

УДК 541.121:621.391

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ НАНО- И МИКРОФОРМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Д. Ю. Залепугин, Н. А. Тилькунова, И. В. Чернышова

*Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии  
(ГосНИИОХТ), Москва, Россия*

Поступила в редакцию 03.10.2007 г.

В обзорной статье рассмотрены преимущества нано- и микрочастиц лекарственных форм перед традиционными, а также использование сверхкритических флюидов для получения нано- и микроформ фармацевтических субстанций, в том числе систем медленного высвобождения лекарственных препаратов на основе полимеров и липосом. Показано, что методы, основанные на применении сверхкритических флюидов, такие как RESS, GAS, ASES, SAS, SEDS и др., являются перспективными для получения нано- и микроформ лекарственных препаратов.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** сверхкритические флюиды, наночастицы, микрочастицы, фармпрепараты, липосомы.

### ВВЕДЕНИЕ

На рубеже XX и XXI веков происходит подлинная революция в разработке и создании совершенно новых лекарственных форм на основе нано- и микрочастиц. В первой части обзорной статьи подробно рассмотрены преимущества таких лекарственных форм перед традиционными — высокая терапевтическая эффективность, обусловленная резким повышением биодоступности и скорости растворения микронизированных субстанций в физиологических средах, а также снижение побочных токсических эффектов. Вторая часть статьи посвящена использованию сверхкритических флюидов для получения нано- и микроформ фармацевтических субстанций, в том числе систем медленного высвобождения лекарственных препаратов на основе полимеров и липосом. Показано, что методы, основанные на применении сверхкритических флюидов, такие как RESS, GAS, ASES, SAS, SEDS и др., являются чрезвычайно перспективными для получения нано- и микроформ лекарственных препаратов.

Получение фармацевтических субстанций в виде частиц с микронными и субмикронными размерами является одним из направлений создания новых высокоэффективных лекарственных форм. Размер частиц определяет размеры поверхности, которые в свою очередь контролируют скорость растворения и действие лекарства. Микро- и наноформы фармпрепаратов обладают уникальными свойствами и преимуществами, открывающими новые перспективные подходы к терапии самых различных заболеваний. Прежде всего, микронизация позволяет существенно повысить скорость растворения гидрофобных фармпрепаратов в водных средах. Часто этот эффект неточно определяют как повышение растворимости. Очевидно, что для достижения терапевтического эффекта малорастворимые в водной среде лекарственные препараты должны применяться в высоких

дозах, что обуславливает их нежелательное побочное действие, представляющее серьезную проблему в случае сильнодействующих противоопухолевых, гормональных, противовоспалительных, противогрибковых препаратов и антибиотиков. Тонкое измельчение до частиц, размеры которых не превышают нескольких микрон, позволяет значительно повысить скорость растворения в водных средах, всасывание и биодоступность. Разработка новых технологий микронизации фармацевтических субстанций представляет чрезвычайный интерес также для создания специальных высокоэффективных лекарственных форм, контролирующих концентрации фармпрепаратов в организме (Drug Delivery Systems) и обеспечивающих постепенное высвобождение действующего начала. Кроме того, микронизация является важнейшим условием создания лекарственных форм, пригодных для аэрозольного применения. Использование аэрозолей для непосредственной доставки лекарственного препарата в легкие весьма эффективно как для лечения поражений легких, так и при терапии системных заболеваний. Привлекательность ингаляционной терапии обусловлена быстрой абсорбцией препарата, минимизацией системных побочных эффектов и разложения препарата в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении. Размер частиц ингаляционной лекарственной формы определяется целями терапии. Например, для респираторного введения требуется размер частиц более  $4 \div 6$  мкм, при предпочтительном трахеобронхиальном введении —  $6 \div 8$  мкм, а для достижения альвеолярной сорбции размер частиц должен составлять  $2 \div 4$  мкм. Таким образом, разработка технологий получения нано- и микроформ фармацевтических субстанций представляет важную и актуальную задачу современной фарминдустрии. Следует отметить, что существующие в настоящее время технологии микронизации обладают рядом недостатков. Традиционные методы микронизации, такие как дробление, механическое измельчение, высушивание в потоке, предполагают использование органических растворителей, высокие температуры, механические нагрузки, что часто приводит к разложению фармацевтической субстанции. Кроме того, остаточные примеси токсичных растворителей, от которых чрезвычайно трудно избавиться, являются серьезным препятствием для дальнейшего использования в медицине субстанций, получаемых таким способом. Аналогичные недостатки характерны для таких используемых в настоящее время методов капсулирования фармпрепаратов в полимерные матрицы, как фазовое разделение, высушивание в потоке и двойная эмульсионная технология [1]. Следует также отметить, что данные методы часто не обеспечивают необходимой морфологии частиц и однородности их по размеру.

Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии открывают большие возможности для создания новых материалов медицинского назначения и лекарственных форм нового поколения [2], причем наиболее интенсивно исследуется возможность их использования для микронизации фармацевтических субстанций. Технологии микронизации лекарственных препаратов на основе сверхкритических (СК) флюидов обладают рядом преимуществ перед традиционными методами измельчения, в частности, позволяют получать однородные частицы с определенными физико-химическими свойствами [3]. В основном данные процессы осуществляются в одну стадию, и, хотя оборудование высокого давления обычно стоит дороже, чем традиционное, выгода одностадийного процесса перевешивает эти затраты. В отличие от процессов кристаллизации частиц из растворов, использование СКФ технологий легко поддается масштабированию от лабораторных стенов до пилотных и промышленных процессов [4, 5]. СК растворители

позволяют микронизировать вязкие и маслообразные субстанции. Традиционным преимуществом СКФ технологий является их экологическая безопасность.

## 1. МИКРОНИЗАЦИЯ КАК СРЕДСТВО ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМПРЕПАРАТОВ

### 1.1. Повышение скорости растворения фармпрепаратов в водных средах как следствие микронизации

Скорость растворения фармацевтической субстанции в физиологических средах является важным параметром, определяющим быстродействие и эффективность препарата. Ниже рассмотрены примеры увеличения скорости растворения в водной среде различных фармпрепаратов как следствие их микронизации. Так, измельчение частиц гидрофобного противогрибкового препарата природы итраконазола (рис. 1) до размеров 100÷500 нм приводит к повышению скорости растворения его в физиологических средах в 610 раз [6].

Микронизация позволяет также значительно увеличить продолжительность действия противогрибковых препаратов клотримазола и эконазола (рис. 2 и 3), практически не растворимых в воде. В то время как продолжительность действия обычных форм данных препаратов составляет 3÷4 часа, их наноформы способны циркулировать в организме в течение 5÷6 суток [7].

Важной проблемой терапевтического применения нестероидных противовоспалительных препаратов является их низкая растворимость в воде, вследствие чего они используются в высоких дозах и обладают рядом нежелательных побочных

