

УДК 615.012.8

А.Е. ШАХМАЕВ\*, Ю.М. КРАСНОПОЛЬСКИЙ\*, И.В. ВОЛЧИК\*\*, В.И. ШВЕЦ\*\*\*

\**Национальный технический университет «ХПИ»*\*\**Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств»*\*\*\**Университет тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, г. Москва*

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Рассмотрены данные, посвященные основным технологическим принципам получения липосомальных препаратов, оценки эффективности различных методов получения и перспективы разработки новых лекарственных форм на основе наночастиц-липосом.*

*Ключевые слова:* липосома, лекарственные препараты, наночастица, пролипосома, фосфолипиды, везикула, детергент, экструзия, лиофилизация.

### ВВЕДЕНИЕ

Основной задачей исследования в области фармакологии является создание безопасных и высокоэффективных лекарственных препаратов, а также поиск новых терапевтических систем направленного действия. Для решения этих задач применяются наночастицы различной структуры, которые способны обеспечивать нацеленность действия и увеличение биодоступности препаратов [8, 10, 12].

Сегодня существуют многочисленные примеры использования наночастиц, как носителей лекарственных веществ: полимерные наночастицы, циклодекстрины, наночастицы металлов, наноэмульсии и липосомы (ЛС). Наночастицы-ЛС особо привлекают внимание исследователей при разработке лекарственных форм, так как липидные (ЛП) везикулы, полученные из природных и полусинтетических фосфолипидов (ФЛ), полностью биodeградируемы и биосовместимы с организмом [4, 8, 11]. Кроме того, включенные в ЛС лекарственные вещества изолированы ЛП мембраной от повреждающих воздействий, что делает их более устойчивыми в организме, обеспечивая пролонгированный эффект включенных в них лекарственных веществ и уменьшение общетоксического действия препаратов на организм. Модифицируя мембрану ЛС молекулами,

обеспечивающими «узнавание» клетки или органа-мишени, можно осуществлять направленный транспорт лекарства [16].

ЛС относятся к обширному семейству везикулярных структур, образуемых амфифильными молекулами [1]. Для практического применения ЛС важна их способность включать в себя и удерживать вещества различной природы: от неорганических ионов и низкомолекулярных органических соединений до крупных белков и нуклеиновых кислот [5]. Степень включения этих веществ в ЛС зависит от метода включения, растворимости лекарственного вещества в воде, их состава и размера, а для гидрофильных соединений – также от объема водного пространства ЛС.

Целью настоящего сообщения является оценка различных способов получения ЛС, которые могут быть получены по известным методам (рис. 1) [27].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами предложена схема получения ЛС, которая сводится к: получению ЛП-пленки; эмульгированию ЛП в соответствующем буферном растворе; получению ЛС методом экструзии и включению в них лекарственной субстанции; отделению не включенного в ЛС лекарственного вещества; осветляющей и стерилизующей фильтрации, лиофилизации [4, 20, 21]. Метод получения ЛС существенно определяет их физико-химические и фармакологические свойства.

© А.Е. Шахмаев, Ю.М. Краснопольский, И.В. Волчик, В.И. Швец, 2012



**Рис. 1.** Общая классификация различных методов получения липосом. МУВ (малые униламеллярные (однослойные) везикулы); МБВ ((мультиламеллярные) многослойные большие везикулы); БУВ (большие (униламеллярные) однослойные везикулы); ЛРВ (лиофилизированные регидратированные везикулы).

Используемая технология определяет: включение вещества в ЛС; размер частиц; степень окисления ЛП, входящих в состав мембран, их внутренний объем, стабильность при хранении, а также фармакологические и токсикологические свойства. В связи с чем, выбор того или иного метода конструирования ЛС определяется поставленными задачами, природой включаемого вещества, его расположением в бислойных везикулах – во внутреннем объеме или в бислойной мембране. Так, например, одним из основных требований, которые предъявляются к препаратам для внутривенного введения, является nano размер ЛС (от 100-250 нм).

