

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

2 – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8

1 – Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», 24, Kashirskoye highway, Moscow, 115478, Russia

2 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: ilya.gulyakin@yandex.ru
Тел.: 8 (499) 324 14 54

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ГИДРОФОБНЫХ И ТРУДНОРАСТВОРИМЫХ ВЕЩЕСТВ

И.Д. Гулякин^{1*}, Л.Л. Николаева¹, Н.А. Оборотова^{1,2},
М.В. Дмитриева¹, А.В. Ланцова¹, Е.В. Санарова¹, О.Л. Орлова¹,
А.П. Полозкова¹, Н.И. Лаврухин¹, Н.Д. Бунятян²

Резюме. Существует несколько методов решения проблемы создания лекарственной формы (ЛФ) для труднорастворимых и гидрофобных фармацевтических субстанций, которые включают в себя модификацию структуры, получение твердых дисперсных систем (ТДС), изменение pH раствора субстанции, использование соразстворителей и солюбилизаторов, введение в рецептуру веществ липидной природы, комплексообразование и др. В настоящем обзоре особое внимание уделено вопросам получения наноструктурированных ЛФ для труднорастворимых лекарственных веществ. Приведены примеры препаратов, успешно используемых в клинической практике, при разработке которых применялись вышеперечисленные методы.

Ключевые слова: соразстворители, солюбилизаторы, твердые дисперсные системы, комплексообразование, наносистемы.

COMMON METHODS INCREASING THE SOLUBILITY OF POORLY SOLUBLE HYDROPHOBIC SUBSTANCES

I.D. Gulyakin^{1*}, L.L. Nikolaeva¹, N.A. Oborotova^{1,2}, M.V. Dmitrieva¹, A.V. Lantsova¹, E.V. Sanarova¹, O.L. Orlova¹, A.P. Polozkova¹, N.I. Lavrukhin¹, N.D. Bunyatyan²

Abstract. There are several methods for solving the problem of an adequate dosage form for the hydrophobic and poorly soluble pharmaceutical substances which comprise a structure modification, preparation of solid dispersion systems, a change in pH, the use of cosolvents and solubilizers introduction of substances in the formulation of lipid nature and complexation. In this review, special attention is paid to the preparation of nanostructured dosage form for these classes of drugs. Are examples of drugs used successfully in clinical practice the development of which applied these methods.

Keywords: cosolvents, solubilizers, solid dispersions, complexation, nanosystems.

ВВЕДЕНИЕ

Растворимость играет существенную роль в действии лекарственных веществ (ЛВ), прежде всего предназначенных для перорального приема, так как пассивный транспорт растворившегося лекарственного вещества через биологические мембраны – это основной путь поступления ЛВ в организм.

К растворителям, используемым для фармацевтических целей, относят индивидуальные химические соединения или их смеси, способные растворять различные ЛВ, т.е. образовывать с ними однородные системы – растворы. Требования, которые предъявляют к фармацевтическим растворителям, включают высокую растворяющую способность, химическую индифферентность и биологическую безвредность, отсутствие неприятного вкуса и запаха, микробиологическую чистоту и доступность [1].

Вода представляет собой самый приемлемый растворитель с физиологической точки зрения, поскольку в количественном отношении является главной составной частью всех биологических жидкостей организма и одновременно с этим основным агентом, транспортирующим питательные вещества и продукты обмена веществ в организме.

Ряд препаратов из-за плохой растворимости в воде обладает низкой биодоступностью. К ним можно отнести стероидные соединения, антисептики, фуранохромона, алкалоиды, гликозиды, ряд активных противоопухолевых субстанций – производных индолакарбазолов. При разработке ЛФ для данных препаратов применяют неводные растворители (спирты, эфиры, масла и др.), которые наряду с другими требованиями должны быть малотоксичными, прозрачными, иметь небольшую вязкость [2].

Для улучшения биодоступности плохо растворимых соединений используют различные методы и подходы, среди которых выделяют: физические, химические и физико-химические методы, а также некоторые технологические приемы (рисунок 1).



Рисунок 1. Основные методы повышения растворимости труднорастворимых фармацевтических субстанций

СОРАСТВОРИТЕЛИ

Сорастворители – это соединения, способствующие повышению растворимости ЛВ и совместимые с тканями и физиологическими жидкостями организма. Наиболее широко применяемыми сорастворителями являются высокомолекулярные соединения (ВМС), среди которых декстран (полиглюкин), поливинилпирролидон, полиэтиленгликоли, полиэтоксильрованное касторовое масло, ряд других растворителей [3].