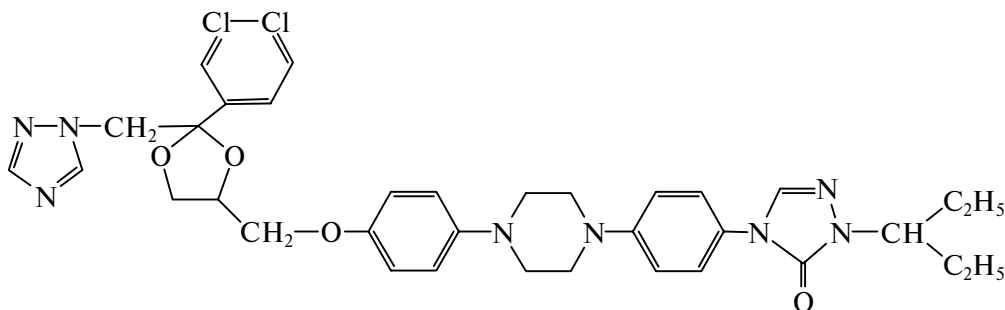


Рис. 1. Итраконазол

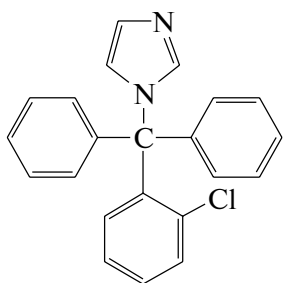


Рис. 2. Клотримазол

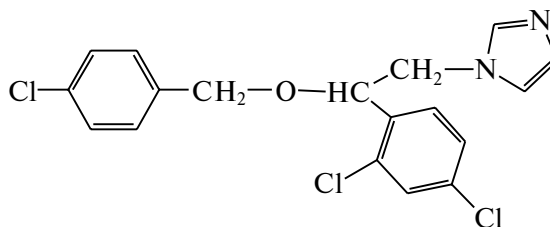


Рис. 3. Эконазол

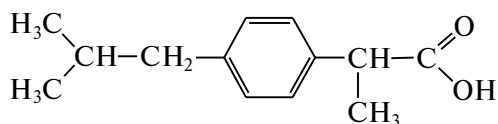


Рис. 4. Ибупрофен

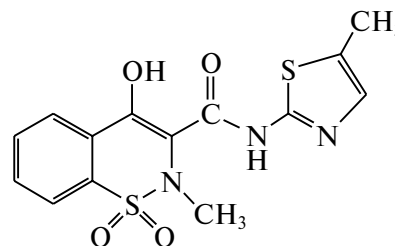


Рис. 5. Мелоксикам

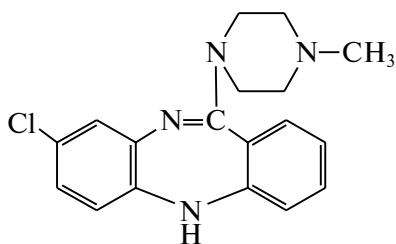


Рис. 6. Клозапин

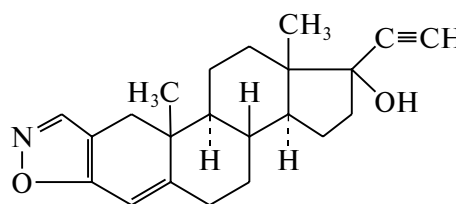


Рис. 7. Даназол

эффектов. Микронизация ибупрофена (рис. 4) до размера  $\sim 5$  мкм в несколько раз повышает скорость его растворения и биодоступность [8].

Скорость растворения в воде микронизированной формы ( $0,5 \div 2$  мкм) противовоспалительного препарата мелоксикама (рис. 5), избирательного ингибитора циклооксигеназы-2, в 10 раз превышает скорость растворения обычной лекарственной формы [9].

Наноформа нейролептика клозапина (рис. 6), в сравнении с его суспензией, обладает в 4 раза более высокой биодоступностью [10].

Гормональный препарат даназол (рис. 7), практически не растворимый в воде, в результате микронизации до частиц размером  $1 \div 20$  мкм полностью растворяется в водной среде в течение 5 минут [11].

Микронизация до частиц размером 1 мкм вдвое усиливает способность фракции флавоноидов предотвращать постишемические поражения микрососудов [12].

## 1.2. Системы медленного высвобождения лекарственных препаратов (Drug Delivery) на основе нано- и микроформ фармацевтических субстанций

Известно, что эффективность фармпрепарата значительно повышается при направленной доставке его непосредственно к биомишени и возможности контролировать процесс его высвобождения в организме. Лекарственные формы, контролирующие концентрации фармпрепаратов в организме, часто получают капсулированием действующего начала в различных матрицах — твердых или жидких (эмульсии, суспензии, липосомы или полимерные частицы). Процесс получения таких систем контролируемого высвобождения лекарств осуществляется либо смешиванием ингредиентов с последующим диспергированием, либо сорбцией препарата предварительно синтезированной матрицей. Подобные системы обладают высокой эффективностью и низкой токсичностью [13—15].

### 1.2.1. Системы медленного высвобождения лекарственных препаратов на основе полимеров

Капсулированные полимерные наночастицы представляют значительный интерес для создания новых антибактериальных и противовирусных препаратов, в частности, для лечения СПИДа [16—20]. Так, например, саквинавир в виде наночастиц на основе полигексилцианоакрилата почти в 100 раз более активен в отношении ВИЧ 1, чем его водный раствор [19]. Значительные успехи достигнуты в области получения капсулированных в полимерных матрицах противоопухолевых препаратов с целью повышения их эффективности и снижения токсичности. Примерами таких комплексных наночастиц являются системы полимер—фармацевтический препарат на основе современного противоопухолевого препарата широкого спектра действия — паклитаксела (рис. 8). Паклитаксел — дитерпеновый растительный продукт из американского тиса — эффективный противоопухолевый препарат, антимиотический агент, стабилизирующий полимеризацию тубулина и предотвращающий быстрое деление опухолевых клеток. Эффективность паклитаксела на клеточном уровне обусловлена его высокой гидрофобностью, однако создание его лекарственных форм затруднительно из-за нерастворимости в большинстве фармацевтически приемлемых растворителей.

Используемая в настоящее время лекарственная форма паклитаксела (таксол) состоит из 50 % полиоксиэтилированного касторового масла и 50 % эмульгатора — дегидратированного спирта (Cremophor EL). Cremophor EL оказывает серьезное побочное токсическое действие на организм, что является причиной активного поиска новых, менее токсичных лекарственных форм на основе паклитаксела, капсулированного в микро- и наночастицы полимеров. Наночастицы паклитаксела (40–70 нм) получены с использованием блок-сополимера на основе полиэтиленгликоля [21], а также различных биоразлагаемых полимеров — полилактидов [22], полигликолидов [23], их сополимеров [24], полицианакрилатов [25] и хитозана [26]. Данные лекарственные формы обеспечивают длительное дозирование препарата (до 30 дней), существенное снижение токсичности, более эффективный трансэпителиальный перенос и избирательную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. Включение противоопухолевого препарата темозолимида в матрицу на основе полилактида/полигликолида обеспечивает циркуляцию субстанции в организме в течение 1 месяца, в то время как продолжительность действия темозолимида — порошка в той же дозе составляет всего 12 часов [27]. Чрезвычайно важно, что в ряде случаев противоопухолевые препараты в форме полимерных наночастиц активны по отношению к хеморезистентным опухолям. Так, наночастицы доксорубина (рис. 9) на основе

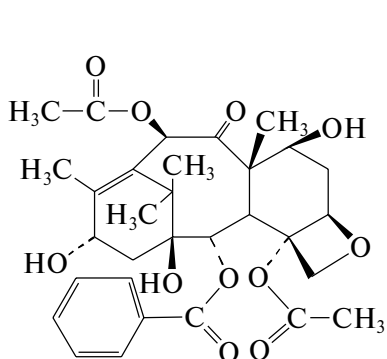


Рис. 8. Паклитаксел

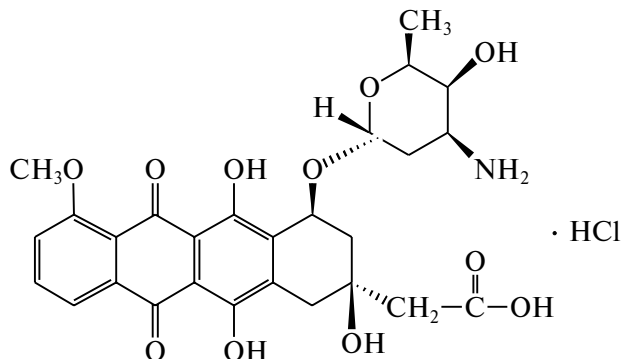


Рис. 9. Доксорубин

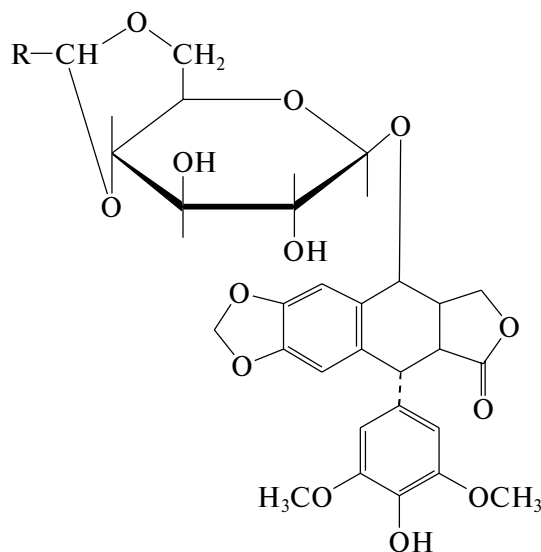


Рис. 10. Этопозид

полизогексилцианоакрилата проявляют цитотоксичность в отношении гепато-клеточной карциномы, резистентной к обычной лекарственной форме данного препарата [28].

