

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНАЛОГА ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ГОРМОНА СОМАТОСТАТИНА

Е. В. Санарова¹, Си Чжан², М. В. Дмитриева¹, А. В. Ланцова¹, О. Л. Орлова¹, А. П. Полозкова¹,
Н. А. Оборотова^{1, 2}, И. И. Краснюк²

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Контакты: Екатерина Викторовна Санарова sanarova8686@mail.ru

Введение. В связи с перспективностью применения в качестве лекарственного средства аналога гипоталамического гормона соматостатина (АГГС), синтезированного в лаборатории химического синтеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России и показавшего высокую противоопухолевую активность, возникает потребность в создании лекарственной формы и оптимальной технологии ее получения. В ходе предварительных исследований в качестве модели лекарственной формы для АГГС выбраны липосомы, технологический процесс получения которых имеет ряд специфических стадий.

Цель исследования — разработка технологии получения липосомальной лекарственной формы АГГС.

Материалы и методы. Липосомы АГГС получали методом Бенгема в модификации для гидрофобных субстанций. Для уменьшения диаметра липосом использовали методы экструзии, гомогенизации и обработки ультразвуком. Анализ размера липосом проводили методом корреляционной спектроскопии светорассеяния с использованием наносайзера. Значение pH липосомальной дисперсии определяли методом потенциометрии. Количественное содержание лекарственного вещества измеряли методом спектрофотометрии с использованием стандартного образца при (282 ± 3) нм и спиртового раствора пустых липосом в качестве раствора сравнения. Количество включенного препарата рассчитывали как отношение концентрации лекарственного вещества в липосомальной дисперсии после фильтрации к его концентрации в дисперсии после получения.

Результаты и выводы. Гидрофобная природа субстанции АГГС обуславливает технологические особенности получения липосомальной лекарственной формы. Так, на стадии формирования липидной пленки субстанция растворяется в органическом растворителе вместе с липидами, а полученную липидную пленку гидратируют раствором криопротектора. Измельчение липосом АГГС целесообразнее проводить с применением методов гомогенизации или экструзии, что обусловлено высокой производительностью указанных методов, сохранением стабильности липосом и высокого процента включения АГГС в липосомальный бислой. На этапе отделения не включенной в липосомы субстанции АГГС, учитывая нерастворимость данного вещества в воде, можно воспользоваться методом фильтрации, не прибегая к сложным процедурам гель-фильтрации, диализа и т. д. Кроме того, процесс отделения не включившейся субстанции можно совместить со стерилизацией липосомальной дисперсии путем выбора специфического фильтрующего материала.

Ключевые слова: аналог гипоталамического гормона соматостатина, липосомы, технология получения, экструзия

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-78-84

FEATURES OF THE TECHNOLOGY OF LIPOSOMAL FORMULATION OF A ANALOGUE HYPOTHALAMIC HORMONE SOMATOSTATIN

E. V. Sanarova¹, Xi Zhang², M. V. Dmitrieva¹, A. V. Lantsova¹, O. L. Orlova¹, A. P. Polozkova¹, N. A. Oborotova^{1, 2}, I. I. Krasnyuk²

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2–4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Background. In connection with the prospect of the use of an analog of the hypothalamic hormone somatostatin synthesized by the laboratory of chemical synthesis Institute of experimental diagnostics and chemotherapy of FSBI «N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center» and showed a high anti-tumor activity as a drug arises a need to establish an optimal technology of its receipt. In preliminary studies in a model formulation for an analog of the hypothalamic hormone somatostatin selected liposome technological process of which has a series of specific steps comprising.

Objective. Development of technology for obtaining liposomal formulation hypothalamic hormone somatostatin analogue.

Materials and methods. Liposomes analog of the hypothalamic hormone somatostatin obtained by method Bengema in modification for hydrophobic substances. To reduce the diameter of the liposome are used methods extrusion, homogenization and ultrasonic. Analysis

of the size of the liposomes was performed by correlation spectroscopy light scattering using nanosizer. The pH of the liposomal dispersion was determined by potentiometry. The quantitative content of the drug substance was determined by spectrophotometry using a standard sample with λ (282 ± 3) nm and an alcoholic solution of empty liposomes as a reference solution. Amount of incorporated drug was calculated as the ratio of the concentration of drug in the liposome dispersion after filtration to the concentration of drug in the dispersion after preparation.

