

На правах рукописи

Г. Оборотов -

Оборотов Григорий Александрович

**Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого
препарата гемцитабин**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Москва - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор

Краснюк Иван Иванович

Официальные оппоненты:

Блынская Евгения Викторовна - доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», лаборатория технологии лекарственных препаратов, заведующий лабораторией

Суслина Светлана Николаевна - доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «03» июня 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



Демина Наталья Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Химиотерапия остается одним из основных методов лечения злокачественных новообразований и в значительной степени определяет прогноз заболевания, показатели выживаемости и качество жизни пациентов. Вместе с тем ее возможности ограничены рядом факторов, к которым относятся недостаточная селективность действия противоопухолевых препаратов, развитие лекарственной резистентности и выраженная токсичность терапии. К числу широко применяемых противоопухолевых средств относится гемцитабин. Препарат используется при лечении различных злокачественных новообразований, в том числе рака поджелудочной железы, легкого, молочной железы, мочевого пузыря и других. По механизму действия гемцитабин относится к антиметаболитным цитостатикам и ингибирует синтез ДНК опухолевых клеток, что приводит к нарушению их пролиферации и последующей гибели. Однако клиническое применение гемцитабина также сопровождается рядом существенных ограничений: короткий период полувыведения, быстрая инактивация в плазме крови и необходимость повторных введений, что повышает системную нагрузку на организм и увеличивает риск развития нежелательных реакций.

Одним из подходов к преодолению указанных ограничений является разработка липосомальных лекарственных форм (ЛЛФ). Использование липосом в качестве системы доставки позволяет повысить стабильность лекарственного вещества, замедлить его выведение и обеспечить более длительное циркулирование в организме. Кроме того, липосомальные частицы могут накапливаться в опухолевой ткани за счет эффекта повышенной проницаемости (EPR-эффект) и удерживания, что рассматривается как один из механизмов повышения адресности доставки и снижения системной токсичности. Дополнительным преимуществом липосомальной инкапсуляции является защита действующего вещества от преждевременной деградации, что может способствовать сохранению его фармакологической активности. В связи с этим разработка ЛЛФ гемцитабина является актуальным направлением фармацевтических исследований. Создание такой формы может способствовать повышению эффективности и безопасности терапии, а также расширению возможностей применения гемцитабина в лечении онкологических заболеваний.

Степень разработанности темы исследования

Исследования, посвященные разработке липосомальных форм гемцитабина, ведутся на протяжении более двух десятилетий. Основное внимание уделяется преодолению низкой эффективности инкапсуляции, обусловленной гидрофильной природой молекулы, а также

повышению стабильности и контролю высвобождения препарата. В зарубежных работах описаны различные подходы к инкапсуляции гемцитабина в липосомы, включая использование рН-градиента, гипертонической загрузки и модифицированных липидных композиций, однако полученные результаты характеризуются ограниченной нагрузочной способностью и недостаточной стабильностью системы. Наиболее известной на сегодняшний день является липосомальная форма гемцитабина FF-10832, достигшая I фазы клинических испытаний и продемонстрировавшая улучшенные фармакокинетические характеристики и переносимость. Тем не менее данные о её клинической эффективности пока остаются ограниченными. В целом, накопленный опыт свидетельствует о значительном потенциале липосомальных систем доставки гемцитабина, одновременно указывая на необходимость дальнейшей оптимизации их состава и технологии получения.

Цель и задачи исследования

Целью данной работы является разработка ЛЛФ противоопухолевого препарата гемцитабин (2',2'-дифтор-2'-деоксицитидин).

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. На основании технологических и химико-фармацевтических исследований установить оптимальный состав ЛЛФ гемцитабина.
2. Разработать технологию получения устойчивой при хранении ЛЛФ гемцитабина для инъекционного введения.
3. Разработать методику качественного и количественного анализа для контроля ЛЛФ гемцитабина.
4. Провести стандартизацию ЛЛФ гемцитабина и составить проект нормативной документации (НД).
5. Определить цитотоксическую активность ЛЛФ гемцитабина в опытах *in vitro*.

Научная новизна

Впервые разработана отечественная инъекционная ЛЛФ гемцитабина, обладающая устойчивостью при хранении. Подобран оптимальный состав стерически стабилизированных липосом гемцитабина, что обеспечило высокую степень инкапсуляции ЛС и приемлемые характеристики для инъекционного введения. Разработан технологический процесс получения ЛЛФ гемцитабина, адаптированный для условий лабораторного производства. Предложены методики качественного и количественного анализа липосомального гемцитабина, а также определены показатели качества, положенные в основу стандартизации препарата. Особенностью данной разработки является её российское происхождение, что обеспечивает

перспективы импортозамещения и формирует научно-технологическую базу для создания новых отечественных липосомальных противоопухолевых средств.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании выбора состава и метода получения ЛЛФ гемцитабина – гидрофильного соединения с достижением высокого уровня включения, что представляет особую сложность для подобных субстанций. Обосновано применение лиофилизации в технологии получения ЛЛФ гемцитабина как подхода, направленного на повышение ее стабильности в процессе хранения. Представленный в работе экспериментально-практический материал может служить основой для разработки липосомальных систем доставки активных фармацевтических субстанций (АФС), обладающих гидрофильными свойствами. Практическая значимость исследования состоит в создании отечественной оригинальной инъекционной ЛФ «Гемцитабин липосомальный лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 5 мг».

Методология и методы исследования

В основе методологии исследования лежит многофакторный подход к разработке ЛЛФ, опирающийся на труды отечественных и зарубежных ученых в области создания липосомальных систем доставки противоопухолевых препаратов (Оборотова Н.А., Торчилин В.П., Краснопольский Ю.М., Швец В.И., Дмитриева М.В., Санарова Е.В., Li P.W., Zhang X.J., Zucker D., Voafó G.F. и др.). Методология включала анализ литературных данных, оценку степени разработанности и актуальности темы, постановку цели и задач исследования, проведение экспериментально-практических работ для достижения поставленной цели и обработку полученных результатов. В ходе исследования применялись:

— технологические методы, используемые при получении липосомальных везикул (тонкопленочная гидратация, экструзия, гомогенизация, ультразвуковая обработка, лиофилизация);

— химико-фармацевтические методы (спектрофотометрия, гель-фильтрация, вискозиметрия, потенциометрия, лазерная спектроскопия рассеяния, электрофоретическое рассеяние света и др.;

— математико-статистические методы, применявшиеся для анализа регрессионных зависимостей, оценки воспроизводимости результатов и обработки данных по эффективности загрузки и стабильности липосомальных дисперсий;

— методы экспериментальной химиотерапии, предусматривающие изучение цитотоксической активности липосомальной лекарственной формы гемцитабина *in vitro* на клеточной линии аденокарциномы легкого А549 в сравнении со свободным препаратом.

