фотосенсибилизатор феофорбид А, конъюгированный амидной связью с пегилированным фосфолипидом [46]. Синергический противоопухолевый эффект фоточувствительных липосом достигается за счет 3 механизмов: химиотерапии, активируемой светом, фотодинамической терапии и иммунотерапии. Феофорбид А дестабилизирует липосому с гемцитабином посредством перекисного окисления липидов в липидных углеводородных цепях, что приводит к фотоиндуцированной утечке ЛС из поврежденных везикул. Противоопухолевый эффект, опосредованный фотодинамической терапией, заклю-

чается в следующем: как только фотосенсибилизатор накапливается в целевых областях и подвергается лазерному облучению, генерируются активные формы кислорода, а синглетный кислород или свободные радикалы быстро реагируют с клеточными компонентами и вызывают повреждение клеток, что приводит к их гибели. В свою очередь, гибель клеток способствует возникновению сильной и острой воспалительной реакции, приводящей к инфильтрации нейтрофилов, созреванию дендритных клеток и продукции провоспалительных цитокинов в обработанных фотодинамической терапией участках, атакующих опухолевые клетки, вызывая противоопухолевый иммунный ответ.

Введение препарата путем вдыхания с использованием аэрозольного или порошкового ингалятора позволяет доставлять ЛС непосредственно в легкие в более низкой дозе по сравнению с пероральным приемом или внутривенным введением и, следовательно, с меньшим риском развития побочных эффектов [53, 54]. Этот подход привел к созданию липосомальной системы доставки гемцитабина в форме лиофилизированного порошка, используемого для приготовления раствора для ингаляций при лечении рака легких [50]. В данном исследовании для получения многослойных везикул использовали метод эмульгирования-испарения растворителя с пассивной загрузкой гемцитабина, которые затем были лиофилизированы. Многослойные липосомы с гемцитабином состоят из фосфолипидов (DSPG, 1,2-дистеарил-*sn*-глицеро-3-фосфоглицерин), эндогенных для легких в качестве собственных поверхностно-активных веществ, поэтому клиренс минимизирован по сравнению с другими рецептурами. При инкапсуляции гемцитабина в липосомальную систему для местного применения можно также избежать инактивации гемцитабина ферментами в его менее активные или неактивные метаболиты. Обнаружено, что показатель площади под кривой ошибок для липосомальной формы гемцитабина в 10 раз превышает таковой показатель раствора ЛС. Период полувыведения ЛС *in vivo* составил для липосом $5,68 \pm 0,53$ ч, для раствора — $1,07 \pm 0,21$ ч. При введении липосом в дозах 4, 6 и 8 мг/кг сохранялась целостность альвеолярных капилляров с незначительной инфильтрацией воспалительных клеток вокруг бронхиол. Кроме того, не отмечалось признаков отека вокруг бронхиол. В то же время увеличение дозы гемцитабина с 4 до 6 мг/кг в форме раствора приводило к жесткости бронхиол и альвеолярной деструкции, а дальнейшее увеличение дозы (8 мг/кг) — к полной деструкции бронхиол вместе с развитием отека и кровотечения.

Метод активной загрузки позволяет инкапсулировать ЛП с применением различных химических соединений, которые помогают преодолеть мембранный

потенциал липосомы. Этот метод использует не только рН-градиент, но и ионные и электростатические силы, что позволяет эффективно захватывать как гидрофильные, так и амфифильные препараты с высоким коэффициентом загрузки [55].

Для разработки внешне активируемой системы для лечения рака яичников гемцитабин был включен в соночувствительные липосомы, модифицированные фолатом с использованием рН-градиента. Липидную пленку смывали фосфатно-цитратным буфером с рН 2,2 при температуре 55 °С. Затем рН повышали динатрия гидрофосфатом до значения 7,2. Полученные липосомы экстрадировали и далее инкубировали с раствором гемцитабина при температуре 65 °С в течение 4 ч. Эффективность включения гемцитабина в липосомы составила 82,8–86,3 %, а загрузочная емкость – 3,45–3,73 %. Исследования показали, что модифицированные фолатом соночувствительные липосомы являются перспективной системой доставки противоопухолевых ЛС. По сравнению с простыми липосомами клеточное поглощение соночувствительных модифицированных фолатом липосом гемцитабина увеличилось в 6,51 раза, а при их обработке ультразвуком отмечалось стремительное высвобождение ЛС – $93,6 \pm 3,9$ % в течение 25 ч. Концентрация гемцитабина в опухоли, доставленного посредством липосом, была в 2,89 раза больше, чем при введении раствора ЛС. Эти эффекты, в свою очередь, способствовали значительному ингибированию роста опухоли: отношение объема яичника в конце эксперимента к объему яичника в начале эксперимента при терапии стимулочувствительными модифицированными липосомами гемцитабина составило 1,21 (контроль – 3,46) [56].

