



Г. І. Борщевський

Розробка технології ліпосомального препарату у формі ін'єкційного розчину

ПАТ «Фармак», м. Київ

Ключові слова: есенціальні фосфоліпіди, ліпосоми, технологія, ін'єкційний розчин.

Завдяки наявності низки важливих фармакотерапевтичних ефектів, есенціальні фосфоліпіди дотепер знаходять широке застосування в медичній практиці. З метою розроблення технології ліпосомального ін'єкційного препарату «Лесфаль» вирішено ряд технологічних завдань на стадії одержання ліпосом, а саме: визначено оптимальні параметри отримання ліпідної плівки, забезпечено рівномірність розмірів ліпосом та низький вміст домішок і спирту. Використали «Ліпоїд С 100» як субстанцію. Визначення етанолу здійснили методом газової хроматографії, визначення домішок (фосфатидилхоліну та лізофосфатидилхоліну) – методом рідинної хроматографії. Згідно з результатами досліджень встановили: на утворення домішок і вміст етилового спирту впливають швидкість обертання колби, кількість завантажувального розчину ліпоїду та дезоксихолевої кислоти. Атмосфера, в котрій відбувається утворення ліпідної плівки, впливає на утворення домішок і практично не впливає на кількість етилового спирту. Оптимальне завантаження сировини становить 10% від об'єму колби. Оптимальна швидкість обертання колби – 50 об/хв, кількість циклів азоту – 4.

Разработка технологии липосомального препарата в форме инъекционного раствора

Г. И. Борщевский

Благодаря наличию ряда важных фармакотерапевтических эффектов, эссенциальные фосфолипиды на сегодняшний день находят широкое применение в медицинской практике. С целью разработки технологии липосомального инъекционного препарата «Лесфаль» был решён ряд технологических задач на стадии получения липосом, а именно: определены оптимальные параметры получения липидной плёнки, обеспечена равномерность размеров липосом и низкое содержание примесей и спирта. В качестве субстанции использован «Липоид С 100». Определение этанола проведено методом газовой хроматографии, определение примесей (фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина) – методом жидкостной хроматографии. По результатам исследований установлено, что на образование примесей и содержание этилового спирта влияют скорость вращения колбы, количество загружаемого раствора липоида и дезоксихолевой кислоты. Атмосфера, в которой происходит образование липидной плёнки, влияет на образование примесей и практически не влияет на количество этилового спирта. Оптимальная загрузка сырья составляет 10% от объёма колбы. Оптимальная скорость вращения колбы – 50 об/мин, количество циклов азота – 4.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, липосомы, технология, инъекционный раствор.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 98–100

The development of liposomal medicine technology in a form of solution for injection

G. I. Borshchevskiy

Due to a number of important pharmacological effects, essential phospholipids today are widely used in medical practice.

Aim. In order to develop technology of liposomal for injections «Lesfal» a number of technological tasks at the stage of preparing the liposomes has been solved, namely, the optimal parameters for obtaining lipid film, providing uniform of liposome size, low impurity and alcohol content.

Methods and results. As a substance «Lipoid C 100» has been used. Determination of ethanol has been done by the method of gas chromatography, the determination of impurities (phosphatidylcholine and lysophosphatidylcholine) – by the method of liquid chromatography.

Conclusions. According to the research it has been found that the speed of rotation of the flask, the amount of feed solution of lipoid and deoxycholic acid affect the formation of impurities and ethanol content. The atmosphere, in which the formation of lipid film is done, influences the formation of impurities and almost do not influence on the amount of ethyl alcohol. The optimal loading of raw material is 10 % of the volume of the flask. The optimum rotational speed of the flask is 50 rev/min., the number of cycles of nitrogen is 4.

Key words: Essential Phospholipids, Liposomes, Technology, Solution, Injections.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 3 (19): 98–100

Для лікування різних захворювань гепатобілярної системи використовують гепатопротектори, котрі чинять вибірково дію на печінку. До найбільш застосовуваних належать препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди. Лікарські препарати на їхній основі використовують багато років, становлять високоочищений екстракт із бобів сої [1,2].

За даними авторів [3,4], основним його компонентом є поліненасичений фосфатидилхолін –1,2-ділінолеіл-

фосфатидилхолін, що становить 40–52% від загальної кількості фосфатидилхолінів, котрі входять до складу есенціальних фосфоліпідів. У цьому полягає суттєва відмінність есенціальних фосфоліпідів від фосфоліпідів, що містяться в мембранах людини, де переважають насичені чи мононенасичені жирні кислоти. Ця хімічна відмінність визначає перевагу есенціальних фосфоліпідів перед іншими фосфоліпідами [1].