Личный вклад автора

Автором выполнен анализ научной литературы по проблеме разработки липосомальных форм гемцитабина, на основании которого сформулированы цель и задачи исследования. Лично автором проведены экспериментальные исследования по выбору липидной композиции и разработке технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина, включая этапы тонкопленочной гидратации, экструзии и лиофилизации. Автором выполнено количественное определение гемцитабина в липосомальных дисперсиях и лиофилизированных образцах, оценены эффективность инкапсуляции, загрузочная способность и основные физико-химические характеристики липосом. Лично автором проведено сравнительное изучение цитотоксической активности липосомальной формы и раствора гемцитабина *in vitro* на клеточной линии аденокарциномы легкого А549, выполнена статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Состав ЛЛФ гемцитабина.
2. Технология получения ЛЛФ гемцитабина.
3. Методики качественного и количественного спектрофотометрического анализа ЛЛФ гемцитабина.
4. Показатели качества ЛЛФ гемцитабина и результаты исследования ее стабильности в процессе хранения.
5. Результаты оценки цитотоксической активности липосомальной формы гемцитабина.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, конкретно пунктам 2, 3 и 4 области исследования данной научной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных положений и выводов диссертационной работы обеспечивается совокупностью экспериментальных данных, полученных при разработке состава и технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина.

Исследования проводились с использованием воспроизводимых методов получения липосомальных дисперсий, включающих тонкопленочную гидратацию, экструзию и лиофилизацию, с контролем критических параметров качества — размера частиц, индекса полидисперсности, ζ -потенциала и эффективности инкапсуляции гемцитабина.

Количественное определение действующего вещества осуществлялось спектрофотометрическим методом, а отделение неинкапсулированного гемцитабина — методом гель-фильтрации. Обработка экспериментальных данных выполнялась с применением методов математико-статистического анализа.

Биологическая значимость полученных результатов подтверждена в опытах *in vitro* при сравнительном изучении цитотоксической активности липосомальной формы и раствора гемцитабина на клеточной линии аденокарциномы легкого A549. Совокупность полученных данных подтверждает обоснованность и достоверность выводов, представленных в диссертационной работе.

Материалы проведенных исследований по теме диссертации были представлены и обсуждены на межинституциональной XVIII Всероссийской научно-практической конференции им. А.Ю. Барышникова «Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» памяти А. Ю. Барышникова, проведенной с участием сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 24-25 апреля 2025 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась 8 декабря на кафедре фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) протокол № 4 от 8 декабря 2025 г..

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 иная научная публикация по результатам исследования и 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры

фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина при преподавании дисциплины «Частная фармацевтическая технология» студентам, обучающимся по направлению подготовки «Фармация» (33.05.01), что подтверждено актом о внедрении от 18.11.2025.

Внедрение результатов исследования способствует формированию у обучающихся практических навыков разработки и оценки липосомальных лекарственных форм противоопухолевых препаратов, а также углублению знаний в области современных технологий получения и стандартизации лекарственных средств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной научной темой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 132 листах машинописного текста и содержит 27 таблиц, 19 рисунков. Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, три главы собственных исследований, общие выводы, список литературы и приложения. Список литературы состоит из 138 источников, в том числе 120 – на иностранном языке.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований

Объектом исследования являлась субстанция противоопухолевого препарата гемцитабин (2',2'-дифтор-2'-дезокситидин), соответствующая требованиям нормативной документации. Для получения моделей ЛЛФ использовали фосфолипиды различной природы: яичный фосфатидилхолин (ЯФХ), гидрогенизированный яичный фосфатидилхолин (гЯФХ), 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DPPC), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), а также холестерин и полиэтиленгликоль-дистеароилфосфатидилэтаноламин (ПЭГ-ДГФА).

ЛЛФ гемцитабина получали методом гидратации тонкой липидной плёнки с последующей экструзией через поликарбонатные мембраны с диаметром пор 0,4 и 0,2 мкм до формирования одноламеллярных везикул заданного размера. Исследованы режимы пассивной и активной загрузки. Неинкапсулированный гемцитабин удаляли методом гель-фильтрации на

колонках NAP-5 (Sephadex G-25). Для повышения стабильности липосомальную дисперсию подвергали лиофилизации на установке Gamma 2-16 LSC (Christ, Германия) в присутствии дисахаридных криопротекторов (сахароза, трегалоза) при оптимальном молярном соотношении 5:1 к фосфолипидам. В качестве растворителя использовали воду для инъекций, соответствующую требованиям ГФ XV.

Методы анализа ЛЛФ гемцитабина

В ходе исследования осуществляли контроль физико-химических показателей липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ) гемцитабина, к числу которых отнесены: средний размер липосом, индекс полидисперсности (PDI), ζ -потенциал и pH; для лиофилизированной формы дополнительно оценивали характеристики регидратации и внешний вид.

Количественное определение гемцитабина в липосомальной дисперсии и лиофилизате проводили спектрофотометрическим методом при длине волны 268 ± 2 нм на спектрофотометре Cary 100 (Agilent Technologies, Австралия) в сравнении с раствором пустых липосом. Для построения калибровочной зависимости использовали рабочий стандартный образец гемцитабина, приготовленный в лабораторных условиях. Концентрацию действующего вещества рассчитывали по оптической плотности раствора в пересчёте на стандартный образец.

ЭВ гемцитабина в липосомы определяли методом гель-фильтрации с разделением липосомального и свободного препарата на колонке NAP-5, заполненной Sephadex G-25. Эффективность включения выражали в процентах по отношению количества вещества, удержанного в липосомах, к исходному содержанию. Загрузочную ёмкость (ЗЕ, %) рассчитывали как отношение массы инкапсулированного гемцитабина к общей массе липидов.

Средний гидродинамический диаметр частиц и индекс полидисперсности (PDI) определяли методом динамического рассеяния света на приборе Nano-ZS 3600 (Malvern, Великобритания) при температуре 25 °С. Образцы предварительно разбавляли водой очищенной до концентрации, обеспечивающей оптимальную интенсивность рассеяния. ζ -потенциал липосом измеряли электрофоретическим методом на том же приборе при 25 °С; подготовку образцов осуществляли аналогично методике определения размера частиц.

