

## **ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СТЕПЕНЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В ПОЛИМЕРНУЮ МАТРИЦУ ПОЛИ-DL-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА, С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ**

**Тимченко Т.В.<sup>1</sup>, Щербакова Л.И.<sup>1</sup>, Компанцев В.А.<sup>1</sup>, Маркова О.М.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «ВолГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск, e-mail: L.i.sherbakova@pmedpharm.ru*

В статье проведен анализ по подбору оптимального биodeградируемого полимера для получения пролонгированного лекарственного средства пентоксифиллина. Статья представляет результаты, полученные опытным путем по подбору оптимальных условий для получения пролонгированной лекарственной формы пентоксифиллина на основе биodeградируемого полимера поли-D,L-лактид-ко-гликолида (PLGA). Подробно изучены основные факторы, влияющие на степень включения пентоксифиллина в полимерную матрицу, такие как вид поверхностно-активного вещества (поливиниловый спирт и твина-80), концентрация поливинилового спирта, скорость гомогенизации, соотношение пентоксифиллина и PLGA, способ введения активного вещества и полимера (совместное растворение или раздельное растворение), температура полимеризационной среды. Подробно изложена методика расчета степени включения пентоксифиллина в полимерную матрицу. Данные исследования по выбору условий и факторов позволяют предложить методику получения микрочастиц пентоксифиллина на основе PLGA.

Ключевые слова: микрочастицы пентоксифиллина, биodeградируемые полимеры, поли-D,L-лактид-ко-гликолид (PLGA), условия получения.

## **LEARNING BASIC FACTORS AFFECTING THE DEGREE OF INVOLVEMENT OF PENTOXIFYLLINE IN THE POLYMER MATRIX OF POLY LACTIDE -DL- - KO - GLYCOLIDE TO DEVELOP PROLONGED MEDICINAL FORM**

**Timchenko T.V.<sup>1</sup>, Shcherbakova L.I.<sup>1</sup>, Kompantsev V.A.<sup>1</sup>, Markova O. M.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Medical University VolGMU branch of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, e-mail: L.i.sherbakova@pmedpharm.ru*

The article analyzes the selection of the optimum biodegradable polymer for sustained release of the drug pentoxifylline funds. The article presents the results obtained empirically on the selection of the optimal conditions for a sustained dosage form of pentoxifylline on the basis of poly-D biodegradable polymer, L-lactide-co-glycolide (PLGA). Studied in detail the main factors affecting the rate of incorporation of pentoxifylline in a polymeric matrix such as: type of surfactant (polyvinyl alcohol, and Tween-80), the concentration of the polyvinyl alcohol, homogenization speed ratio pentoxifylline and PLGA, the route of administration of the active substance and a polymer (co-dissolving or separately dissolving) temperature of the polymerization medium. Expounded method of calculating the degree of incorporation into the polymer matrix of pentoxifylline. These studies on the choice of conditions and factors that allow us to offer procedure for the preparation of microparticles of pentoxifylline on the basis of PLGA.

Keywords: pentoxifylline microparticles, biodegradable polymers, poly -D, L- lactide- co- glycolide (PLGA), the conditions for obtaining.

Пентоксифиллин является вазодилатирующим, ангиопротекторным, антиагрегатным, антитромбическим средством [3; 5; 8; 9].

Применение пентоксифиллина требует продолжительного курса лечения для достижения положительных результатов, а при нарушении приема лекарственного препарата уменьшается его терапевтический эффект. Выходом является разработка новых более эффективных пролонгированных лекарственных форм препарата [3; 5; 8; 9].

Лекарственные средства пролонгированного действия могут быть получены методом инкапсулирования на основе полимерных носителей с контролируемым высвобождением активных субстанций.

При разработке технологии получения микрочастиц пролонгированного действия очень важно подобрать полимер с оптимальными параметрами.

Основными требованиями, предъявляемыми к полимерам, которые используются для получения пролонгированных лекарственных форм, являются: способность хорошо растворяться в органических растворителях, смешивающихся с водой, биodeградируемость полимеров, биосовместимость полимеров с лекарственными веществами [7].

С учетом вышеперечисленных физико-химических свойств пентоксифиллина был выбран в качестве полимерного носителя сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA) [2; 4].