В настоящее время известен ряд способов получения ЛС: метод, основанный на выпаривании в обращенной фазе [35], инъекция [25, 32], экструзия [13, 19, 28], озвучивание [8, 10], методы, основанные на спонтанной везикуляции и удалении детергентов [8, 27].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Метод выпаривания в обращенной фазе.

В 1978 году Szoka и Papahadjopoulos [35] предложили методику получения ЛС путем выпаривания в обращенной фазе. С помощью предложенного метода получали ЛС с большим внутренним водным объемом и высокой степенью инкапсуляции. Исторически этот метод обеспечил прорыв в ЛС-технологии, так как позволил впервые получить ЛС, отличающиеся высоким отношением

водное пространство : ЛП и способностью включить большое количество водорастворимого материала. Получение ЛС методом выпаривания в обращенной фазе основано на образовании «перевернутых мицелл», т.е. мелких капель воды, которые стабилизируются ФЛ монослоем и диспергирующиеся в избытке органического растворителя [35]. Такие «перевернутые мицеллы» образуются после обработки ультразвуком смеси буферной водной фазы, содержащей водорастворимые вещества для ЛС-инкапсулирования и органическую фазу, в которой были растворены молекулы амфифильных ФЛ. Медленное удаление органического растворителя с помощью упаривания в вакууме приводит к трансформации этих «перевернутых мицелл» в вязкую гелеподобную структуру. В критической точке этой стадии, гель разрушается и некоторые из «перевернутых мицелл» распадаются. В результате избыток ФЛ способствует формированию бислоя вокруг оставшихся мицелл, что приводит к образованию ЛС. С помощью этого метода ЛС получают из индивидуальных ЛП или их смесей в присутствии холестерина. Соотношение водный объем – ЛП приблизительно в 30 раз больше, чем у МУВ и в четыре раза больше, чем у многослойных везикул. При низкой концентрации соли (1 мкМ фосфатно-буферного раствора (ФБР)) до 65 % водной фазы включается в везикулы. Эффективность инкапсуляции зависит от концентрации и химической природы ЛП, а так-

же соотношения между ЛП, органическим растворителем и буферным раствором. Эффективность инкапсуляции для таких макромолекул как альбумин, щелочная фосфатаза и ферритин достаточно низкая и составляет не более 30-45 % от исходной концентрации (10 мг/мл) [27].

Основным недостатком этого метода является воздействие органического растворителя на инкапсулируемый в ЛС белок, что приводит к его частичной денатурации. Получаемые ЛС в основном однослойные, хотя некоторые из везикул могут состоять из нескольких концентрических бислоев, создавая олиголамеллярные структуры. Размер ЛС зависит от: вида ЛП и его растворимости в органическом растворителе, поверхностного натяжения между буфером и органическим растворителем, относительно количества водной фазы, вида органического растворителя, структуры и количества ЛП. Были описаны ЛС, состоящие из фосфатидилглицерина : фосфатидилхолина (ФХ) : холестерина (в молярном соотношении 1:4:5), размером от 200-1000 нм со средним размером 460 нм [35]. Фильтрация этого препарата через фильтр «Unipore» с размером пор 200 нм привела к получению гомогенной эмульсии ЛС с размером 120-300 нм [35]. Авторы считают, что из-за непредсказуемого и гетерогенного распределения по размерам ЛС в промежутке между 100-1000 нм, средний размер везикул таких препаратов должен быть определен для каждой отдельной группы [27].

**Метод удаления детергента.** При методе удаления детергента ЛП и инкапсулируемые вещества (например, белки) растворяют вместе с детергентами, и затем детергент и вещества с низкой молекулярной массой, которые не включились в везикулы, устраняют диафильтрацией или другим методом, что приводит к образованию гомогенных по размеру ЛС [27].