Поливинилпирролидон (Kollidon, повидон) – полимер N-винилпирролидона, представитель класса высокомолекулярных линейных полимеров с молекулами линейной структуры длиной порядка 100 мкм. Способность повидонов образовывать комплексы с активными веществами позволяет им быть эффективным инструментом улучшения растворения многих ЛВ.

В зависимости от способа введения ЛВ при создании ЛФ используют различные марки ПВП. Например, при создании инъекционных ЛФ используют низкомолекулярные марки ПВП – Kollidon® 12 PF и Kollidon® 17 PF, которые применяются как солюбилизаторы, диспергаторы и ингибиторы кристаллизации, а также стабилизаторы парентеральных суспензий. Данные сорастворители повышают растворимость гидрофобных веществ за счет формирования комплексов, устойчивых в кислой среде. Они наиболее часто применяются для получения водных растворов, суспензий или лиофилизатов плохо растворимых антибиотиков для внутривенного введения, но могут быть включены и в состав растворов для перорального применения.

В онкологической практике Kollidon применяется в качестве солюбилизирующего, формообразу-

ющего и стабилизирующего компонента для лиофилизированных ЛФ таких препаратов, как «Араноза», лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 0,5 г, производства ООО «Компания «ДЕКО», Россия; «ViCNU», лиофилизированный порошок для приготовления инфузионного раствора, содержит кармустина 100 мг, производства Bristol-Myers Squibb, США; «Митоксантрон», концентрат для приготовления раствора для внутривенного и внутривенного введения, 2 мг/мл, производства ОАО «Фармстандарт», Россия; препарат для фотодинамической терапии опухолей «Фотолон», лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг, производства РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь. Растворимые марки ПВП также применяются в ряде офтальмологических препаратов: в состав глазных капель входят Kollidon® 17 PF, Kollidon® 25 и Kollidon® 30, в растворах для контактных линз присутствует Kollidon® 90 F (Kollidon® 25, например, входит в состав 3% офтальмологического раствора хлорамфеникола [4]).

Полиэтиленгликоль (ПЭГ, макрогол, полиэтиленоксид) – солюбилизатор, широко используемый в качестве важной составной части большого количества ЛВ, что обусловлено рядом таких ценных свойств этого полимера, как высокая растворимость в воде, низкая токсичность, хорошая переносимость [5]. Lutrol® E входит в состав «Декспантенола» (мазь для наружного применения 5% производства ЗАО «ВЕРТЕКС», Россия).

Soluplus® (сополимер капролактама, поливинил ацетата и ПЭГ-6000 в соотношении 57%, 30% и 13% соответственно) – это полимерный солюбилизатор амфифильной химической природы, является матричным полимером и рекомендуется для применения в составе растворов и в качестве солюбилизатора для плохо растворимых в воде веществ. Благодаря амфифильной структуре Soluplus® имеет более низкую критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ=7,6 мг/л) по сравнению с классическими низкомолекулярными ПАВ [6].

Cremophor® EL (макрогола глицерилрицинолеат, ПЭГ-35, касторовое масло, Kolliphor® EL) – это неионогенный солюбилизатор и эмульгатор, получаемый путем реакции касторового масла с оксидом этилена в мольном соотношении 1:35. Cremophor® EL солюбилизирует или эмульгирует растворимые в жирах витамины А, D, Е и К для перорального и наружного применения, в водно-спиртовых растворах очень легко переводит в растворимую форму эфирные масла [7]. Он применялся при создании мицеллярной формы β,β,β',β'-тетраметилтрибензотетраазохлорина (субстанция производства ГНЦ «НИОПИК»,

Россия) – нового фотосенсибилизатора из группы порфиринов [8].

При создании парентеральных ЛФ нерастворимых в воде соединений применяют Cremophor® ELP, получаемый путем очистки Cremophor® EL. Cremophor ELP (Kolliphor® ELP, polyoxyl-35-castor oil) относится к классу неионногенных солюбилизаторов и эмульгаторов, он образуется смешением касторового масла с окисью этилена [9]. Принцип его солюбилизирующего действия заключается в формировании мицелл вокруг частиц гидрофобного вещества [10]. Примером ЛФ с Cremophor® ELP служит широко применяемый в клинической практике противоопухолевый препарат Таксол®. Этот солюбилизатор часто используют при создании моделей ЛФ нерастворимых в воде соединений. Так, в экспериментальных исследованиях *in vivo* на мышах с солидной опухолью Эрлиха установлена выраженная фотодинамическая активность нового гидрофобного фотосенсибилизатора N-метилпирролидино[3,4-b]тетрафенилтетраазахлорина в водном растворе 4% Cremophor® EL [11].

