

## ВПЛИВ СКЛАДУ ФОСФОЛІПІДІВ НА ІНКАПСУЛЯЦІЮ АКТИВНОГО ІНГРІДІЄНТУ В ЛІПОСОМАХ

О. Г. Кацай<sup>1,4</sup>, В. В. Прохоров<sup>1</sup>, О. А. Рубан<sup>2</sup>, Ю. М. Краснопольський<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ООО «НАНОМЕДТЕХ»

<sup>2</sup> НФаУ

<sup>3</sup> НТУ «ХПІ»

<sup>4</sup> [alexkat-1@yandex.ru](mailto:alexkat-1@yandex.ru)

Перспективним напрямом створення високоефективних лікарських засобів є терапевтичні системи спрямованої дії. Основою таких систем є наночастки різної структури, що забезпечують націленість дії та збільшення біодоступності препаратів. Особливе місце в сучасних системах доставки ліків займають ліпосомальні (ЛС) наночастки, що мають ряд безсумнівних переваг у порівнянні з наночастками іншої природи. Сучасні вимоги до оцінки якості ЛС препаратів викладені в монографії ДФУ 2016, а також в FDA «Guidance for industry Liposome Drug Products» 2015. Оцінка ступені інкапсуляції активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) та розміру часток є необхідною вимогою розробки ЛС препаратів.

Метою роботи є оцінка впливу складу фосфоліпідів на ступінь інкапсуляції АФІ та розміру часток в ЛС препаратах на прикладі цитохрому С, який використовується у якості лікарського препарату в кардіології та офтальмології.

Для визначення ступеня інкапсуляції нами була розроблена методика ВЕРХ. Методика заснована на методі гель-фільтрації та валідована за показниками: «специфічність», «межа визначення» та «робастність» за всіма рекомендаціями ДФУ до валідації аналітичних методик такого типу. Визначення проводили на хроматографі Shimadzu Nexera (Японія).

У роботі використовувались наступні субстанції: фосфатидилхолін з яєчного жовтка Lipoid E 100 (Lipoid, Німеччина), діфосфатіділгліцерін (Avanti polar lipids, США) дівальмітоїлфосфатіділгліцерін (Lipoid Німеччина), холестерин (sigmaaldrich, Німеччина) цитохром С (H hebei lead bio-chemicals, Китай).

Інкапсуляцію цитохрому С в ЛС проводили за методом хімічного зв'язку. Метод заснований на можливості утворення хімічного зв'язку між компонентом бішару ЛС і АФІ. Різноманітні співвідношення ліпідів розчиняли в суміші органічних розчинників та отримували фосфоліпідну плівку на роторному випаровувачі Buchi (Швейцарія). Отриману плівку емульгували розчином цитохрому С до утворення однорідної емульсії мультіламелярних везикул. Далі ЛС форму цитохрому С отримували методом гомогенізації високого тиску. Емульсію мультіламелярних везикул піддавали екструзії до отримання

уніламелярних ЛС з розміром 100 - 200 нм. Розмір часток вимірювали на наносайзері Malvern Zetasizer Nano ZS (Великобританія), методом динамічного світлорозсіювання.

В ході виконання фармацевтичної розробки було встановлено, що включення до складу ЛС негативно зарядженого фосфоліпиду та фосфатидилхоліну, як основного мембраноутворюючого ліпиду, дозволило отримати ЛС форму цитохрому С. Причому, ступінь включення цитохрому С залежить від співвідношення використовуваних ліпідних компонентів та кількості взятого цитохрому С. В цих умовах позитивно заряджені аміногрупи на молекулах цитохрому С вступають у взаємодію з негативно зарядженими групами на молекулі фосфоліпиду. Також встановлені основні закономірності отримання ЛС форми цитохрому С: отримання ліпідної плівки, утворення комплексу ліпід-цитохром С, отримання стійкої форми ЛС.

В результаті отримана ЛС форма цитохрому С, що містить 90–95 % включеного цитохрому С з розміром часток 120–200 нм, що в подальшому гарантує можливість стерилізуючої фільтрації.