Results and Conclusion. The hydrophobic nature of the substance causes an analog of the hypothalamic hormone somatostatin technological features of obtaining liposomal formulation. Since the step of forming a film of the lipid substance is dissolved in an organic solvent together with lipids, film is hydrated by a solution of cryoprotectant. Grinding liposomes an analog of the hypothalamic hormone somatostatin appropriate to be carried out using homogenization or extrusion methods, due to the high efficiency of these methods, the preservation stability of the liposomes and a high percentage of inclusion an analog of the hypothalamic hormone somatostatin, included in the liposomal bilayer. At the stage of separating the non-inclusion of substance an analog of the hypothalamic hormone somatostatin due to the insolubility of the substance in the water, you can use the filtering method, without the need for complicated procedures gel filtration, dialysis, etc. Furthermore the process of separating a substance not included can be combined with the sterilization of the liposome dispersion by selecting a particular filter material.

Key words: analog of the hypothalamic hormone somatostatin, liposomes, technology of production, extrusion

Введение

В настоящее время повышенный интерес вызывает поиск принципиально новых противоопухолевых веществ среди пептидных гормонов гипоталамуса, которые способны селективно воздействовать на процессы рецепторопосредованного взаимодействия и участвовать в передаче внутриклеточных сигналов [1–3].

В лаборатории химического синтеза Института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина») синтезирован новый отечественный аналог гормона гипоталамуса соматостатина (АГГС) — пентапептид аналога гипоталамического гормона соматостатина. На этапе предварительных исследований данной субстанции выявлена ее высокая противоопухолевая активность на перевиваемых солидных опухолях мышей: ДМБА-индуцированных опухолях молочной железы крыс, аденокарциноме предстательной железы крыс R-3327-Н и перевиваемом раке молочной железы человека РМ-1 у бестимусных мышей [4].

Для расширения спектра действия препаратов из группы аналогов гормона соматостатина и в связи с гидрофобными свойствами субстанции АГГС для нее предложена липосомальная лекарственная форма (ЛЛФ). Выбор ЛЛФ в качестве системы доставки данного препарата обусловлен такими положительными свойствами липосом, как повышение биодоступности гидрофобной субстанции [5–10], повышение избирательности действия [11–13] и, как следствие, увеличение терапевтической эффективности [14–17].

В ходе экспериментов, посвященных разработке ЛЛФ АГГС, создана предварительная модель, содержащая в качестве основных компонентов липидного бислоя яичный фосфатидилхолин и полиэтиленгликоль-2000-дистеароилфосфатидилэтаноламин,

а в качестве криопротектора — сахарозу. Доказана эффективность данной модельной лекарственной формы (ЛФ) на перевиваемой опухоли мышей — аденокарциноме молочной железы Са-755 [18].

Материалы и методы

Материалы. Использованы: АГГС (ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»), яичный фосфатидилхолин Е РС S (Lipoid, Германия), холестерин (Sigma, Япония), пэгилированный дистеароилфосфатидилэтаноламин PEG-2000-DSPE 18:1 (Lipoid, Германия), сахара ГОСТ 5833–75 (Химмед, Россия), спирт этиловый 95 % ФС. 2.1.0036.15 (ЗАО «Брынцалов-А», Фереин, Россия), хлороформ стабилизированный ХЧ (Химмед, Россия), вода для инъекций ФС.2.2.0020.15.

Вспомогательные материалы для фильтрации и экстракции. Применялись: поликарбонатные фильтры Nuclepore диаметром 25, 47 и 90 мм с размером пор 0,2 мкм (Whatman, Великобритания); нейлоновые фильтры Pall N66 диаметром 25, 47 и 90 мм с размером пор 1,2; 0,45 и 0,22 мкм (Pall Corporation, США; ООО «Палл Евразия», Россия); целлюлозные фильтры диаметром 25 и 47 мм с размером пор 0,22 мкм.

Приборы и аппаратура. Были использованы: весы аналитические Sartorius 2405 (Sartorius AG, Германия), весы лабораторные Sartorius LA1200S (Sartorius AG, Германия), испаритель ротаторный Rotavapor R-200 (Büchi Labortechnik AG, Швейцария), водяная баня Büchi Heating Bath B-490 (Büchi Labortechnik AG, Швейцария), ультразвуковая ванна Transsonic T310 (Elma, Германия), экструдеры Lipex™ Thermobarrel Extruder на 10, 100 и 800 мл (Northern Lipids Inc., Lipex Biomembranes, Inc., Канада), гомогенизатор Microfluidizer M-110S (Microfluidics, США), pH-метр HANNA pH 211 (Hanna Instruments, Германия), наносайзер Nicomp 380 Submicron Particle Sizer (Particle Sizing Systems, США), спектрофотометр Cary 100 (Varian, Inc., Австралия).