Динамическую вязкость липосомальной дисперсии определяли с использованием вискозиметра SV-10 (A&D Company, Япония) при температуре 20-25 °С.

Значение pH липосомальной дисперсии измеряли потенциометрическим методом на pH-метре Hanna HI 2211 при 20-25 °С без разбавления образца.

Потерю в массе при высушивании (влажность лиофилизата) определяли гравиметрическим методом в соответствии с ОФС 1.2.1.0010 «Потеря в массе при

высушивании». Образцы высушивали в вакуумном сушильном шкафу над пятиокисью фосфора до постоянной массы; результат выражали в % мас.

Липофильность гемцитабина оценивали по коэффициенту распределения между н-октанолом и водой методом «встряхивание в колбе» при 25 °С. После установления равновесия концентрации гемцитабина в водной и октанольной фазах определяли спектрофотометрически ($\lambda = 268$ нм), а коэффициент распределения рассчитывали как отношение концентрации вещества в октанольной фазе к концентрации в водной фазе.

Методы биологического тестирования

Цитотоксическую активность липосомального и свободного гемцитабина исследовали *in vitro* на клеточной линии аденокарциномы легкого A549 методом МТТ-анализа. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 с 10 % фетальной сывороткой, 2 мМ L-глутамин и антибиотиками. После 72-часовой инкубации оптическую плотность формазана измеряли при 540 нм; жизнеспособность клеток определяли в % от контроля, концентрацию IC₅₀ рассчитывали методом нелинейной регрессии (GraphPad Prism 5).

Статистическая обработка

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с вычислением среднего значения, стандартного отклонения, ошибки среднего и 95 % доверительного интервала; различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка осуществлялась в программах Excel и Origin 6.1 в соответствии с ОФС 1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Разработка состава и технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина

Исследование физико-химических свойств субстанции гемцитабина

Гемцитабин (2',2'-дифтор-2'-дезоксцитидин) представляет собой гидрофильное соединение, со значением коэффициента распределения: $\log P = -1,15$. Данное свойство определяет особенности выбора носителя и подходов к инкапсуляции: для гидрофильных молекул ключевым становится формирование достаточного внутреннего водного объема везикул и контроль утечки препарата на стадиях получения и хранения.

Растворимость гемцитабина носит рН-зависимый характер (профиль растворимости представлен на рисунке 1), что учитывалось при выборе среды и условий технологических стадий, а также при подборе аналитических методик.

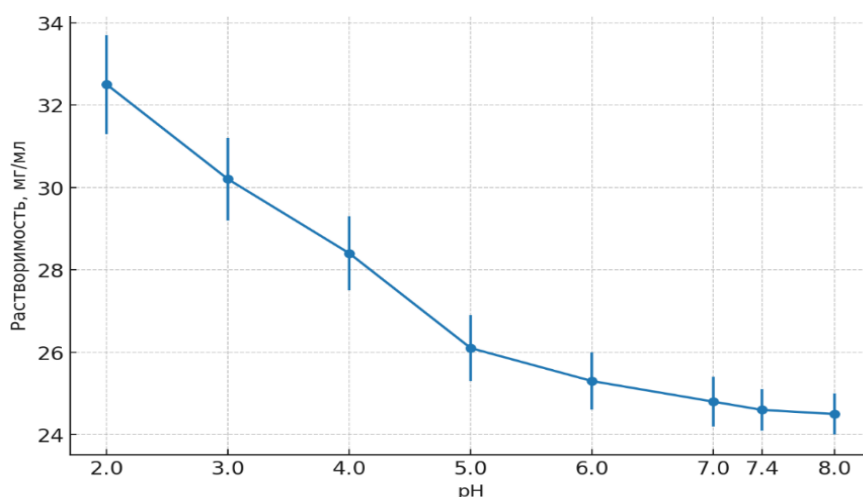


Рисунок 1 - Зависимость растворимости гемцитабина от pH среды

Отдельно была изучена сорбция гемцитабина (Рисунок 2) на мембранных фильтрах как фактор технологических потерь на этапах экструзии/стерилизующей фильтрации. На рисунке 2 представлена зависимость содержания гемцитабина после фильтрации от исходного уровня (%). Нейлоновые (Н) фильтры (с диаметром пор 1,2; 0,45; 0,22 мкм) обеспечивали сохранение концентрации на уровне 99-100%, что свидетельствует о минимальной адсорбции препарата. Поликарбонатные (ПК) мембраны (с диаметром пор 0,4; 0,2 и 0,1 мкм) также характеризовались высокой степенью сохранения действующего вещества (98-99%). Фильтры из целлюлозных эфиров (СЭЦ) (0,22 мкм) обеспечивали несколько более низкие показатели содержания ЛС (96-97%), что указывает на умеренную сорбцию. Поливинилиденфторидные (ПВДФ) мембраны (0,22 мкм) демонстрировали аналогичный уровень сохранности (около 98%). Наибольшая сорбция гемцитабина на фильтре наблюдалась при фильтрации раствора через полиэфирсульфоновые (ПЭС) мембраны (0,22 мкм), при которой концентрация вещества снижалась до 95-96%.

