

## Аспекты лиофильной сушки липосомальных форм цитостатиков

Стадниченко А. В.<sup>1</sup>, Краснопольский Ю. М.<sup>2</sup>, Ярных Т. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», г. Харьков, Украина

В настоящее время, лиофилизация является одним из основных способов сохранения наноструктурированных лекарственных средств в процессе срока годности [1,2]. При этом, наряду с сохранением структуры и биологической активности, улучшаются солубилизационные свойства продукта, его способность при добавлении растворителя быстро переходить из состояния твёрдой лиофилизированной массы в форму раствора или эмульсии [3].

Липосомальные формы цитостатиков – один из объектов исследования нанобиотехнологии [4]. Главным недостатком обычных цитостатических препаратов – растворов и концентратов является высокая токсичность действия на организм пациента. Липосомальные носители селективно действуют на орган, нуждающийся в терапии, что ведёт к снижению токсичности действия цитостатиков, и может быть использовано как для улучшения качества жизни пациента, так и для увеличения лекарственной дозы и увеличения эффективности терапии [6]. Весьма перспективными для химиотерапии являются препараты группы камптотецинов – в частности иринотекан, и препарат группы платиносодержащих соединений – оксалиплатин [7,8]. ЛС формы этих препаратов позволят снизить токсичность и добиться увеличения эффективности терапии.

Липосомы с иринотеканом были получены по технологии «химического градиента» в его модификации «градиент рН». Липосомальную форму оксалиплатина получали методом «пассивной» инкапсуляции в комбинации с методом ионной сорбции.

Критическими характеристиками процесса лиофилизации являются: вид криопротектора, температура лиофилизации продукта, общее время высушивания. Как в случае липосомальной формы иринотекана, так и в случае липосомальной формы оксалиплатина наиболее перспективным криопротектором зарекомендовала себя трегалоза, которая использовалась в форме дигидрата, при содержании в препарате 8 % массовых.

Были проведены эксперименты по оценке влияния вторичной сушки на количество остаточной влаги. Эксперимент проводился с температурами 10 °С, 15 °С, 20 °С. Было установлено, что при температуре вторичной сушки 10 °С содержание остаточной влаги избыточно, что делает этот режим неприемлемым для использования в технологии. В случае

температуры вторичной сушки 15 °С, содержание остаточной воды составляет от 1,5 до 2,8 % для липосомального иринотекана и 2,3 % для липосомального оксалиплатина. В случае температуры вторичной сушки 20 °С, количество остаточной влаги составляет от 0,5 до 0,8 %, при этом значение потери степени инкапсуляции составляет свыше 20%, что может быть обусловлено «пересушиванием» продукта, и удалением воды, необходимой для сохранения структуры препарата. В связи с этим, режим с досушиванием при 15 °С является наиболее предпочтительным.

Время процесса лиофилизации в случае липосомального оксалиплатина было увеличено, в сравнении со временем лиофилизации липосомального иринотекана. Это было обусловлено применением более полярного фосфолипида - дипальмитоилфосфатидилглицерола при оптимизации состава липидной мембраны, и, как результат, его более высоким сродством к воде.

#### **Список літератури:**

1. Cameron P. Good pharmaceutical freeze-drying practice. Interpharm Press, Buffalo Grove. – 1997. – 47 p.
2. Franks F. Freeze-Drying of Pharmaceutical and Biopharmaceuticals. RSC Publishing. London. – 2007. – 206 p.
3. Chen G. Role of freeze drying in nanotechnology / G. Chen, W. Wang // *Drying Technology*. – 2007. – Vol 25. – P. 29–35.
4. Швец, В. И. Липосомы в фармации. Продукты нанобиотехнологии / В. И. Швец, Ю. М. Краснопольский // *Провизор*. – 2008. – № 3. – С. 18–24.
6. Барышников, А. Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов / А. Ю. Барышников // *Актуальные вопросы онкологии*. – Вестник РАМН. 2012. – № 3. – С. 23–31.
7. Efficacy of treatment with irinotecan and oxaliplatin combination in FU-resistant metastatic colorectal cancer patients / E. Bajetta [et al.] // *Oncology*. – 2004. – № 66. – P. 132–137.
8. Стадниченко А.В., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Технология получения липосомальных форм иринотекана (обзор). *Биофармацевтический журнал*. – 2014. – Т.6. – №6. – С.3-9.