Другой подход к улучшению липосомальной инкапсуляции гемцитабина включает инкубацию предварительно сформированных липосом в небольшом объеме насыщенного раствора ЛС, что создает максимальный градиент концентрации через липосомальную мембрану. При использовании **метода загрузки малым объемом** загрузочная способность гемцитабина увеличилась до 3,8 мас.%. Меньшие результаты (до 2,4 мас.%) демонстрирует **метод гипертонической загрузки**. Этот метод основан на использовании высокого осмотического давления, создаваемого обычно гипертоническим раствором натрия хлорида в ядре липосомы, что вызывает за счет разницы в ионных силах приток внешней водной фазы, содержащей неионизированный гемцитабин. Сочетание активной загрузки и загрузки малым объемом или гипертонической загрузкой еще больше повышает инкапсуляцию гемцитабина в липосомальные носители – до 9,4 и 10,3 мас.%, соответственно [39].

При создании липосомальной двойной системы доставки гидрофобного паклитаксела и гидрофиль-

ного гемцитабина для синергического противоопухолевого эффекта химиотерапевтических препаратов предложена комбинация методов активной загрузки с использованием сульфата аммония и загрузки малым объемом с фосфатно-солевым буфером (PBS), позволившая увеличить инкапсуляцию гемцитабина до 4,2 %. Однако паклитаксел, встроенный в липосомальную мембрану, ускоряет высвобождение гемцитабина: 66,1 % общего количества ЛС было высвобождено за 48 ч, с одной стороны. С другой стороны, из липосом, не содержащих паклитаксел, за тот же период высвобождается 37,9 % гемцитабина от его общего количества в везикулах. Это исследование показывает, что совместное инкапсулирование двух ЛС в одном носителе не всегда желательно для доставки лекарственных комбинаций, когда активность зависит от последовательности дозирования [51]. В то же время J. Liu и соавт. сконструировали липосомы, модифицированные фолиевой кислотой, для одновременной доставки плазмиды интерлейкина-15 и гемцитабина, которые продемонстрировали желаемое проникновение и накопление в опухолевой ткани [56]. Сочетание интерлейкина-15 и химиотерапевтического препарата синергически стимулирует и мобилизует иммунную систему для перепрограммирования иммуносупрессивного микроокружения опухоли путем одновременной активации как натуральных киллеров, так и CD8⁺-Т-клеток и запуска противоопухолевого иммунного ответа, что подтверждает его потенциал для применения в иммунотерапии.

В настоящее время I фаза клинических исследований достигнута в отношении единственной липосомальной формы гемцитабина – FF-10832 (NCT03440450) для лечения распространенных солидных опухолей, включая рак желчных путей [57]. FF-10832 представляет собой дисперсию однослойных липосом гемцитабина размером 80 нм. Гемцитабин включают в липосому методом пассивной загрузки, а затем неинкапсулированное ЛС удаляют диафильтрацией. Оптимизированный липидный состав позволяет эффективно инкапсулировать ЛС более чем 97,5 % по отношению к общему количеству (0,5 мг/мл) гемцитабина. Инкапсуляция гемцитабина в липосомы обеспечивает долгосрочную стабильность в плазме (до 48 ч) и нацеливание гемцитабина на опухоль [58, 59]. Согласно предварительным результатам клинических исследований, FF-10832 хорошо переносился пациентами. Основными нежелательными явлениями были сыпь (22 %), тошнота (22 %) и лихорадка (21 %). Целлюлит/кожные язвы отмечались при двукратном введении за цикл в дозе ≥ 23 мг/м², тромбоцитопения и пневмонит – при дозе, равной 55 мг/м². Установлено также, что максимально переносимая доза при 21-дневном цикле