Cremophor® A (макрогола цитостеарил) – неионногенный эмульгатор, получаемый путем реакции высших насыщенных жирных спиртов с окисью этилена. Различные марки Cremophor® A применяют при получении коллоидных или истинных растворов в воде или спирте [12].

Kolliphor® HS 15 – неионный солюбилизатор и эмульгатор, получаемый путем реакции 12-гидроксистеариновой кислоты с окисью этилена в мольном соотношении 1:15. С его помощью солюбилизируют около 15 водных растворов для парентерального применения, среди них витамины А, D, Е, К и некоторые другие активные фармацевтические субстанции [13].

Диметилсульфоксид (димексид, ДМСО) – известный биполярный апротонный растворитель, часто используется в химических реакциях благодаря своей высокой растворяющей способности. ДМСО обладает высокой проницаемостью через кожный барьер и другие биологические мембраны, не повреждая их, что связывают с его влиянием на липидный обмен мембран, в частности, происходит изменение конфигурации олеиновой и линолевой кислот [4].

На фармацевтическом рынке присутствуют препараты, в которых ДМСО выступает в качестве действующего или вспомогательного вещества (Dolicur, раствор для внутривенного введения производства Schering AG, Германия; Viadur®, раствор для подкожного введения производства Bayer Healthcare Pharmaceuticals AG, Германия; «Силокаст», раствор для наружного приме-

нения производства ОАО «ЗАВОД ХИМПРЕАКТИВКОМПЛЕКТ», Россия).

В хирургической практике используется комплексная эмболическая система Онух®, представляющая собой сополимер этилена винилового спирта (ethylene vinyl-alcohol copolymer, EVON) и применяемая для эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга (arteriovenous malformations, AVMs) в комбинации с радиохирургическим лечением. В этой системе ДМСО принимает участие в растворении эмболического агента EVON с последующей доставкой в AVMs [14].

В зарубежной литературе, посвященной клиническим исследованиям, описано применение ДМСО в качестве растворителя в иммунотерапевтических вакцинах для трансдермального [15] и подкожного введения в концентрациях 5%, 10% и 20% [16–18].

Также ДМСО используется в производстве таблеток с пленочным покрытием. Примером может служить «Траметиниб»/«Мекинист» (производство GlaxoSmithKline PLC, Великобритания) – новейший препарат, разработанный для лечения поздних стадий меланомы. Каждая таблетка содержит 2 мг траметиниба, в таблетках с пленочной оболочкой содержание ДМСО составляет 9–11% [19, 20].

В лаборатории разработки лекарственных форм ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработана лиофилизированная ЛФ производного индолокарбазола ЛХС-1208, в состав которой вошли ДМСО и Kollidon® 17 PF в качестве растворителя и структурообразующего компонента соответственно [21].

Следует признать, что вышеуказанные ВМС показали свою эффективность в качестве солюбилизаторов, используемых в разработке инъекционных форм гидрофобных противоопухолевых препаратов.

ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ

Твердые дисперсные системы (ТДС) – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие собой высокодиспергированную твердую фазу ЛВ или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом-носителем. Высвобождение в раствор фармакологически активного вещества из твердых ЛФ (порошков, таблеток и т.д.) во многом определяется скоростью растворения его кристаллической фазы. Однако многие вещества крайне медленно растворяются в воде, во многом за счет плохой смачиваемости и «прочности» кристаллической решетки. Очевидно, что

получение твердых растворов таких веществ (молекулярных дисперсий) в хорошо растворимом наполнителе либо разупорядочение их кристаллических фаз будет способствовать ускорению процесса растворения. В качестве носителя используют как олигомеры – циклодекстрины (ЦД), так и полимеры – производные метилцеллюлозы, ПЭГ и др. Выделяют несколько методов получения твердых дисперсий: выпаривание растворителя, совместное диспергирование, совместное плавление [22].

В процессе производства твердых дисперсий методом выпаривания растворителя ЛС и носитель растворяют в обычном растворителе, а потом, используя распылительную сушку, растворитель выпаривают при повышенных температурах или пониженном давлении. В качестве растворителей применяют хлороформ, дихлорметан, метанол, этанол, ацетон и метиленхлорид. Можно использовать смеси растворителей, в том числе с добавлением воды для растворения полимеров. Поскольку растворители проявляют токсическое действие и являются взрывоопасными соединениями, то после образования твердой дисперсии их полностью удаляют.

