

**КОНСТРУИРОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТРИКСОВ ИЗ  
ПОЛИГИДРОКСИАЛКАНОАТОВ. ВЛИЯНИЕ СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ  
МИКРОЧАСТИЦ НА РАЗМЕР И ДЗЕТА-ПОТЕНЦИАЛ**

**Зарубина Т. Г., Пьянков В. Ф.,**

**научные руководители - д-р биол. наук, проф. Волова Т. Г., д-р биол. наук  
Шишацкая Е.И.**

***Сибирский федеральный университет***

В настоящее время перспективным и быстро развивающимся направлением является разработка систем контролируемой доставки лекарственных средств (СКДЛ). Пролонгированная и контролируемая доставка лекарственных средств к месту назначения в организме и длительное поддержание препарата в крови и тканях - главные достоинства этих систем. Идеальная СКДЛ должна быть инертной, биосовместимой, механически прочной, с высоким содержанием лекарства, исключать возможность неконтролируемого высвобождения препарата, быть легко имплантируемой и извлекаемой, не должна вызывать дискомфорта у пациента, просто изготавливаться и стерилизоваться. Одним из наиболее перспективных материалов для создания СКДЛ, являются активно исследуемые в последние годы биodeградируемые полимеры - полигидроксиалканоаты (ПГА). Данные полимеры соответствуют требованиям, предъявляемым к материалам СКДЛ.

Актуальными считаются системы в виде биodeградируемых микросфер и микрокапсул, которые пригодны для депонирования препаратов и могут быть введены в организм различными путями. Особенно такие СКДЛ востребованы для лечения онкологических заболеваний.

Одними из наиболее важных параметров микрочастиц является их размер и дзета-потенциал. Это определяет место и способы их введения. Частицы, размер которых составляет 0,01 – 7,0 мкм активно захватываются *in vivo* фагоцитозными моноядерными клетками ретикулоэндотелиальной системы, клетками печени, селезенки, костного мозга. Частицы диаметром более, 1 – 7,0 мкм, в основном накапливаются в легких. Как правило, при создании полимерных систем доставки ЛВ стараются получить небольшие частицы с узким распределением по размерам, введение которых возможно внутривенно. Внутримышечное и подкожное введение так же требуют малых размеров частиц. В случае малых частиц минимизируется реакция раздражения в месте введения. При этом уменьшение размеров частиц приводит к снижению грузочной способности, но к увеличению скорости высвобождения препарата.

Важным параметром поверхности микрочастиц служит дзета-потенциал. Гидрофильные поверхности имеют функциональные группы, которые диссоциируют при контакте с водным раствором, формируя ионные группы на поверхности тела. Поверхностный заряд гидрофобных поверхностей (например, инертных полимеров) проявляется из-за адсорбции ионов электролита, что является простейшим примером процессов адсорбции, которые характеризует дзета-потенциал. Разница в значениях дзета-потенциала возникает из-за разной степени адсорбции, связанной с гидрофобным поведением частиц.

Цель данной работы – конструирование полимерных микрочастиц и исследование влияния различных способов получения на размер и дзета - потенциал.

Для эксперимента был взят гомополимер  $\beta$  - гидроксимасляной кислоты (ЗПГБ), синтезированный по технологии Института биофизики СО РАН. Микрочастицы были получены методом испарения растворителя из эмульсии, а так же с применением

распылительной сушки (Spray Drier B-290 «Buchі»). В первом случае полимерные микрочастицы были получены из 2-х компонентной эмульсии, содержащей 0,5% раствор ПГБ и 0,5% раствор поливинилового спирта (ПВС) с помощью высокоскоростного гомогенизатора (КА, Германия) при 24 000 об/мин в течение 3 минут. Во втором случае 0,5% раствор ПГБ с 0,5% раствором ПВС диспергировали с помощью ультразвука (Misonix, USA) при мощности 4 – 6 Вт, 2 - 3 мин.

В третьем варианте микрочастицы были получены с применением распылительной сушки из 0,5% раствора ПГБ, при следующих параметрах: температура на входе 80°C; температура на выходе 37 – 39°C; аспиратор 100%, скорость потока 3,5-4 мл/мин.

Внешний вид микрочастиц оценивали, используя электронную микроскопию (СЭМ). Микрочастицы, полученные методом испарения растворителя, имели правильную округлую форму, в отдельных случаях отмечены небольшие деформации поверхности. В то время как большинство микрочастиц, приготовленных методом распыления, имели значительные нарушения поверхности и неправильную форму (рис.1).

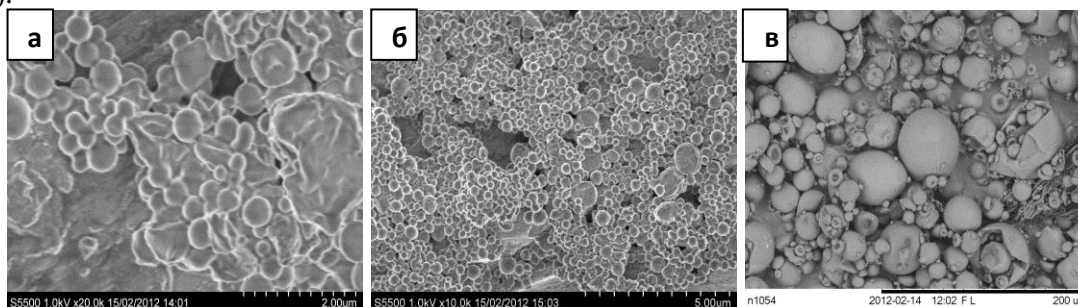


Рисунок 1. СЭМ снимки микрочастиц из ЗПГБ, приготовленных с применением высокоскоростного гомогенизатора (а), УЗ (б), распылительной сушки (в).

Размер и дзета-потенциал полученных микрочастиц анализировали на приборе Malvern Zetasizer Nano – ZS. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Размер и дзета-потенциал микрочастиц, полученных различными способами.

Технология изготовления	Средний диаметр, мкм	Дзета-потенциал, мВ
Высокоскоростной гомогенизатор	0,7±0,05	-20,4±0,48
УЗ	0,6±0,06	-23,5±0,41
Распылительная сушка	0,5±0,03	-31,4 ±3,03

Исходя из данных (табл.1), можно сделать вывод, что способ изготовления микрочастиц влияет на размер и дзета-потенциал. Так, размер микрочастиц полученных с помощью метода испарения растворителя из эмульсии с применением высокоскоростной гомогенизации (КА), варьировал от 0,65 до 0,76 мкм, при этом

средний диаметр составлял 0,7 мкм, а значения дзета-потенциала изменялись в пределах от -20 до -21,2 мВ; среднее значение составило -23,1 мВ. При использовании УЗ-обработки были получены следующие значения: размер варьировал от 0,54 до 0,71 мкм, средний диаметр – 0,6 мкм; дзета-потенциал – от -22,9 до -24,1 мВ; среднее значение составило -23,5 мВ. Результаты измерения микрочастиц, полученных с использованием распылительной сушки («Vuchi»), значительно отличались от результатов, указанных ранее. Так, минимальный размер частиц составил 0,46 мкм, максимальный – 0,54 мкм, при среднем диаметре 0,5 мкм; дзета-потенциал находился в пределах от -28,3 до -36,6 мВ, при среднем -31,4 мВ.

Таким образом, показана зависимость размера и дзета-потенциала микрочастицы от способа изготовления. В результате выполненного эксперимента найдены условия для получения микрочастиц различного размера с дзета-потенциалом от -20 до -30 мВ, в дальнейшем пригодных для депонирования лекарственных веществ.