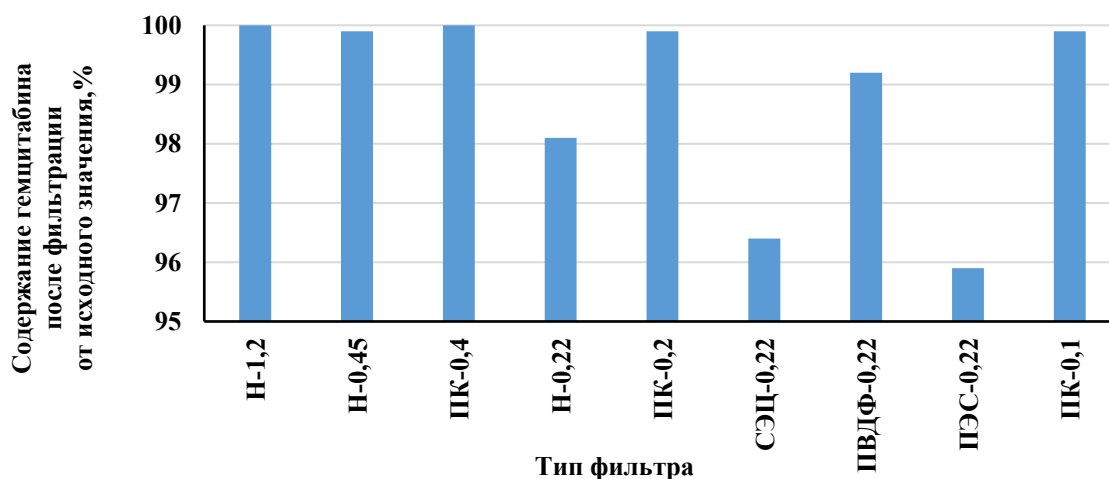


Рисунок 2 - Оценка сорбции гемцитабина на различных типах фильтра

Обоснование выбора типа липидной матрицы

Для формирования липосомальной лекарственной формы исследовано влияние природы фосфолипидов и липидного состава мембраны на эффективность инкапсуляции, стабильность и морфологические характеристики везикул. В качестве мембранных компонентов использовали фосфатидилхолины различной степени насыщенности (гСФХ, ЯФХ, DSPC, DPPC, гЯФХ), холестерин и пегилированный липид ПЭГ-ДГФА.

Установлено, что применение ненасыщенных фосфолипидов приводит к повышенной текучести липидного бислоя и увеличению утечки гемцитабина, тогда как использование насыщенных фосфолипидов с высокой температурой фазового перехода обеспечивает более плотную упаковку мембраны и повышение степени удержания препарата. Введение холестерина в состав липидной матрицы являлось необходимым условием формирования структурно устойчивого бислоя. Показано, что недостаточное содержание холестерина сопровождается повышенной проницаемостью мембраны и снижением стабильности липосом, тогда как избыточное его количество приводит к чрезмерному уплотнению бислоя, ограничению диффузии действующего вещества и снижению эффективности инкапсуляции. Таким образом, для обеспечения оптимального баланса между прочностью мембраны и способностью липосом удерживать гидрофильный препарат требуется подбор рационального содержания холестерина в липидной композиции. Добавление ПЭГ-ДГФА способствовало формированию стерического барьера, препятствующего агрегации липосом и повышающего коллоидную стабильность дисперсий.

Исследование методов загрузки гемцитабина

В рамках поиска технологически воспроизводимого способа повышения инкапсуляции гидрофильного гемцитабина были исследованы варианты активной и пассивной загрузки с использованием различных внутренних фаз и градиентов: сульфат аммония, PBS (pH 7,4), гипертонические растворы NaCl, а также метод пассивной загрузки при гидратации липидной пленки. Сравнительная характеристика исследованных подходов представлена в таблице 1 Таблица 1.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика методов загрузки гемцитабина в липосомы

Метод загрузки	ЭВ, %	ЗЕ, % мас.	Размер липосом, нм	PDI
Активная загрузка (сульфат аммония)	10,5	0,6	239	0,474
Активная загрузка (PBS, pH 7,4)	7,2	0,6	159	0,084
Активная загрузка (осмотический градиент NaCl)	34,3	0,95	159	0,149
Пассивная загрузка (гидратация пленки)	45,4	2,15	156	0,106
Примечание. * – данные представлены как среднее $\pm$ SD (среднеквадратичное отклонение), n=3				

Анализ данных показал, что активная загрузка с использованием сульфата аммония сопровождается формированием липосомальных дисперсий с крупным размером частиц и высокой полидисперсностью, что свидетельствует о низкой однородности системы и ограниченной технологической применимости подхода. При активной загрузке с использованием PBS (pH 7,4) формировались дисперсии с оптимальными размерными характеристиками и высокой однородностью, однако эффективность инкапсуляции оставалась низкой, что указывает на ограниченную способность PBS обеспечивать активную загрузку гемцитабина. Использование осмотического градиента NaCl позволило существенно повысить эффективность включения по сравнению с другими вариантами активной загрузки, однако сопровождалось широкой вариабельностью показателей полидисперсности, что снижает воспроизводимость системы.

С учетом гидрофильной природы гемцитабина и требований к воспроизводимости для дальнейшей разработки промышленно применимой технологии основной акцент сделан на пассивной загрузке (гидратация липидной пленки раствором гемцитабина). Установлено, что параметры рецептуры и концентрации существенно влияют на эффективность включения (ЭВ) и загрузочную емкость (ЗЕ) (Таблица 2). Показано, что повышение концентрации гемцитабина в гидратирующем растворе с 2,5 до 5 мг/мл приводит лишь к умеренному росту ЗЕ (на 0,3-0,4% мас.), но одновременно сопровождается снижением ЭВ в 1,4-1,7 раза, что обусловлено достижением предельной емкости липосом для гидрофильного вещества при фиксированном внутреннем объеме везикул.

Таблица 2 - Модели липосом с гемцитабином при пассивной загрузке

№ модели	Молярное соотношение ЯФХ/холестерин/ПЭГ-ДФА	Общая концентрация липидов, мг/мл	Концентрация гемцитабина, мг/мл	Концентрация холестерина в бислюе, % мол.	Концентрация ПЭГ-ДФА в бислюе, %мол.	ЭВ, %	ЗЕ, %мас.	Размер липосом, нм*	PDI*
1	1/0,1/0,003	36,1	5	9,1	0,27	14,1	1,8	143,8	0,119
2			2,5			20,3	1,5	146,0	0,105
3			5			22,0	1,9	167,6	0,099
4		53,1	2,5			32,8	1,6	155,1	0,034
5			5			37,5	2,9	156,0	0,159
6			2,5			64,9	2,5	169,9	0,219
7			1			55,2	0,9	151,0	0,163
8	1/0,2/0,003	66,7	2,5	16,6		62,6	2,3	159,7	0,093
9	1/0,3/0,003	69,7		23,0		48,7	1,7	163,0	0,126
10	1/0,4/0,003	73,0		28,5		40,6	1,4	149,7	0,100
11	1/0,5/0,003	57,0		33,3		30,1	1,4	144,3	0,117
12	1/0,1/0,004	63,9		9,1	0,36	63,8	2,5	169,2	0,184
13	1/0,1/0,005	64,1			0,45	64,8	2,7	151,8	0,132
14	1/0,1/0,010	65,2			0,90	76,7	3,4	142,3	0,127

На следующем этапе исследования в рамках пассивной загрузки была проведена оценка влияния качественного состава липидной мембраны на показатели инкапсуляции. Установлено, что химическая природа фосфолипидов, степень насыщенности жирных кислот и температура фазового перехода определяют плотность и проницаемость липидного бислоя, а также его способность удерживать загруженное действующее вещество. В связи с этим изучены липосомальные композиции на основе фосфолипидов различной природы (Таблица 3). Показано, что липосомы на основе насыщенных фосфолипидов (гЯФХ, DPPC, DSPC) характеризуются более высокими показателями загрузки гемцитабина по сравнению с системами на основе ненасыщенных липидов, что связано с формированием более плотного и стабильного бислоя. На основании сравнительного анализа установлено, что оптимальным является состав ЕРС-3 / холестерин / ПЭГ-ДГФА в мольном соотношении 1 : 0,7 : 0,089, обеспечивающий высокую эффективность инкапсуляции и воспроизводимые параметры качества.