Диспергирование ЛВ с носителем проводят на мельницах в среде жидкого азота, под действием которого полимеры приобретают хрупкость и способность к истиранию.

Совместное плавление проводят в экструдерах различного типа. Метод основан на нагревании смеси ЛС с носителем выше температуры плавления с последующим отвердеванием при быстром охлаждении. Перемешивание с образованием однородного раствора имеет решающее значение для физической стабильности твердых дисперсий, так как неоднородность способствует уменьшению скорости растворения. Кроме того, большое значение имеет скорость охлаждения: если она превышает скорость кристаллизации, то это облегчает выделение ЛС в растворимой аморфной форме [23].

Характер взаимодействия ЛВ и носителя в ТДС, полученных методом совместного плавления, можно разделить на три типа: системы с высокодисперсной кристаллической фазой ЛВ в матрице носителя; твердые растворы; системы, в которых в результате взаимодействия систем «ЛВ – носитель» образуются связанные или комплексные молекулярные растворы [24].

Среди препаратов, применяемых в виде ТДС, широкое распространение получили 2 большие фармакотерапевтические группы: антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

СОЕДИНЕНИЯ-ВКЛЮЧЕНИЯ В ЦД (КОМПЛЕКСООБОРАЗОВАНИЕ)

ЦД за счёт внутренней полости обладают способностью образовывать многочисленные соединения включения с разнообразными гидрофобными веществами. Особый интерес ЦД представляют для «инкапсулирования» различных ЛВ в биохимических и биофармацевтических исследованиях. Этот процесс возможен за счет особенностей строения молекулы ЦД, форма которой в грубом приближении представляет собой полый усечённый конус. Данная форма стабилизирована водородными связями между ОН-группами, а также α -D-1,4-гликозидными связями. Все ОН-группы находятся на внешней поверхности молекулы. Поэтому внутренняя полость ЦД является гидрофобной и способна образовывать в водных растворах комплексы включения с другими молекулами органической и неорганической природы [25]. Кроме повышения растворимости гидрофобных ЛВ, процесс образования комплексов несет за собой множество других преимуществ [26]. Так, структура комплекса защищает субстанцию от разложения и способствует её направленной доставке, а также в ряде случаев возможно пролонгирование терапевтического эффекта. Несмотря на то, что эффективность применения ЦД для повышения растворимости была не раз доказана, для принятия решения о необходимости их введении в состав ЛФ необходимо сначала установить, как влияет микронизация субстанции на растворимость, а затем попытаться их использовать [28].

ЦД нашли применение при разработке препаратов Вифенд®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 200 мг, производства Pfizer PGM, Франция; Вазапростан®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 20 мкг, производства UCSB Pharma GmbH, Германия.

ИЗМЕНЕНИЕ pH

Многие малорастворимые ЛВ, обладая кислотными или основными свойствами, способны к ионизации в водных растворах и образованию соответствующих солей. Как правило, ионизированная форма является более гидрофильной и имеет более высокую водорастворимость. Многие ЛВ с целью повышения их растворимости выпускаются в виде солей. Так, ЛВ, имеющие основной характер, производят в виде гидрохлоридов, а органические кислоты – в виде солей металлов или органических оснований. Данный метод применялся при разработке ЛФ для такого препарата, как флударабина фосфат, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

ния, 1 мл, производства Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Израиль.

Соли получают реакцией жидкофазной нейтрализации с последующим выделением (сушкой), при этом требуются большие объемы растворителей, громоздкое оборудование, значительные производственные площади. Кроме того, в процессе сушки возможно разложение целевого продукта. Хотя этот подход применим только к ионизируемым соединениям, приблизительно 2/3 среди всех существующих препаратов являются либо слабой кислотой, либо слабым основанием, поэтому применение данной стратегии является актуальным [29].

Так, новый противоопухолевый препарат из класса нитрозомочевин «Ормустин, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 125 мг» (разработан в ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина» Минздрава России) получали путем растворения активной субстанции в 0,1 М хлористоводородной кислоте с образованием гидрохлорида и дальнейшей лиофилизации полученного раствора [29]. Данный препарат обладает высокой противоопухолевой активностью.

ПОВЫШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЗА СЧЕТ СОЗДАНИЯ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ЛФ

К методам улучшения растворимости относят применение наноструктурированных систем доставки ЛВ к опухолям и органам-мишеням. Список структур нанометрового диапазона или наночастиц, которые уже применяются или будут применяться в ближайшее время для системного транспорта ЛВ, достаточно велик. К ним относятся: липосомы, мицеллы, фуллерены, дендримеры, липочастицы, наночастицы золота, серебра, квантовые точки, магнитные наночастицы, нанопарамагнетики, нанопорошки и нанокристаллы, наночастицы на основе кремния и т.д. [30–32].

В последние годы особое внимание уделяется таким наночастицам, как липосомы и мицеллы [33]. Поверхность данных наночастиц в сравнении с другими частицами легко модифицируется для обеспечения направленности доставки. С их помощью можно транспортировать очень широкий спектр биологически активных веществ – от лекарственных субстанций до генных конструкций [34].

Мицелла – это сферическая частица высокодисперсной коллоидной системы с жидкой дисперсионной средой, состоящая из ядра и поверхностной стабилизирующей оболочки. Средний размер мицелл составляет от 5 до 100 нм. Они имеют супрамолекулярную конструкцию, которая образуется в

водных средах из биосовместимых амфифильных блок-сополимеров. В воде гидрофобная часть блок-сополимера самоассоциируется в ядро с гидрофильным сегментом сополимера, образующего внешний слой (рисунок 2).

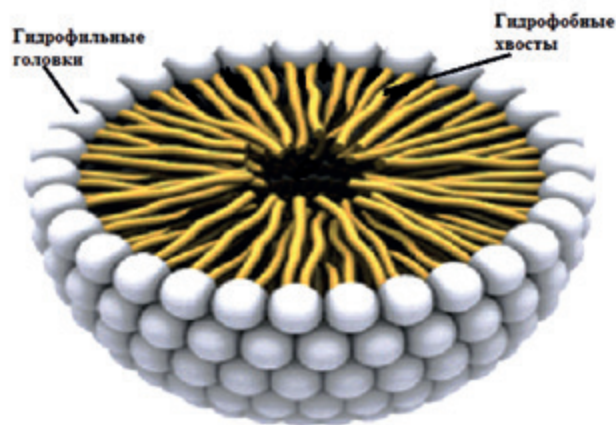


Рисунок 2. Структура мицелл

Именно благодаря наличию гидрофобного ядра мицеллы могут солюбилизировать и служить резервуаром для ЛВ, нерастворимых в воде, обеспечивая им стабильность и предотвращая их ферментативную деградацию и инактивацию, в то время как внешний гидрофильный сегмент защищает мицеллу от быстрого клиренса, предотвращая опсонизацию. Кроме того, ЛВ может ковалентно связываться с поверхностью мицеллы.

Наиболее важным критерием для использования полимера в качестве структурного компонента мицелл является его биосовместимость и/или биodeградируемость. Выбор полимера для мицелл основан на характеристиках как гидрофильного, так и гидрофобного блок-сополимера. В настоящее время для образования внешнего гидрофильного сегмента мицеллы используют в основном ПЭГ с молекулярным весом от 2 до 15 кД. Для образования гидрофобного ядра применяются полиэфиры и полиаминокислоты, такие как полипропиленоксид, поли-D,L-молочная кислота, поли-ε-капролактон и поли-L-аспарагиновая кислота [35–38].

На сегодняшний день на различных стадиях клинических испытаний находятся препараты полимерных мицелл, содержащие такие противоопухолевые ЛВ, как доксорубин (DOX-OXD, NK911), паклитаксел (Xyotax, Genexol-PM), цисплатин (Nanoplatin), Tookad, а также другие активные терапевтические агенты [30–32].

Липосомы представляют собой небольшие самоорганизующиеся фосфолипидные везикулы сферичес-

кой формы, размером от 50 до 1000 нм (рисунок 3). Их внутреннее гидрофильное ядро подходит для инкапсулирования водорастворимых агентов, в то время как гидрофобные, жирорастворимые и амфифильные ЛВ могут быть включены в липидный бислой [39].