Метод удаления детергента позволяет получать большое разнообразие ЛС и протео-ЛС (ЛС с включенными мембранными белками в ЛП-бислои). Преимуществом этого метода является «мягкая» обработка, при которой чувствительные белки не денатурируют и могут быть включены в ЛП-бислои, в то время как при физической (ультразвук, экструзия) и химической (органическими растворителями) обработке изменяют свои свойства. По этой методике возможно использование практически всех ЛП при температуре ниже фазового перехода, однако для проведения данного метода хорошо подходят только несколько детергентов. Наиболее распространенными детергентами являются: холат и дезоксихолат натрия, алкил(тио)глюкозиды и алкилоксиполиэтилены.

Исходный раствор, используемый в этом методе – коллоидный раствор смесей мицелл с молярным соотношением детергент:ФЛ (2:10) [27]. Смесей мицелл получают одним из трех способов: 1) добавлением концентрированного раствора детергента к МБВ; 2) гидратацией ЛП в растворе детергента; 3) высушиванием ЛП и детергента из органического растворителя (табл. 1).

Удаление детергентов достигается одним из четырех подходов: разбавлением, диализом, гель-фильтрацией, адсорбцией [18, 30, 34].

Использование различных детергентов приводит к распределению размера образованных везикул, а также к различному соотношению БУВ/ОЛВ (олиголамеллярные везикулы)/МБВ. Холат и дезоксихолат приводят к более однородной популяции ЛС. Средний размер ЛС также зависит от вида используемого детергента, а также кинетики удаления детергента: при быстрых темпах образуются частицы меньшего размера [27].

**Экструзия.** Экструзия – процесс, осуществляемый в гомогенизаторах высокого давления. В результате чего происходит разрушение круп-

Таблица 1

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПОСОМ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАРАМЕТРАХ УДАЛЕНИЯ ДЕТЕРГЕНТА**

Детергент	ФЛ	Диаметр, нм	Удаление детергента
SCh <sup>1</sup>	ФХ	30	Со средней скоростью (гель-хроматографией)
OG <sup>2</sup>	ФХ	30	С большой скоростью (разбавлением)
C12E8 <sup>3</sup>	ФХ	60	Со средней скоростью (гранулированным адсорбентом)
GCh <sup>4</sup>	Дими-ристоил ФХ	38-130	Быстро (разбавлением): гель состояние/жидко-кристаллическое состояние
CHAPS <sup>5</sup>	ФХ	290	Очень медленно (диализом)
CHAPS	ФХ	208	Медленно (гель-хроматографией)

1 – Sodium cholate; 2 – Octylglucoside; 3 – n-Dodecyl nonaethylene glycol monoether; 4 – Glycocolate; 5 – 3-(3-Cholamidopropyl)-dimethylammonio-lpropanesulfonate. ФХ – фосфатидилхолин яичного желтка

ных мицелл при пропускании ЛП эмульсии под высоким давлением через специальный клапан при температуре выше фазового перехода ЛП, используемых в составе ЛС. Преимуществом этого метода является стандартность состава ЛС, высокая производительность метода, минимальное окисление и гидролиз ФЛ, сохранность лекарственного препарата, стабильность ЛС и реальная возможность постоянного контроля за температурой и давлением. Режим гомогенизации (при температуре выше фазового перехода и в атмосфере инертного газа) позволяет получить ЛС стандартного состава, основная масса которых представлена частицами размером 80-160 нм (80-90 % всех ЛС) до лиофилизации и 120-180 нм после лиофилизации [6, 9, 15, 21, 26].

По нашим данным, при получении «пустых» ЛС, оптимальной является температура 30-35 °С и давление  $(5,8-6,2) \times 10^7$  Па [4, 7]. Данный режим позволяет получать ЛС стандартного состава – основная масса которых представлена частицами размером 100-140 нм (до 90 % всех наночастиц). Индекс окисленности ЛС, полученных данным способом, не превышал 0,4 при исходном показателе индекса окисленности яичного ФХ не более 0,25. Использование ЛС в качестве лекарственного средства для внутривенного введения возможно в связи с их размером, низкой степенью окисленности и отсутствием продуктов гидролиза. Гомогенизацией при высоком давлении нами получены ЛС-формы: цитостатиков [13], гепатопротекторов [3], биофлавоноидов [14], антиоксидантов, витаминов [9] и др. При получении ЛС с антибиотиками антрациклинового ряда (доксорубин, идарубин, эпирубин) показано, что размер ЛС до лиофилизации составлял  $120 \pm 30$  нм, а после лиофилизации  $140 \pm 40$  нм. Так же показано, что включение в ЛС холестерина приводит к увеличению размера частиц, полученных после лиофилизации до  $300 \pm 50$  нм, и снижению количества цитостатика, связанного с ЛС.