Использование противоопухолевого средства этопозид (рис. 10) на трипальмитиновой матрице с размером частиц ~400 нм позволяет в несколько раз повысить концентрацию препарата в мозге по сравнению с обычными формами введения этопозид. Эти данные представляют значительный интерес, так как эффективность терапии опухолей мозга в значительной степени определяется способностью лекарственной формы преодолевать гематоэнцефалический барьер и накапливаться опухолью [29].

Как уже упоминалось, использование капсулированных наночастиц позволяет существенно снизить токсичность противоопухолевых препаратов. Так, твердые липидные частицы митоксантрона (рис. 11) размером 60 ÷ 78 нм в 2 раза более эффективны, чем раствор для инъекций, и практически не токсичны для здоровых тканей.

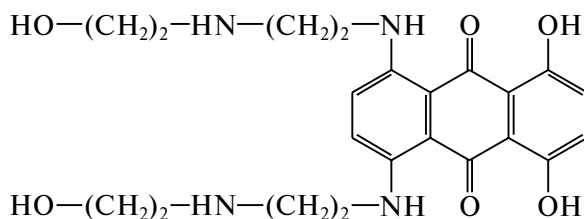
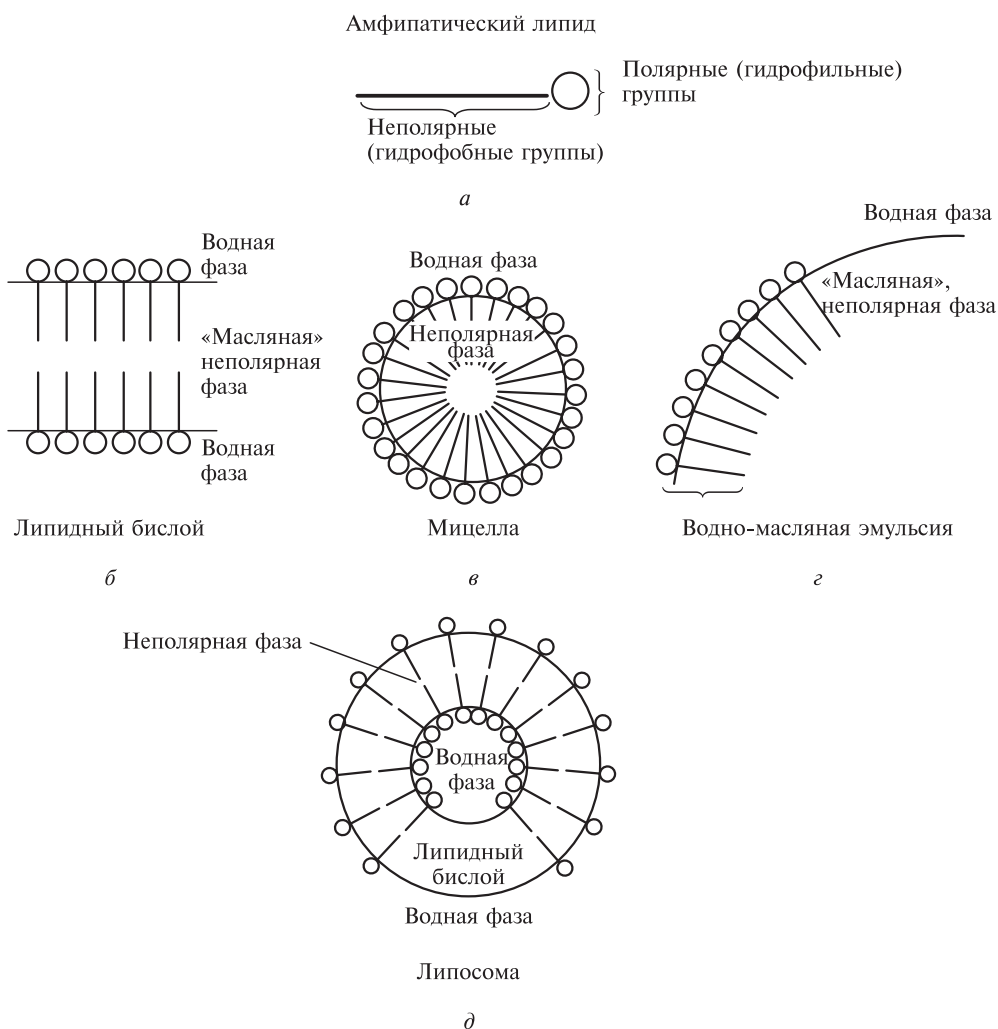


Рис. 11. Митоксантрон

### **1.2.2. Системы медленного высвобождения лекарственных препаратов на основе липосом**

Нано- и микроформы лекарственных препаратов также применяются в виде липосом. Липосомы представляют собой малые однородные микро- или наносферы, состоящие из одного или нескольких сферически замкнутых липидных бислоев, внутри которых находится водное ядро (рис. 12).

Сами по себе липосомы не токсичны, не антигенны и биорезорбируемы, то есть имеют молекулярные характеристики клеточных мембран клеток животных. Гидрофильные соединения и фармпрепараты, такие как рекомбинантные белки, капсулируются в водном ядре, в то время как гидрофобные вещества (противоопухолевые и другие не растворимые в воде препараты) захватываются липидным бислоем. Капсулирование скрывает гидрофобную (водонерастворимую) природу препаратов, что делает возможным создание биосовместимых с водной средой лекарственных форм. Липосомы защищают капсулированные препараты, увели-



**Рис. 12.** Образование липидных мембран, мицелл, эмульсий и липосом из липидов [30]

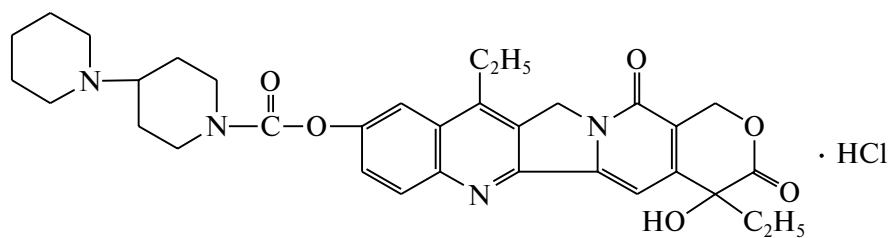


Рис. 13. Иринотекан

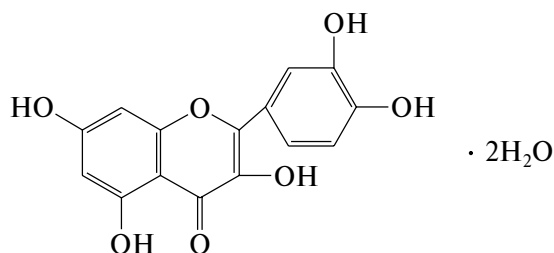


Рис. 14. Кверцетин

чивая продолжительность их циркуляции и повышая период полураспада, что увеличивает вероятность достижения препаратом биомишени и обеспечивает защиту здоровых клеток, тем самым снижая токсичность субстанции.

Так, противоопухолевый препарат иринотекан (рис. 13) в виде нанолипосом проявляет более высокую активность и в 4 раза меньшую токсичность по сравнению с обычной лекарственной формой [31]. Более того, липидная оболочка липосомы защищает субстанцию от гидролитического и метаболического разложения, приводящих к образованию неактивных форм препарата.

Липосомы кверцетина (рис. 14), терапевтическое применение которого в онкологии ограничено его низкой растворимостью в водной среде, обладают повышенной скоростью растворения в плазме крови, достаточной для внутривенного введения препарата, следствием чего является значительный терапевтический эффект в отношении рака легких и печени (увеличение на 40 % средней продолжительности жизни мышей) [32].

Применение паклитаксела в виде липидных наночастиц приводит к значительно более эффективному ингибированию роста опухолей карциномы и, как следствие, увеличению продолжительности жизни по сравнению с лечением лекарственной формой на основе эмульгатора Cremophor EL — препаратом таксол, широко используемым в настоящее время для противоопухолевой терапии [33].