Получение липосом АГГС. Липосомы АГГС получали методом Бенгема с модификацией для гидрофобных субстанций. Ингредиенты ЛФ (АГГС, яичный фосфатидилхолин, холестерин и PEG-2000-DSPE) растворяли в хлороформе. Полученный раствор переносили в круглодонную колбу и отгоняли органический растворитель при температуре водяной бани 37 °С на ротаторном испарителе до формирования однородной полупрозрачной пленки. Пленку досушивали под вакуумом до полного удаления хлороформа и гидратировали с образованием дисперсии липосом АГГС, которые затем фильтровали и измельчали.

Получение «пустых» липосом АГГС. «Пустые» липосомы получали как и липосомы с действующим веществом, но без добавления субстанции АГГС в состав хлороформного раствора компонентов ЛФ.

Определение размера липосом АГГС. Анализ среднего диаметра липосом АГГС проводили методом корреляционной спектроскопии светорассеяния с использованием наносайзера.

Определение рН липосомальной дисперсии АГГС. Определение значений рН в липосомальной дисперсии проводили потенциометрически.

Определение количества препарата, включенного в липосомальную мембрану. Количественное содержание АГГС в ЛФ определяли методом спектрофотометрии с использованием стандартного образца при длине волны 282 ± 3 нм. Поскольку компоненты, входящие в состав липосом (яичный фосфатидилхолин, холестерин и PEG-2000-DSPE), также поглощают в этой области спектра, измерения проводили в сравнении с раствором «пустых» липосом.

Так как АГГС является гидрофобным веществом и при получении липосом включается непосредственно в липидный бислой, количество включенного препарата (КВП) определяли как отношение концентрации АГГС в липосомальной дисперсии после фильтрации ($C_{\text{фил}}$) к концентрации АГГС в липосомальной дисперсии после получения ($C_{\text{пол}}$), выраженное в процентах:

$$\text{КВП (\%)} = C_{\text{фил}} / C_{\text{пол}} \times 100 \text{ \%}.$$

Результаты

Особенности получения многослойных липосом АГГС.

При использовании в качестве липидных компонентов коммерчески доступных фосфатидилхолинов первым этапом в технологическом процессе получения ЛЛФ является получение липидной пленки. Данный этап для гидрофобных веществ, к которым относится АГГС, включает растворение липидов и субстанции в органическом растворителе, последующее смешивание полученных растворов и упаривание до образования однородной пленки.

Критическими технологическими параметрами в процессе получения липидной пленки являются температура и уровень вакуума. В качестве основного липида при разработке ЛЛФ для субстанции АГГС выбран яичный фосфатидилхолин. Этот природный липид имеет приемлемую температуру фазового перехода (37 °С), что важно, поскольку температура формирования липидной пленки должна быть выше температуры фазового перехода липида. В случае фосфатидилхолина температура формирования липидной пленки может находиться в диапазоне 38 ± 2 °С, при такой температуре липосомальные фосфолипиды практически не окисляются. Кроме того, фосфатидилхолин обладает хорошей растворимостью в органических растворителях и биосовместимостью.

Уровень вакуума при получении липидной пленки должен быть подобран исходя из скорости концентрирования липидов из органического раствора [19]. Формирование на стенках колбы равномерно распределенной полупрозрачной пленки с АГГС при отгонке органического растворителя обеспечивается при значении вакуума (–0,8...–0,9) бар и скорости вращения ротора 90–110 об/мин. При более низкой скорости раствор компонентов ЛФ «сползает» со стенок колбы и концентрируется в области дна с образованием толстой липидной пленки. Повышение скорости вращения ротора более 120 об/мин, хотя и способствует увеличению скорости удаления органического растворителя, приводит к получению неравномерной пленки в форме «ободка» на боковой части колбы.