Доведено, що застосування есенціальних фосфоліпідів

Таблиця 1

Визначення оптимального завантаження при отриманні ліпідної плівки

№	Температура, °С	Вакуум, гПа	Час, хв	Завантаження, % від об'єму колби	Вміст домішок не більше ніж 4,0 мг/мл	Вміст етилового спирту не більше ніж 5,02 мг/мл
1	43	14	45	5	0,5	1,2
2	43	14	45	7	1,2	3,0
3	43	14	45	10	3,3	4,15
4	43	14	45	11	3,4	5,15
5	43	14	45	12	3,5	6,3

Таблиця 2

Визначення оптимальної швидкості обертання колби

№	Температура, °С	Вакуум, гПа	Час, хв	Завантаження, % від об'єму колби	Швидкість обертання колби, об/хв	Вміст домішок не більше ніж 4,0 мг/мл	Вміст етилового спирту не більше ніж 5,02 мг/мл
1	43	14	45	10	10	7,0	0,5
2	43	14	45	10	20	6,1	6,1
3	43	14	45	10	30	5,8	5,8
4	43	14	45	10	40	5,1	5,1
5	43	14	45	10	50	4,17	4,17

При мінімальному завантаженні розчину відбувається утворення найменшої кількості домішок (0,5 мг/мл) і вмісту етилового спирту (1,2 мг/мл). Однак при цьому знижується обсяг виробництва й відповідно збільшуються витрати на виготовлення однієї серії препарату.

При завантаженні сировини 10% від об'єму колби вміст домішок (3,3 мг/мл) і етилового спирту (4,15 мг/мл) вкладаються в допустимі межі: вміст домішок не більше ніж 4,0 мг/мл, вміст етилового спирту не більше ніж 5,02 мг/мл.

Тому далі це значення використовували як оптимальне для визначення оптимальної швидкості обертання колби.

При швидкості обертання колби від 10 до 50 об/хв (табл. 2), вміст домішок і спирту зменшується зі збільшенням швидкості. Однак обмеження за швидкістю обертання колби пов'язане з масштабуванням процесу. У роторно-плівковому випарнику з об'ємом колби 50 літрів максимальна швидкість обертання колби становить

Таблиця 3

Вплив кількості циклів азоту на вміст домішок та етилового спирту

№	Температура, °С	Вакуум, гПа	Час, хв	Завантаження, % від об'єму колби	Швидкість обертання колби, об/хв	Атмосфера повітря	Атмосфера Азот Один цикл (Тиск на виході 4 атм., час подачі 2 сек) кількість циклів	Вміст домішок не більше ніж 4,0 мг/мл	Вміст етилового спирту не більше ніж 5,02 мг/мл
1	43	14	45	10	50	+	-	7,5	4,2
2	43	14	45	10	50	-	1	6,3	4,2
3	43	14	45	10	50	-	2	5,34	4,0
4	43	14	45	10	50	-	3	4,22	4,0
5	43	14	45	10	50	-	4	3,25	3,9
6	43	14	45	10	50	-	5	3,1	4,0
7	43	14	45	10	50	-	6	2,9	3,85

50 об/хв, котру й обрали для технологічного процесу отримання препарату «Лесфаль».

З метою встановити вплив на процес утворення домішок атмосфери (азот/повітря), в якій відбувається утворення ліпідної плівки, досліджували кількість циклів азоту. Подача азоту здійснювалася безпосередньо в колбу (табл. 3).

Зі збільшенням кількості циклів від 0 до 6 видно, що вміст домішок різко зменшується (від 7,5 мг/мл до 2,9 мг/мл). При циклі 4 значення домішок і спирту вкладаються в допустимі межі – вміст домішок не більше ніж 4,0 мг/мл, вміст етилового спирту не більше ніж 5,02 мг/мл. Тому надалі їхнє збільшення недоцільне.

Висновки

1. Розробили оптимальну технологію ліпосомального препарату у формі ін'єкційного розчину та визначили основні показники технологічного процесу.

2. Встановили, що оптимальне завантаження сировини становить 10% від об'єму колби. Оптимальна швидкість обертання колби – 50 об/хв. Кількість циклів азоту – 4.

3. На утворення домішок і вміст етилового спирту впливають швидкість обертання колби, кількість розчину ліпоїду, що завантажили, і дезоксихолевої кислоти. Атмосфера, в котрій відбувається утворення ліпідної плівки, впливає на утворення домішок і практично не впливає на кількість етилового спирту.