### 1.3. Применение микроформ фармпрепаратов для ингаляционной терапии

Микронизация является важнейшим условием создания лекарственных форм, пригодных для аэрозольного применения. Использование аэрозолей для непосредственной доставки лекарственного препарата в легкие весьма эффективно как для лечения поражений легких, так и при терапии системных заболеваний. Привлекательность ингаляционной терапии обусловлена быстрой абсорбцией препарата, минимизацией системных побочных эффектов и разложения препарата в



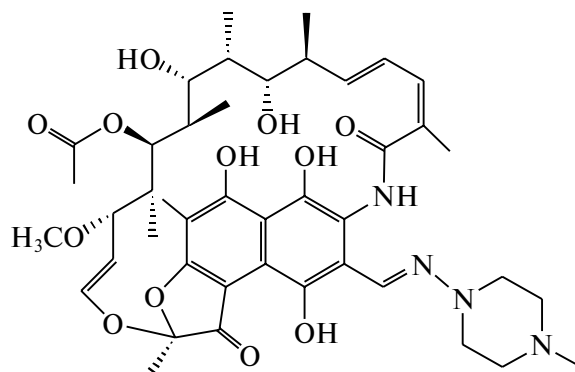


Рис. 15. Рифампицин

желудочно-кишечном тракте при пероральном применении. Размер частиц ингаляционной лекарственной формы определяется целями терапии. Например, для респираторного введения требуются частицы размером более  $4 \div 6$  мкм, при предпочтительном трахеобронхиальном введении —  $6 \div 8$  мкм, а для достижения альвеолярной сорбции размер частиц должен составлять  $2 \div 4$  мкм. Для ингаляционной терапии также могут эффективно использоваться системы направленной доставки лекарственной формы.

Традиционной областью применения ингаляционно действующих препаратов является терапия легочных заболеваний. В частности, микро- и наноформы рифампицина (рис. 15), изониазида (рис. 16) и пиразинамида (рис. 17) с успехом использовались для лечения туберкулеза легких [34].

В последнее время появились сведения об успешном применении аэрозолей противоопухолевых препаратов цисплатина (рис. 18) [35] и гемцитабина (рис. 19) [36] для системного лечения онкологических заболеваний. Важно отметить, что гемцитабин в аэрозольной форме обладает значительно меньшей токсичностью, чем при пероральном введении в экспериментах на крысах и приматах [37]. Так, ингаляционная экспозиция 1 раз в неделю в течение 9 недель в дозе 4 мг/кг безопасна для организма, в то время как пероральное введение гемцитабина в той же дозе сопровождается потерей веса и токсическим действием на систему кроветворения. Опубликован пример полного излечения прогрессирующего метастазированного рака почки в результате ингаляционной иммунотерапии интерлейкином-2 [38].

Убедительным подтверждением перспективности ингаляционной терапии инфекционных заболеваний, в том числе и смертельно опасных, тонкодисперсными аэрозолями являются исследования по применению антибиотиков флоксацеинового

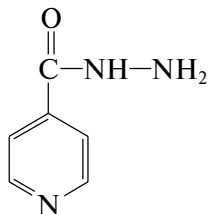


Рис. 16. Изониазид

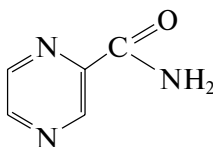


Рис. 17. Пиразинамид

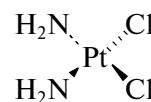


Рис. 18. Цисплатин

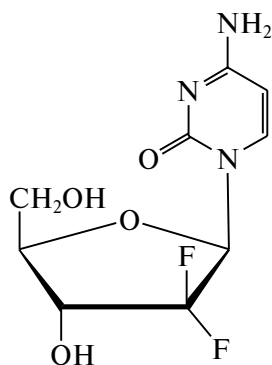


Рис. 19. Гемцитабин

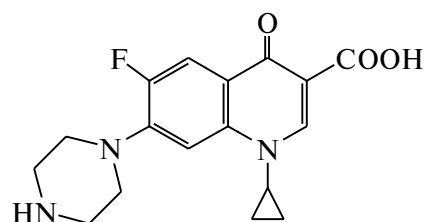


Рис. 20. Ципрофлоксацин

ряда в аэрозольном состоянии для лечения туляремии [39]. Аэрозольные частицы ципрофлоксацина (рис. 20), капсулированного в липосомы размером  $1,94 \pm 3,5$  мкм, исследовали на трех группах мышей, инфицированных 10-кратной среднесмертельной дозой штамма туляремии *Francisella tularensis*. Все животные контрольных групп, не получавшие лечения либо прошедшие обычную терапию ципрофлоксацином, погибли, в то время как 100 % животных группы, подвергавшейся терапии ципрофлоксацином в виде мелкодисперсного аэрозоля (менее 3,5 мкм), выжили.

Не менее интересны данные о профилактическом действии аэрозоля полипrenoлов сибирской пихты в отношении вируса гриппа [40]. Так, аэрозольная форма фракции полипrenoлов, содержащая 70 % частиц размером менее 1,8 мкм, обеспечивает 100 % защиту от 5 летальных доз вируса гриппа A/Aichi/2/68 при двукратном ингаляционном введении 10 мкг препарата (мыши), что в 100 раз меньше, чем инъекционная доза.

Таким образом, приведенные выше результаты исследований однозначно свидетельствуют о том, что использование фармпрепаратов в микро- и наноформах позволяет существенно повысить их эффективность при значительном снижении побочных токсических эффектов.

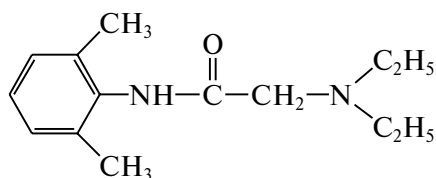
## 2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ СРЕД ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРО- И НАНОФОРМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

В зависимости от свойств микронизируемых субстанций существует несколько вариантов СКФ технологий микронизации органических веществ, в которых сверхкритическая среда может использоваться в качестве как растворителя, так и осадителя.

### 2.1. Процессы получения нано- и микрочастиц, в которых сверхкритические флюиды используются как растворители

Основным методом, в котором сверхкритические флюиды используются в качестве растворителей, является RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions). Метод применяется в случае, если субстанция хорошо растворима в сверхкритическом растворителе, и заключается в том, что насыщенный раствор распыляемой субстанции в СК флюиде под давлением инжектируется через сопло. Растворитель переходит в газообразное состояние, а субстанция образует мелкодисперсный

аэрозоль, который можно использовать как для ингаляционной терапии, так и в качестве основы для приготовления суспензии. Достоинством метода является технологичность и возможность получения однородных по размерам частиц в одну стадию, а к недостаткам можно отнести ограниченный выбор веществ, хорошо растворяющихся в наиболее распространенном сверхкритическом растворителе — диоксиде углерода [41], следствием чего часто является невысокая производительность RESS процессов [42]. В процессе RESS большую роль играет конфигурация распылительных насадок, обычно изготавливаемых из высокопрочного материала, обладающего малым коэффициентом температурного расширения (например, сапфира или алмаза), так как данные насадки должны стабильно работать при температурах до 200 °С. Калиброванное распылительное отверстие в насадке, обычно имеющее диаметр от 15 до 300 мкм, делается с помощью лазера [43].

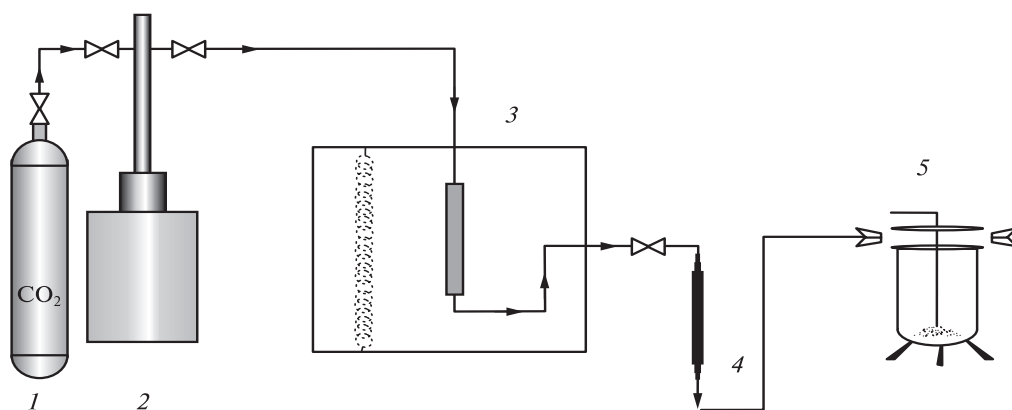


**Рис. 21.** Лидокаин

Типичным примером RESS процесса является микронизация местного анестетика лидокаина (рис. 21) [44].