Таблица 1. Липосомальные композиции гемцитабина
Table 1. Liposomal formulations of gemcitabine

№	Тип липосом Type of liposomes	Липидная композиция Lipid composition	Эффективность включения*, % Incorporation efficiency, * %	Загрузочная способность**, % Loading capacity**, % by weight	Метод загрузки гемцитабина Gemcitabine loading method	Ссылка Reference
1	Пегелированные Pegylated	HSPC:холестерин:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 15:4:1 (v/v) HSPC:cholesterol:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 15:4:1 (v/v)	97,5	—	Пассивная Passive	[58, 59]
2	Пегелированные Pegylated	HSPC:DSPG:холестерин:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 5:2:0,8 (v/v) HSPC:DSPG:cholesterol:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 5:2:0,8 (v/v)	84,27	—	Пассивная Passive	[50]
3	RGD-модифицированные пегелированные RGD-modified pegylated	PC:холестерин:DSPE-PEG ₃₅₀₀ -RGD 125:55:2 (m/m) PC:cholesterol:DSPE-PEG ₃₅₀₀ -RGD 125:55:2 (m/m)	79,6	6,1	Пассивная Passive	[47]
4	Термочувствительные Thermosensitive	DPPC:DSPC:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 80:15:5 (v/v)	16,9	—	Пассивная: раствор гемцитабина на гидрохлориде с pH 2,8 Passive: gemcitabine hydrochloride solution with pH 2.8	[45]
5			—	12	Пассивная: солиubilизация глюконатом меди Passive: solubilization with copper gluconate	[41]
6	pH-чувствительные pH sensitive	DOPE, SNEWS, DOTAP mPEG ₂₀₀₀ -DSPE	74,05	21,27	Пассивная Passive	[48]
7	Фоточувствительные Photosensitive	DPPC:DOPE:холестерин:СНЕМС:DPP 5:5:1,3:1,6:5,5 (m/m) DPPC:DOPE:cholesterol:СНЕМС:DPP 5:5:1,3:1,6:5,5 (m/m)	37,38	5,23	Пассивная Passive	[46]
8	Иммунолипосомы Immunoliposomes	DPPC:DMPC:DSPC:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE: PDP-mPEG2000-DSPE 4:1:0,1:0,06 (v/v)	54,6	—	Пассивная Passive	[60]
9	Эстрогенрецепторнаправленные пегелированные Estrogen receptor-targeted pegylated	SPC:холестерин:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 4:1:0,25 (v/v) SPC:cholesterol:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 4:1:0,25 (v/v)	56,35	—	Активная: pH-градиент с сульфатом аммония Active: pH gradient with ammonium sulfate	[61]
10	Пегелированные Pegylated	DPPC:холестерин:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 8:3:1 (v/v) DPPC:cholesterol:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 8:3:1 (v/v)	90	—		[62]

Окончание табл. 1
End of table 1

№	Тип липосом Type of liposomes	Липидная композиция Lipid composition	Эффективность включения*, % Incorporation efficiency, %	Загрузочная способность**, мас. % Loading capacity**, % by weight	Метод загрузки гемитабина Gemcitabine loading method	Ссылка Reference
11	Пегилированные Pegylated	DPPC:холестерин:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 6:3:1 (m/m) DPPC:cholesterol:mPEG ₂₀₀₀ -DSPE 6:3:1 (m/m)	—	3,8	Активная: загрузка малым объемом Low Volume Loading	[39]
12			—	2,4	Активная: гипертоническая загрузка Hypertonic Loading	
13	Фолатмодифицированные соночувствительные Folate-modified sonosensitive	PC:холестерин 5:5:4:5 (v/v) PC:cholesterol 5:5:4:5 (v/v)	86,3	3,73	Активная: pH-градиент с системой буферов Active: pH gradient with buffer system	[55]

*Эффективность включения — отношение включенного в липосомы лекарственного средства к общему количеству вводимого вещества, выраженное в процентах;
**загрузочная способность — отношение массы включенного в липосомы лекарственного средства к массе фосфолипидов, выраженное в процентах.

