

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2012

И. Н. Кузнецова, В. С. Юрченко, Г. А. Кочеткова

СТАБИЛЬНЫЕ НАНОДИСПЕРСИИ НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ И ФОСФОЛИПИДОВ

ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия»

Получены одинаковые по составу серии нанодисперсий — эмульсий на основе перфторуглеродов (ПФУ) и фосфолипидов (ФЛ). На большом экспериментальном материале показано, что по размеру (≈ 100 нм) и структуре частиц, вязкости, показателям pH и рF, уровню осмолярности эмульсии ПФУ/ФЛ соответствуют физико-химическим параметрам, установленным для эмульсий ПФУ медико-биологического назначения. Конечная лекарственная форма эмульсии (во флаконе) выдерживает тепловую стерилизацию. В условиях регламентного хранения $+4^\circ \dots +10^\circ \text{C}$ в течение 12 мес эмульсии ПФУ/ФЛ сохраняют и размер, и структуру частиц, т.е. полученная нанодисперсия стабильна при хранении в незамороженном состоянии в течение 1 года.

Ключевые слова: нанодисперсии, эмульсии, перфторуглероды, фосфолипиды, размер и структура частиц, стабильность.

Два свойства перфторуглеродов (ПФУ) определили их выбор в качестве основы инфузионной среды, способной транспортировать газы крови: химическая инертность и способность растворять большие объёмы газов. ПФУ практически не растворимы в воде. Для медико-биологических целей их диспергируют, используя различные ПАВ для стабилизации частиц. Вместе с тем в силу ограниченной способности ПФУ растворять в себе различные вещества получение стабильных эмульсий ПФУ представляет сложную технологическую задачу.

В обзорах [1 – 3] приведены составы практически всех препаратов ПФУ, прошедших разные стадии доклинического и клинического изучения.

Первый эмульсионный ПФУ препарат, который дошёл до клинических испытаний, был создан японскими учёными (см. [3]). Лекарственная форма препарата, получившего название «Флюозол-ДА 20», состоял из 3 составных частей: флакон с эмульсией, стабилизированной сложным смешанным эмульгатором (плюроник F-68 и фосфолипиды (ФЛ), который хранился в замороженном состоянии; флакон с раствором солей и флакон с коллоидным компонентом — гидроксиэтилкрахмалом. Перед использованием первый флакон размораживали и смешивали с содержимым 2 других флаконов. Из-за большого числа побочных реакций при введении пациентам Флюозол-ДА был запрещён к применению.

Затем в ряде стран были разработаны различные эмульсии ПФУ с использованием в основном 2 эмульгаторов — водорастворимого плюроника F-68 и природных ФЛ (ФЛ яичного желтка или ФЛ сои). Эмульсии ПФУ, стабилизированные с помощью водорастворимого эмульгатора плюроника F-68 или проксанола

П-268, относят к препаратам 1-го поколения. Конечная лекарственная форма препаратов, содержащих плюроник или проксанол, не выдерживает тепловой стерилизации, т.е. препараты данного типа не соответствуют основному требованию GMP к препаратам, предназначенным для внутривенного введения.

Эмульсии, при получении которых используют в качестве эмульгатора природные ФЛ, относят к препаратам 2-го поколения, например Оксигент [2, 3]. Несмотря на удовлетворительные физико-химические свойства этого препарата (стабильность в условиях регламентного хранения $+4^\circ \text{C}$, стерилизуемость), при третьей стадии его клинических испытаний, согласно требованиям GMP, не было выявлено его явных преимуществ по сравнению с контрольными исследованиями.

Очевидно, до выхода в клинику таких сложных эмульсионных ПФУ препаратов необходимо более углублённо проводить изучение их физико-химических свойств, которые бы в полной мере характеризовали и стабильность, и безопасность предлагаемого состава.

