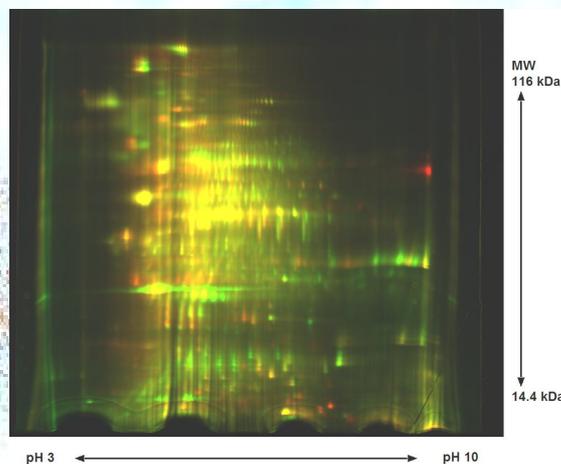


Бутлеровские сообщения

№11, том 68. 2021



ISSN 2074-0212
русскоязычная печатная
версия с 2009 года



International Edition in English from 2009 (Print):

Butlerov Communications ISSN 2074-0948

International Edition in English from 2021 (Online):

Butlerov Communications A
Advances in Organic Chemistry & Technologies

Butlerov Communications B
Advances in Chemistry & Thermophysics

Butlerov Communications C
Advances in Biochemistry & Technologies



Модификация поверхности липосом для инкапсулирования фотосенсибилизаторов

© Елина^{1,2,*+} Надежда Александровна, Кусков¹ Андрей Николаевич
и Индилова³ Наталья Ильгизаровна

¹ Кафедра технологии химико-фармацевтических и косметических средств. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева. ул. Героев Панфиловцев, 20. г. Москва, 125480. Россия. Тел.: +7 (495) 495-24-06. E-mail: ankuskov@muctr.ru

² Научный центр. Акционерное общество «СВОБОДА». ул. Вятская, 47. г. Москва, 127015. Россия. Тел.: +7 (495) 685-20-50. E-mail: elina@svobodako.ru

³ Акционерное общество «Институт пластической хирургии и косметологии». ул. Ольховская, 27. г. Москва, 105066. Россия. Тел.: +7 (495) 775-01-02. E-mail: dr.indilova@gmail.com

*Ведущий направление; +Поддерживающий переписку

Ключевые слова: модифицированные липосомы, системы доставки, поли-*N*-винилпирролидон, фотосенсибилизаторы, ФДТ, амфифильные полимеры.

Аннотация

Для оценки пенетрирующей способности хлориновых фотосенсибилизаторов методами *ex vivo* были проведены исследования их распределения в коже человека. Показано, что гелевая форма фотосенсибилизатора хлорина Е6 распределяется в пределах рогового слоя при минимальном проникновении в более глубокие слои эпидермиса в области протоков сальных и потовых желез. Для повышения пенетрирующей способности получены липосомальные системы доставки, сформированные соевыми фосфолипидами, для инкапсулирования фотосенсибилизаторов. Методами электронной микроскопии установлено, что полученные липосомы имеют сферическую форму и являются однослойными. Продемонстрирована возможность модификации поверхности липосом различными амфифильными производными поли-*N*-винилпирролидона, которые могут выступать безопасной альтернативой пегилированным липосомам. Установлено, что модификация липосомальных мембран ведет к увеличению размера липосом за счет образования защитной полимерной оболочки, что способствует стерической стабилизации липосомальной системы и предотвращению воздействия на липосомы внешних дестабилизирующих факторов. С использованием методов динамического рассеяния света и электронной микроскопии охарактеризованы основные физико-химические свойства нативных и модифицированных липосомальных носителей и исследована их стабильность. Везикулярные носители фотосенсибилизаторов, сформированные фосфолипидами, способствуют пролонгации действия и повышению эффективности применения средства, а также депонированию в дерме фотосенсибилизаторов при применении липосомальных носителей в изделиях медицинского назначения и предохраняют от процессов агрегации и биодegradации при применении в косметических изделиях.

Введение

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) находит все более широкое применение в лечении и профилактике онкологических заболеваний вследствие своей высокой эффективности и безопасности [1]. Накопление фотосенсибилизатора в опухолевой ткани является высокоселективным, что также используется для визуализации опухолей кожи с плохо определяемыми границами [2].