Вследствие низкой растворимости лидокаина в воде в клинической практике применяется его хлоргидрат. Однако солевая форма обладает низким сродством к липидосодержащим мембранам нервных волокон, вследствие чего для достижения необходимого анестезирующего эффекта необходимо частое введение препарата в высоких дозах. Наиболее эффективной лекарственной формой лидокаина является свободное основание при условии высокой скорости его растворения в водной среде, что достигается микронизацией.

Принципиальная схема RESS диспергирования лидокаина представлена на рис. 22. Температура эксперимента варьировалась в интервале 35 ÷ 75 °С, давление — 220 ÷ 450 атм, температура рестриктора равна 60 °С. В данном интервале температур и давлений размеры и морфология частиц мало зависели от условий. В результате были получены частицы лидокаина сферической формы со средним размером 100 нм.



**Рис. 22.** Принципиальная схема RESS процесса [44]:

1 — баллон с CO<sub>2</sub>; 2 — насос высокого давления; 3 — ячейка высокого давления с лидокаином;  
4 — обогреваемый рестриктор; 5 — сборник аэрозольных частиц

В работе [45] выявлена зависимость размера и формы частиц, образующихся в процессе RESS, от вида применяемых для диспергирования насадок и свойств диспергируемого вещества на примере холестерина и бензойной кислоты. Принципиальная схема процесса аналогична представленной на рис. 22. При распылении использовали насадки Лаваля диаметром 100 и 150 мкм. Давление в экспериментах составляло 200 атм, температура ячейки варьировалась от 35 до 70 °С. В случае холестерина основной размер частиц составлял 40 нм, а в случае бензойной кислоты — 4 мкм. Подобные различия в размерах получаемых частиц для различных соединений, вероятно, можно объяснить различной растворимостью модельных веществ в СК-СО<sub>2</sub>.

Методом RESS из СК-СО<sub>2</sub> были получены частицы размером менее 1 мкм иммунодепрессанта полипептидной природы циклоспорина А [46]. Аналогично получались микрочастицы тетрациклина. В данном эксперименте давление в реакторе поддерживалось на уровне 120 атм, а температура составляла 60 °С [47]. Для лучшего растворения полярных и высокомолекулярных веществ в диоксиде углерода используют сорастворители (энтрайнеры) в количестве до 15 % по объему. Примером такого процесса является диспергирование паклитаксела в смеси диоксида углерода с этанолом (2 ÷ 7 % по объему) при давлении в реакторе 250 ÷ 350 атм, температуре раствора 41 ÷ 60 °С и температуре насадки 80 ÷ 140 °С. Полученные частицы паклитаксела имели размер от 0,3 до 1,7 мкм. В опытах с салициловой кислотой давление в реакторе составляло 150 ÷ 250 атм, а содержание сорастворителя (этанола) — 1 ÷ 3 % по объему; в результате получены частицы удлинённой формы длиной 15,73 мкм и диаметром 4,06 мкм [48].

В последнее время в RESS процессе используют твердые сорастворители, такие как ментол. Так, применение насыщенного раствора ментола при давлении 236 атм и температуре 50 °С позволило повысить растворимость 2-аминобензойной кислоты в СК-СО<sub>2</sub> более чем в 100 раз (от 57 до 6600 мкмоль/моль). Преимуществом данного метода является легкость удаления летучего твердого сорастворителя (ментола) из микронизированной формы лиофилизацией [49].

Имеются сведения, что диспергированием ацетилацетоната железа из СК-СО<sub>2</sub> с последующим разложением комплекса до окислов железа были получены наночастицы размером 13 ÷ 700 нм, обладающие магнитными свойствами [50], которые могут найти применение для лечения опухолей методом гипертермии [51].

Методом RESS получают также полимерные частицы, содержащие лекарственные препараты, постепенное высвобождение субстанции из которых происходит либо за счет диффузии, либо вследствие биодеградации полимера [52]. В ряде случаев возможно получение композитных субмикронных частиц полимер—субстанция в процессе RESS в одну стадию. Примером такого процесса, называемого авторами CORESS (Co-Precipitation during RESS), является совместная микронизация полилактида с фитостеролом из СК-СО<sub>2</sub> [53].

Известны разновидности RESS процесса, в которых сверхкритический флюид с растворенным веществом распыляется в органический растворитель (RESOLV — RESS to Organic Solvent [54]) или воду (RESAS — RESS to Aqueous Solution). Методом RESAS были получены устойчивые суспензии субмикронных частиц циклоспорина, практически не растворимого в воде. Для того чтобы минимизировать агломерацию частиц циклоспорина, раствор распыляли в водный раствор ПАВ (Tween-80). Оказалось, что при использовании водного раствора ПАВ образующиеся частицы были на порядок мельче (400 ÷ 700 нм), чем при RESS распылении в воздушную камеру [55].

Примером использования СКФ технологий для микронизации является получение фосфолипидных липосом наноразмеров (наносом) в RESAS процессе [56]. Разработанная авторами аппаратура и технологический процесс «*SuperFluids*<sup>TM</sup>» предполагают использование различных СК флюидов — оксида азота, этана, пропана и фреона-22 для получения водных суспензий наносом, содержащих фармацевтические препараты, на основе фосфатидилхолина, лецитина, холестерина и т. д. Данная технология позволяет получать наносомы водорастворимых препаратов (рекомбинантных белков, ДНК для генной терапии и т. д.) не только в статическом, но и непрерывном одностадийном процессе, который легко поддается масштабированию и позволяет достичь высоких концентраций фосфолипида и целевого вещества в полученной лекарственной форме. Модификацией процесса, предполагающей совместное растворение в СК флюиде фосфолипидов и гидрофобных субстанций с последующим распылением в физиологический раствор, получены наносомы противоопухолевых и противовирусных препаратов для лечения СПИДа (паклитаксела, камптотецина, бетулиновой кислоты и др.).

Размер и свойства получаемых наносом зависят от природы СК растворителя и таких параметров процесса, как давление, конфигурация распыляющей насадки и др. Так, при диспергировании лецитина из СК-СО<sub>2</sub> при 60 °С и 280 атм использование насадки диаметром 0,5 мм приводит к получению частиц размером 478 нм, а при уменьшении диаметра насадки до 0,06 мм в тех же условиях образуются наносомы размером 326 нм. Значительное влияние на размер получаемых фосфолипидных частиц оказывают давление и природа СК флюида. Так, при диспергировании фосфолипидов из СК-N<sub>2</sub>O и смеси этана с энтрайнером (этанол) при 60 °С и давлениях 80 ÷ 210 атм получают только наносомы средних размеров (120 ÷ 295 нм). Понижение давления до 80 атм приводит к увеличению доли крупных частиц (в случае оксида азота — до 44 % частиц размером 3,14 мкм, этана — до 24 % наносом размером 978 нм). Диспергирование из СК пропана (энтрайнер — этанол) даже при давлениях 140 ÷ 210 атм приводит к довольно высокому содержанию крупных частиц (1,43 мкм, 38 %), при понижении давления до 70 атм размер увеличивается до 3,5 мкм, а доля крупных частиц возрастает до 76 %.

Важным свидетельством преимуществ использования «*SuperFluids*<sup>TM</sup>» технологии для получения наносом является их высокая стабильность при хранении. Так, фосфолипидные наносомы, полученные из СК-СО<sub>2</sub>, в отличие от липосом, полученных ультразвуковым диспергированием, не изменяются при хранении при 4 °С в течение 6 месяцев, что чрезвычайно важно для производства лекарственных препаратов.

Лекарственные формы на основе фосфолипидных наносом, полученные с использованием СКФ технологии, проявили высокую терапевтическую эффективность. Так, наносомы с паклитакселом размером 62 ÷ 69 нм на основе фосфатидилхолина сои или холестерина были получены при 60 °С и 60 ÷ 240 атм с использованием СК оксида азота или СК этана; в качестве энтрайнера применяли этанол. Полученные наносомы проявили высокую специфичность к опухолевым клеткам в опытах *in vitro* и, в отличие от препарата таксол, были не токсичны в отношении здоровых клеток. В опытах *in vivo* (мыши) наносомы с паклитакселом были гораздо более (на 50 %) эффективны в отношении клеточной линии MDA-MB-231, чем таксол.