В работах одного из авторов было предложено расширить представление о стабильности этих сред и были разработаны методические подходы оценки целостности структуры частиц ПФУ в процессе хранения [4 – 7]. Далее мы показали принципиальную возможность получения эмульсий на основе ПФУ и ФЛ. При хранении в течение 1 г. при $+4^\circ \text{C}$ в эмульсиях ПФУ/ФЛ сохранялся размер частиц, но были отмечены изменения структуры частиц разной степени выраженности для разных серий спустя 8 – 12 мес наблюдений [8, 9]. Было показано также, что для эмульсий с низкой осмолярностью, ~ 80 Мосм, тепловая стерилизация не влияет на размер и структуру частиц. При

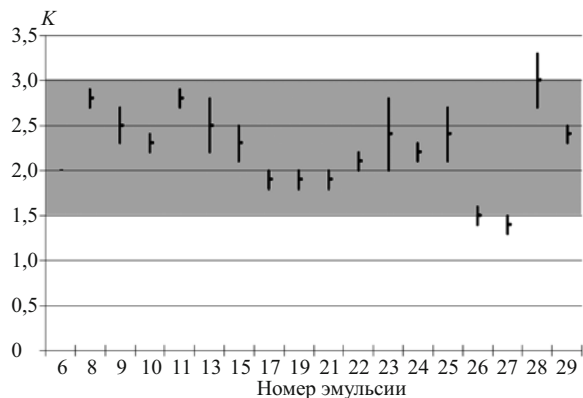


Рис. 1. Значения индексов взаимодействия с сывороткой крови (K_{τ}) для разных серии нанодисперсий ПФУ/ФЛ одинакового состава. По оси абсцисс — номера серий; по оси ординат — величины K_{τ} .

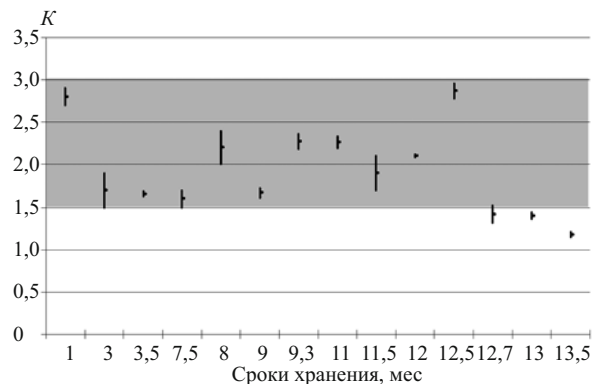


Рис. 2. Значения индексов взаимодействия с сывороткой крови (K_{τ}) для тех же серий нанодисперсий ПФУ/ФЛ разных сроков хранения в незамороженном состоянии. По оси абсцисс — срок хранения (мес); по оси ординат — величины K_{τ} .

“ускоренном старении” (хранение при + 37 °С) размер частиц эмульсий с осмолярностью ~ 250 Мосм не изменялся в течение 40 – 45 дней. В пересчете на условия регламентного хранения (при + 4 °С) этот срок составляет ~ 10 – 12 мес. Однако, через 8 – 9 мес изменилась структура частиц.

В задачу настоящей работы входило изучение на большом экспериментальном материале динамики изменения физико-химических параметров, свидетельствующих о сохранении и размера, и структуры частиц полученных эмульсий ПФУ/ФЛ в условиях регламентного хранения + 4 °С со сроком не менее 1 г.

Экспериментальная часть

Эмульсии получали методом гомогенизации при высоком давлении на гомогенизаторе APV-1000. Основную часть фторуглеродной основы эмульсий составлял перфтордекалин (ПФД) производства Кирово-Чепецкого химического комбината. В состав эмульсий для получения рН, близкого к физиологическому значению ~ 7,4, введены соли одно- и двузамещённого фосфата натрия, что создавало осмолярность 70 – 80 Мосм. Для увеличения осмолярности в состав эмульсий вводили маннит. Осмолярность исследуемых эмульсий составляла ~ 240 – 250 Мосм. Более подробно состав эмульсии описан в работе [7]. Эмульсии в завальцованном флаконе стерилизовали при 100 °С в течение 1 ч. Наблюдали за изменением физико-химических свойств эмульсий в течение 12 мес хранения при + 4 °С.