Примечание. v/v — молярное соотношение; m/m — массовое соотношение; RGD (arginine-glycine-aspartic acid) — аргинилглицилспарагиновая кислота; CHEMS — холестерина гемисукцинат; DMPC — 1,2-димиристиоил-sn-глицеро-3-фосфохолин; DOPE — 1,2-диолеил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин; DOTAP — 1,2-диолеил-3-триметиламмоний пропан; DPPC — 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин; DPP — 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-метоксиленглицоль-2000-фофорбид А; DSPC — 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин; mPEG₂₀₀₀-DSPE — 1,2-дистеароил-3-фосфоэтаноламин-N-метоксиленглицоль-2000; DSPE-PEG₅₀₀-RGD — 1,2-дистеароил-3-фосфоэтаноламин-N-метоксиленглицоль-500-RGD; DSPG — 1,2-дистеароил-3-фосфоэтаноламин-N-метоксиленглицоль-2000-N-3-(2-(pyridylidithio)propionate); HSPC — гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин; PC — фосфатидилхолин; PDP-mPEG₂₀₀₀-DSPE — 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-метоксиленглицоль-2000-N-3-(2-(pyridylidithio)propionate); SPC — соевый фосфатидилхолин.

*Inclusion efficiency is the ratio of drug incorporated into liposomes to the total amount of drug administered, expressed as a percentage; **loading capacity is the ratio of the mass of drug incorporated into liposomes to the mass of phospholipides, expressed as a percentage.

Note, v/v — molar ratio; m/m — mass ratio; RGD — arginine-glycine-aspartic acid; CHEMS — cholesterol hemisuccinate; DMPC — 1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; DOPE — 1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine; DOTAP — 1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane; DPPC — 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; DPP — 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-methoxyethylenglycol-2000-phosphor-bide A; DSPC — 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; mPEG₂₀₀₀-DSPE — 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-methoxy polyethylenglycol-2000; DSPE-PEG₅₀₀-RGD — 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-methoxy polyethylenglycol-500-RGD; DSPG — 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine; HSPC — hydrogenated soy phosphatidylcholine; PC — phosphatidylcholine; PDP-mPEG₂₀₀₀-DSPE — 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-N-methoxy polyethylenglycol-2000-N-3-(2-(pyridylidithio)propionate); SPC — soy phosphatidylcholine.

терапии составляет 40 мг/м², при 28-дневном цикле – 48 мг/м². Частичный ответ на терапию получен у 3 из 35 пациентов. У больного раком желчного пузыря объем опухоли уменьшился на 50 % к 13-му циклу при режиме введения 40 мг/м² каждые 28 дней. У 2 пациентов с РПЖЖ отмечалась регрессия опухоли на 30 %: у 1 больного аденокарциномой после 2 циклов (цикл равен 28 дням) при вводимой дозе 4,8 мг/м² на 1-й и 15-й день цикла и у другого больного ацинарно-клеточной карциномой – спустя 7 циклов при дозе 40 мг/м² каждые 28 дней. Стабилизация процесса наблюдалась у 16 пациентов [63]. Кроме того, в исследовании безопасности и эффективности фазы IIa у пациентов с солидными опухолями продемонстрированы переносимость и предварительная эффективность FF-10832 в комбинации с антителом PD-1 (programmed cell death protein 1) пембролизумабом (NCT05318573) [64].

В табл. 1 представлены некоторые липосомальные композиции гемцитабина.