Сегодня метод экструзии является основным промышленным способом получения ЛС с включенными активными фармацевтическими субстанциями (за исключением белковых молекул).

**Модифицированные методы получения ЛС.** Грегориadis Г. [2] предложил модифицированный способ получения ЛС, который позволяет сократить количество стадий процесса. Способ состоит из трех стадий получения композиции: (I) – образование пустых ЛС, которые получают с помощью любого традиционного способа. Если средний размер ЛС слишком велик для целевого использования, то он может быть уменьшен с помощью экструзии, гомогенизации или ультра-

тразвука; (II) – смешивании ЛС, полученных на стадии (I), с раствором сахара и реагента и (III) – высушивание смеси, полученной на стадии (II) [2]. По мнению авторов наиболее эффективными стабилизаторами являются дисахариды, такие как сахароза или лактоза, или моносахарид, такой как глюкоза. При регидратации высушенной смеси, полученной на III стадии, образуются ЛС, содержащие включенное в них вещество. При получении этим способом ЛС, увеличение размера относительно ЛС, образуемых на I стадии, происходит в значительно меньшей степени, чем в случае ЛС-препаратов, которые не содержат сахара. В этом случае может быть исключен процесс экструзии. Способ обеспечивает получение мелких однослойных ЛС с высокой степенью инкапсуляции. Этот метод может стать наиболее привлекательным при производстве лекарственных препаратов, т.к. позволяет сократить количество стадий процесса и получить при этом стабильные ЛС с высокой инкапсулирующей способностью [2].

Одним из наиболее перспективных методов является получение ЛС из проЛС [17, 23]. ПроЛС – это готовая платформа, которая при разбавлении водной фазой позволяет получать ЛС без дополнительных обработок (ультразвуком, экструзией и др.) [12, 31]. Существуют проЛС 2 типов: жидкие (ЛС из них получают при разбавлении водным раствором) и твердые, в этом случае в качестве вспомогательного вещества используют твердые вещества, например, сорбит (ЛП слой наносится на порошок сорбита путем выпаривания органического растворителя из раствора ЛП).

Примером получения ЛС из проЛС является работа [24], в которой показано включение кальцитонина лосося (КЛ) в ЛС. Для получения ЛС использовались твердые проЛС на частицах сорбита (диаметром 210-297 мкм). ПроЛС, содержащие КЛ, были получены путем проникновения метанол-хлороформного раствора КЛ и ФХ в микропористые сорбитные частицы с последующим вакуумным испарением растворителя. Авторы установили, что через 30 с после контакта с водой твердых проЛС, в основном, образовывались ЛС размером  $56,2 \pm 17,6$  нм. Однако у некоторых частиц средний диаметр составил  $1085,3 \pm 342,0$  нм. Эффективность включения КЛ в конечных ЛС была одинакова для проЛС с соотношением ФХ-КЛ и сорбит-ФХ.

Изучена возможность получения ПЭГ-ЛС с помощью проЛС [22]. Получали ЛС, в состав которых входили: соевый ФХ, холестерин, ДСФЭ-ПЭГ (1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтанол-амин-N-[метокси (полиэтилен-гликоль)-

2000]) и натриевая соль олеиновой кислоты, используемая для уменьшения размера частиц. При инъекции проЛС данного состава в 0,9 % раствор натрия хлорида, который содержал доксорубин, образовывались ЛС со средним диаметром  $129,0 \pm 1,9$  нм. При этом, эффективность инкапсуляции составила  $98,1 \pm 0,6$  %.