Для описания и анализа параметров состояния эмульсии в процессе хранения изучали следующие элементы их структуры: 1) “общую структуру”, определяемую средним диаметром частиц (a) и распределением их по размеру. Размер частиц оценивали методом спектра мутности (СМ) [4], используя для этого экспериментально определяемый параметр — волновой экспонент n — характеристическую функцию метода СМ [10]. Поскольку n не зависит от числа частиц в единице объема этот метод использовали для оценки

распределения частиц по размерам в исследуемых эмульсиях после их фракционирования методом центрифугирования [5]; 2) “микроструктуру” эмульсий, зависящую от состояния молекул ПАВ в оболочке вокруг частиц, их взаимного расположения, упорядоченности, окисленности, оценивали с помощью косвенного физико-химического параметра — индекса (или коэффициента) взаимодействия эмульсии с сывороткой крови K_{τ} [6]:

$$K_{\tau} = \tau_1/\tau_2, \quad (1)$$

где τ_1 — мутность смеси сыворотка крови — эмульсия (опыт); τ_2 — мутность смеси сыворотка крови — физиологический раствор (контроль). Сыворотка в данном случае является модельной биологической средой, одинаковой в опыте и контроле. Перед началом

Таблица 1
Состав и основные физико-химические параметры нативных и разведенных водой эмульсий ПФУ/ФЛ

№ серии	$C_{\text{ПФУ}}$, %	рН	Средний диаметр частиц			
			n		a , мкм	
			исходн.	разв. 1:1	исх.	разв. 1:1
8	5,02	7,30	2,92	3,08	0,15	0,14
9	5,20	7,30	3,12	3,09	0,14	0,15
10	4,56	7,30	3,27	3,28	0,12	0,12
11	5,65	7,40	3,01	3,13	0,14	0,14
13	6,07	7,14	2,9	3,13	0,16	0,14
15	4,75	7,35	3,06	2,95	0,14	0,15
17	5,81	7,35	3,38	3,31	0,12	0,12
19	5,38	7,33	3,27	3,21	0,12	0,13
21	4,94	7,20	3,26	3,33	0,12	0,12
22	4,93	7,26	3,19	3,38	0,13	0,12
23	5,07	7,12	3,19	3,26	0,13	0,13
24	4,44	7,14	3,29	3,55	0,12	0,10
25	5,36	7,10	3,40	3,17	0,11	0,13
26	4,91	7,07	3,49	3,31	0,11	0,12
27	4,84	7,08	3,35	3,35	0,12	0,12
28	5,73	7,07	3,48	3,04	0,12	0,14
29	6,34	7,10	3,43	3,16	0,11	0,13

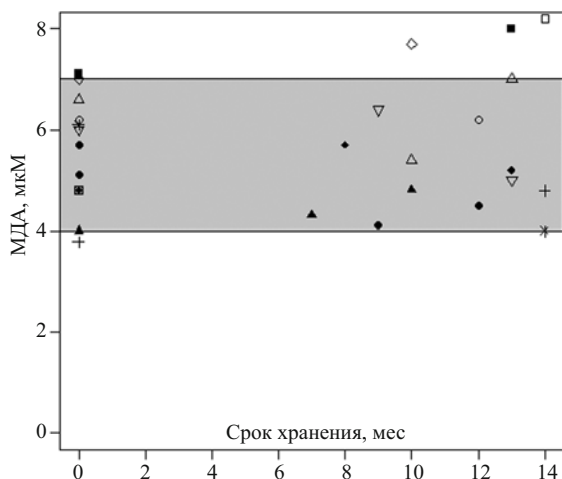


Рис. 3. Содержание малонового диальдегида (МДА) для различных серий нанодисперсий ПФУ/ФЛ в исходных образцах и после различных сроков хранения в незамороженном состоянии. По оси абсцисс — срок хранения (мес); по оси ординат — содержание МДА, мкМ.

опыта сыворотку донорской крови модифицировали, смешивая с 5 % раствором альбумина человека в соотношении 1:1.