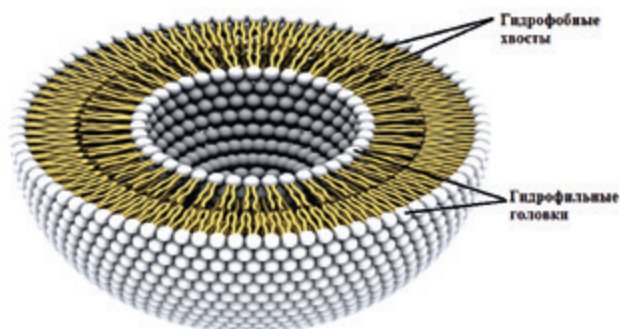


Рисунок 3. Структура липосом

Использование положительно или отрицательно заряженных липидов при получении липосом обеспечивает им соответствующий поверхностный заряд. Благодаря включению в заряженные липосомы ЛВ приобретают новые фармакокинетические свойства по сравнению со свободными препаратами. В случае инкапсулирования в катионные липосомы таких препаратов, как Этопозид® (субстанция-порошок производства Jiangsu Hengrui Medicine Co., Китай) и Фотосенс® (субстанция производства ГНЦ «НИОПИК», Россия), значительно увеличивалась их противоопухолевая активность и снижалась общая токсичность [2].

В настоящее время разработан целый ряд противоопухолевых липосомальных препаратов, которые уже одобрены для применения в онкологической практике либо находятся на различных фазах клинических исследований. Например, антибиотик доксорубицин (Келикс®, концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 2 мг/мл, производства Ben Venue Laboratories Inc., США) и алкалоид винкристин (Margibo, производство Hospira Australia Pty Ltd., Австралия) [30–32].

На стадии доклинических исследований в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России находятся липосомальные препараты для фотодинамической терапии: тиосенс (субстанция производства ГНЦ «НИОПИК», Россия) [40], фотодитазин (субстанция производства ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия) [41, 42], борхлорин (субстанция производства ФГБУН ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Россия) [43], а также цитостатики лизомустин (ФГБУН ИОС им. И.Я. Постовско-

го УрО РАН) [44], араноза (субстанция производства ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Россия) [45, 46].

Липосомальная ЛФ тиосенса – отечественного инфракрасного фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии опухолей – прошла расширенное доклиническое изучение. На данном этапе исследований показано, что липосомальный тиосенс обладает достаточно высокой селективностью накопления в опухоли по отношению к нормальной ткани (индекс селективности достигает значений 3 в интервале 1–3 суток после введения), а проведение фотодинамической терапии с его использованием вызывает значительное торможение роста опухолей на следующих линиях: опухоль Эрлиха, лимфолейкоз Р-388 и саркома – 37–76%, 76% и 94% соответственно. В последнем случае высокий противоопухолевый эффект сочетается с излечением 33,3% животных [40].

Фотодитазин в лиофилизированной липосомальной ЛФ обладает повышенной фармакологической активностью и селективностью накопления в опухоли, что в целом увеличивает эффективность фотодинамической терапии. Введение липосомального фотодитазина повышает селективность накопления в опухоли ЛВ на 15–20% по сравнению с нормальной тканью в отличие от водного раствора [41, 42].