В настоящее время получение проЛС проводится промышленными методами и поставлено на коммерческую основу. Так, например, японская фирма «NOF corporation» производит и реализует широкий спектр проЛС: анионных – (дипальмитоилФХ : холестерин : дипальмитоилфосфатидилглицерин – 30:40:30); катионных – (дипальмитоилФХ : холестерин : стеарилламин – 52:40:8 или 1-пальмитоил-2-олеоилглицерофосфохолин : холестерин : стеарилламин – 52:40:8); нейтральных – (дипальмитоилФХ : холестерин : дипальмитоилфосфатидилглицерин – 54:40:6). Например, в указанные анионные проЛС вводят лекарственные субстанции. По данным фирмы количество инкапсулированной субстанции: амикацина сульфата до 98-100 %, стрептомицина сульфата до 95-100 %, эпирубицина гидрохлорида до 97-100 %. Разработка проЛС позволяет создать новое поколение лекарственных средств.

Предложен метод получения ЛС при помощи использования сверхкритического диоксида углерода [33]. Сообщено о получении ЛС с помощью специального аппарата, который состоит из двух основных частей. Первая – высокого давления: в ней растворяли липидные компоненты (1-пальмитоил-2-олеоил-ФХ : холестерин в молярном соотношении 7:3) под давлением в сверхкритическом углекислом газе. Вторая – низкого давления, где гомогенный раствор из первой части расширяется и одновременно смешивается с водой, что приводит к получению ЛС [12]. Методика сводится к тому, что к углекислому газу при  $60^\circ\text{C}$  и давлении 25 МПа добавляют 7 % этанол, при этом, используя в течение 30 минут рециркулярную систему высокого давления.

Через 30 минут формируется гомогенный раствор ЛС [33]. При инкубировании ЛП в описанных условиях в течение 60 минут происходит изменение структуры только 3 % ЛП. Средний размер ЛС, полученных по предложенному методу, составляет около 200 нм.

Разработан гидрогель: ЛС-гибриды для адресной доставки лекарств. Метод основан на комплексе ЛС и частиц гидрогеля с полимерными цепочками, заполненными молекулами воды. Их сочетание приводит к образованию гибридной наноразмерной частицы [29].

Для получения указанных ЛС-гидрогелевых гибридных частиц, авторы адаптировали разработанную специалистами NIST и Университета Мэриленда технологию, известную как COMMAND (Controlled Microfluidic Mixing And Nanoparticle Determination), в которой используется микроскопическое жидкостное (микрофлюидное) устройство. Молекулы ФЛ растворены в изопропиловом спирте и подаются через тончайший входной канал (21 мкм в диаметре) в канал «смеситель», а затем «фокусируются» в струю жидкости водным раствором, подаваемым через два боковых канала (рис. 2). Молекулы предшественника гидрогеля смешены с фокусирующей жидкостью.

При смешении компонентов на границе раздела потоков жидкости, происходит самосборка молекул ФЛ в наночастицы контролируемого размера, захватывающие внутрь находящиеся в растворе мономеры. Вещество снаружи частиц удаляется. Образованные наночастицы облучают ультрафиолетовым светом, с целью полимеризовать находящиеся в них молекулы-предшественники гидрогеля в твердый гель из поперечно-связанных цепочек. Эти цепочки придают прочность ЛС, позволяя им сохранять сферическую форму «конвертов-липосом» (что, в свою очередь, способствует прохождению всей частицы через клеточную мембрану).