Другим перспективным направлением применения ФДТ является дерматология, в частности косметология [3]. Сообщается, что ФДТ усиливает эпидермальную пролиферацию и косвенно, через продукцию цитокинов, стимулирует неоколлагенез [4]. Клинический опыт применения ФДТ в области дерматологии связан в основном с применением так называемой антимикробной ФДТ, которая проводится с целью лечения инфекционных процессов, осложненных антибиотикорезистентностью микроорганизмов.

Важным показателем в ФДТ является скорость выведения фотосенсибилизатора из организма, поскольку к недостаткам метода относят длительную кожную фототоксичность [5].

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЛИПОСОМ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ 82-89
Особый интерес в качестве фотосенсибилизаторов представляют соединения хлоринового ряда, поскольку они быстро накапливаются в опухолевой ткани и выводятся из организма быстрее, чем фотосенсибилизаторы других видов. Также они обладают высокой фотодинамической активностью и терапевтической эффективностью. Топическое применение хлоринов позволяет избежать системной фототоксичности. Как известно, роговой слой кожи представляет собой естественный защитный барьер, который препятствует пенетрации различных веществ в более глубокие слои кожи.

В связи с этим оптимизация активности и доступности биологически активных соединений является важнейшей задачей как в фармацевтической, так и в косметической промышленности. Для решения такой задачи все большее внимание уделяется разработке систем доставки активных компонентов через барьерный слой кожи. В качестве систем доставки используют или специальные вещества-переносчики (энхансеры), или различные сложные носители (полимерные системы, наночастицы, дендримеры, детонационные алмазы, микрокапсулы и другие). Сложные носители являются более перспективными для применения в качестве трансэпидермальных и трансдермальных систем доставки, поскольку обеспечивают контролируемое выделение и пролонгированное действие препарата в целевых слоях кожи.

С целью увеличения биодоступности, улучшения фармакокинетики и повышения эффективности фотосенсибилизаторов перспективным является применение новых липосомальных систем доставки. Везикулярные носители обладают рядом преимуществ, таких как контролируемое высвобождение активного агента, его пролонгированное действие и низкий раздражающий потенциал при увеличенной локальной концентрации, предохранение инкапсулированного вещества от процессов побочной биodeградации, а также солюбилизация плохо растворимых веществ [6]. Однако косметическое применение таких препаратов может иметь ряд ограничений по глубине проникновения активных веществ в слои кожи. Для обеспечения и контроля новых свойств липосомальных носителей регулируют их липидный состав, или модифицируют поверхность липосом различными природными и синтетическими полимерами [7].

Традиционно для модификации поверхности липосом и стерической стабилизации применяют полиэтиленгликоль (ПЭГ) различной молекулярной массы [8]. Ранее считалось, что пегилированные липосомы являются биологически инертными, однако последние публикации сообщают о побочных эффектах применения ПЭГ – от появления легкого покраснения до язв на коже, а также проявление гиперчувствительности, включая анафилактические реакции. Поэтому поиск новых полимеров для модификации поверхности липосом является актуальной задачей.

Цель данной работы заключалась в получении и исследовании липосомальных дисперсных систем на основе соевых фосфолипидов, установлении возможности модификации липосом полимерами различного строения.

Экспериментальная часть

На базе клеточной лаборатории АО «Институт пластической хирургии и косметологии» было проведено пилотное исследование проницаемости кожи для косметической формы REVIXAN-DERMA (ООО «Ревиксан», Россия) в эксперименте *ex vivo* на модели экспланта кожи человека. Фрагмент кожи частично очищали от подкожной клетчатки и фиксировали на подложке, погруженной в стерильную питательную среду. После разметки на 4 участка, на участки 2-4 наносили состав с хлорином Е6, далее участки С и Д облучали красным (661 ± 2 нм) или синим (401 ± 2 нм) светом. Участок В оставался без облучения, участок А – интактная кожа. Количество наносимого состава с фотосенсибилизатором и режимы облучения соответствовали таковым, применяемым в клинике. Из обработанных участков кожи вырезали образцы, которые замораживали при температуре -20 °С в специальной среде. Образцы для гистологических исследований готовили с помощью криотома, распределение хлорина Е6 оценивали с использованием люминисцентной микроскопии. Все исследования проводили в соответствии с этическими принципами.