Лизомустин в традиционной ЛФ проявлял максимальную противоопухолевую активность в узком диапазоне терапевтических доз и достаточно быстро выводился из кровотока. Разработанная липосомальная ЛФ лизомустина позволила увеличить избирательность его противоопухолевого действия и снизить характерные для препарата токсические эффекты, это, в свою очередь, дало возможность расширить диапазон терапевтических доз для его применения [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным вопросом фармацевтической технологии является повышение растворимости гидрофобных и трудно растворимых в воде и органических растворителях ЛВ, поскольку их биодоступность и эффективность в значительной степени зависят от этой характеристики. Для решения данной задачи применяются химические, физические и физико-химические методы, а также различные технологические приемы. Применение данных методик позволяет получить препарат, легко растворимый в воде или соответствующем растворителе, у которого практически полностью сохранены все характеристики исходного вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. II – М.: ФЭМБ, 2015.
2. Н.А. Оборотова, Е.В. Санарова. Роль новых фармацевтических технологий в повышении избирательности действия противоопухолевых препаратов // Российский химический журнал. 2012. № 3–4. С. 33–40.
3. K. Kawakami, N. Oda, K. Miyoshi et al. Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents // European journal of pharmaceutical sciences. 2006. № 28. P. 7–14.
4. И.Д. Гулякин, Н.А. Оборотова, В.М. Печенников. Солубилизация гидрофобных противоопухолевых препаратов // Химико-фармацевтический журнал. 2014. № 3. С. 43–48.
5. Г.А. Чернышева, В.И. Смольякова, М.Б. Плотников и др. Фармакокинетика высокомолекулярного полиэтиленоксида // Химико-фармацевтический журнал. 2006. Т. 40. № 9. С. 7–8.
6. J. Vancoillie. Continuous melt granulation: Effect of different binders upon granule and tablet properties // Faculty Of Pharmaceutical Sciences – Ghent University. 2014. 56 p.
7. S. Talegaonkar, A. Azeem, F.J. Ahmad et al. Microemulsions: a novel approach to enhanced drug delivery // Recent Patents on Drug Delivery & Formulation. 2008. Т. 2. № 3. С. 238–257.
8. А.П. Ластовой, А.А. Игнатова, А.В. Феофанов и др. Исследование свойств нового фотосенсибилизатора $\beta, \beta', \beta'', \beta'''$ -тетраметилтрибензотетраазохлорина // Химико-фармацевтический журнал. 2014. № 2. С. 7–12.
9. European Pharmacopoeia. 7th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2010. 3310 p.
10. G. Morral-Ruiz, P. Melgar-Lesmes, M.L. Garcia et al. Polyurethane and polyurea nanoparticles based on polyoxyethylene castor oil derivative surfactant suitable for endovascular applications // International journal of pharmaceutics. 2014. V. 461(1). P. 1–13.
11. В.И. Иванова-Радкевич, Л.В. Умнова, С.В. Барканова и др. Фотодинамическая активность производного тетраазахлорина // Российский биотерапевтический журнал. 2008. Т. 7. № 3. С. 39–41.
12. Патент US 9302003 B2. Compositions comprising a radiosensitizer and an anti-cancer agent and methods of uses thereof / L. Sanche, G. Charest; № 13/259,213; заявл. 26.04.10; опубл. 5.04.16.
13. P. Benito-Gallo, P. Gershkovich, M. Marlow et al. Smart Lipid-Based Drug Delivery Systems // Smart Pharmaceutical Nanocarriers. 2016. P. 309–371.
14. Е.В. Санарова, А.В. Ланцова, Н.А. Оборотова. Применение диметилсульфоксида в фармации и медицине (обзор) // Биофармацевтический журнал. 2015. № 3. С. 3–9.
15. Vaccine Therapy With or Without Imiquimod in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Stage II, Stage III, or Stage IV Melanoma. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00118313?term=DMSO&rank=15> (дата обращения 25.10.13).
16. Chemo-immunotherapy (Gemcitabine, Interferon-alpha 2b and p53 SLP) in Patients With Platinum-resistant Ovarian Cancer (CHIP). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639885?term=DMSO&rank=25> (дата обращения 25.10.13).
17. Safety and Effectiveness of a Vaccine for Prostate Cancer That Uses Each Patients' Own Immune Cells. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289341?term=DMSO&rank=27> (дата обращения 25.10.13).
18. Safety of Active Immunotherapy in Subjects With Ovarian Cancer. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01456065?term=DMSO&rank=21> (дата обращения 25.10.13).
19. A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. (COMBI-AD). URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083?term=DMSO&rank=26> (дата обращения 25.10.13).
20. A Study to Determine the Relative Bioavailability of the MEK Inhibitor, Trametinib, in Subjects With Solid Tumor Malignancies. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01725100?term=DMSO&rank=5> (дата обращения 25.10.13).
21. А.В. Ланцова, Е.В. Санарова, Н.А. Оборотова и др. Разработка технологии получения инъекционной лекарственной формы на основе отечественной субстанции производной индолокарбазола ЛХС-1208 // Российский биотерапевтический журнал. 2014. № 3. С. 25–32.
22. И.И. Краснюк (мл.), Л.В. Овсянникова, О.И. Никулина и др. Изучение растворимости кислотной формы диклофенака из твердых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. 2014. № 11. С. 23–27.
23. И.И. Краснюк (мл.), О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк. Перспективы получения лекарст-

