

## ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ ІРИНОТЕКАНУ

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

- 1) Найціональний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
- 2) Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна.

**Вступ.** Використання ліпосомальної платформи - відомий, і найбільш поширений метод зменшення токсичності цитостатичних препаратів. Одним з перспективних речовин для створення ліпосомальної форми є іринотекан – похідне камптотецину, що використовується при різновидах колоректального раку. Однак, як і у випадках з іншими цитостатиками, висока токсичність лімітує повноцінне використання його у клініці.

**Основна частина.** Технологія створення ліпосомальної форми іринотекану складається із декількох стадій – утворення ліпідної плівки, гідратації розчином внутрішнього буфера, гомогенізації методом екструзії при високому тиску, заміна буферного розчину навколо ліпосом та створення «хімічного градієнту», завантаження іринотекана, додавання кріопротектору, стерилізуючої фільтрації та подальшої ліофільної сушки. При реалізації запропонованої технології відбувається «активне завантаження» діючої речовини, за рахунок градієнту концентрації протонів ( $H^+$ ) на поверхні ліпосомальної мембрани. Частина молекул іринотекану, прибуваючі в депротонованому стані у навколишньому буфері із рН 5, сорбується на поверхні мембрани, та проникає через бішар в середину ліпосоми. Через ліпідний бішар, а саме його частину, що сформована неполярними залишками жирних кислот можуть проникати лише незаряджені молекули. Всередині ліпосоми молекула іринотекана протонується за рахунок внутрішнього буферу, і втрачає можливість проходження в зворотньому

напрямку. Таким чином, відбувається акумуляція іринотекану всередині ліпосом, і ефективність інкапсуляції доходить до 95 – 98 %.

Однією із критичних стадій є гомогенізація при високому тиску, під час якої закладається такий важливий показник ліпосомальної лікарської форми, як розмір. При розмірі близько 100 нм необхідно прикласти тиск до 1500 атмосфер, щоб отримати емульсію із гомогенним показником розміру часток.

Суттєва перевага ліпосомальних форм – можливість проведення стерилізуючої фільтрації, що дозволяє зменшити витрати на підтримання асептичного середовища під час виробництва. Ліпосоми мають властивості піддаватися упругій деформації під час проходження через пори фільтрів, при цьому вони не руйнуються і не втрачають інкапсульовану речовину.

Кінцева стадія – ліофілізація має бути відпрацьована і забезпечена ефективними кріопротекторами, які визначаються під час фармацевтичної розробки. Форма випуску препарату у вигляді ліофілізату дозволяє гарантувати стабільність препарату під час зберігання. У якості кріопротекторів виступають цукри, такі як трегалоза та лактоза. Можливе використання амінокислот у якості кріопротекторів та стабілізаторів.

**Висновки.** Робота над дослідженням і оптимізацією вищенаведених факторів технологічного процесу під час фармацевтичної розробки препарату дозволяє спрогнозувати остаточні властивості готової форми препарату, що розробляється, а також гарантувати відповідність готового лікарського засобу міжнародним регуляторним вимогам і межах розробленої специфікації.