Для формирования липидного бислоя липосом в настоящей работе использовали соевые фосфолипиды марки *Lipoid* (*Lipoid Kosmetik AG*, Германия): *Lipoid S40* и *Lipoid S80* с различным содержанием фосфатидилхолина (40 и 75 % масс., соответственно). Данные фосфолипиды являются неионными.

В качестве полимера для модификации липосомальных мембран использовали амфифильные производные поли-*N*-винилпирролидона (рис. 1) с одной концевой

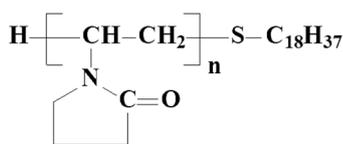


Рис. 1. Структурная формула поливинил-*N*-пирролидона с октадецильной группой

производные поли-*N*-винилпирролидона (рис. 1) с одной концевой октадецильной гидрофобной группой и молекулярной массой гидрофильного полимерного фрагмента 1200 и 12000 Да, синтезированные на кафедре биоматериалов РХТУ им. Д.И. Менделеева. Строение полученных полимеров было подтверждено методами ЯМР и ИК-спектроскопии, а молекулярная масса определена методами функционального анализа и паровой осмометрии, как было описано ранее [9-12].

Липосомы получали методом гидратации липидной пленки из смесей липидов в различном мольном соотношении с последующей ультразвуковой обработкой при температуре выше температуры фазового перехода. Липиды растворяли в органическом растворителе (хлороформ, х.ч., *ООО «Компонент-Реактив»*), который затем удалялся с помощью роторного испарителя. Модификацию липосомальных мембран амфифильными полимерами осуществляли добавлением полимера к смеси липидов с одновременным формированием липидной пленки. Соотношение полимера к липидам в полученных образцах модифицированных липосом составляло 10% мол. Для инкапсулирования фотосенсибилизатора в липосомы хлорин Е6 в виде водного раствора с концентрацией 1 мг/мл добавляли на стадии регидратации липидной пленки.

Для гомогенизации частиц и дополнительной стерилизации осуществляли продавливание липосомальной системы через фильтрационную мембрану с диаметром пор 0.22 мкм (*Millipore*, США). Размер образующихся нативных и модифицированных липосом определяли методом динамического светорассеяния на приборах *Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Великобритания)* и *Photocor Compact Z (Фотокор, Россия)*. Индекс полидисперсности (PDI) использовали как меру унимодального распределения по размерам. Визуализацию полученных липосом проводили с помощью микроскопа *Tecnai G12 Tween (FEI, США)* методом криогенной трансмиссионной электронной микроскопии (крио-ТЭМ). Спектры поглощения исследованных препаратов регистрировали с помощью двухлучевого спектрофотометра *Shimadzu UV-1800 (Shimadzu, Япония)*.

Результаты и их обсуждение

Одними из перспективных фотосенсибилизаторов являются производные хлорина Е6 [9]. Эти фотосенсибилизаторы обладают большей способностью для генерации синглетного кислорода, однако их применение ограничено в виде концентратов для приготовления готового раствора или в виде уже готовых растворов из-за неудобства использования и малого срока годности. Для улучшения потребительских свойств и увеличения стабильности продукции разрабатывают косметические и лекарственные формы в виде гелей и эмульсий.

Косметический гель *REVIXAN-DERMA (ООО «Ревиксан», Россия)* представляет собой однородную гелеобразную массу зеленого цвета. В качестве фотосенсибилизатора в геле используется водорастворимые производные хлорина Е6 в виде натриевой соли, полученные из экстракта люцерны. Для формирования гелевой матрицы используется полиакрилат натрия. Анализ электронных спектров показал, что введение фотосенсибилизатора в косметическую основу геля не влияет на пики поглощения фотосенсибилизатора и тем самым не снижает эффективность препарата (рис. 2). На полученных спектрах можно выделить два основных максимума поглощения, которые наблюдаются при длинах волн 405 и 645±2 нм и соответствуют максимумам поглощения хлорина Е6.