При получении микрочастиц пролонгированного действия на основе биodeградируемых полимеров могут возникнуть явления агрегации, которые влияют на степень включения лекарственного вещества в полимерную матрицу. Поэтому для уменьшения агрегации микрочастиц используют поверхностно-активные вещества (ПАВ). Наиболее часто применяемыми при получении микро- и наночастиц являются поливиниловый спирт (ПВС) и твин-80 [4].

Микрочастицы пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида получали методом соосаждения [4]. Точные навески пентоксифиллина и поли-DL-лактид-ко-гликолида растворяли в небольшом объеме хлороформа, затем по каплям вводили полученный раствор в водный раствор ПАВ (ПВС или Твин – 80) при постоянном перемешивании с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax T-18 (ИКА, ФРГ). Получение микрочастиц пентоксифиллина проводилось при комнатной температуре (20 °С). Полученную эмульсию взбалтывали в течение 10-24 часов до полного удаления хлороформа [4].

Полученные микрочастицы отделяли центрифугированием при скорости вращения 6000 об/мин в течение 10 мин, микрочастицы промывали водой очищенной и повторно центрифугировали (4 раза). Оценку полученных микрочастиц пентоксифиллина проводили по степени включения пентоксифиллина в полимерную матрицу.

Степень включения (СВ) пентоксифиллина в микрочастицы рассчитывали по формуле:

$$СВ\% = \frac{С_{общ} - С_{свобод}}{С_{общ}} \times 100\%,$$

где  $С_{общ}$  – содержание пентоксифиллина в готовом образце микрочастиц;

$С_{свободн}$  – концентрация свободного (не связанного с микрочастицами) пентоксифиллина [1; 4].

Степень включения пентоксифиллина в микрочастицы определяли методом спектрофотометрии. Вначале определяли содержание свободного пентоксифиллина, а затем связанного (включенного в микрочастицы).

Полученную суспензию помещали в мерную колбу на 25 мл, довели до метки фосфатным буферным раствором с рН 6,8, затем 1 мл раствора помещали в мерную колбу на 50 мл, довели тем же растворителем. Измеряли спектр поглощения на спектрофотометре в кварцевых кюветках с толщиной слоя 10 мм при длине волны 274 нм. В качестве раствора сравнения использовали фосфатный буферный раствор с рН 6,8 (рис. 1) [6].

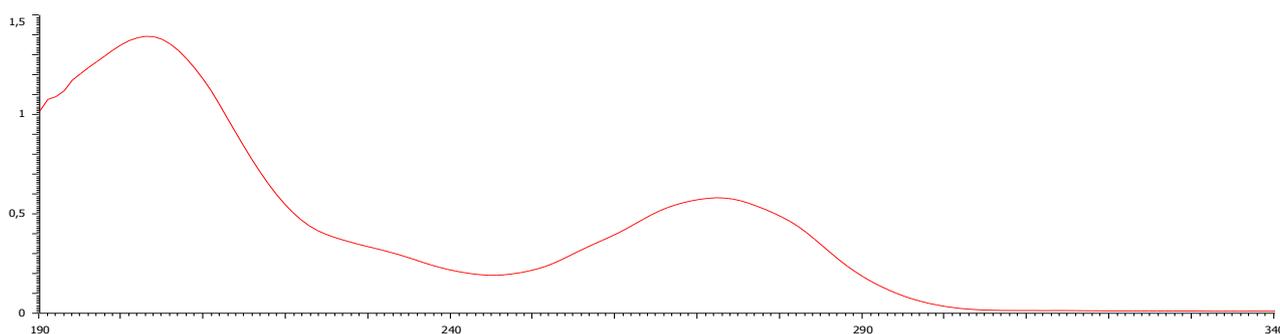


Рис. 1. УФ-спектр 0.001633%-ного раствора пентоксифиллина в фосфатном буферном растворе (рН 6.8)

По итогам эксперимента был получен следующий результат: степень включения пентоксифиллина в микрокапсулы на ПВС 3% больше и составляет – 86,5%, в отличие от Твин–80 - 80,48%. Следовательно, в дальнейшей работе в качестве ПАВ будет использоваться ПВС (рис. 2).