Для того, чтобы гибридная гидрогель-ЛС наночастица обладала адресной доставкой ле-

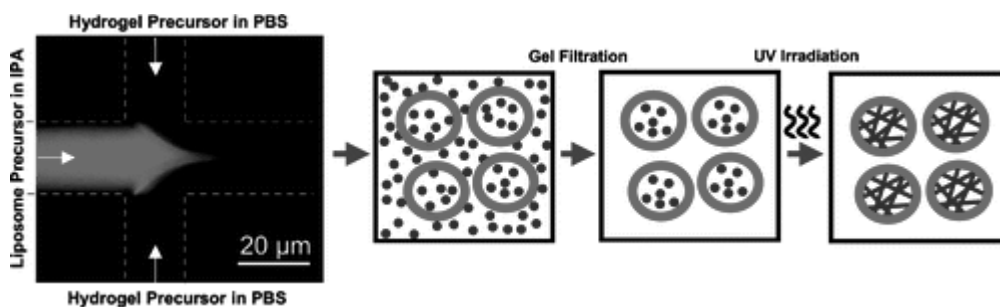


Рис. 2. Схематическое изображение образования гидрогель-липосомного гибрида.

картвенных веществ в определенную клетку, необходимо добавить активную лекарственную субстанцию к фокусирующей жидкости в процессе производства.

### ВЫВОДЫ

В заключение необходимо отметить, что создание ЛС-препаратов является перспективным направлением современной фармации. Преимущества ЛС как носителей активных фармацевтических субстанций описаны в литературе. ЛС, содержащие активную фармацевтическую субстанцию, обладают несомненными преимуществами: защита клеток организма от токсического действия лекарственных средств; пролонгирование действия введенного в организм лекарственного средства; предохранение субстанции от деградации; способствование появлению нацеленной специфичности за счет селективного проникновения в очаг поражения; изменение фармакокинетики лекарственных препаратов, что повышает их фармакологическую эффективность; создание водорастворимой формы ряда гидрофобных лекарственных субстанций, что увеличивает их биодоступность и др. Мировой фармацевтический рынок ЛС-препаратов сегодня представлен 40 препаратами, хорошо зарекомендовавшими себя в клинической практике: Ambisone (ЛС-форма Амфотерицина В), Visudyn (ЛС-форма веретепорфирина), Cuelyx и Doxil (ЛС-формы доксорубицина), Nuotron (ЛС-форма нистатина), НераХеп – для профилактики гепатита В. По описанной выше технологии в Украине производят 5 лекарственных препаратов: Липин (ЛС-форма ФХ), Липодокс (ЛС-форма доксорубицина), Лиолив (ЛС-форма гепатопротектора Антраля), Липофлавон для кардиологии и Липофлавон для офтальмологии (ЛС-форма биофлавоноида кверцетина) и другие, которые находятся на разных стадиях изучения.

Сегодня данное направление признано приоритетным во многих странах мира с развитой фармацевтической наукой и промышленностью, являясь, по нашему мнению, единственным реальным примером применения нанотехнологий в фармации и медицине.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Барсуков Л.И. Липосомы / Л.И. Барсуков // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 10. – С. 2-9
2. Грегориадис Г. Способ получения липосом / Г. Грегориадис, Б. Зади, П.Н. Джайасеке-ра // Патент Российской Федерации 1999. RU2216315.
3. Григорьева А.С. Способ получения липосомальной композиции, которая обладает гепатопротективным действием / А.С. Григорьева, А.В. Стефанов, Ю.М. Краснополянский. // Патент Украины, 1997; № 14596.
4. Дудниченко А.С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике / А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснополянский, В.И. Шве́ц // – Х.: РА-Каравелла. – 2001. – 143 с.
5. Ермакова В. П. Теоретические и практические основы конструирования современных косметических средств, обладающих трансдермальной активностью / В.П. Ермакова // – Бийск: АлтГТУ. – 2008. – 326 с.
6. Краснополянский Ю.М. Липидная технологическая платформа для создания новых лекарственных форм и транспорта активных фармацевтических субстанций / Ю.М. Краснополянский, А.Е. Степанов, В.И. Шве́ц // Украинский Биофармацевтический журнал. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 10-18.
7. Краснополянский Ю.М. Технологические аспекты получения ЛС препаратов в условиях GMP / Ю.М. Краснополянский, А.Е. Степанов, В.И. Шве́ц // Украинский Биофармацевтический журнал. – 2009. – Т. 1, № 3. – С. 18-29.
8. Краснополянский Ю.М. Фармацевтическая биотехнология: бионанотехнология в фармации и медицине. / Ю.М. Краснополянский, А.С. Дудниченко, В.И. Шве́ц. – Харьков: Издательский центр НТУ «ХПИ». – 2011. – 227 с.
9. Липосомальные наночастицы как носители лекарственных препаратов / А.Е. Шахмаев, И.В. Волчик, Ю.М. Краснополянский [и др.] // Фармаком. – 2011. – № 3. – С. 88-95.
10. Липосомы в биологических системах. // Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. – М.: Медицина. – 1983. – 384 с.
11. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Н.Б. Бажутин, В.В. Золин, А.А. Колокольцов [и др.] // Здоровье Украины. – 2007. – № 3. – С. 71.
12. Сейфулла Р.Д. Фармакология липосомальных препаратов (в эксперименте и клинике) / Р.Д. Сейфулла // – М.: Глобус Континенталь. – 2010. – 241 с.
13. Способ получения липосомальной формы противоопухолевого цитостатика (антибиотика) / А.С. Дудниченко, В.И. Шве́ц, Ю.П. Темиров [и др.] // Патент Украины 1995; 6700
14. Патент Украины № 76393 / А.В. Стефанов, А.С. Григорьева, А.Н. Соловьев [и др.] 2006.