Важным достижением использования данной СКФ технологии является получение наносом с камптотецином (рис. 23).

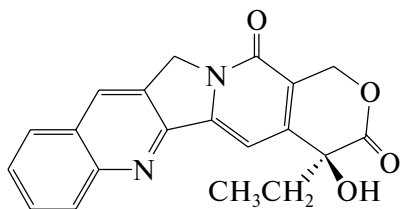


Рис. 23. Камптотецин

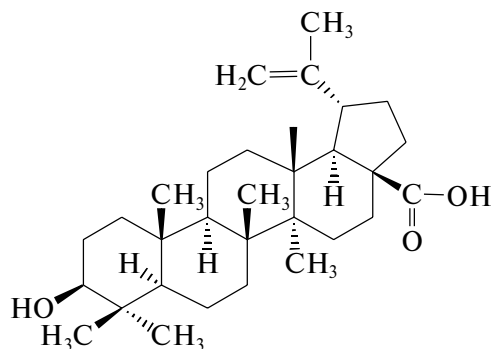


Рис. 24. Бетулиновая кислота

Противоопухолевый алкалоид камптотецин, являясь мощным ингибитором топоизомеразы I, проявляет уникальную активность в отношении лейкемии, рака пищевода и ряда солидных опухолей, однако терапевтическое применение его ограничивается низкой растворимостью в воде и неустойчивостью в водной среде вследствие раскрытия лактонового цикла. Полученные в последнее время водорастворимые аналоги камптотецина гораздо менее эффективны.

Так, наносомы камптотецина на основе фосфатидилхолина сои или холестерина размером 100 нм были получены при 40 °С и 200 атм с использованием докритического пропана. При внутривенном введении мышам с имплантированной опухолью лимфомы у половины опытных животных наблюдалось полное излечение. Высокий уровень терапевтической эффективности свидетельствует о том, что капсулирование камптотецина в наносомы в СК среде действительно приводит к повышению скорости его растворения и устойчивости в водной среде и понижению токсичности.

По вышеописанной RESAS технологии также была получена высокоэффективная лекарственная форма бетулиновой кислоты (рис. 24).

Бетулиновая кислота проявляет высокую противоопухолевую и анти-ВИЧ активность, однако ее малая растворимость затрудняет разработку лекарственных форм на ее основе. Наносомы из фосфатидилхолина или фосфатидилглицерина размером 186 нм были получены с применением непрерывного процесса «*SuperFluids*<sup>TM</sup>» диспергированием из фреона-22 или смеси диоксида углерода с этанолом в соотношении 60:40 при 40 °С и 210 атм. Как и в случае паклитаксела и камптотецина, бетулиновая кислота в форме наносом также была значительно более эффективной в отношении ВИЧ по сравнению с исходным веществом.

Таким образом, RESAS «*SuperFluids*<sup>TM</sup>» процесс получения наносом фармацевтических препаратов может с успехом заменить существующие методы их получения, обладая такими преимуществами, как одностадийность, возможность управления процессом путем изменения его параметров, гибкая технологическая схема, позволяющая получать наносомы как гидрофильных, так и гидрофобных субстанций, мягкие условия диспергирования, исключающие разложение исходных субстанций, легкость масштабирования, экологическая чистота. Важно отметить высокую терапевтическую эффективность лекарственных форм, полученных данным методом.

В настоящее время разработаны математические модели RESS процесса, описывающие закономерности образования частиц в зависимости от растворимости в сверхкритической среде, давления, температуры и конфигурации насадки [57, 58].

Разновидностью RESS процесса, когда сверхкритический растворитель распыляется в смеси с органическими растворителями, является технология, называемая SAA (Supercritical Assisted Atomization) [59]. Данный процесс представлен в исследовании микронизации антибиотика ампициллина, где в качестве среды использовали СК-СО<sub>2</sub>, а в качестве растворителя — метанол [60]. Параметры процесса (температура и давление) подбираются таким образом, чтобы обеспечить высокую растворимость СК-СО<sub>2</sub> в органическом растворителе при минимальной растворимости растворителя в СК-СО<sub>2</sub>, что позволяет практически исключить осаждение растворенного ампициллина в ячейке высокого давления. Однако в этом случае количество органического растворителя значительно превосходит или сравнимо с количеством СК-СО<sub>2</sub>, а температуры процесса обычно достаточно высоки, что является недостатком данной технологии. Для испарения растворителя в камеру осаждения подается подогретый азот. В процессе SAA частицы ампициллина размером 0,5 ÷ 1,0 мкм получены в следующих условиях: давление в ячейке 90 атм, температура 80 °С, соотношение потоков жидкость/СО<sub>2</sub> 6,5 к 11,7 г/мин, температура в распылительной камере 50 ÷ 60 °С, диаметр форсунки 80 мкм, концентрация ампициллина в метаноле 50 мг/мл, что соответствует относительной концентрации 0,4 (соотношение между концентрацией растворенного вещества и максимальной растворимостью ампициллина в метаноле при данной температуре).

Таким же методом были получены частицы тетрациклина и рифампицина размером от 0,5 до 3 мкм. Следует отметить, что в отличие от исходной кристаллической субстанции микронизированные порошки были аморфными [61]. В последнее время появились сообщения о получении методом SAA тонких полимерных порошков полилактида и полиметилметакрилата с размером частиц от 0,05 до 3,5 мкм [62].

## **2.2. Процессы получения нано- и микрочастиц, в которых сверхкритические флюиды используются как осадители**

Для микронизации нерастворимых или малорастворимых в сверхкритическом растворителе веществ используются процессы, в которых СК флюиды выполняют роль осадителей. В данной технологии для растворения субстанции используется органический растворитель, полностью или частично растворимый в сверхкритическом флюиде. Насыщенный раствор вещества в органическом растворителе в контролируемых условиях через распылительную насадку подается в емкость с СК флюидом, где в результате резкого падения растворимости субстанция кристаллизуется в виде микро- и наночастиц.

GAS (Gas Anti-Solvent), SAS (Supercritical Anti-Solvent), SEDS (Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids), ASES (Aerosol Solvent Extraction System) — процессы, в которых СК растворители используются в качестве среды для осаждения получаемых микро- и наночастиц [63].

В GAS процессе СК антирастворитель вводится в реактор, содержащий раствор микронизируемого вещества. GAS технологию с успехом использовали для синтеза, микронизации и очистки медного комплекса индометацина с диметилформамидом (Cu- Indo) в одну стадию [64]. Данный процесс является иллюстрацией того, как посредством изменения давления СО<sub>2</sub> в реакторе можно проводить микронизацию, высушивание и очистку препарата. Так, непосредственно микронизацию осуществляли подачей СО<sub>2</sub> в реактор, содержащий 5 мл 90 % раствора Cu-Indo, до давления 59 атм. Затем потоком СК-СО<sub>2</sub> при этом же давлении из реактора удаляли жидкость, а пропуская через реактор 200 ÷ 400 мл жидкого СО<sub>2</sub> при давлении 62 атм полученный микронизированный препарат очи-

шали и высушивали. Размер и морфология частиц микронизированного Cu-Indo зависели от скорости расширения антирастворителя ( $\text{CO}_2$ ): при медленном расширении получали ромбические кристаллы размером 50 мкм, в то время как при быстром расширении получена смесь ромбических и бипирамидальных кристаллов Cu-Indo размером менее 20 мкм.