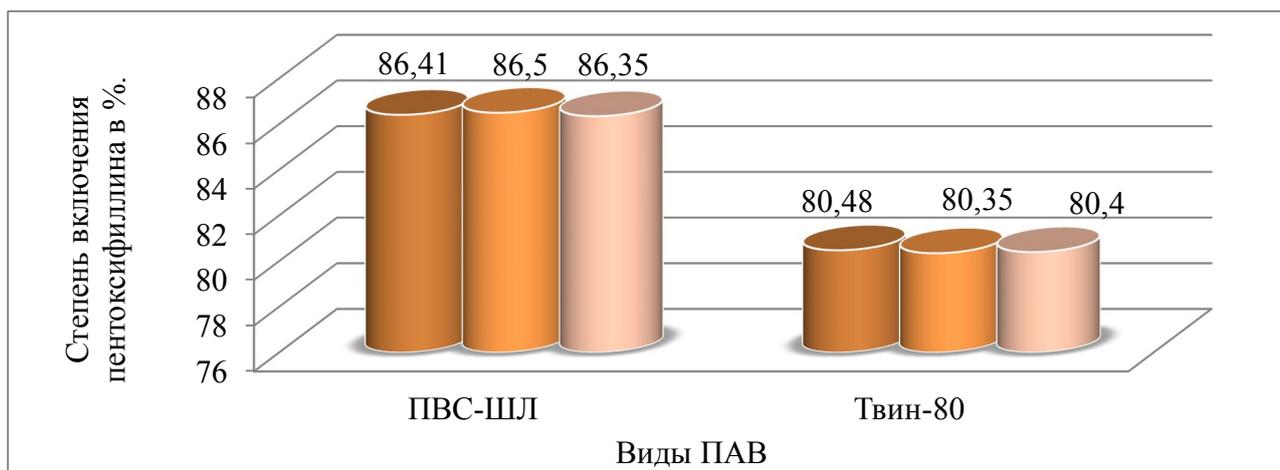


Рис. 2. Зависимость степени включения пентоксифиллина от вида ПАВ

Известно, что при увеличении концентрации ПАВ происходит образование плотной гидрофильной оболочки на поверхности микрочастиц, что приводит к снижению степени

включения лекарственного вещества в полимерную матрицу. При дальнейшем увеличении концентрации раствора ПАВ полученные микрочастицы приобретают асимметрическую форму и включение лекарственного препарата в него невозможно. Поэтому необходимо выбрать оптимальную концентрацию ПАВ для максимального включения пентоксифиллина в полимерную матрицу [1; 2].

Для выбора оптимальной концентрации ПАВ были получены микрочастицы пентоксифиллина с использованием ПВС 1, 2, 3, 4, 5, 6%-ного растворов. Полученные микрочастицы пентоксифиллина оценивались по степени включения пентоксифиллина в полимерную матрицу (рис. 3).

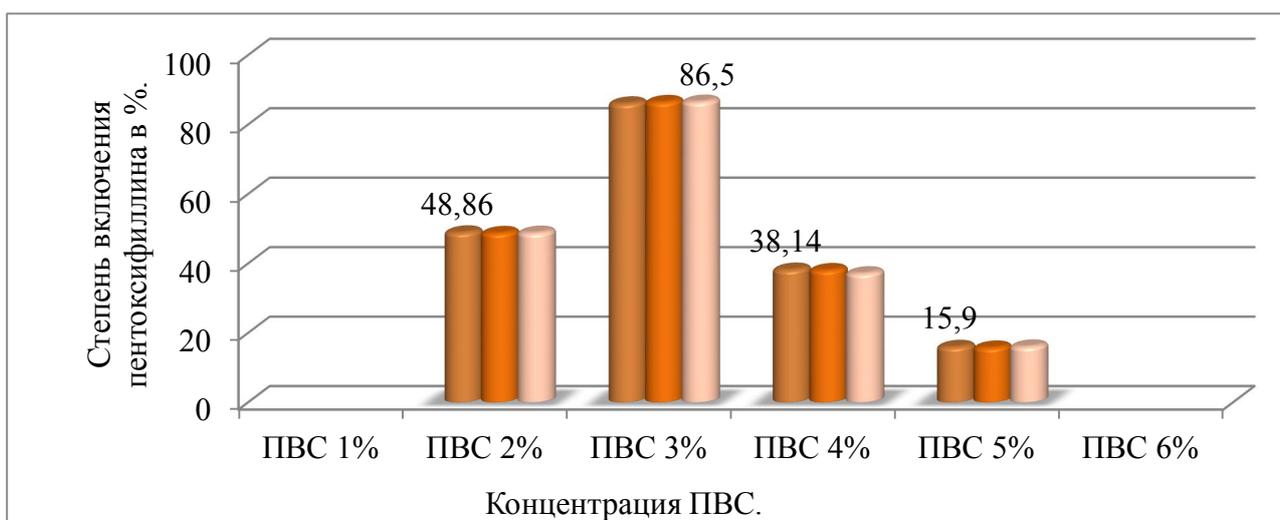


Рис. 3. Зависимость степени включения пентоксифиллина от концентрации ПВС

Как видно из полученных данных, наибольшая степень включения пентоксифиллина в микрочастицы достигается при концентрации ПВС= 3%.