В технологии ЛЛФ в качестве органических растворителей при получении липосом чаще всего применяют этиловый спирт, хлороформ и ацетон. Эти растворители легколетучие и способны растворять как липиды, так и большинство гидрофобных лекарственных субстанций. При получении липосом АГГС используется хлороформ. Он относится к растворителям 2-го класса токсичности, поэтому необходимо добиться полного удаления его из липидной пленки. Это достигается путем длительного досушивания сформированной пленки под вакуумом до постоянной массы. В ходе эксперимента установлено, что оптимальное время сушки липидной пленки с АГГС при значении вакуума (–0,9... –1,0) бар составляет 50 мин.

После досушивания проводят диспергирование (гидратирование) полученной липидной пленки. Именно на данном этапе происходит образование многослойных липосом (МСЛ) и «включение» гидрофобного АГГС в липосомальный носитель путем встраивания его в липидный бислой. Эффективность включения во многом зависит от химических свойств лекарственного вещества. Учитывая коэффициент распределения АГГС в липосомальном бислое,

можно добиться высокой степени его включения и стабильного удерживания в двойном слое липидов путем подбора оптимального соотношения препарат/липид [20].

В качестве растворителей для гидратации липидной пленки с АГГС мы исследовали воду для инъекций и раствор криопротектора (раствор сахарозы). Согласно результатам, представленным в табл. 1, установлено, что оптимальным растворителем для получения дисперсии МСЛ АГГС является раствор сахарозы.

Таблица 1. Выбор растворителя для получения дисперсии многослойных липосом аналога гипоталамического гормона соматостатина

№	Растворитель	Размер липосом, нм		рН дисперсии	КВП, %
		после гидратации	после экструзии		
1	Вода для инъекций	691 ± 25	175 ± 6	6,3 ± 0,2	97 ± 1
2	Раствор сахарозы	330 ± 20	155 ± 6	6,2 ± 0,2	97 ± 1

Примечание. КВП — количество включенного препарата.

Сравнение методов получения однослойных липосом АГГС. Для измельчения липосомальных дисперсий (более 10–30 мл), содержащих большие МСЛ, чаще всего применяют методы экструзии и гомогенизации/микрофлюидизации; гораздо реже используют методы обработки ультразвуком (УЗ), замораживания-оттаивания и дегидратации-регидратации. Каждый из методов имеет как достоинства, так и недостатки.

Экструзия. Уменьшение размеров липосом за счет экструзии обладает множеством преимуществ, таких как получение однородных по размеру везикул; незначительное окисление липосомальных фосфолипидов по сравнению с методом обработки УЗ и методом гомогенизации; возможность регулирования температуры процесса; обеспечение стерильности и др. Кроме того, процесс экструзии способствует более однородному распределению гидрофобного лекарственного вещества в структуре бислоя, что делает данный метод перспективным для получения липосом АГГС.

Экструзию липосомальных дисперсий проводят на экструдерах. В процессе экструзии снижение среднего размера МСЛ достигается «продавливанием» дисперсии через мембраны с порами различного диаметра (от 1,2 до 0,05 мкм) под давлением. Средний размер получаемых липосом определяется диаметром пор, материалом фильтра и количеством циклов, а также зависит от состава липидов и их концентрации.

Для оценки эффективности экструзии при измельчении МСЛ АГГС сравнивали 3 типа фильтрующих мембран — поликарбонатных с диаметром пор 0,2 мкм, нейлоновых с диаметром пор 0,22 мкм и целлюлозных с диаметром пор 0,22 мкм (табл. 2). Предварительно липосомальную дисперсию АГГС для удаления возможных механических включений фильтровали через мембраны с диаметром пор 1,2 и 0,45 мкм.

Таблица 2. Размеры липосом аналога гипоталамического гормона соматостатина при экструзии

Число циклов	Размер липосом*, нм		
	поликарбонатный фильтр (0,2 мкм)	нейлоновый фильтр (0,22 мкм)	целлюлозный фильтр (0,22 мкм)
1	183 ± 9	205 ± 10	204 ± 12
2	181 ± 14	231 ± 26	186 ± 11
3	175 ± 6	269 ± 15	169 ± 10
4	171 ± 10	226 ± 18	180 ± 10
5	164 ± 12	185 ± 15	176 ± 6
6	159 ± 10	175 ± 10	180 ± 14
7	151 ± 10	191 ± 10	169 ± 8
8	161 ± 14	184 ± 12	171 ± 12
9	160 ± 10	201 ± 11	183 ± 10
10	163 ± 10	208 ± 10	171 ± 10

Согласно представленным результатам, экструзия липосом АГГС наиболее эффективна при использовании 2 типов фильтров — поликарбонатных и целлюлозных, поскольку позволяет получить однородную липосомальную дисперсию АГГС с наименьшим размером везикул.