Список літератури

1. Гундерман К.И. Новейшие данные о механизмах эффективности эссенциальных фосфолипидов / К.И. Гундерман // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №2. – С. 21–24.
2. Звягинцева Т.Д. Современные аспекты применения «Эссенциале форте Н» при неалкогольном стеатогепатите: настоящее и будущее / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – Т. 48. – №4. – С. 61–65.
3. Новиков В.Е. Возможности фармакологической протекции функций печени / В.Е. Новиков, Е.М. Климкина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2005. – №3. – С. 36–53.
4. Патент №97742, Україна А 61К 9/00 Ін'єкційний препарат на основі фосфатидилхоліну та спосіб його одержання / Ф.І. Жербровська, Г.І. Борщевський, М.І. Борщевська, Г.В. Костюк, №а 201013341; заявл. 10.11.2010; опубл. 12.03.2012.
5. Вороніна А.К. Гепатопротекторна ефективність препарату Лесфаль за експериментального гепатиту в шурів / А.К. Вороніна, Г.І. Борщевський // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №2(33). – С. 37–41.
6. Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды: старые природные субстанции – новые технологии производства лекарственных препаратов / Ю.П. Успенский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – №5. – С. 24–28.
7. Борщевський Г.І. Застосування методу диференційної сканувальної калориметрії для визначення якості фільтрації на прикладі препарату «Лесфаль» / Г.І. Борщевський // Фармацевтичний журнал. – 2013. – №4. – С. 72–80.
8. Борщевський Г.І. Фактори, які впливають на стабільність препарату Лесфаль / Г.І. Борщевський, І.В. Комаров, А.В. Кулінич // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2013. – №6(32). – С. 10–14.
9. Определение доминирующей модели фильтрации на примере препарата Лесфаль / Г.И. Борщевский, И.О. Омельченко, В.С. Скрянский, В.Л. Шевина // Вестник Фармации. – 2014. – №1(63). – С. 39–44.
10. 21–24. [in Russian].
11. Zvyagincev, T. D., & Chernobaj, A. A. (2008) Sovremennyye aspekty primeneniya «E'ssenciale forte N» pri nealkogol'nom steatogepatite: nastoyashee i budushee [Modern aspects of «Essentiale Forte N» with nonalcoholic steatohepatitis: Present and Future]. *Suchasna gastroenterologhiia*, 48(4), 61–65. [in Ukrainian].
12. Novikov, V. E., & Klimkina, E. M. (2005) Vozmozhnosti farmakologicheskoy protektsii funktsij pecheni [Features pharmacological patronage of the liver]. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*, 3, 36–53. [in Russian].
13. Zhebrovska, F. I., Borshevskiy, H. I., Borshevskiy, M. I., & Kostiuk, H. V. (patentee) (2012) Patent №97742, Ukraina A 61K 9/00 In'ektsiyniy preparat na osnovi fosfatydylkholinu ta sposib yoho oderzhannia №а 201013341 [Patent №97742, Ukraine A 61K 9/00 Injectable drug based on phosphatidylcholine and the way it is received №а 201013341]. [in Ukrainian].
14. Voronina, A. K., & Borshchevskiy, H. I. (2013) Hepatoprotektorna efektyvnist preparatu Lesfal za eksperymentalnoho hepatytu v shchuriv [Hepatoprotective efficacy Lesfal for experimental hepatitis in rats]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 2(33), 37–41. [in Ukrainian].
15. Uspenskij, Yu. P. (2009) E'ssencial'nye fosfolipidy: starые prirodnye substancii – novye tehnologii proizvodstva lekarstvennykh preparatov [Essential phospholipids: old natural substance - new technologies of production of drugs]. *Rossiiskij zhurnal gastroe'nterologii, gepatologii, koloproktologii*, 5, 24–28. [in Russian].
16. Borshevskiy, H. I. (2013) Zastosuvannia metodu dyferentsiinoi skanuvальноi kalorymetrii dlia vyznachennia yakosti filtratsii na prykladi preparatu «Lesfal» [Application of differential scanning calorimetry to determine the quality of filtration for example drug «Lesfal»]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 72–80. [in Ukrainian].
17. Borshevskiy, H. I. (2013) Faktory, yaki vplyvaiut na stabilnist preparatu Lesfal [Factors that affect the stability of the product Lesfal]. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 6(32), 10–14. [in Ukrainian].
18. Borshevskij, G. I., Omel'chenko, I. O., Skryanskij, V. S., & Shevina, V. L. (2014) Opredelenie dominiruyushej modeli fil'tracii na primere preparata Lesfal' [Determination of the dominant model of filtering on the example of the preparation Lesfal]. *Vestnik Farmacii*, 1(63), 39–44. [in Belarus].

References

1. Gunderman, K. J. (2002) Novejshie dannye o mekhanizmax e'ffektivnosti e'ssencial'nykh fosfolipidov [Newdata on the effectiveness of the mechanisms essential fosfolipidov]. *Klinicheskie perspektivy gastroe'nterologii, gepatologii*, 2,

Відомості про автора:

Борщевський Г. І., к. фарм. н., зав. лабораторії розробки технології лікарських препаратів, ПАТ «Фармак», E-mail: g.borshevskiy@farmak.ua.

Сведения об авторе:

Борщевский Г. И., к. фарм. н., зав. лабораторией разработки технологии лекарственных препаратов, ПАО «Фармак», E-mail: g.borshevskiy@farmak.ua.

Information about author:

Borshchevskiy G. I., MD, PhD, Head of Laboratory of Drugs Technology Development, JSC «Farmak», E-mail: g.borshevskiy@farmak.ua.