На следующем этапе исследований изучалась зависимость степени включения пентоксифиллина в микрочастицы от скорости гомогенизации. При получении микрочастиц пролонгированного действия на основе биodeградируемых полимеров скорость гомогенизации оказывает существенное влияние на степень включения лекарственного вещества. Так, низкая скорость гомогенизации приводит к медленному испарению органического растворителя и увеличению времени образования активной поверхности полимера. Это значительно увеличивает размер микрочастиц и уменьшает степень включения лекарственного вещества. Увеличение интенсивности гомогенизации приводит к вспениванию [4].

Микрочастицы пентоксифиллина пролонгированного действия на основе ПЛГА получали с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax T-18 с интервалом скоростей от 3600 до 24000 об/мин. Полученные микрочастицы пентоксифиллина оценивались по степени включения пентоксифиллина в полимерную матрицу (рис. 4).

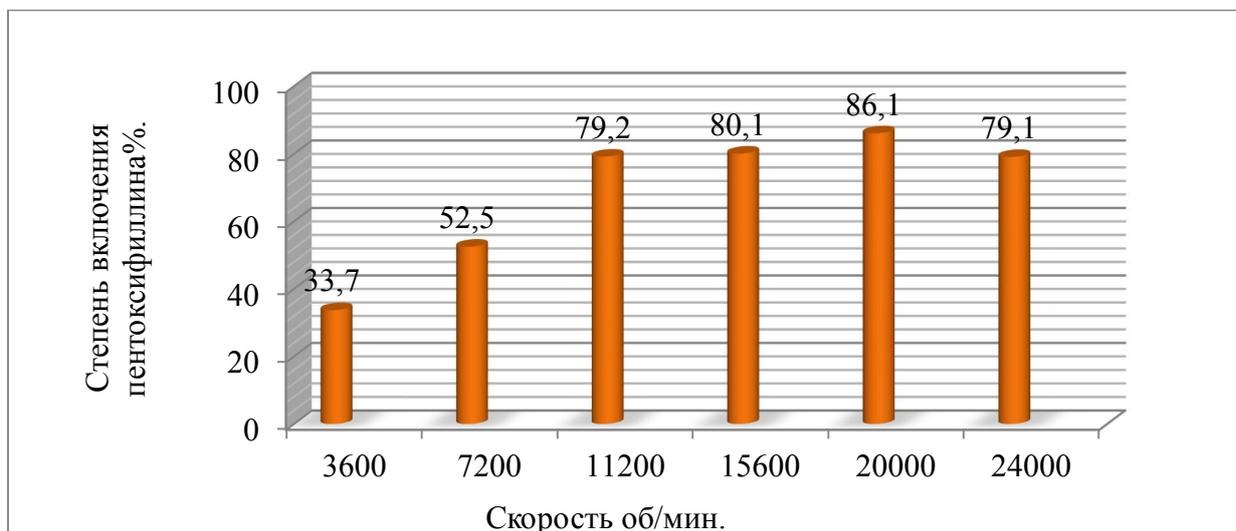


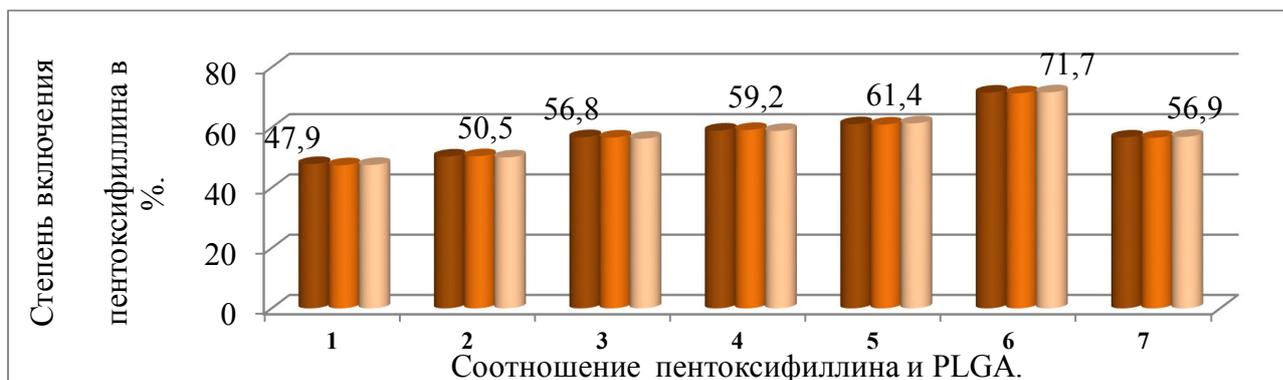
Рис. 4. Зависимость степени включения пентоксифиллина от скорости гомогенизации