15. Отримання ліпосомальних форм цитостатиків за технологією «хімічного градієнта» / О.В. Стадніченко, Ю.М. Краснопольський, Ю.І. Губін [та ін.] // Вісник фармації. – 2010. – Т. 62, № 2. – С. 6-9
16. Юлиш Е.И. Липосомальная терапия: настоящее и будущее / Е.И. Юлиш, А.Е. Абагуров // Здоровье ребенка. –2008. – № 1 (10). – С. 44-46.
17. Ahn B.N. Proliposomes as an intranasal dosage form for sustained delivery of propranolol / B.N. Ahn, S.K. Kim, C.K. Shim // J. Contr. Release. – 1995. – V. 34. – P. 203-210.
18. Brunner J. Single bilayer vesicles prepared without sonication: physico chemical properties / J. Brunner, P. Skrabal, H. Hauser // Biochimica et Biophysica Acta. – 1976. – V. 455, № 2. – P. 322-331.
19. Characterization of liposomes prepared using a microemulsifier / E. Mayhew, R. Lazo, W. J. Vail [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. – 1984. – V. 775, № 2. – P. 169-174.
20. From Liposomes of the 1970s to 21<sup>st</sup> Century Nanobiotechnology / V.I. Shevets, A.P. Kaplun, Yu.M. Krasnopolsky [et al.] // Nanotechnologies in Russia. – 2008. – V.3, № 11-12. – P. 643-655.
21. Grygorieva A.S. Real Nanopharmacology: Liposomic medicines in clinic / A.S. Grygorieva, N.F. Konakhovych, Yu. M. Krasnopolsky // International Liposome Society. – 2009. MEETING. Liposome Advances: Progress in drug and Vaccine Delivery 12-15 of December 2009. London. – P. 70-71.
22. In vivo evaluation of doxorubicin carried with long circulating and remote loading proliposome / W. Junping, J. Maitani, K. Takayama et al. // Int. J. Pharm. – 2000. –V. 203, № 1-2. – P. 61-69.
23. Isoniazid Proliposome Powders for Inhalation—Preparation, Characterization and Cell Culture Studies / Wipaporn Rojanarat, Narumon Changsan, Ekawat Tawithong [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – V. 12, № 7. – P. 4414-4434.
24. K.-H. Song. Preparation and evaluation of proliposomes containing salmon calcitonin / K.-H. Song, S.-J. Chung, C.-K. Shim // J. Cont. Rel. – 2002. – V. 84, № 1-2. – P. 27-37.
25. Kikuchi H. Method for producing liposomes / H. Kikuchi, H. Yamauchi // United States Patent 1987; 4687661.
26. Krasnopolsky Yu. M. Analysis of Factors Under Production of Preparation Based on Biotechnology / Yu.M. Krasnopolsky, A.E. Stepanov, V.I. Shvets // Third Russian Symposium with International Participation BIOPHARMA-2011: from science to industry. May 16-20, 2011. Tel Aviv, Israel. – P. 12-13.
27. Liposomes: A Practical Approach. Second Edition. / Edited by V.P. Torchilin, V. Weissig / Oxford: Oxford University Press. – 2003. – 396 p.
28. Liposome preparation by a new high pressure homogenizer Gaulin Micron LAB 40 / M. Brandl, D. Bachmann, M. Drechsler. [et al.] // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1990. – V. 16, № 14. – P. 2167-2191.
29. Microfluidic directed self-assembly of liposome-hydrogel hybrid nanoparticles / J.S. Hong, S.M. Stavis, S.H. DePaoli Lacerda [et al.] // Langmuir. – 2010. – V. 13, № 26. – P. 11581-11588.
30. Milsman M. H. W. The preparation of large single bilayer liposomes by a fast and controlled dialysis / M.H.W. Milsman, R.A. Schwendener, H.G. Weder // Biochimica et Biophysica Acta. – 1978. – V. 512, № 1. – P. 147-155.
31. Modified ethanol injection method for liposomes containing  $\beta$ -sitosterol  $\beta$ -d-glucoside / Y. Maitani, H. Soeda, W. Junping et al. // Journal of Liposome Research. – 2001. – V. 11, № 1. – P. 115-125.
32. Phase II trial of Dauno Home, liposome-encapsulated daunomocine in patient with metastatic adenocarcinoma of the colon / I.R. Eckardt, E. Campbell, H.A. Burris [et al.] // Amer. Journ. of clinical oncology. – 1994. – V. 6, № 17. – P. 498-501.
33. Preparation of liposomes encapsulating water-soluble compounds using supercritical carbon dioxide / L. Frederiksen, K. Anton, P. van Hoogevest [et al.] // J. Pharm. Sci. – 1997. – V. 86, № 8. – P. 921-928.
34. Preparation of monodisperse vesicles with variable size by dilution of mixed micellar solutions of bile salt and phosphatidylcholine / P. Schurtenberger, N. Mazer, S. Waldvogel [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. –1984. – V. 775, № 1. – P. 111-114.
35. Szoka Jr. F. Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse-phase evaporation / Jr.F. Szoka, D. Papahadjopoulos // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1978. – V. 75, № 9. – P. 4194-4198.