Заключение

Таким образом, липосомы представляют собой перспективную систему доставки гемцитабина, которая позволяет преодолевать различные проблемы традиционных лекарственных форм. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* липосомальные композиции гемцитабина продемонстрировали ряд преимуществ в сравнении со свободным препаратом. С учетом потенциала создания липосомальных систем доставки гемцитабина можно выделить два направления будущих исследований, в свою очередь, требующих решения актуальных проблем: во-первых, разработка эффективных методов загрузки трудноинкапсулируемого в липосомы гемцитабина; во-вторых, повышение эффективности таргетирования липосом гемцитабина к опухоли с помощью антител или специфичных пептидов. Кроме того, требуется оптимизация контроля высвобождения гемцитабина из липосомального носителя, что может быть достигнуто созданием липосом, активируемых внешними факторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu H.L., Zhou H.X., Chen L.M., Wang S.S. Metronomic chemotherapy in cancer treatment: new wine in an old bottle. *Theranostics* 2024;14(9):3548–64. DOI:10.7150/thno.95619
2. Gao Y., Huang Y., Ren C. et al. Construction of cisplatin-18-crown-6 complexes through supramolecular chemistry to improve solubility, stability, and antitumor activity. *Int J Mol Sci* 2024;25(24):13411. DOI:10.3390/ijms252413411
3. Yousfan A., Moursel N., Hanano A. Encapsulation of paclitaxel into date palm lipid droplets for enhanced brain cancer therapy. *Sci Rep* 2024;14(1):32057. DOI:10.1038/s41598-024-83715-7
4. Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans* 2018;47(19):6645–53. DOI: 10.1039/c8dt00838h
5. Bukowski K., Kciuk M., Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3233. DOI:10.3390/ijms21093233
6. Shi Y., van der Meel R., Chen X., Lammers T. The EPR effect and beyond: strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy. *Theranostics* 2020;10(17):7921–4. DOI:10.7150/thno.49577
7. Бурдаев Н.И., Николаева Л.Л., Косенко В.В. и др. Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств 2023;13(2–1):316–32. DOI: 10.30895/1991-2919-2023-508 Burdaev N.I., Nikolaeva L.L., Kosenko V.V. et al. Liposomes as drug carriers: classification, preparation methods, and medicinal use. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. Reguljatornye issledovanija i jekspertiza lekarstvennyh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* 2023;13(2–1):316–32. (In Russ.). DOI:10.30895/1991-2919-2023-508
8. Shah S., Dhawan V., Holm R. et al. Liposomes: advancements and innovation in the manufacturing process. *Adv Drug Deliv Rev* 2020;154-155:102–22. DOI:10.1016/j.addr.2020.07.002
9. Lu W., Yao J., Zhu X., Qi Y. Nanomedicines: redefining traditional medicine. *Biomed Pharmacother* 2021;134:111103. DOI:10.1016/j.biopha.2020.111103
10. Покатаев И.А., Лядова М.А., Федянин М.Ю. и др. Токсичность и эффективность комбинации гемцитабина и паб-паклитаксела (паклитаксел + альбумин) в Российской популяции больных раком поджелудочной железы: результаты многоцентрового ретроспективного исследования. *Злокачественные опухоли* 2019;9(3):20–30. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-3-20-30 Pokataev I.A., Lyadova M.A., Fedyanin M.Yu. et al. Toxicity and efficacy of gemcitabine plus nabpaclitaxel (paclitaxel + albumin) in a Russian patient population: results of a multicenter retrospective study. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumours* 2019;9(3):20–30. DOI:10.18027/2224-5057-2019-9-3-20-30
11. Beutel A.K., Halbrook C.J. Barriers and opportunities for gemcitabine in pancreatic cancer therapy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2023;324(2):540–52. DOI: 10.1152/ajpcell.00331.2022
12. Коваленко Ю.А., Кукеев И.А., Жариков Ю.О., Пайчадзе А.А. Роль адьювантной лекарственной терапии в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака. *Вопросы онкологии* 2018;(2):171–6. Kovalenko Yu.A., Kukeev I.A., Zharikov Yu.O., Paichadze A.A. Role of adjuvant drug therapy in combined treatment for cholangiocellular carcinoma. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2018;(2):171–6.
13. Heinemann V. Role of gemcitabine in the treatment of advanced and metastatic breast cancer. *Oncology* 2003;64(3):191–206. DOI: 10.1159/000069315
14. Berg T., Nøttrup T.J., Roed H. Gemcitabine for recurrent ovarian cancer – a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):530–7. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.09.026
15. Mirzaee E., Novin K., Fadavi P. et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer after bacillus calmette-guerin treatment failure: a prospective study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2024;25(9):3173–7. DOI:10.31557/APJCP.2024.25.9.3173