Таблица 3 - Липосомальные композиции на основе насыщенных фосфолипидов

№ модели	Липидная композиция и молярное соотношение	Общая концентрация липидов, мг/мл	ЭВ, %	ЗЕ, мас. %
1	ЯФХ/холестерин/ПЭГ-ДГФА 1/0,1/0,003	63,7	64,9	2,5
2	гЯФХ/холестерин/ПЭГ-ДГФА 1/0,7/0,089	59,8	85,3	3,4
3	гСФХ/холестерин/ПЭГ-ДГФА 1/0,7/0,089	74,5	63,5	2,5
4	DPPC/холестерин/ПЭГ-ДГФА 1/0,58/0,083	73,0	81,5	2,9
5	DSPC/холестерин/ПЭГ-ДГФА 1/0,67/0,005	60,5	67,3	3,2
6	DSPC/холестерин/ПЭГ-ДГФА 1/0,5/0,083	69,3	60,6	2,7
7	DSPC/холестерин/DOTAP 1/0,2/0,1	42,8	83,7	4,8

На основании совокупности полученных данных установлено, что пассивная загрузка в сочетании с рациональным подбором липидного состава мембраны обеспечивает формирование стабильных и воспроизводимых липосомальных систем с высокой эффективностью инкапсуляции гемцитабина (до 85%) и загрузочной емкостью, оптимальными физико-химическими характеристиками.

Оптимизация технологических параметров

Оптимизация проводилась по критическим показателям качества: размер, PDI, ζ -потенциал, ЭВ/ЗЕ и стабильность дисперсии.

Влияние температуры гидратации на показатели липосомальной дисперсии оценивали экспериментально (Таблица 4). Оптимальной признана температура 44 ± 1 °C, соответствующая температуре фазового перехода гЯФХ, при которой липидный бислой находится в жидкокристаллическом состоянии, что обеспечивает эффективное формирование мембраны и включение ЛС. Повышение температуры выше 50 °C ограничено риском термической деградации липидов.

Таблица 4 - Влияние температуры гидратации на характеристики липосом гемцитабина

Температура, °С	Время гидратации, мин	Размер, нм	PDI	ζ-потенциал, мВ	ЭВ, %
22	90	189,6	0,066	-27,8	58,5
44		180,6	0,024	-28,2	88,1
54		187,5	0,066	-26,4	88,1

Для формирования одноламеллярных везикул применяли экструзию через поликарбонатные мембраны. Показано, что данный процесс обеспечивал уменьшение среднего гидродинамического диаметра липосом до 170-180 нм и достижение монодисперсности (PDI <0,07) (табл. 5).

Таблица 5 - Влияние количества циклов экструзии на характеристики липосом гемцитабина

Параметр сравнения	Цикл	Размер, нм	PDI	ζ-потенциал, мВ
Исходная дисперсия	-	5774	0,798	-31,7
ПК 0,4	1	854,5	0,421	-28,1
ПК 0,2	1	237,2	0,115	-20,5
ПК 0,2	2	197,1	0,079	-19,3
	3	196,0	0,092	-22,0
	4	183,6	0,075	-18,1
	5	177,9	0,064	-18,0
Примечание. * данные представлены как среднее ± SD, n=3				

Разработка технологии лиофилизации

В ходе исследования установлено, что при хранении липосомальной дисперсии гемцитабина при +4 °С в течение 3 месяцев наблюдается ухудшение физико-химических характеристик (рост размера и PDI) и снижение показателей качества, что свидетельствует об ограниченной стабильности жидкой формы и необходимости повышения устойчивости системы. Для повышения стабильности липосомальной формы и предотвращения утечки инкапсулированного гемцитабина разработана технология лиофилизации дисперсии. На сохранность структуры липосом и ЭВ/ЗЕ оценивали влияние: вида криопротектора (сахароза/трегалоза), его концентрации, стадии введения (гидратации или после экструзии).

Показано, что применение сахарозы и трегалозы обеспечивает сохранение морфологических характеристик липосом в процессе замораживания и последующей лиофилизации: после лиофилизации значения ЭВ сохранялись на уровне ~72,1-92,2% (для сахарозы) и ~63,5-85,4% (для трегалозы), при этом размеры липосом находились в диапазоне ~150-194,6 нм, а PDI — ~0,050-0,113 (табл. 6). Оптимальным признано молярное соотношение криопротектор : фосфолипид = 5 : 1; также установлено, что введение криопротектора после экструзии обеспечивает более полную защиту поверхности везикул и более воспроизводимое восстановление параметров.

Таблица 6 - Характеристики липосом гемцитабина с криопротектором сахарозой и трегалозой в различных концентрациях до и после замораживания, после лиофилизации

Криопротектор			До замораживания					После замораживания					После лиофилизации				
Вещество	ФЛ/КП	Концентрация, %	ЭВ, %	ЗЕ, %мас.	Размер	PDI	ζ-потенциал, мВ	ЭВ, %	ЗЕ, %мас.	Размер	PDI	ζ-потенциал, мВ	ЭВ, %	ЗЕ, %мас.	Размер	PDI	ζ-потенциал, мВ
Сахароза	1:4Г	6,3	89,7	3,4	185,1	0,063	-32	62,4	2,4	159,0	0,067	-22	72,1	2,7	176,4	0,068	-21
	1:5Г	7,9	96,6	3,7	182,8	0,054	-28	78,2	3,0	169,1	0,069	-31	82,6	3,2	168,0	0,674	-23
	1:5Э		87,2	3,3	144,7	0,102	-30	88,3	3,3	137,3	0,064	-22	80,7	3,0	150,1	0,091	-23
	1:6Г	9,4	98,9	3,8	276,5	0,198	-28	87,8	3,4	185,6	0,572	-31	92,2	3,6	175,1	0,050	-27
Трегалоза	1:4Г	6,9	94,4	3,3	274,1	0,195	-23	59,0	2,1	166,2	0,046	-29	82,8	2,9	183,4	0,102	-27
	1:5Г	8,7	83,9	3,4	183,7	0,062	-23	64,6	2,6	165,2	0,090	-34	63,5	2,6	172,5	0,185	-27
	1:5Э		84,6	3,3	144,6	0,067	-21	85,7	3,3	139,5	0,105	-32	85,4	3,3	158,8	0,061	-29
	1:6Г	10,4	86,3	3,3	180,9	0,065	-23	68,6	2,6	164,2	0,086	-31	80,9	3,1	194,6	0,113	-28
Обозначения: (Г) - гидратация, (Э) - экструзия, ФЛ/КП - соотношение фосфолипид/криопротектор																	