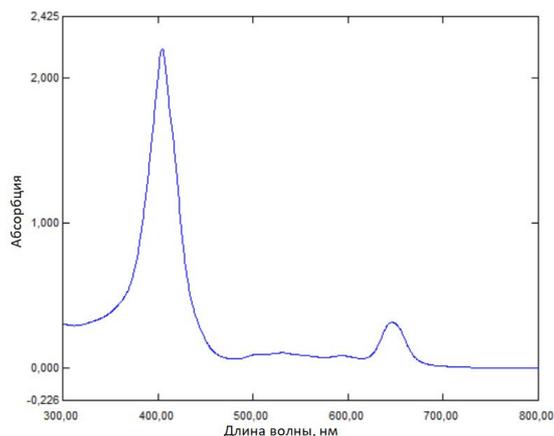


Рис. 2. Электронные спектры поглощения фотосенсибилизатора хлоринового ряда

Проникновение активных веществ через роговой слой кожи является важным показателем эффективности применения препаратов для фотодинамической терапии. В исследованиях *ex vivo* изучено проникновение хлорина Е6 в кожу (рис. 3).

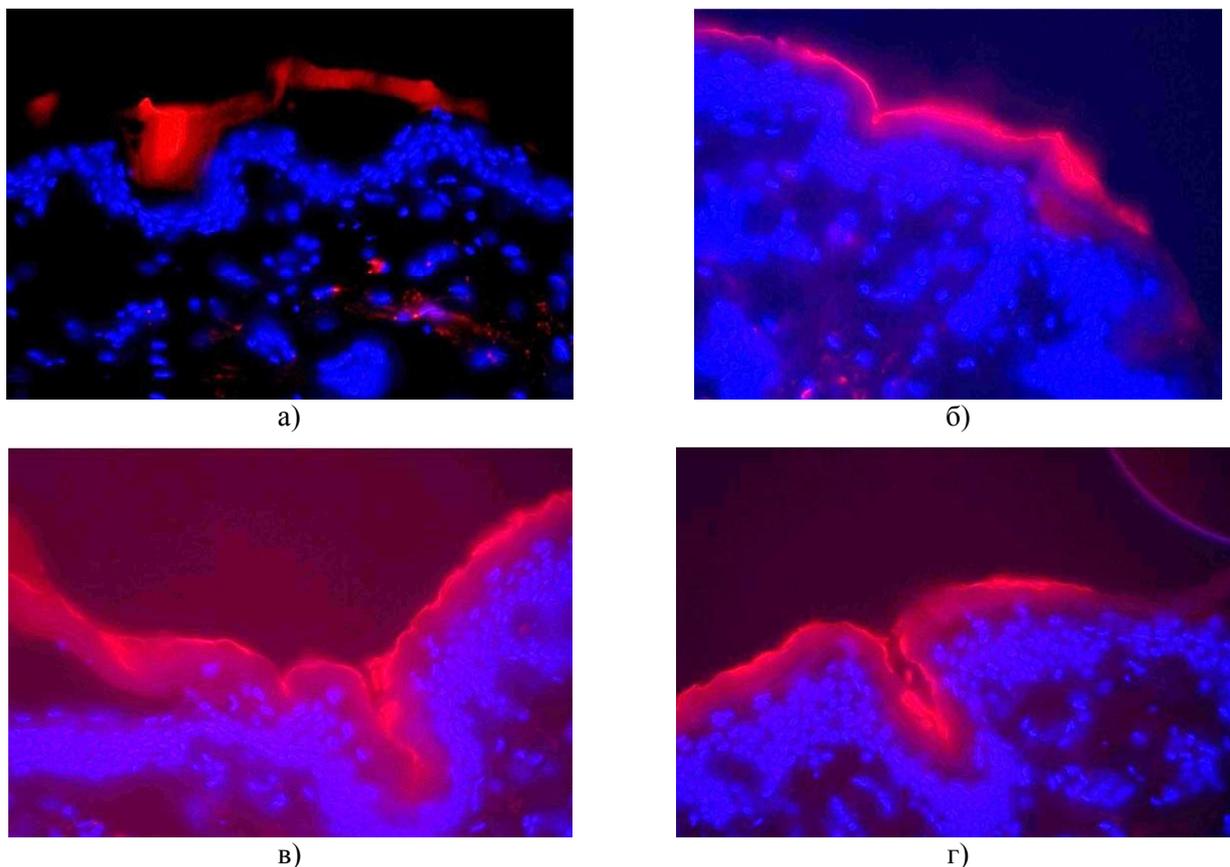


Рис. 3. Исследования распределения хлороинового фотосенсибилизатора в коже человека:
 а – фотосенсибилизатор без облучения кожи; б – интактная кожа;
 в, г – распределение препарата в коже после облучения (2 разных участка).