Находили также экспериментальные (исходная эмульсия) и расчетные (эмульсия, разделенная на фракции) значения мутности (τ) эмульсий:

$$\tau_{\text{эксп}} = 2,3D/l; \tau_{\text{расч}} = \sum V_i \tau_i (\sum V_i = 1), \quad (2)$$

где D и l — оптическая плотность и длина оптического пути в данной среде; τ_i и V_i — мутность и объемная доля выделенной фракции эмульсии после ее центрифугирования для оценки распределения частиц по размерам.

Определение вязкости эмульсий проводилось в вискозиметре ВПЖ-2 с диаметром капилляра 0,56 мм при температуре 37 °С [11]. Расчет вязкости проводили по формуле:

$$\eta = \eta_0(dt/d_0t_0), \quad (3)$$

где η_0 — вязкость, d_0 — плотность, t_0 — время истечения эталонного вещества; η , d , t — вязкость, плотность, время истечения исследуемого вещества при температуре опыта. В качестве эталонного вещества была взята вода.

Содержание фторуглеродной фазы C_V в эмульсии рассчитывали исходя из значений плотности d для эмульсии и ее составных частей.

Малоновый диальдегид (МДА), продукт второй стадии окисления ФЛ, определяли реакцией с тиобарбитуровой кислотой [12]. Концентрацию фтор-иона определяли потенциометрическим методом на иономере И-160. Концентрацию фтор-иона рассчитывали из единиц рF по формуле $C = 10^{-\text{pF}}$.

Относительная погрешность определения величин волнового экспонента составляла 0,4 – 0,7 %, погрешность определения величины среднего диаметра частиц составляла 5 – 10 % [4]. Разброс величин K_τ не превышал 10 – 15 %. Относительная погрешность определения вязкости составляла 0,3 %, содержания фторуглеродной фазы — 2 %, малонового диальдегида — 10 %.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведен состав и основные физико-химические параметры для 17 наработанных серий эмульсий. Содержание фторуглеродной фазы от серии к серии колебалось незначительно и составляло в среднем $5,2 \pm 0,4$ % (по объему). Значения рН были близки к физиологическим 7,1 – 7,4, содержание F-иона 5 – 30 мкМ/л. Средний диаметр частиц составлял 0,11 – 0,16 мкм (110 – 160 нм) и не менялся при разведении эмульсии водой (стресс-воздействие).

Согласно приведённым данным (табл. 2) эмульсии были практически монодисперсны. Размер частиц выделенных фракций — верхней (20 % объёма), средней

Таблица 2
Величины волнового экспонента (n) и среднего диаметра частиц (a), характеризующие ширину распределения частиц по размерам для эмульсий ПФУ/ФЛ разных сроков хранения

№ серии	Срок хранения, мес	n			a , мкм		
		верхняя фракция	основная фракция	нижняя фракция	верхняя фракция	основная фракция	нижняя фракция
17	Исходный	3,43	3,37	3,19	0,11	0,12	0,13
	12	3,25	3,19	3,03	0,12	0,13	0,15
19	Исходный	3,36	3,35	3,07	0,12	0,12	0,14
	12	3,26	3,22	3,11	0,14	0,13	0,14
21	Исходный	3,35	3,27	3,22	0,12	0,12	0,13
	12	3,18	3,22	3,04	0,13	0,13	0,14
22	Исходный	3,27	3,36	3,20	0,12	0,12	0,13
	12	3,15	3,13	2,96	0,14	0,14	0,15
23	Исходный	3,24	3,21	2,96	0,13	0,13	0,15
	11,5	3,31	3,21	3,16	0,12	0,13	0,13
27	Исходный	3,44	3,40	3,26	0,11	0,11	0,13
	13	3,18	3,16	2,94	0,15	0,14	0,15
29	Исходный	3,41	3,46	3,32	0,11	0,11	0,12
	13	3,32	3,35	3,32	0,12	0,12	0,12

(60 %) и нижней (20 %) — практически не отличался друг от друга. Ширина распределения частиц по размерам для исходных эмульсий находилась в узких пределах 0,11 – 0,15 мкм и не менялась в течение 1 года хранения.