Состав и технология получения ЛЛФ-лио гемцитабина

В результате проведенных исследований разработан препарат «Гемцитабин липосомальный лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 5 мг», который имеет следующий состав на 1 флакон (Таблица 7).

Таблица 7 - Теоретический состав ЛЛФ-лио гемцитабина на 1 флакон

Компонент	Содержание, мг	Назначение
Гемцитабина гидрохлорид	5	АФС
Гидрогенизированный яичный фосфатидилхолин	70	Структурообразующий компонент липосомальной мембраны
Холестерин	24	Регуляция плотности и стабильности липидного бислоя
1,2-дистеароил- <i>sn</i> -глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси (полиэтиленгликоль)-2000] аммониевая соль	22	Модификатор поверхности липосом для пролонгирования циркуляции и снижения клиренса
Сахароза	148	Криопротектор для стабилизации липосом при лиофилизации
Общая масса	269	

Технология получения липосомальной формы гемцитабина приведена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Технология получения ЛЛФ-лио гемцитабина

Воспроизводимость процесса подтверждена тремя сериями наработок с фиксацией параметров (Таблица 8).

Таблица 8 - Показатели качества серий лиофилизата

Показатель	Серия ЛЛФ-лио гемцитабина		
	010625	020625	030625
Размер везикул, нм	176,4±3,122	165,7±4,569	167,9±4,012
PDI	0,194±0,038	0,124±0,080	0,188±0,059
ζ-потенциал, мВ	-(36,4±1,33)	-(37,1±1,15)	-(35,4±1,19)
ЭВ, %	89,5	89,3	96,4
ЗЕ, %мас.	3,9	2,7	3,4
pH	6,9	6,9	6,9

Разработка методик контроля качества и стандартизации липосомальной лекарственной формы гемцитабина

Спектрофотометрическое определение гемцитабина

На начальном этапе разработаны и обоснованы условия спектрофотометрического анализа липосомального гемцитабина. В электронном спектре поглощения спиртового раствора субстанции гемцитабина зарегистрированы максимумы при 240 ± 2 и 268 ± 2 нм; для количественного анализа выбран пик при 268 ± 2 нм (Рисунок 4).

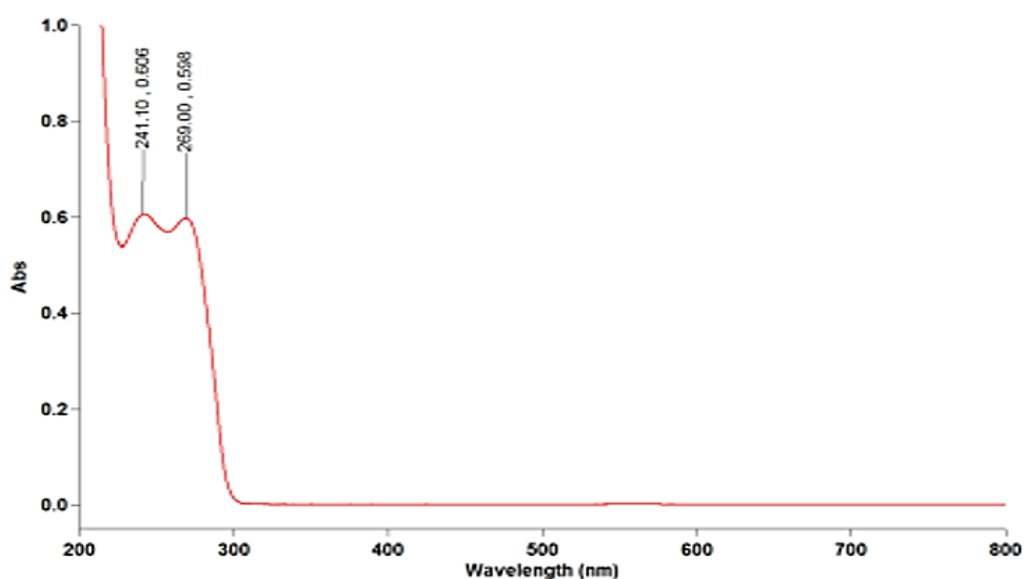


Рисунок 4 - Электронный спектр поглощения раствора гемцитабина с концентрацией $2,15 \cdot 10^{-2}$ мг/мл в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм

Для подтверждения линейности подготовлены спиртовые разведения гемцитабина в диапазоне 0,006-0,044 мг/мл; линейная зависимость оптической плотности от концентрации соблюдалась во всем диапазоне, что подтверждает применимость закона Бугера-Ламберта-Бера.

Количественное определение гемцитабина в составе ЛЛФ-лио проводили спектрофотометрически при длине волны 268 ± 2 нм относительно раствора сравнения — пустых

липосом. Полученные результаты (Таблица 9) свидетельствуют о высокой прецизионности методики: среднее содержание гемцитабина в образцах составило 2,3 мг/мл, относительная ошибка определения не превышала 0,1%. Таким образом, разработанная методика обеспечивает корректное и статистически достоверное количественное определение гемцитабина в составе липосомальной лекарственной формы.