В случае нанесенного препарата на кожу без облучения (рис. 3а) виден локальный сигнал, который трактуется как загрязнение. На рис. 3б видно, что фотосенсибилизатор расположен поверх рогового слоя. После облучения образца с нанесённым препаратом сигнал в роговом слое усиливается и становится заметен в верхних слоях гранулярного слоя эпидермиса. Более глубокая пенетрация препарата наблюдается в области протоков сальных и потовых желез.

В соответствии с требованиями действующей нормативной документации¹ косметические средства не должны проникать в глубокие слои кожи и оказывать системного действия на организм. Таким образом, полимерный гель, обеспечивающий накопление фотосенсибилизатора в роговом слое и минимальное его распределение в более глубоких слоях эпидермиса, соответствует требованиям, предъявляемым к косметической продукции. Для трансэпидермальной доставки активного вещества в косметических средствах и изделиях медицинского назначения перспективно разрабатывать и использовать новые липосомальные системы доставки.

Амфифильные полимеры *N*-винилпирролидона с концевой октадецильной группой были выбраны для модификации поверхности липосом, так как они имеют хорошую способность к агрегации и гидрофобным взаимодействиям, за счет присутствия в их макромолекулах гидрофобных алкильных фрагментов [12, 13]. Подбирая состав липидного слоя можно варьировать размеры липосом и объем захватываемой водной фазы для эффективной инкапсуляции биологически активных веществ, в том числе фотосенсибилизаторов.

В результате работы были получены образцы нативных липосом и липосом с модифицированной поверхностью. Как видно из приведенных данных электронной микроскопии, полученные липосомы имеют сферическую форму и являются однослойными (рис. 4).

Размер везикул, поверхностный заряд, эластичность мембраны и эффективность инкапсуляции веществ являются факторами, которые влияют на проникновение липосом в кожу.

¹ Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» 009/2011

Для каждой модельной системы были определены средний диаметр частиц, степень полидисперсности и дзетта-потенциал методом динамического светорассеяния.

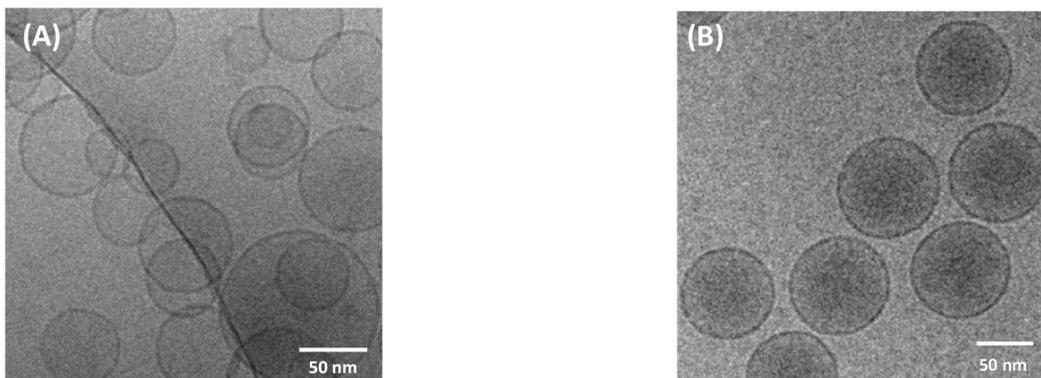


Рис. 4. ТЭМ микрофотографии липосом: Липосомы Lipoid S40 (А); Модифицированные липосомы ПВП-ОД 1200 (В)

Липосомы, имеющие в своем составе липид Lipoid S40 и поли-*N*-винилпирролидон с концевой октадецильной группой ($M_n = 1200$ Да) (ПВП-ОД 1200) в количестве 10 % мол. имели средний диаметр 100.1 ± 7.9 нм (рис. 5), дзетта-потенциал -35.5 ± 2.0 мВ и при хранении при 5 °С были физически устойчивы (не изменяли свой размер) в течение более 3 месяцев. Для сравнения были получены нативные липосомы на основе того же липида: средний диаметр составил 75.88 ± 1.0 нм, дзетта-потенциал -38.8 ± 2.5 мВ.