Таким образом, полученные нами эмульсии ПФУ по основным общепринятым параметрам — размеру частиц и стабильности — соответствовали требованиям, установленным для этих сред.

В табл. 3 приведены параметры, характеризующие вязкость исследованных эмульсий. Относительная вязкость (относительно воды) в среднем равна 1,68 и не превышает значений этого параметра для плазмы — 1,55 – 1,75 [13]. Через 1 г. хранения вязкость в пределах погрешности определения не изменялась. Исключения представляют серии 27 – 29. Их средняя относительная вязкость 1,82. После года хранения эта величина (η/η_0) изменилась ~ на 2,6 %, что превышало погрешность определения вязкости (0,4 %). Однако эти значения вязкости для 3 указанных серий незначительно превышали вязкость плазмы (в пределах ± 5 %).

На рис. 1 приведены величины коэффициента взаимодействия (K_t) с сывороткой крови различных серий эмульсий в ближайшие сроки после их получения (менее 1 мес хранения). Видно, что значения этого параметра от серии к серии находились в достаточно узком интервале (1,5 – 3,0). Причём этот интервал практически не менялся с увеличением срока хранения эмульсий до 1 года (рис. 2).

Значения параметра K_t косвенным образом характеризуют поверхностные свойства частиц — сохранение или изменение их “микроструктуры”. Узкий интервал колебаний K_t для каждой серии и сопоставимые значения изменений этого параметра от серии к серии свидетельствовали о стандартности поверхностных свойств частиц и о сохранении их “микроструктуры”.

Общий характер изменения K_t во многом определяется состоянием ПАВ в оболочке вокруг частиц. На рис. 3 приведено содержание МДА (окисленной формы ФЛ) в различных сериях эмульсий ПФУ/ФЛ разных сроков хранения. Интервал колебаний содержания МДА в исходных эмульсиях составлял 4,0 – 7,4 мкм/л. Этот интервал для большинства серий в разные сроки хранения немного отличался от исходного, т.е. вторая стадия окисления ФЛ в оболочке частиц ПФУ замедлена.

При сопоставлении характера изменения K_t от серии к серии и при хранении (рис. 1 и 2) с изменением содержания МДА (рис. 3) в указанные периоды наблюдений характерным является однотипная вариация названных независимых параметров: биофизического K_t , косвенно характеризующего поверхностные свойства частиц эмульсий ПФУ, и химического — содержание МДА, отражающего степень окисленности ФЛ, выступающих в качестве эмульгатора и обеспечивающих стабильность структуры частиц. Полученные результаты свидетельствуют о чувствительности предложенного нами параметра K_t , с помощью которого дей-

ствительно можно судить о динамике изменения поверхностных свойств частиц ПФУ.

Параметр K_t отражает взаимодействие частиц эмульсии с макромолекулами сыворотки и рассчитывается из величин, определяемых в проходящем свете (уравнение 1). В эмульсиях ПФУ/ФЛ, являющихся трудно определяемыми системами из-за сложного характера взаимодействия рассеивающих частиц с электромагнитным полем [10], могут находиться разнородные по своей природе частицы. Наряду с частицами ПФУ с адсорбированными на них ФЛ, в дисперсной среде могут присутствовать и свободные ФЛ (мицеллярные структуры). Плотность ПФУ в ~ 2 раза превышает плотность воды, плотность ФЛ ниже плотности воды. Поэтому при центрифугировании эмульсии свободные ФЛ, как более лёгкие, будут всплывать и находиться в верхней фракции в отличие от частиц ПФУ, которые будут осаждаться.

Частицы ПФУ и свободные ФЛ отличаются по своей способности рассеивать свет. Поэтому присутствие разнородных частиц в эмульсии должно найти своё отражение при сопоставлении значений мутности цельной эмульсии ($\tau_{\text{экс}}$) и расчётных значений этого параметра ($\tau_{\text{расч}}$), полученных суммированием по правилу аддитивности значений мутности для каждой фракции с учётом её доли (уравнение 2). Ранее нами показано, что для эмульсионного ПФУ/ФЛ препарата Оксигент расчётные и экспериментальные значения мутности не совпадали [14]. Визуально при центрифугировании препарата в его верхней фракции обнаруживался более мутный слой (по сравнению с нижними фракциями) всплывших ФЛ.