16. Sandler A., Ettinger D.S. Gemcitabine: single-agent and combination therapy in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 1999;4(3):241–51. PMID: 10394591
17. Переводчикова Н.И. Гемцитабин (Гемзар) и его место в современной противоопухолевой химиотерапии. *PMЖ* 2007;25:1884.
Perevodchikova N.I. Gemcitabine (Gemzar) and its place in modern antitumor chemotherapy. *Russkij medicinskij zhurnal = Russian Medical Journal* 2007;25:1884.
18. Li P.W., Luo S., Xiao L.Y. et al. A novel gemcitabine derivative-loaded liposome with great pancreas-targeting ability. *Acta Pharmacol Sin* 2019;40(11):1448–56.
DOI:10.1038/s41401-019-0227-7
19. Mini E., Nobili S., Caciagli B. et al. Cellular pharmacology of gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17(Suppl. 5):v7–12.
DOI:10.1093/annonc/mdj941
20. Lansakara-P D.S., Rodriguez B.L., Cui Z. Synthesis and *in vitro* evaluation of novel lipophilic monophosphorylated gemcitabine derivatives and their nanoparticles. *Int J Pharm* 2012;429(1-2): 123–34. DOI:10.1016/j.ijpharm.2012.03.014
21. Ciccolini J., Serdjebi C., Peters G.J., Giovannetti E. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology: an EORTC-PAMM perspective. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78(1):1–12.
DOI:10.1007/s00280-016-3003-0
22. de Sousa Cavalcante L., Monteiro G. Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol* 2014;741:8–16.
DOI:10.1016/j.ejphar.2014.07.041
23. Mackey J.R., Mani R.S., Selner M. et al. Functional nucleoside transporters are required for gemcitabine influx and manifestation of toxicity in cancer cell lines. *Cancer Res* 1998;58(19):4349–57. PMID:9766663
24. Derissen E.J.B., Beijnen J.H. Intracellular pharmacokinetics of pyrimidine analogues used in oncology and the correlation with drug action. *Clin Pharmacokinet* 2020;59(12):1521–50.
DOI:10.1007/s40262-020-00934-7
25. Peters G.J., Clavel M., Noordhuis P. et al. Clinical phase I and pharmacology study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) administered in a two-weekly schedule. *J Chemother* 2007;19(2): 212–21. DOI:10.1179/joc.2007.19.2.212
26. Gemcitabine. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gemcitabine>.
27. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx>.
State Register of Medicines. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx>.
28. Burris H.A. 3rd, Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2403–13.
DOI:10.1200/JCO.1997.15.6.2403
29. Wei M.Y., Zhuang Y.F., Wang W.M. Gemcitabine for the treatment of patients with osteosarcoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(17):7159–62.
DOI:10.7314/apjcp.2014.15.17.7159
30. Sabat C., Ginestet C., Chassagnon G. Gemcitabine and nab-paclitaxel induced interstitial pneumonia. *Diagn Interv Imaging* 2021;102(12):763–4. DOI:10.1016/j.diii.2021.09.005
31. Khan M.F., Gottesman S., Boyella R., Juneman E. Gemcitabine-induced cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014;8:220. DOI:10.1186/1752-1947-8-220
32. Moysan E., Bastiat G., Benoit J.P. Gemcitabine versus modified gemcitabine: a review of several promising chemical modifications. *Mol Pharm* 2013;10(2):430–44.
DOI:10.1021/mp300370t
33. Zheng H., Yang F. Gemcitabine in treating patients with refractory or relapsed multiple myeloma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(21):9291–3. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.21.9291
34. Björn N., Jakobsen I., Udagawa C. et al. The association of four genetic variants with myelosuppression in gemcitabine-treated Japanese is not evident in gemcitabine/carboplatin-treated Swedes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2022;130(4):513–21.
DOI:10.1111/bcpt.13712
35. Dora C.P., Kushwah V., Yadav V. et al. Gemcitabine-phospholipid complex loaded lipid nanoparticles for improving drug loading, stability, and efficacy against pancreatic cancer. *Mol Pharm* 2024;21(6):2699–712.
DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.3c00983
36. Wang M., Cai R., Zhang Z. et al. NIR-responsive CN-Pt-GEM hydrogel induces necroptosis and immunotherapeutic responses prevent postoperative recurrence and wound infection in lung carcinoma. *J Nanobiotechnology* 2024;22(1):355.
DOI:10.1186/s12951-024-02568-4
37. Kim B., Park H., Liu H. et al. Hybrid nanoparticles of extracellular vesicles and gemcitabine prodrug-loaded liposomes with enhanced targeting ability for effective pdac treatment. *ACS Appl Bio Mater* 2024;7(9):6025–33.
DOI: 10.1021/acsabm.4c00658
38. Xu H., Paxton J., Lim J. et al. Development of high-content gemcitabine PEGylated liposomes and their cytotoxicity on drug-resistant pancreatic tumour cells. *Pharm Res* 2014;31(10):2583–92.
DOI: 10.1007/s11095-014-1353-z
39. Tamam H., Park J., Gadalla H.H. et al. Development of liposomal gemcitabine with high drug loading capacity. *Mol Pharm* 2019;16(7):2858–71. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b01284
40. Levine M., Skolnik A.B., Ruha A.M. et al. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol* 2014;10(1):10–4. DOI:10.1007/s13181-013-0356-1
41. Tucci S.T., Kheirloomoom A., Ingham E.S. et al. Tumor-specific delivery of gemcitabine with activatable liposomes. *J Control Release* 2019;309:277–88. DOI:10.1016/j.jconrel.2019.07.014
42. Zhang X.J., Jiang X.Y., Ma Y.L. et al. Encapsulating taurine into liposomes: A promising therapeutic for liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2024;30(41):4509–13.
DOI:10.3748/wjg.v30.i41.4509
43. Large D.E., Abdelmessih R.G., Fink E.A., Auguste D.T. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;176:113851. DOI:10.1016/j.addr.2021.113851
44. Tang M., Yarragudi S.B., Pan P. et al. Effect of size and pH-sensitivity of liposomes on cellular uptake pathways and pharmacokinetics of encapsulated gemcitabine. *J Liposome Res* 2025;35(1):44–54.
DOI:10.1080/08982104.2024.2389969
45. Aparicio-Lopez C.B., Timmerman S., Lorino G. et al. Thermosensitive liposomes for gemcitabine delivery to pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2024;16(17):3048.
DOI:10.3390/cancers16173048
46. Kim D.H., Im B.N., Hwang H.S., Na K. Gemcitabine-loaded DSPE-PEG-PheoA liposome as a photomediated immune modulator for cholangiocarcinoma treatment. *Biomaterials* 2018;183:139–50. DOI:10.1016/j.biomaterials.2018.08.052
47. Tang Z., Feng W., Yang Y., Wang Q. Gemcitabine-loaded RGD modified liposome for ovarian cancer: preparation, characterization and pharmacodynamic studies. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:3281–90. DOI:10.2147/DDDT.S211168
48. Zheng Z., Li M., Yang J. et al. Growth inhibition of pancreatic cancer by targeted delivery of gemcitabine via fucoidan-coated pH-sensitive liposomes. *Int J Biol Macromol* 2024;277(Pt 3):134517.
DOI:10.1016/j.ijbiomac.2024.134517
49. Affram K., Udofot O., Singh M. et al. Smart thermosensitive liposomes for effective solid tumor therapy and *in vivo* imaging. *PLoS One* 2017;12(9):e0185116.
DOI:10.1371/journal.pone.0185116
50. Gandhi M., Pandya T., Gandhi R. et al. Inhalable liposomal dry powder of gemcitabine-HCl: Formulation, *in vitro* characterization and *in vivo* studies. *Int J Pharm* 2015;496(2):886–95. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.020