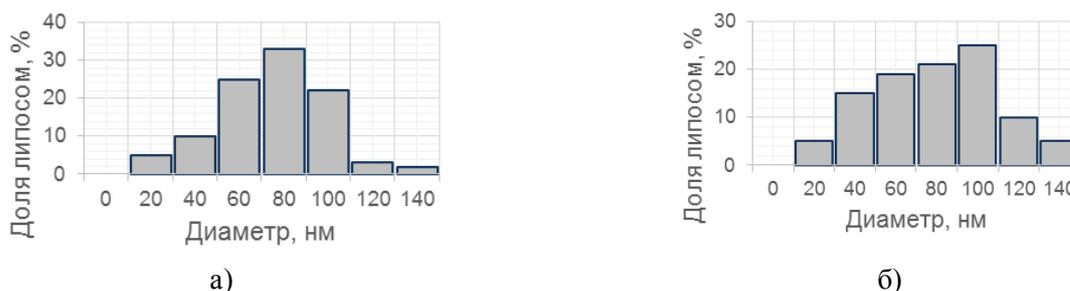


Рис. 5. Численное распределение частиц по размерам: Липосомы Lipoid S40 (а); модифицированные липосомы ПВП-ОД 1200 (б)

Модификация липосомальных мембран амфифильными производными ПВП ведет к увеличению размера липосом за счет образования защитной полимерной оболочки на поверхности мембраны. Снижение поверхностного заряда говорит о повышении стабильности липосомальных дисперсий за счет снижения вероятности агрегации липосом, а также к увеличению общего объема водной фазы во внутреннем пространстве липосом (в результате отталкивания соседних бислоев). При этом простые липосомы, полученные без добавления модифицирующего амфифильного полимера, увеличивали свой размер при разбавлении системы, что показывает на недостаточную агрегативную устойчивость липосомальной системы.

Увеличение содержания фосфатидилхолина в составе липидного слоя практически не оказывает влияния на размер и характер распределения частиц по размерам. Липосомы, имеющие в своем составе липид Lipoid S80 и ПВП с концевой октадецильной группой ($M_n = 1200$ Да) в количестве 10 % мол. имели средний диаметр 98.21 ± 1.2 нм, дзетта-потенциал -32.5 ± 0.4 мВ. Малый размер частиц является желательным физическим свойством везикул, так как он может улучшить проникновение активного вещества через кожу по сравнению с везикулами большего размера.

Введение в липосомальную мембрану амфифильного полимера с большим размером гидрофильной части молекулы и большей молекулярной массой ($M_n = 12000$ Да) в количестве 10 % мол. также приводит к увеличению размера липосом, при этом увеличивается стабилизирующий эффект и образуются более устойчивые системы. Полученные липосомы имели средний диаметр 151.9 ± 2.5 нм, дзетта-потенциал -24.7 ± 1.3 мВ. Таким образом, эффективность защиты липосом

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ЛИПОСОМ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ 82-89 можно контролировать, изменяя молекулярную массу модифицирующих амфифильных поли-*N*-винилпирролидонов. Эта защитная полимерная оболочка должна иметь достаточные толщину, плотность и объем по всей поверхности липосомы, чтобы эффективно предотвращать воздействие внешних дестабилизирующих факторов на модифицированную липосому. Полученные результаты работы отражены в таблице.

Таблица. Размер и дзета-потенциал нативных и модифицированных липосом

Наименование липосом	Диаметр частиц, нм	Индекс полидисперсности (PDI)	Поверхностный заряд (дзета-потенциал), мВ
Lipoid S40	75.9 ± 1.0	0.250 ± 0.007	-38.8 ± 2.5
Lipoid S40 модифицированный ПВП-ОД1200	100.1 ± 7.9	0.170 ± 0.071	-35.5 ± 2.0
Lipoid S80 модифицированный ПВП-ОД1200	98.2 ± 1.2	0.239 ± 0.012	-32.5 ± 0.4
Lipoid S80 модифицированный ПВП-ОД12000	151.9 ± 2.5	0.176 ± 0.033	-24.7 ± 1.3

Заключение

При нанесении на кожу стандартной формы фотосенсибилизатора хлорина Е6 на основе полимерного геля активный компонент распределяется в пределах рогового слоя. Это полностью соответствует концепции косметического средства, однако при создании медицинского изделия необходима трансдермальная пенетрация хлорина для оказания эффекта на более глубокие слои кожи. С этой целью были разработаны и получены липосомальные системы доставки на основе фосфолипидов сои для инкапсулирования фотосенсибилизатора.