В SAS процессе раствор субстанции в органическом растворителе диспергируется через узкий капилляр в поток сверхкритического растворителя. Этот метод применяется, в основном, для получения порошков белковых веществ и создания систем с контролируемым высвобождением лекарственных препаратов. В отличие от RESS, SAS процесс имеет ряд преимуществ: возможность использования более низких давлений и более концентрированных растворов. Основным недостатком является необходимость использования органических растворителей, следы которых могут оставаться в конечном продукте [65]. Полунепрерывный процесс SAS использовали для получения микро- и наночастиц противотуберкулезного антибиотика рифампицина из раствора субстанции в диметилсульфоксиде [66]. При температуре процесса  $40^\circ\text{C}$  и давлении 120 атм получены наночастицы размером  $0,4 \div 1,0$  мкм; понижение давления до  $90 \div 110$  атм при той же температуре приводит к получению микрочастиц размером  $2,5 \div 5$  мкм. Параметры процесса влияют на морфологию частиц: при более низких давлениях получают отдельные сферические микрочастицы, в то время как повышение давления выше 120 атм приводит к объединению наночастиц в небольшие конгломераты. При возрастании концентрации рифампицина в растворе увеличиваются размеры частиц и диапазон распределения их по размеру. Методом SAS также были получены полимерные микрочастицы блок-сополимера 3-гидроксibuтирата с 3-гидроксивалератом размером  $3 \div 9$  мкм. Оптимальные условия процесса — 100 атм и  $40^\circ\text{C}$  [67]. Имеются сведения о возможности масштабирования процесса SAS в соответствии с требованиями GMP с производительностью по фармацевтической субстанции до 1 т в год [68].

SEDS — один из наиболее широко используемых вариантов микронизации, позволяющий в контролируемых условиях получать микро- и наночастицы определенных размеров и формы. Этот метод, применимый к различным субстанциям, в том числе водорастворимым, заключается в смешивании сверхкритического растворителя и раствора субстанции в смесительном блоке с последующим распылением. При этом ключевую роль играет конструкция распылительной насадки (двух- или трехсопельная), причем через одно из сопел может подаваться растворитель-модификатор, облегчающий получение микрочастиц в том случае, когда используются водные растворы субстанций, плохо смешивающиеся со сверхкритическим растворителем. Примером процесса SEDS является микронизация противовоспалительного кортикостероида гидрокортизона из ацетонового или метанольного растворов; в качестве антирастворителя использовали СК- $\text{CO}_2$ . Процесс осуществляли при  $40 \div 90^\circ\text{C}$  и  $90 \div 180$  атм [66]. Этим же методом получали полимерные системы на основе биорезорбируемых полилактида и поликапролактона, содержащие гидрокортизон, размером от 1 до 10 мкм [70]. Приводятся данные по масштабированию процесса SEDS от лабораторной до пилотной установки на примерах модельных веществ: ацетаминофена из этанола и лизоцима из водной среды. Полученные данные указывают на широкие возможности SEDS процесса при получении микро- и наночастиц из органических и водных растворов [71].

ASES — метод, очень близкий к GAS и SAS методам, заключающийся в том, что раствор препарата в органическом растворителе инжектируется в большой объем флюида в течение определенного промежутка времени, а остатки органиче-



ского растворителя удаляются потоком флюида. Данный способ часто используется для получения микрочастиц полимерных систем медленного дозирования фарм-препаратов. В качестве полимерных матриц используют аморфные полимеры, такие как полилактиды, полигликолиды, поли- $\beta$ -гидроксимасляная кислота [72, 73]. Следует отметить, что микро- и наночастицы веществ белковой природы — лизоцима, альбумина, инсулина, рекомбинантной ДНКазы человека были получены именно методом ASES [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание новых высокоэффективных лекарственных форм на основе микро- и наночастиц фармацевтических субстанций является чрезвычайно актуальным направлением современной фарминдустрии. Наиболее перспективным направлением разработки новых технологий микронизации является использование сверхкритических сред, позволяющее получать микро- и наночастицы как водорастворимых, так и гидрофобных веществ, а также системы направленной доставки лекарств к биомишени на основе полимеров и липосом. В разрабатываемых технологиях СК среда может использоваться и как растворитель, и в качестве осадителя, что дает возможность оптимизировать процесс микронизации в зависимости от свойств фармпрепарата. Простота технологической схемы, мягкие условия и возможность управления технологическим процессом, экологическая безопасность и высокая чистота получаемых микро- и наноформ лекарственных препаратов являются несомненными преимуществами использования сверхкритических флюидных технологий по сравнению с традиционными методами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hile D.D. et al.* J. Controlled Release. 2000. Vol. 66. No. 2—3. P. 177.
2. *Tai H., Popov V.K., Shakesheff K.M., Houdle S.M.* Biochem. Soc. Trans. 2007. Vol. 35. No. 3. P. 516—521.
3. *Chan H.-K.* Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2006. Vol. 284—285. P. 50.
4. *Vemavarapu C., Mollan M.J., Lodaya M., Needham T.E.* Int. J. Pharm. 2005. Vol. 292. No. 1—2. P. 1.
5. *Jung J., Clavier J.-Y., Perrut M.* Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. 8—12 April 2000, Atlanta, Georgia, USA.
6. *Lee S., Nam K., Jun S.W., Park J.S., Woo J.S., Hwang S.J.* Arch. Pharm. Res. 2005. Vol. 28. No. 7. P. 866—874.
7. *Pandey R., Ahmad Z., Sharma S., Khuller G.K.* Int. J. Pharm. 2005. Vol. 301. No. 1—2. P. 268—276.
8. *Foster N.R., Deghani F., Charoenchaitrakool M., Warwick B.* AAPS Pharm. Sci. 2003. Vol. 5. No. 2, E11.
9. *Chiou A. H.-J., Yeh M.-K., Chen C.-Y., Wang D.-P.* J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 42. No. 1. P. 120—128.
10. *Manjunath K., Venkateswarlu V.J.* Control. Release. 2005. Vol. 107. No. 2. P. 215—228.
11. *Rogers T.L., Johnston K.P., Williams R.O.* Pharm. Develop. Tech. 2003. Vol. 8. No. 2. P. 187.
12. *Cyrino F.S., Bottino D.A., Lerond L., Bouskela E.* Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2004. Vol. 31. No. 3. P. 1596.
13. *Rodrigues D.G., Maria D.A., Fernandes D.C., Valduga C.J., Couto R.D., Ibanez O.C., Maranhao R.C.* Cancer Chemother. Pharmacol. 2005. Vol. 55. No. 6. P. 565.
14. *Kozjara J.M., Whistman T.R., Tseng M.T., Mumper R.J.* J. Control. Release. 2006. Vol. 112. No. 3. P. 312.
15. *Hamaguchi T., Matsumura Y., Suzuki M., Shimizu K., Goda R., Nakamura I., Nakatomi I., Yokoyama M., Kataoka K., Kakizoe T.* Br. J. Cancer. 2005. Vol. 92. No. 7. P. 1240.