Таблица 9 – Результаты количественного определения липосомального гемцитабина

№ образца ЛЛФ гемцитабина	Оптическая плотность исследуемого раствора	Концентрация гемцитабина в образце ЛЛФ-лио	Статистические характеристики
1	1,203	2,301	$n=6, f=5,$ $x_{cp}=2,301,$ $S^2=2,57 \times 10^{-6},$ $S=1,60 \times 10^{-3},$ $x_{cp} \pm \Delta x (P=95\%) = 2,301 \pm 0,0017,$ $\varepsilon=0,07\%$
2	1,200	2,299	
3	1,203	2,301	
4	1,204	2,303	
5	1,202	2,300	
6	1,204	2,303	

Определение физико-химических показателей липосомальной лекарственной формы гемцитабина

При хранении в жидкой форме отмечалась тенденция к снижению ζ -потенциала и эффективности инкапсуляции, что свидетельствует о постепенной дестабилизации липосомальной структуры. Таким образом, хранение липосомальной дисперсии гемцитабина в жидком состоянии характеризуется ограниченным сроком стабильности. Полученные данные обосновывают необходимость перевода липосомальной дисперсии в лиофилизированное состояние для обеспечения длительной стабильности препарата и сохранения его физико-химических и фармацевтически значимых характеристик.

Стандартизация, показатели качества ЛЛФ и исследование стабильности при хранении

Для контроля качества ЛЛФ-лио гемцитабина как на стадии производства, так и при хранении установлены следующие параметры: описание, способность к регидратации, подлинность, количественное содержание действующего вещества, однородность дозирования и массы дозированных форм, средний гидродинамический размер частиц и показатель полидисперсности, ζ -потенциал, значение pH восстановленной дисперсии, а также потеря в массе при высушивании.

Показано, что лиофилизат имеет пористую однородную структуру кремового цвета; при добавлении воды образует гомогенную дисперсию в течение ~5 минут.

Содержание гемцитабина в лиофилизате ранжировалось от 4,52 до 4,61 мг во флаконе, что представляет собой допустимую норму отклонения от номинала - 5,0 мг.

Масса содержимого флаконов во всех исследованных сериях находилась в пределах допустимых отклонений от средней массы, регламентированных требованиями ГФ XV издания. Средние значения для серий 010625, 020625 и 030625 составили соответственно 0,264, 0,279 и 0,279. Средний размер везикул после регидратации составил 176,4 нм (серия 010625), 166,1 нм (серия 020625) и 167,9 нм (серия 030625), а разброс внутри каждой серии не превышал 5 нм, что соответствует требованиям.

С целью оценки стабильности ЛФ «Гемцитабин липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 5 мг» три серии препарата (010625, 020625 и 030625) были заложены на хранение при температуре $-(18\pm 2)^\circ\text{C}$. Значения pH составили 6,9-7,1, средний размер липосом после регидратации 166-176 нм, PDI 0,17-0,18, ζ -потенциал от -28,3 до -29,0 мВ (Таблица 10).

Таблица 10 - Мониторинг качества лиофилизированных липосом гемцитабина

Показатель	Срок хранения, мес.	Серия ЛЛФ-лио гемцитабина		
		010625	020625	030625
Размер везикул, нм	0	176,4	165,7	167,9
	1	175,6	165,1	167,2
	2	178,0	166,5	169,1
	3	177,2	169,3	166,2
	6	176,4	166,1	167,9
PDI	0	0,194	0,124	0,188
	1	0,187	0,176	0,181
	2	0,198	0,193	0,190
	3	0,190	0,187	0,195
	6	0,179	0,172	0,178
ζ -потенциал, мВ	0	-36,4	-37,1	-35,4
	1	-30,4	-31,0	-30,2
	2	-32,1	-33,0	-32,5
	3	-27,3	-33,1	-30,4
	6	-28,3	-29,0	-28,6
ЭВ, %	0	89,5	89,3	96,4
	1	87,4	87,0	93,5
	2	91,5	86,0	95,0
	3	90,7	89,4	89,8
	6	86,2	90,8	92,2
ЗЕ, мас. %	0	3,9	2,7	3,4
	1	3,9	3,1	3,5
	2	3,4	3,3	3,2
	3	3,2	3,0	3,0
	6	3,0	3,1	3,3
pH	0	6,9	6,9	6,9
	1	7,0	6,9	7,1
	2	7,0	7,1	6,9
	3	7,1	6,9	6,9
	6	7,0	7,0	7,0

Эти данные подтверждают, что лиофилизация с правильно подобранным криопротектором обеспечивает требуемую стабильность липосомальной системы. Изучение стабильности и срока годности препарата продолжаются.

Изучение биологической активности липосомальной лекарственной формы гемцитабина

Цитотоксическую активность липосомального гемцитабина оценивали *in vitro* на клеточной линии аденокарциномы легкого человека A549 методом МТТ-теста; результаты представлены на рисунке 5.

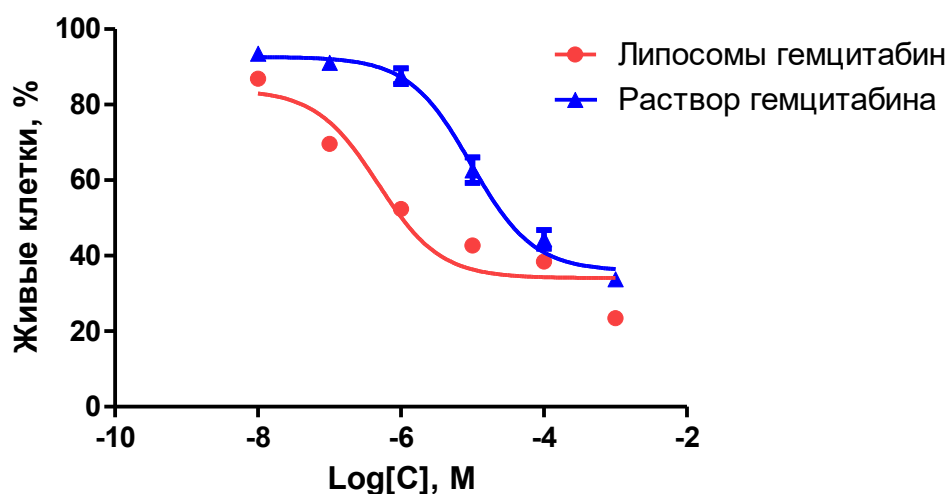


Рисунок 5 - Цитотоксическая активность липосомального гемцитабина и раствора гемцитабина

Установлено, что липосомальная форма обладает значительно более высокой активностью по сравнению со свободным препаратом: $IC_{50} = 0,47$ мкМ для липосомальной формы против 9,6 мкМ для раствора гемцитабина. Это означает повышение эффективности приблизительно в ~20 раз, что согласуется с концепцией усиления внутриклеточной доставки действующего вещества при использовании липосомального носителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведённого комплексного фармацевтического исследования решена актуальная научно-практическая задача разработки состава и технологии получения липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабин. На основании системного изучения физико-химических свойств активной фармацевтической субстанции, обоснования выбора липидной матрицы и методов инкапсуляции разработана воспроизводимая технология получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина, включающая стадии получения липидной плёнки, гидратации, экструзии и лиофилизации.