Сопоставление экспериментальных и расчётных значений мутности (τ) изученных эмульсий (табл. 4) показало хорошее совпадение между их значениями.

Таблица 3
Плотность, абсолютная и относительная вязкость различных серий нанодисперсий ПФУ/ФЛ

№ серии	d , г/мл	η , спз	$\Delta\eta/\eta$, %	η/η_0 , о
8	1,0572 ± 0,0007	0,928 ± 0,002	0,3	1,34
9	1,0593 ± 0,0008	1,037 ± 0,003	0,3	1,49
10	1,047 ± 0,003	1,000 ± 0,005	0,5	1,44
11	1,058 ± 0,003	1,070 ± 0,005	0,5	1,54
13	1,067 ± 0,001	1,093 ± 0,004	0,4	1,57
15	1,048 ± 0,002	0,991 ± 0,004	0,4	1,43
17	1,0566 ± 0,0006	1,008 ± 0,002	0,2	1,45
19	1,0512 ± 0,0005	1,000 ± 0,003	0,3	1,44
21	1,0533 ± 0,003	1,009 ± 0,003	0,3	1,45
22	1,0515 ± 0,002	1,013 ± 0,004	0,4	1,46
23	1,0518 ± 0,0006	1,002 ± 0,002	0,2	1,44
24	1,051 ± 0,001	1,004 ± 0,003	0,3	1,44
25	1,055 ± 0,001	1,026 ± 0,003	0,3	1,48
26	1,048 ± 0,002	0,997 ± 0,004	0,4	1,43
27	1,052 ± 0,001	1,204 ± 0,003	0,3	1,73
28	1,058 ± 0,001	1,311 ± 0,003	0,3	1,89
29	1,065 ± 0,001	1,278 ± 0,003	0,3	1,84

Таблица 4

Экспериментальные и расчетные значения мутности (τ) для нативных и разведенных водой эмульсий ПФУ/ФЛ разных сроков хранения

Номер серии	Срок хранения, мес	τ , см ⁻¹			
		Эмульсия		Эмульсия в разведении 1:1	
		эксперимент	расчет	эксперимент	расчет
11	Исходный	16,33	13,48	6,29	6,21
	15	20,24	19,41	8,36	8,13
15	Исходный	14,49	15,96	7,13	7,16
	15	17,71	16,97	8,13	8,07
17	Исходный	10,58	11,13	4,75	4,69
	9	5,52	11,87	5,52	5,46
	12	14,26	13,29	5,98	5,42
19	Исходный	10,35	10,63	4,75	4,66
	9	11,5	12,42	5,29	5,67
	12	12,65	12,51	5,44	5,54
21	Исходный	10,81	10,90	5,06	5,01
	8	12,65	12,7	5,44	5,40
	12	14,26	13,98	6,06	6,04
22	Исходный	11,50	11,09	4,98	5,04
	12	15,41	14,77	6,52	6,33
23	Исходный	11,27	11,18	4,60	4,63
	11,5	13,11	13,29	5,90	5,73
24	Исходный	9,89	10,44	4,68	4,57
	6	11,27	10,90	4,75	4,77
	9	11,27	11,59	5,21	5,24
25	Исходный	10,81	9,75	4,91	4,83
	6,5	12,19	11,13	5,37	5,29
	11,5	12,19	13,02	5,75	5,83
26	Исходный	5,98	5,70	2,91	2,87
	7,5	12,19	11,13	5,37	5,28
27	Исходный	11,96	13,43	6,29	6,39
	13	17,02	17,30	8,36	8,51
28	Исходный	15,41	15,64	7,51	7,31
	13	21,16	20,88	10,35	10,01
29	Исходный	9,89	10,26	5,21	5,17
	13	11,52	11,84	6,54	6,58

Ни увеличение срока хранения (вплоть до 15–28 мес), ни разведение эмульсий водой, как стресс-воздействие, не приводило к появлению в коллоидной среде свободных ФЛ. Эти результаты ещё раз подтверждают стабильность полученных эмульсий с сохранением и размера, и структуры наночастиц ПФУ.