51. Liu Y., Tamam H., Yeo Y. Mixed liposome approach for ratiometric and sequential delivery of paclitaxel and gemcitabine. *AAPS PharmSciTech* 2018;19(2):693–9. DOI: 10.1208/s12249-017-0877-z
52. Ингаляционная терапия. Под ред. С.Н. Авдеева, В.В. Архипова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022; 318 с. Inhalation therapy. Ed. by S.N. Avdeev, V.V. Archipov. Moscow: GEOTAR-Media, 2022; 318 p.
53. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Современные способы ингаляционной доставки лекарств при лечении бронхообструктивных заболеваний. *Астма и аллергия* 2018;2:21–8. Ignatova GL, Belevsky AS. Modern methods of inhaled drug delivery in the treatment of bronchobstructive diseases. *Astma i allergija = Asthma & Allergy* 2018;2:21–8.
54. Zucker D., Marcus D., Barenholz Y., Goldblum A. Liposome drugs' loading efficiency: a working model based on loading conditions and drug's physicochemical properties. *J Control Release* 2009;139(1):73–80. DOI:10.1016/j.jconrel.2009.05.036
55. Omar M.M., Hasan O.A., Zaki R.M., Eleraky N.E. Externally triggered novel rapid-release sonosensitive folate-modified liposomes for gemcitabine: development and characteristics. *Int J Nanomedicine* 2021;16:683–700. DOI:10.2147/IJN.S266676
56. Liu J., Han Y., Zhao M. et al. Unlocking the power of immunotherapy: Combinatorial delivery of plasmid IL-15 and gemcitabine to synergistically remodeling the tumor microenvironment. *Int J Pharm* 2024;655:124027. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.124027
57. A phase I dose-escalation study of FF-10832 for treatment of solid tumors including biliary tract cancer. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03440450?term=liposomal%20gemcitabine&page=9&rank=87>.
58. Higuchi T., Yokobori T., Takahashi R. et al. FF-10832 enables long survival via effective gemcitabine accumulation in a lethal murine peritoneal dissemination model. *Cancer Sci* 2019;110(9):2933–40. DOI: 10.1111/cas.14123
59. Matsumoto T., Komori T., Yoshino Y. et al. A liposomal gemcitabine, FF-10832, improves plasma stability, tumor targeting, and antitumor efficacy of gemcitabine in pancreatic cancer xenograft models. *Pharm Res* 2021;38(6):1093–106. DOI:10.1007/s11095-021-03045-5
60. Shin D.H., Koo M.J., Kim J.S. Herceptin-conjugated temperature-sensitive immunoliposomes encapsulating gemcitabine for breast cancer. *Arch Pharm Res* 2016;39(3):350–8. DOI:10.1007/s12272-016-0707-y
61. Tang H., Zhang Z., Zhu M. et al. Efficient delivery of gemcitabine by estrogen receptor-targeted pegylated liposome and its anti-lung cancer activity *in vivo* and *in vitro*. *Pharmaceutics* 2023;15(3):988. DOI:10.3390/pharmaceutics15030988
62. Celano M., Calvagno M.G., Bulotta S. et al. Cytotoxic effects of gemcitabine-loaded liposomes in human anaplastic thyroid carcinoma cells. *BMC Cancer* 2004;4:63. DOI:10.1186/1471-2407-4-63
63. Borazanci E.H., Janku F., Hamilton E.P. et al. A phase 1, first-in-human, dose-escalation and biomarker trial of liposomal gemcitabine (FF-10832) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2022;40(16):3097. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3097
64. Langer C.J., Curti B.D., Farber C.M. et al. A phase 2a safety run-in and preliminary efficacy study of liposomal gemcitabine (FF-10832) in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2024;42(Suppl. 16): 2615. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.2615