Установлены критические параметры рецептуры и технологии, определяющие эффективность инкапсуляции, физико-химические характеристики и стабильность липосомальной системы. Разработаны и применены методики количественного определения гемцитабина и оценки эффективности его включения, что позволило обосновать показатели качества и подходы к стандартизации липосомальной лекарственной формы.

Показано, что разработанная липосомальная форма гемцитабина обладает воспроизводимыми физико-химическими характеристиками и повышенной цитотоксической активностью *in vitro* по сравнению со свободным препаратом, что подтверждает целесообразность использования липосомальных систем доставки для оптимизации фармакологических свойств гидрофильных противоопухолевых препаратов. Полученные результаты обобщены в общих выводах диссертационной работы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Подходы к разработке состава и технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина могут быть рекомендованы для использования на этапах фармацевтической разработки инъекционных липосомальных препаратов. Предложенные методики количественного анализа, оценки эффективности инкапсуляции и контроля физико-химических характеристик целесообразно применять при стандартизации липосомальных лекарственных форм гидрофильных противоопухолевых препаратов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы являются расширенные доклинические исследования разработанной липосомальной лекарственной формы гемцитабина, включая оценку фармакокинетики, безопасности и противоопухолевой эффективности *in vivo*, а также совершенствование липосомальной системы доставки и адаптация технологии к условиям масштабирования. Полученные подходы могут быть использованы при разработке липосомальных лекарственных форм других гидрофильных цитостатических препаратов.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании проведенных химико-фармацевтических и технологических исследований установлен оптимальный состав стерически стабилизированной ЛЛФ гемцитабина для инъекционного введения. В качестве компонентов липосомальной мембраны выбраны гидрогенизированный яичный фосфатидилхолин, холестерин и пегилированный фосфотидилэтаноламин в молярном соотношении 1/0,7/0,089.

2. Разработана технология получения устойчивой при хранении ЛЛФ гемцитабина методом тонкопленочной гидратации с последующей экструзией. Определены критические факторы рецептуры и установлены оптимальные условия технологического процесса получения ЛЛФ гемцитабина. Разработана технология лиофилизации дисперсии с использованием сахарозы в качестве криопротектора, что обеспечивает сохранение физико-химических характеристик липосом и предотвращает утечку действующего вещества из везикул.

3. Разработана методика спектрофотометрического анализа гемцитабина в составе ЛЛФ при длине волны 268 ± 2 нм с использованием раствора «пустых липосом» в качестве раствора сравнения. Методика обеспечивает количественное определение действующего вещества в диапазоне концентраций 0,006–0,044 мг/мл с относительной погрешностью не более 0,1%.

4. Определены показатели качества для стандартизации ЛЛФ-лио гемцитабина, включающие описание, регидратируемость лиофилизата, подлинность, количественное содержание ЛС, однородность массы дозированных форм, средний размер липосом, индекс полидисперсности, ζ -потенциал и значение pH. На основании полученных результатов разработан проект НД на препарат «Гемцитабин липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций». Проведённые исследования показали стабильность критических параметров препарата в течение шести месяцев хранения при температуре $-(18 \pm 2)^\circ\text{C}$.

5. В опытах *in vitro* на культуре клеток аденокарциномы легкого человека A549 установлено, что липосомальная форма гемцитабина обладает значительно более высокой цитотоксической активностью по сравнению со свободным препаратом. Значение IC_{50} составило 0,47 мкМ против 9,6 мкМ для свободного гемцитабина, что подтверждает эффективность липосомальной системы в повышении доставки действующего вещества в опухолевые клетки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние факторов рецептуры на эффективность пассивной загрузки гемцитабина в липосомы / Г. А. Оборотов, М. В. Дмитриева, М. А. Барышникова, Д. В. Гусев // **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**. – 2025. – Т. 27. – № 6. – С. 75–86.

2. Оборотов, Г. А. Лиофилизация липосом гемцитабина / Г. А. Оборотов, М. В. Дмитриева, И. И. Краснюк // **Медико-фармацевтический журнал «Пульс»**. – 2025. – Т. 27. – № 8. – С. 112–119.

3. Оценка цитотоксического потенциала липосомального гемцитабина / Г. А. Оборотов, А. А. Рудакова, М. А. Барышникова, Д. В. Гусев // **Российский биотерапевтический журнал**. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 83–87.

4. Перспективы создания липосомальной системы доставки гемцитабина / Г. А. Оборотов, М. В. Дмитриева, А. П. Колпаксиди, С. Д. Щеглов // **Российский биотерапевтический журнал**. – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 46–56.

5. Экспериментальное определение липофильности гемцитабина / М. В. Дмитриева, Г. А. Оборотов, А. П. Колпаксиди, С. Д. Щеглов // Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы : материалы XVIII Всерос. науч.-практ. конф. им. А. Ю. Барышникова (Москва, 24-25 апреля 2025 г.). – Москва : ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 2025. – С. 15-16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФС - активная фармацевтическая субстанция

гСФХ - гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин

гЯФХ - гидрогенизированный яичный фосфатидилхолин

ДМСО - диметилсульфоксид

ЗЕ - загрузочная емкость

КП - криопротектор

КП/ФЛ - молярное соотношение криопротектор/фосфолипид

ЛЛФ - липосомальная лекарственная форма

ЛС - лекарственное средство

ЛФ - лекарственная форма

МСЛ - многослойные липосомы

ОСЛ - однослойные липосомы

ПЭГ - полиэтиленгликоль

ПЭГ-ДГФА - 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин-N-[метокси (полиэтиленгликоль)-2000] аммониевая соль

СО - стандартный образец

СФМ - спектрофотометрия

Т_{ф.п.} - температура фазового перехода

ЭВ - эффективность включения

ЯФХ - яичный фосфатидилхолин

AUC - площадь под фармакокинетической кривой

DL - соотношение drug/lipids

DOPE - 1,2-диолеоил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин

DOTAP - 1,2-диолеоил-3-триметиламмоний пропан

DPPC - 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин

DSPC - 1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин

IC₅₀ - концентрация полумаксимального ингибирования

PBS - phosphate-buffered saline, фосфатно-солевой буфер

PDI - polydispersity index, индекс полидисперсности

SD - standart deviation, стандартное отклонение