Таким образом, получена стабильная эмульсия — нанодисперсия — на основе ПФУ и ФЛ, которая вы-

держивает тепловую стерилизацию на конечном этапе получения и может служить макетом инфузионной среды с газотранспортными свойствами.

Показано, что эмульсия (нанодисперсия) может храниться в охлаждённом состоянии + 4 °С в течение более 12 мес. При этом сохраняется диаметр частиц ПФУ, около 100 нм. Структура частиц также сохраняется. Это обстоятельство снижает риск появления реактогенных побочных свойств у эмульсии ПФУ/ФЛ длительных сроков хранения. Эмульсия не содержит свободных фосфолипидов (ФЛ), т.е. частиц другой природы. Вязкость эмульсий ПФУ не превышает вязкости плазмы. По другим параметрам (кислотность и осмолярность) эмульсия соответствует физиологическим значениям. Полученная нанодисперсия по физико-химическим параметрам соответствует требованиям медико-биологического назначения, предъявляемым к дисперсным средам данного типа и может рассматриваться как макет препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. C. Lowe, *Art. Cells, Blood Substit., Immobil. Biotech.*, **28**(1), 25 – 28 (2000).
2. И. Н. Кузнецова, *Общая реаниматология*, **3**(3/1), 17 – 24 (2007).
3. С. И. Воробьев, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(4), 30 – 40 (2009).
4. И. Н. Кузнецова, А. Г. Безрукова, *Хим.-фарм. журн.*, **16**(11), 122 – 126 (1982).
5. И. Н. Кузнецова, З. А. Кругляк, *Хим.-фарм. журн.*, **31**(12), 1492 – 1503 (1987).
6. И. Н. Кузнецова, Н. С. Гохман, Ю. В. Лаврова, *Ж. физ. химии*, **67**(9) 1884 – 1888 (1993).
7. И. Н. Кузнецова, Ю. В. Лаврова, Н. С. Гохман, Е. Е. Русанова, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(10), 33 – 36 (1993).
8. И. Н. Кузнецова, В. С. Юрченко, *Хим.-фарм. журн.*, **40**(12), 35 – 38 (2006).
9. И. Н. Кузнецова, В. С. Юрченко, Г. А. Кочеткова, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(7), 34 – 40 (2009).
10. В. И. Кленин, С. Ю. Щеголев, В. И. Лаврушин, *Характеристические функции светорассеяния дисперсных систем*, Изд-во Саратовского университета, Саратов (1977), сс. 3 – 18.
11. *Физические методы органической химии*, А. Вайсбергер (ред.), ИЛ, Москва (1950), с. 151.
12. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1972), сс. 241 – 242.
13. *Справочник по переливанию крови и кровезаменителей*, О. К. Гаврилов (ред.), Медицина, Москва (1982), с. 74.
14. И. Н. Кузнецова, *Сб. Физиологическая активность фторсодержащих соединений*, Пушино (1995), сс. 41 – 50.

Поступила 12.01.11

STABILITY OF NANODISPERSIONS BASED ON PERFLUOROCARBONS AND PHOSPHOLIPIDS

I. N. Kuznetsova*, V. S. Yurchenko, and G. A. Kochetkova

State Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, 191024, Russia

* e-mail: kuz-ir@inbox.ru

Stable and reproducible nanodispersions – emulsions based on perfluorocarbons (PFCs) and phospholipids (PLs) as oxygen carriers – have been prepared. Extensive experimental data confirm that these PFC/PL nanodispersions obey all the essential physicochemical requirements to pharmacological preparations and withstand thermal sterilization in glass flasks. The structure of particles, their size (~100 nm), and surface properties are retained upon one-year storage in unfrozen state. The obtained PFC/PL nanodispersions can be recommended for use in medico-biological practice.

Key words: Nanodispersions, emulsions, perfluorocarbons, phospholipids, size and structure of particles, stability