## УДК 615.012.8

А.Є. Шахмаєв, Ю.М. Краснопольський, І.В. Волчик, В.І. Швець

### ТЕХНОЛОГІЧНІ ПРИНЦИПИ ОТРИМАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Розглянуто дані, присвячені основним технологічним принципам отримання ліпосомальних препаратів, оцінці ефективності різних методів отримання та перспективи розробки нових лікарських форм на основі наночастинок – ліпосом.

**Ключові слова:** Ліпосома, лікарські препарати, наночастинка, проліпосома, фосфоліпіди, везикула, детергент, екструзія, ліофілізація.

## UDC 615.012.8

*A.E. Shakhmaiev, Yu.M. Krasnopol'sky, I.V. Volchuk, V.I. Shvec*

### THE TECHNOLOGICAL PRINCIPLES OF PRODUCING LIPOSOMAL DRUGS

The data, dedicated to the basic technological principles of obtain of liposomal drugs, evaluation of the efficiency of various methods of obtaining and perspectives for development of new drugs forms, based on nanoparticles – liposomes was considered.

**Key words:** Liposome, drugs, nanoparticle, proliposome, phospholipids, vesicle, detergent, extrusion, lyophilization.

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків, вул. Фрунзе, 21.

Національний технічний університет «ХПІ».

E-mail: antoxa\_lize@mail.ru

Надійшла до редакції:

05.08.2012