Гомогенизация. Для измельчения липосом в промышленных масштабах применяют технологию гомогенизации, причем она подразделяется на стандартную и микрофлюидизацию. В отличие от микрофлюидизации, где поток жидкости выбрасывается и перемешивается в интерактивной камере, в гомогенизаторе жидкий образец продавливается под высоким давлением через отверстие и ударяется о стенку из нержавеющей стали, липосомальная дисперсия продолжительно пропускается через систему гомогенизатора, где под воздействием высокого давления размер липосом постепенно снижается [21].

Основными целями гомогенизации являются получение малых однородных по размеру липосом; улучшение макроскопического вида препарата; улучшение физической стабильности везикул; получение препарата, который может быть отфильтрован через

антимикробные фильтры. На размер везикул, полученных в результате гомогенизации, оказывают большое влияние однородность исходных материалов, тип гомогенизатора и клапана, давление гомогенизации и число циклов, температура, состав липидов и их количественное содержание, ионная сила среды. Обычно для уменьшения размеров липосом с помощью гомогенизатора используют готовые МСЛ. При увеличении давления гомогенизации получают более мелкие везикулы. Вместе с уменьшением среднего размера везикул уменьшается и неоднородность размеров. После 1 или 2 циклов гомогенизации часто получают, по спектроскопической оценке, бимодальный размер распределения, который при продолжении гомогенизации в большинстве случаев переходит в мономодальный.

Размер везикул непрерывно уменьшается при постоянной рециркуляции и в конечном счете приближается к постоянной величине. При определенном и отличном для каждой липосомальной дисперсии количестве циклов размеры липосом достигают минимума, и при продолжении циклов гомогенизации из-за молекулярной диффузии происходит повторное увеличение частиц за счет более мелких (так называемый вторичный рост, или созревание Оствальда). Мелкие везикулы неустойчивы из-за чрезвычайно высокой кривизны мембраны, особенно при наличии в их структуре холестерина. Число мелких везикул

с диаметром до 20 нм, которые можно обнаружить сразу после гомогенизации, резко снижается в течение нескольких минут или часов.

Как показали результаты гомогенизации МСЛ АГГС, представленные в табл. 3, данный метод может быть использован для получения стерильного липосомального лекарственного препарата АГГС в промышленных масштабах.

Неоспоримыми преимуществами применения гомогенизации в ходе масштабирования технологического процесса получения ЛЛФ АГГС являются стандартность состава липосом, высокая производительность, незначительный уровень окисления фосфолипидов (при соблюдении температурного режима), стабильность получаемых липосом. Существенное значение имеют использование серийного промышленного оборудования и получение препарата в стерильных условиях в закрытом режиме, при этом в ходе технологического процесса существует возможность осуществления контроля температуры и давления.

Обработка ультразвуком. Обработка УЗ дисперсии МСЛ выше температуры фазового перехода липидов приводит к формированию однослойных липосом за счет кавитации [22]. Таким способом получают небольшие объемы дисперсий, так как этот метод является одним из самых энергозатратных, требует значительного количества времени для измельчения. Основными критическими факторами являются размер образца и его положение в УЗ-ванне, в результате возникают проблемы с воспроизводимостью. И наконец, в дисперсии после воздействия УЗ присутствует много остаточных крупных частиц. На средний размер получаемых однослойных липосом влияют фосфолипидный состав, концентрация холестерина, температура, время обработки и сила УЗ [23, 24]. Полученные в результате обработки УЗ липосомы АГГС оказались неоднородны и достигли среднего размера преобладающей фракции 179 нм лишь спустя 50 мин озвучивания, при этом показатель рН за данный период снизился с 6,2 до 4,5.

Приведенные данные говорят о нецелесообразности применения УЗ в процессе получения ЛЛФ АГГС.

Исходя из изложенных выше данных, для обработки липосом АГГС в небольших объемах (до 100 мл) целесообразно применять метод экструзии, а для масштабирования технологии получения ЛЛФ – метод гомогенизации.