Вклад авторов

Г.А. Оборотов: планирование обзора, поиск материалов, написание, редактирование и оформление обзора;
 М.В. Дмитриева: планирование и редактирование обзора, критический анализ материала, подготовка финальной версии;
 А.П. Колпаксиди, С.Д. Щеглов: поиск материалов, перевод, редактирование обзора;
 И.И. Краснюк: планирование и дизайн обзора, редактирование и утверждение конечной версии.

Author's contributions

G.A. Oborotov: planning the review, searching for materials, writing, editing and formatting the review;
 M.V. Dmitrieva: planning and editing the review, critical analysis of the material, preparation of the final version;
 A.P. Kolpaksidi, S.D. Shceglov: searching for materials, translation, review editing;
 I.I. Krasniuk: review planning and design, editing and approval of the final version.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Оборотов / G.A. Oborotov: <https://orcid.org/0009-0001-5671-1923>
 М.В. Дмитриева / M.V. Dmitrieva: <https://orcid.org/0000-0001-6740-5692>
 А.П. Колпаксиди / A.P. Kolpaksidi: <https://orcid.org/0000-0001-9388-1019>
 С.Д. Щеглов / S.D. Shceglov: <https://orcid.org/0009-0002-0777-0422>
 И.И. Краснюк / I.I. Krasniuk: <https://orcid.org/0000-0002-7242-2988>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данное исследование не имело какой-либо поддержки от сторонних организаций.

Funding. This study did not have any support from outside organizations.

Статья поступила: 14.01.2025. Принята в печать: 03.03.2025. Опубликовано онлайн: 00.00.2025.

Article received: 14.01.2025. Accepted for publication: 03.03.2025. Published online: 00.00.2025.