

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ МОДИФИКАЦИИ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА ИЗ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ PLGA *IN VITRO*

**Т.С. Ковшова^{1,2}, Н.С. Осипова², Е.В. Шипуло², О.О. Максименко², С.Э. Гельперина²,
В.Ю. Балабаньян¹**

¹ *Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Ленинские Горы, д.1,
Москва, 119991, Россия*

² *Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Миусская площадь,
д. 9, Москва, 125047, Россия*

Высвобождение лекарственных веществ (ЛВ) из наночастиц (НЧ) на основе сополимеров молочной и гликолевой кислот (PLGA) происходит в несколько этапов: вначале происходит десорбция ЛВ с поверхности НЧ в приемную среду («burst-effect»), затем ЛВ высвобождается за счет диффузии из полимерной матрицы, а в дальнейшем в результате ее деградации [1]. Целью настоящего исследования являлась разработка методов получения нагруженных доксорубицином (DOX) НЧ на основе PLGA (PLGA-Dox) с заданным профилем высвобождения DOX *in vitro* в модельные среды.

НЧ PLGA-Dox были получены методом «двойных эмульсий». Для получения НЧ с разной степенью включения и скоростью высвобождения DOX варьировали следующие параметры: кислотность внешней водной фазы двойной эмульсии (1% ПВС в фосфатном буфере) при получении НЧ (рН 6,4 или 7,4), наличие/отсутствие концевых карбоксильных групп в молекулах PLGA (Resomer® 502H, Resomer® 502S или их смесь), молекулярный вес PLGA (10-12 или 4-5 кДа, вязкость 0,2 и 0,18 дл/г, соответственно). Для получения НЧ с медленным высвобождением DOX в наночастицы включали гидрофобный комплекс DOX с диоктилсульфосукцинатом натрия (АОТ), либо использовали PLGA с высокой вязкостью (0,66 дл/г), при этом для повышения степени включения DOX в полимерную композицию вводили олигомер PLGA с молекулярной массой ~ 1кДа с карбоксильными концевыми группами. Кроме того, методом «наноосаждения» были получены НЧ на основе Resomer® 502H, нагруженные фосфатом доксорубицина. Кинетику высвобождения DOX из НЧ *in vitro* определяли в 1% растворе полоксамера 188 при +37 °С.

Снижение рН внешней водной фазы эмульсии с 7,4 до 6,4 приводило к снижению степени включения DOX в НЧ (90% и 80%, соответственно) и увеличению первоначального высвобождения DOX из НЧ в модельную среду ~ на 15%. Уменьшение молекулярной массы PLGA повышало степень включения DOX в НЧ (96%) за счет увеличения числа карбоксильных групп на единицу массы полимера, но в то же время значительно ускоряло диффузию DOX из матрицы НЧ. Уменьшение доли PLGA с карбоксильными концевыми группами в полимерной композиции, напротив, приводило к понижению степени включения DOX в НЧ и увеличению первоначального высвобождения DOX. Добавление олигомера к Resomer® 502H (10:1, w/w) приводило к повышению степени включения DOX в НЧ (94%) и снижению величины «burst-effect». Использование PLGA с вязкостью 0,66 дл/г вызывало значительное снижение степени включения DOX в НЧ (40%), при этом введение олигомера и удаление несвязанной с НЧ фракции DOX повысило степень включения до 75-80%, однако скорость высвобождения DOX в модельную среду осталась высокой (42% в течение 24 часов). В то же время, НЧ, полученные на основе Resomer® 502H методом «двойных эмульсий» с АОТ в качестве противоиона и методом «наноосаждения» с фосфатом доксорубицина, отличались высокой степенью включения (87% и 96%, соответственно) и очень низкой скоростью высвобождения DOX (25% в течение 24 часов).

Таким образом, разработаны методы получения наносомальных форм доксорубицина с необходимой степенью включения и профилем высвобождения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-015-00276)

1. Mittal G. et al. Journal of Controlled Release. 2007; 119(1):77-85.19(2):250-4.