Отделение субстанции, не включившейся в липосомы, и стерилизация липосомальной дисперсии АГГС. По завершении процесса формирования липосом с включенным в них АГГС необходимо провести отделение свободного («не включенного») вещества. При создании ЛЛФ гидрофобной субстанции для отделения не включенного вещества достаточно

Таблица 3. Размеры липосом аналога гипоталамического гормона соматостатина при гомогенизации

Число циклов	Размер липосом, нм (распределение по фракциям)	
	сразу после гомогенизации	спустя сутки после гомогенизации
1	179 ± 14*	164 ± 9 / 11 ± 2
2	144 ± 9*	151 ± 4 / 11 ± 2
3	153 ± 3*	166 ± 26 / 27 ± 10
4	128 ± 1*	125 ± 2*
5	170 ± 17 / 11 ± 3	130 ± 7 / 15 ± 7
6	135 ± 29 / 28 ± 8	176 ± 2 / 29 ± 16
7	214 ± 58 / 43 ± 6	152 ± 32*
8	168 ± 53 / 40 ± 3	114 ± 9 / 11 ± 2
9	121 ± 7 / 13 ± 2	102 ± 3 / 11 ± 3
10	115 ± 7 / 18 ± 3	111 ± 6 / 19 ± 1
11	116 ± 6 / 11 ± 2	120 ± 27 / 26 ± 15

Примечание. *1 фракция (100 %).

провести стерилизующую фильтрацию через каскад фильтров с различным диаметром пор [25, 26].

ЛЛФ, как и любые ЛФ, используемые для парентерального применения, должны быть стерильны. Можно получать ЛЛФ в асептических условиях, но это сложная и дорогостоящая процедура. Традиционные методы стерилизации, такие как автоклавирование, неэффективны и приводят к существенному нарушению структуры липосом. Предпринимались попытки применять для стерилизации липосом радиационные методы. Однако облучение суспензий липосом и растворов липидов гамма-лучами и электронами в широком диапазоне доз приводило к нарушению их структуры, изменению формы пиков фазовых переходов, агрегации и перекисному окислению липидов. В большинстве случаев для липосомальных дисперсий все же применяют стерилизующую фильтрацию через фильтры с размером пор 0,45 и 0,22 мкм.

Экструзия липосомальной дисперсии АГГС с поликарбонатными фильтрами с диаметром пор 0,2 мкм сочетает в себе метод уменьшения диаметра везикул и стерилизующую фильтрацию.

Завершающей стадией получения стабильной ЛЛФ АГГС является лиофилизация — многофакторный

процесс, который зависит как от природы действующего вещества, так и от состава и соотношения липидов и криопротектора. В настоящее время продолжаются исследования по определению оптимальных условий лиофилизации ЛЛФ АГГС в соответствии с ее особенностями.

Заключение

Рассмотрение особенностей всех стадий технологии получения ЛЛФ, содержащей в качестве действующего вещества АГГС, позволит в дальнейшем при масштабировании производства более тщательно отслеживать все критические точки и параметры данного процесса и обеспечит получение высококачественного отечественного противоопухолевого препарата. Данные биологических экспериментов указывают на перспективность более детального исследования технологии с целью создания высокоэффективного отечественного противоопухолевого средства из группы аналогов соматостатина.