Проведенные исследования подтвердили возможность эффективной модификации амфифильными поли-*N*-винилпирролидонами различного строения поверхности липосом, при этом такая модификация может быть применена в качестве альтернативы пегилированным липосомальным носителям. Модификация липидного бислоя оказывает стабилизирующее действие на частицы: размер липосом остается практически неизменным при хранении в течение длительного срока. Полученные липосомальные дисперсии из соевых фосфолипидов пригодны для эффективного транспорта фотосенсибилизаторов в организме.

Англоязычная версия данной статьи опубликована в журнале *Butlerov Communications C* [13].

Выводы

1. Продемонстрировано проникновение в кожу косметического геля с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. Установлено, что препарат в основном воздействует на поверхностные слои кожи при минимальном проникновении в более глубокие слои эпидермиса.
2. Продемонстрирована возможность модификации поверхности липосом с помощью новых амфифильных производных поли-*N*-винилпирролидона различного строения. Установлено, что полученные липосомы имеют сферическую форму, узкое распределение по размерам, размер всех полученных образцов липосом не превышает 200 нм при содержании амфифильных полимеров в образцах модифицированных липосом до 10 мол. %.
3. Установлено, что модификация липосомальных мембран амфифильными полимерами (поли-*N*-винилпирролидон с концевой октадецильной группой) ведет к увеличению размера липосом за счет образования защитной полимерной оболочки на поверхности мембраны и к снижению поверхностного заряда.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Е.А. Чайковской, руководителю группы клинических исследований АО «Института пластической хирургии и косметологии», к.фарм.н., а также О.В. Горшковой, зам. генерального директора АО «СВОБОДА» по науке и инновациям, за оказанную поддержку в проведении клинических исследований и помощь в технической подготовке текста. Кафедре коллоидной химии РХТУ им. Менделеева за помощь в проведении измерений.

Литература

- [1] Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В., Смирнова З.С., Оборотова Н.А. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей. *Российский Биотерапевтический журнал*. **2014**. Т.13. №3. С.109-118.
- [2] C. Fritsch, G. Goerz, T. Ruzicka. Photodynamic Therapy in Dermatology. *Arch Dermatol*. **1998**. Vol.134. No.2. P.207-214.
- [3] N.S. Uebelhoer, J.S. Dover. Photodynamic therapy for cosmetic applications. *Dermatologic Therapy*. **2005**. Vol.18. P.242-252.
- [4] Бейманова М.А., Потекаев Н.Н., Петунина В.В. Современное состояние методов коррекции инволюционных изменений кожи и место фотодинамической терапии среди них. *Biomedical photonics*. **2019**. Т.8. №4. С.28-35.
- [5] Меерович И.Г., Оборотова Н.А. Применение липосом в фотохимиотерапии: 2. Липосомальные формы для создания фотоактивируемых липосомальных препаратов и в качестве моделей для фотобиологических исследований. *Российский биотерапевтический журнал*. **2004**. Т.3. №1. С.7-13.
- [6] J.K. Vasir, M.K. Reddy, V.D. Labhasetwar. Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges. *Current Nanoscience*. **2005**. Vol.1(1). P.47-64.
- [7] N.T.T. Le, V.D. Cao, T.N.Q. Nguyen, T.T.H. Le, T.T. Tran, Hoang Thi T.T. Soy Lecithin-Derived Liposomal Delivery Systems: Surface Modification and Current Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. **2019**. Vol.20. P.4706.
- [8] D.D. Lasic, D. Papahadjopoulos. Liposomes revisited. *Science*. **1995**. Vol.267. P.1275-1276.
- [9] A.N. Kuskov, P.P. Kulikov, A.V. Goryachaya, M.I. Shtilman, M.N. Tzatzarakis, A.M. Tsatsakis, K. Velonia. Self-assembled amphiphilic poly-*N*-vinylpyrrolidone nanoparticles as carriers for hydrophobic drugs: stability aspects. *Journal of Applied Polymer Science*. **2018**. Vol.135(1). P.45637.
- [10] P.P. Kulikov, A.V. Goryachaya, A.L. Luss, M.I. Shtilman, A.N. Kuskov. Amphiphilic poly-*N*-vinyl-2-pyrrolidone: synthesis, properties, nanoparticles. *Polymer Science. Series D*. **2017**. Vol.10(3). P.263-268.
- [11] A. Berdiaki, E. Perisynaki, A. Stratidakis, P.P. Kulikov, A.N. Kuskov, P. Stivaktakis, P. Henrich-Noack, A.L. Luss, M.M. Shtilman, G.N. Tzanakakis, A. Tsatsakis, D. Nikitovic. Assessment of amphiphilic poly-*N*-vinylpyrrolidone nanoparticles' biocompatibility with endothelial cells in vitro and delivery of an anti-inflammatory drug. *Molecular Pharmaceutics*. **2020**. Vol.17(11). P.4212-4225.
- [12] A.N. Kuskov, A.A. Voskresenskaya, A.V. Goryachaya, M.I. Shtilman, D.A. Spandidos, A.K. Rizos, A.M. Tsatsakis. Amphiphilic poly-*N*-vinylpyrrolidone nanoparticles as carriers for non-steroidal anti-inflammatory drugs: Characterization and *in vitro* controlled release of indomethacin. *International Journal of Molecular Medicine*. **2010**. Vol.26. No.1. P.85-94.
- [13] Nadezhda A. Elina, Andrey N. Kuskov, and Nataly I. Indilova. Liposome surface modification to encapsulate photosensitizers. *Butlerov Communications C*. **2021**. Vol.2. No.3. Id.14. DOI: 10.37952/ROI-jbc-C/21-2-3-14