- венных форм на основе твёрдых дисперсий фурацилина // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2015. № 2(11). С. 72–78.
24. А.А. Теслев. К вопросу применения твердых дисперсных систем для улучшения биофармацевтических характеристик лекарственных средств // Фармацевтические технологии и упаковка. 2014. № 2. С. 18–21.
 25. M.E. Brewster. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. V. 59. P. 645–666.
 26. Wen Chen, Li-Juan Yang, Shui-Xian Ma et al. Crassicauline α/β -cyclodextrin host-guest system: Preparation, characterization, inclusion mode, solubilization and stability // *Carbohydrate Polymers*. 2011. V. 84. P. 1321–1328.
 27. A. Vyas, S. Saraf, S. Saraf. Cyclodextrin based novel drug delivery systems // *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 2008. V. 62. P. 23–42.
 28. J. Alsenz, M. Kansy. High throughput solubility measurement in drug discovery and development // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. V. 59. P. 546–567.
 29. Л.Л. Николаева, А.В. Ланцова, Е.В. Санарова и др. Парентеральная лекарственная форма нового соединения из класса алкилнитрозомочевины // *Российский биотерапевтический журнал*. 2015. № 1. С. 113.
 30. М.В. Дмитриева, Н.А. Оборотова, Е.В. Санарова и др. Наноструктурированные системы доставки противоопухолевых препаратов // *Российский биотерапевтический журнал*. 2012. № 4. С. 21–27.
 31. Н.Б. Демина, С.А. Скатков, А.И. Тенцова. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы // *Фармация*. 2012. № 4. С. 37–41.
 32. Н.Б. Демина, С.А. Скатков, А.И. Тенцова. Перспективные стратегии развития технологии наноносителей // *Фармация*. 2012. № 7. С. 53–55.
 33. A.D. Carvalho Junior, F.P. Vieira, V.J. De Melo et al. Preparation and cytotoxicity of cisplatin-containing liposomes // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007. V. 40. P. 1149–1157.
 34. J. Huober, W. Fett, A. Nusch et al. A multicentric observational trial of pegylated liposomal doxorubicin for metastatic breast cancer // *BMC Cancer*. 2010. V. 7(10). С. 2.
 35. E. Blanco, C.W. Kessinger, B.D. Sumer, J. Gao. Multifunctional micellar nanomedicine for cancer therapy // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). 2009. V. 234(2). P. 123–131.
 36. Kang Moo Huh, Hyun Su Min, Sang Cheon Lee et al. A new hydrotropic block copolymer micelle system for aqueous solubilization of paclitaxel // *Journal of Controlled Release*. 2008. V. 126. P. 122–129.
 37. Ling Bing Li, Guangxi Zhai, Yan Gao. Preparation and characterization of Pluronic/TPGS mixed micelles for solubilization of camptothecin // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2008. V. 64. P. 194–199.
 38. L. Ostacolo, M. Marra, F. Ungaro et al. In vitro anti-cancer activity of docetaxel-loaded micelles based on poly(ethylene oxide)-poly(epsilon-caprolactone) block copolymers: Do nanocarrier properties have a role? // *Journal of Controlled Release*. 2010. V. 148. P. 255–263.
 39. D.J. Bharali, M. Khalil, M. Gurbuz et al. Nanoparticles and cancer therapy: A concise review with emphasis on dendrimers // *International Journal of Nanomedicine*. 2009. V. 4. P. 1–7.
 40. Е.В. Санарова, З.С. Смирнова, А.П. Полозкова и др. Биофармацевтические исследования новой липосомальной лекарственной формы тиосенса // *Биофармацевтический журнал*. 2011. № 6. С. 33–36.
 41. T.T.H. Yen, I.G. Meerovich, G.A. Meerovich et al. Comparative studies in vivo of free and liposomal forms of photosensitizer on a base of hydrophilic derivative of chlorine e_6 // *Journal Drug Del. Sci. Tech*. 2012. V. 4. P. 291–294.
 42. О.Ю. Аршинова, А.П. Полозкова, О.Л. Орлова и др. Получение и биофармацевтическое исследование лиофилизированной лекарственной формы Фотодитазина // *Биофармацевтический журнал*. 2013. № 1. С. 27–29.
 43. М.В. Дмитриева, Н.А. Оборотова, О.Л. Орлова и др. Липосомальная лекарственная форма борхлорина // *Российский биотерапевтический журнал*. 2014. № 1. С. 31–36.
 44. A. Lantsova, E. Kotova, K. Sanarova et al. Biopharmaceutical study of nanostructured formulation of the anticancer drug derivative of nitrosoalkylurea lysomustine // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2012. V. 6. P. 469–472.
 45. Н.В. Грищенко, М.А. Барышникова, А.П. Полозкова и др. Липосомальные противоопухолевые препараты не используют СБ95-зависимый сигнальный путь апоптоза // *Российский биотерапевтический журнал*. 2014. № 1. С. 37–41.
 46. С.Г. Козеев, М.А. Барышникова, Д.А. Афанасьева и др. Сравнение цитотоксического действия двух лекарственных форм аранозы // *Российский биотерапевтический журнал*. 2012. № 2. С. 24.