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

**Зарубина Т.Г., Пьянков В.Ф.**

*Сибирский федеральный университет,*

 *г. Красноярск, пр. Свободный, 79, Россия*

*e-mail:* *Tanjuschka\_92@mail.ru*

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 CКДЛ, являются активно исследуемые в последние годы биодеградируемые полимеры - полигидроксиалканоаты (ПГА). Данные полимеры соответствуют требованиям, предъявляемым к материалам СКДЛ.

Актуальными считаются системы в виде биодеградируемых 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 загрузочной 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 β - гидроксимасляной кислоты (3ПГБ), синтезированный по технологии Института биофизики СО РАН. Микрочастицы были получены методом испарения растворителя из эмульсии, а так же с применением распылительной сушки (Buchi Mini Spray Dryer B-290). 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 (IKA, 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 80оС; температура на выходе 37 – 39оС; 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.

Размер и дзета-потенциал полученных микрочастиц анализировали на приборе Malvern Zetasizer Nano – ZS.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, 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 (IKA), 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 -24,1мВ; среднее значение составило -23,5 мВ. Результаты измерения микрочастиц, полученных с использованием распылительной сушки («Buchi»), 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.