Работа поддержана стипендией Президента РФ на 2015–2017 гг.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Кубасова И. Ю., Борисова Л. М., Киселева М. Н. и др. Поиск потенциальных противоопухолевых препаратов среди аналогов гипоталамического гормона соматостатина. Российский биотерапевтический журнал 2006;5(3):128–33.
- Dalm V.A., Hofland L.J., Ferone D. et al. The role of somatostatin and somatostatin analogs in the pathophysiology of the human immune system. J Endocrinol Invest 2003;26(8 Suppl):94–102. PMID: 15233222.
- Danesi R., Agen C., Benelli U. et al. Inhibition of experimental angiogenesis by somatostatin analog octreotide acetate. Clin Cancer Res 1997;3:265–72.
- Яворская Н. П., Голубева И. С., Смирнова З. С. и др. Противоопухолевая активность цифетрелина на основе высокодисперсной эмульсии. Российский биотерапевтический журнал 2008;7(1):33.
- Гулякин И. Д., Санарова Е. В., Ланцова А. В. и др. Разработка наноструктурированной модели лекарственной формы производного индолокарбазола ЛХС-1208. Российский биотерапевтический журнал 2014;13(1):78.
- Гулякин И. Д., Николаева Л. Л., Санарова Е. В. и др. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ. Российский биотерапевтический журнал 2014;13(3):101–8.
- Санарова Е. В., Полозкова А. П., Меерович И. Г. и др. Влияние технологических факторов на качество липосомальной лекарственной формы нового фотосенсибилизатора — тиосенса. Химико-фармацевтический журнал 2011;45(12):32–6.
- Санарова Е. В., Смирнова З. С., Полозкова А. П. Биофармацевтические исследования новой липосомальной лекарственной формы Тиосенса. Биофармацевтический журнал 2011;3(6):33–6.
- Санарова Е. В., Ланцова А. В., Оборотова Н. А. Липосомальные системы доставки лекарственных веществ: свойства и технологические особенности получения. Биофармацевтический журнал 2014;6(4):3–13.
- Санарова Е. В., Ланцова А. В., Полозкова А. П. и др. Эффективность липосомальной системы доставки гидрофобного противоопухолевого фотосенсибилизатора Тиосенса. Российские нанотехнологии 2015;10(5–6):136–43.
- Оборотова Н. А. Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов (обзор). Химико-фармацевтический журнал 2001;35(5):30.
- Оборотова Н. А., Санарова Е. В. Роль новых фармацевтических технологий в повышении избирательности действия противоопухолевых препаратов. Российский химический журнал 2012; LVI(3–4):33–40.
- Толчева Е. В., Оборотова Н. А. Липосомы как транспортное средство для доставки биологически активных молекул. Российский биотерапевтический журнал 2006;5(1):54–61.
- Дмитриева М. В., Оборотова Н. А., Санарова Е. В., Бунятян Н. Д. Наноструктурированные системы доставки противоопухолевых препаратов. Российский биотерапевтический журнал 2012;11(4):21–7.
- Ланцова А. В., Барышникова М. А., Санарова Е. В. и др. Изучение в системе *in vitro* наноструктурированной лекарственной формы лизомустина. Российский биотерапевтический журнал 2012;11(2):31.
- Ланцова А. В., Сапрыкина Н. С., Санарова Е. В. и др. Изучение противоопухолевой активности наноструктурированной липосомальной формы лизомустина *in vivo*. Российский биотерапевтический журнал 2012;11(2):32.

17. Оборотова Н.А., Барышников А.Ю. Липосомальные лекарственные формы в клинической онкологии. Успехи современной биологии 2009;121(5):464.
18. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Чжан С. и др. Разработка модели липосомальной лекарственной формы нового отечественного аналога гипоталамического гормона соматостатина, обладающего противоопухолевой активностью. Российский биотерапевтический журнал 2015;14(4):73–8.
19. Тазина Е.В., Костин К.В., Оборотова Н.А. Особенности инкапсулирования лекарственных препаратов в липосомы. Химико-фармацевтический журнал 2011;45(8):30–40.
20. Краснополский Ю.М., Степанов А.Е., Шве́ц В.И. Технологические аспекты получения липосомальных препаратов в условиях GMP. Биофармацевтический журнал 2009;3:18–29.
21. Краснополский Ю.М., Степанов А.Е., Шве́ц В.И. Липидная технологическая платформа для создания новых лекарственных форм и транспорта активных фармацевтических субстанций. Биофармацевтический журнал 2011;3(2):10–8.
22. Richardson E.S., Pitt W.G., Woodbury D.J. The role of Cavitation in Liposome Formation. Biophysical J 2007;93(12):4100–7. DOI: 10.1529/biophysj. 107.104042. PMID: 17766335. PMCID: PMC2098738.
23. Silva R., Ferreira H., Little C. et al. Effect of ultrasound parameters for unilamellar liposome preparation. Ultrasonics Sonochemistry 2010;17(3):628–32. DOI: 10.1016/j.ultsonch. 2009.10.010. PMID: 199914854.
24. Sułkowski W.W., Pentak D., Nowak K. et al. The influence of temperature, cholesterol content and pH on liposome stability. J Mol Struct 2005;744–747: 737–47.
25. Дмитриева М.В., Санарова Е.В., Полозкова А.П. и др. Анализ липосомальной лекарственной формы нового фотосенсибилизатора хлоринового ряда. Российский биотерапевтический журнал 2013;12(2):28.
26. Санарова Е.В., Оборотова Н.А., Смирнова З.С. и др. Химико-фармацевтическая и биологическая стандартизация липосомальной лекарственной формы противоопухолевого фотосенсибилизатора тиосенса. Биофармацевтический журнал 2013;5(3):31–5.