16. Chellat F., Merhi Y., Moreau A., Yahia L. *Biomaterials*. 2005. Vol. 26. No. 35. P. 7260—7275.
17. Schafer V., von Briesen H., Anddreesen R., Steffan A.M. et al. *Pharm. Res.* 1992. Vol. 9. No. 4. P. 541—546.
18. Merodio M., Campanero M.A., Mirshahi M., Irache J.M. *J. Chromatogr. A*. 2000. Vol. 870. No. 1—2. P. 159—167.
19. Bender A., von Briesen H., Kreuter J. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996. Vol. 40. No. 6. P. 1467—1471.
20. Merodio M., Arnedo A., Renedo M.J., Irache J.M. *Eur. J. Sci.* 2001. Vol. 12. No. 3. P. 251—259.
21. Sheihet L., Dubin R.A., Devore D., Kohn J. *Biomacromolecules*. 2005. Vol. 6. No. 5. P. 2726.
22. Zhang Z., Feng S.S. *Biomaterials*. 2006. Vol. 27. No. 2. P. 262.
23. De S., Miller D.W., Robinson D.H. *Pharm. Res.* 2005. Vol. 22. No. 5. P. 766.
24. Mu L., Feng S.S. *J. Control. Release*. 2001. Vol. 76. No. 3. P. 239.
25. Xu Z., Gu W., Huang J., Sui H., Zhou Z., Yang Y., Yan Z., Li Y. *Int. J. Pharm.* 2005. Vol. 288. No. 2. P. 361.
26. Zhang L., Sun M., Guo R., Jiang Z., Liu Y., Jiang X., Yang C. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2006. Vol. 6. No. 9—10. P. 2912.
27. Zhang H., Gao S. *Int. J. Pharm.* 2006.
28. Barraud L., Merle P., Soma E., Lefrançois L., Guerett S., Chevallier M., Dubernet C., Couvreur P., Trepo C., Vitvitski L. *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. No. 5. P. 736.
29. Harivardhan R.L., Sharma R.K., Chuttani K., Mishra A.K., Murthy R.S. *J. Control. Release*. 2005. Vol. 105. No. 3. P. 185.
30. Марри, Греннер Д., Мейес П., Подуэлл В. *Биохимия человека*. Т. 1. М.: Мир, 1993. С. 163.
31. Drummond D.C., Noble C.O., Guo Z., Hong K., Park J.W., Kirpotin D.B. *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. No. 6. P. 3271.
32. Yang Z.P., Chen L.J., Fan L.Y., Tang M.H., Yang G.L., Yang H.S., Du X.B., Wang G.Q., Yao W.X., Zhao Q.M., Ye B., Wang R., Diao P., Zhang W., Wu H.B., Zhao X., Wei Y.Q. *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12. No. 10. P. 3193.
33. Stevens P.J., Sekido M., Lee R.J. *Pharm. Res.* 2004. Vol. 21. No. 12. P. 2153.
34. Pandey R., Khuller G.K. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 55. No. 4. P. 430—435.
35. Anderson K., Lawson K.A., Simmons-Menchaca M., Sun B.G., Sanders L., Kline K. *Exp. Biol. Med.* 2004. Vol. 229. P. 1169—1176.
36. Gagnadoux F., Leblond V., Vecellio L., Hureauux J., Le Pape A., Boisdron-Celle M., Montharu J., Majoral C., Fournier J., Urban T., Diot P., Racineux J.L., Lemarie E. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 58. No. 2. P. 237.
37. Gagnadoux F., Le Pape A., Urban T., Montharu J., Vecellio L., Dubus J.C., Leblond V., Doit P., Grimbert D., Racineux J.L., Lemarie E. *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. No. 2. P. 198.
38. Rohrmann K., Schleypen J., Adam C., Hofstetter A., Siebels M. *Urology*. 2004. Vol. 43. No. 10. P. 1271.
39. Conley J., Yang H., Wilson T., Blasetti K., Ninno V., Schnell G., Wong J.P. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. Vol. 41. No. 6. P. 1288—1292.
40. Safatov A.S., Boldyrev F.N., Bulychev L.T., Buryak G.F., Kukina T.P., Poryvaev V.D., P'yankov O.V., Raldugin V.F., Ryzhikov F.B., Sergeev A.N., Shishkina L.N., Tolstikov G.F., Zhukov V.F. *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. No. 1. P. 55.
41. Woods H.M. et al. *J. Mater. Chem.* 2004. Vol. 14. No. 11. P. 1663.
42. Subra P., Berroy P., Vega A., Domingo C. *Powder Technology*. 2004. Vol. 142. No. 1. P. 13—22.
43. Huang J., Moriyoshi T. *J. Supercrit. Fluids*. 2006. Vol. 37. No. 3. P. 292—297.
44. Frank S.G., Chao Y. *Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids*. 8—12 April 2000, Atlanta, Georgia, USA.
45. Kröber H., Teipel U., Krause H. *Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids*. 8—12 April 2000, Atlanta, Georgia, USA.
46. Tandy A., Dehghani F., Foster N.R. *J. Supercrit. Fluids*. 2006. Vol. 37. No. 3. P. 272—278.
47. Zhiyi L., Jingzhi J., Xuewu L., Yuanjing X., Shunxuan Z., Jian W. *Chem. Eng. and Processing*, doi 10.1016/j. 2007 (in press).
48. Yildiz N., Tuna S., Döker O., Calimli A. *J. Supercrit. Fluids*. 2007. Vol. 41. No. 3. P. 440—451.
49. Thakur R., Gupta R.B. *J. Supercrit. Fluids*. 2006. Vol. 37. No. 3. P. 307—315.
50. De Dea S., Graziani D., Miller D.R., Continetti R. *J. Supercrit. Fluids*. 2007. Vol. 42. No. 3. P. 410—418.

51. Arruebo M., Fernandez-Pacheco R., Ibarra M.R. J. Santamaria Nanotoday. 2007. Vol. 2. No. 3. P. 22—32.
52. Ginty P.J., Whitaker M.J., Shakesheff K.M., Howdle S.M. Materials Today. 2005. Vol. 8. No. 8 (1). P. 42—48.
53. Türk M., Upper G., Hils P. J. Supercrit. Fluids. 2006. Vol. 39. No. 2. P. 134—143.
54. Pathak P., Meziani M.J., Desai T., Sun Y.-P. J. Supercrit. Fluids. 2006. Vol. 37. No. 3. P. 279—286.
55. Yuong T.J., Mawson S., Johnston K.P., Henriksen I.B., Pace G.W., Mishra A.K. Biotechnol. Prog. 2000. Vol. 16. No. 3. P. 402—407.
56. Castor T.P. Curr. Drug Delivery. 2005. Vol. 2. P. 329—340.
57. Reverchon E., Pallado P. J. Supercrit. Fluids. 1996. Vol. 9. P. 216.
58. Hirunsit P., Huang Z., Srinophakun T., Charoenchaitrakool M., Kawi S. Powder Technology. 2005. Vol. 154. No. 2—3. P. 83—94.
59. Rechman M., Shekunov B.Y., York P., Lechuga-Ballesteros D., Miller D.P., Tan T., Colthorpe P. Eur. J. Pharm. Sci. 2004. Vol. 22. No. 1. P. 1—17.
60. Reverchon E., Della Porta G., Spada A. J. Pharm. Pharmacol. 2003. Vol. 55. P. 1465—1471.
61. Reverchon E., Della Porta G. J. Supercrit. Fluids. 2003. Vol. 26. No. 3. P. 243—252.
62. Reverchon E., Antonacci A. J. Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 39. No. 3. P. 444—452.
63. Улесов А.В. Тезисы докладов Международной научно-практической конференции «Сверхкритические флюидные технологии: инновационный потенциал России». 29 июня — 1 июля 2004 г., Ростов-на-Дону. С. 109.
64. Warwick B., Dehghani F., Foster N.R., Biffin J.R., Regtop H.L. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. 8—12 April 2000, Atlanta, Georgia, USA.
65. Badens E., Magnan C., Charbit G. Biotechnol. Bioeng. 2001. Vol. 72. No. 2. P. 194—204.
66. Reverchon E., De Marco I., Della Porta G. Int. J. Pharm. 2002. Vol. 234. No. 1—2. P. 83—91.
67. Costa M.S., Duarte A.R., Cardoso M.M., Duarte C.M. Int. J. Pharm. 2007. Vol. 328. No. 1. P. 72—77.
68. Paper S., Marciacq F., Locharid H., Sauceau M., Jousot-Dubien C., Freiss B., Sarrade S. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. 8—12 April 2000, Atlanta, Georgia, USA.
69. Velaga S.P., Ghaderi R., Carlfors J. Int. J. Pharm. 2002. Vol. 231. No. 2. P. 155—156.
70. Ghaderi R., Artursson P., Carlfors J. Eur. J. Pharm. Sci. 2000. Vol. 10. No. 1. P. 1—9.
71. Gilbert D.J., Palacodaty S., Sloan R., York P. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Symposium on Supercritical Fluids. 8—12 April 2000, Atlanta, Georgia, USA.
72. Engwicht A., Girreser U., Muller B.W. Biomaterials. 2000. Vol. 21. No. 15. P. 1587—1593.
73. Breitenbach A., Mohr D., Kissel T. J. Control. Release. 2000. Vol. 63. No. 1—2. P. 53—68.
74. Bustami R.T., Chan H.K., Dehghani F., Foster N.R. Pharm. Res. 2000. Vol. 17. No. 11. P. 1360—1366.

---

---

## THE USE OF SUPERCRITICAL FLUIDS FOR THE PRODUCTION OF NANO- AND MICROFORMS OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

**D. Yu. Zalepugin, N.A. Til'kunova, I.V. Chernyshova**

*State Research Institute of Organic Chemistry and Technology (SRI OCT), Moscow, Russia*

The preferences of drugs on the base of nano- and microparticles are reviewed in comparison with traditional drug forms. The application of supercritical fluids for the production of nano- and microforms of pharmaceutical substances including drug delivery systems on the base of polymers and liposomes is discussed. The methods based upon the use of supercritical fluids, such as RESS, GAS, ASES, SAS, SEDS were shown to be of the most value for the production of nano- and microforms of drugs.

**Key words:** supercritical fluids, nanoparticles, microparticles, pharmaceutical substances, liposomes.