The English version of the article have been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications C
Advances in Biochemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI-jbc-C/21-2-3-14

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-C/21-2-3-14

Liposome surface modification to encapsulate photosensitizers

Nadezhda A. Elina,^{1,2,*} Andrey N. Kuskov,¹ and Nataly I. Indilova³

¹ *Department of Technology of Chemical, Pharmaceutical and Cosmetic Products Division. D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia. Geroev Panfilovtsev St., 20. Moscow, 125480. Russia.*

Phone: +7 (495) 495-24-06. E-mail: ankuskov@muctr.ru

² *Science Center. JSC SVOBODA. Vyatskaya St., 47. Moscow, 127015. Russia.*

Phone: +7 (495) 685-20-50. E-mail: elina@svobodako.ru

³ *JSC Institute of Plastic Surgery and Cosmetology. Olkhovskaya St., 27. Moscow, 105066. Russia.*

Phone: +7 (495) 775-01-02. E-mail: dr.indilova@gmail.com

*Supervising author; †Corresponding author

Keywords: modified liposomes, delivery systems, poly-N-vinylpyrrolidone, photosensitizers, PDT, amphiphilic polymers.

Abstract

To assess the penetrating ability of chlorine photosensitizers, their distribution in human skin was studied by ex vivo methods. It has been shown that the gel form of the photosensitizer chlorin E6 is distributed within the stratum corneum with minimal penetration into the deeper layers of the epidermis in the area of the sebaceous and sweat glands. To increase the penetrating ability, liposomal delivery systems made of soy phospholipids for encapsulating photosensitizers have been obtained. Electron microscopy analysis showed that the obtained liposomes are unilamellar and spherical in shape. The possibility of modifying the liposomal surface with various amphiphilic derivatives of poly-N-vinylpyrrolidone, which can act as a safe alternative to PEGylated liposomes, has been demonstrated. It was found that the modification of liposomal membranes leads to an increase in the size of liposomes due to the formation of a protective polymeric shell, which contributes to steric stabilization of the liposomal system and the prevention of exposure of liposomes to external destabilizing factors. Dynamic light scattering and electron microscopy methods were used to characterize the main physical and chemical properties of native and modified liposomal carriers and to study their stability. Vesicular phospholipid carriers of photosensitizers promote prolongation of action and efficiency increase of the drug used, they also promote the deposition of photosensitizers in the dermis when liposomal carriers are used in medical products and protect against aggregation and biodegradation when used in cosmetic products.