Полученные экспериментальные данные позволили сделать вывод, что оптимальные показатели микрочастиц пентоксифиллина пролонгированного действия наблюдались при скорости гомогенизации 20000 об/мин. Уменьшение скорости гомогенизирования приводит к увеличению размеров микрочастиц и снижению степени включения пентоксифиллина в полученные микрочастицы.

Одним из условий, влияющих на степень включения лекарственного вещества в полимерную матрицу, является зависимость соотношения лекарственного вещества и полимера.

По данным литературы, увеличение количества полимера приводит к повышению вязкости раствора и увеличению размера частиц, что ведет к снижению устойчивости коллоидной системы. При этом снижается степень включения лекарственного вещества в микрочастицы, то есть получение микрочастиц таким способом проводить нецелесообразно [2].

Поэтому была проведена серия опытов по выбору соотношения пентоксифиллина к ПЛГА для включения пентоксифиллина в полимерную матрицу (рис. 5).



*Рис. 5. Влияние соотношения пентоксифиллина и PLGA на степень включения в полимерную матрицу*

Степень включения пентоксифиллина в микрочастицы определяли методом спектрофотометрии (1- 1:0,5; 2- 1:1; 3-1:1,5; 4- 1:2; 5-1:2,5; 6 – 1:3; 7-1:4).

Из приведенных данных следует, что максимальная степень включения пентоксифиллина наблюдается при соотношении пентоксифиллин : PLGA - 1:3.

Одним из немаловажных условий для максимального включения пентоксифиллина в микрочастицы пролонгированного действия является очередность введения основных компонентов. Поэтому были использованы 2 способа введения пентоксифиллина в ПЛГА в получаемый раствор.

1. Совместное растворение пентоксифиллина и ПЛГА в хлороформе с последующим введением в раствор ПАВ.

2. Раздельное растворение пентоксифиллина и ПЛГА в хлороформе и последовательное введение их в ПАВ (таблица 1).

Таблица 1

Влияние очередности введения пентоксифиллина и PLGA в полимерную матрицу

Способ введения	Степень включения пентоксифиллина в полимерную матрицу, %
Совместное растворение	74
	74,2
	74,3
Раздельное растворение	1,67
	1,6
	1,65

Как следует из полученных данных, очередность добавления пентоксифиллина и PLGA в раствор ПАВ оказывает значительное влияние на степень включения. Поэтому для получения микрочастиц был выбран первый способ совместного растворения пентоксифиллина и ПЛГА в хлороформе с последующим введением в раствор ПАВ.

Известно, что изменение температуры полимеризационной среды влечет за собой изменение показателя растворимости полимера, который не должен превышать оптимум, так как PLGA проявляет высокую чувствительность к температурным изменениям (таблица 2).

Таблица 2

Зависимость степени включения пентоксифиллина от температуры среды полимеризации

Температура, °С	Степень включения пентоксифиллина в полимерную матрицу, %
0	16,7
10	42,9
20	81,8
30	61,9
40	49,7

Из полученных данных следует, что оптимальной температурой полимеризационной среды является 20 °С.

Таким образом, подобраны оптимальные условия получения пролонгированной лекарственной формы пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида, а именно в качестве ПАВ наиболее эффективно использовать ПВС в концентрации 3%, при скорости гомогенизации 20000 об/мин, при соотношении пентоксифиллин : PLGA – 1:3, способом совместного растворения пентоксифиллина и ПЛГА в хлороформе с последующим введением в раствор ПАВ, при температуре 20 °С, в этих условиях происходит максимальное включение пентоксифиллина в полимерную матрицу микрочастиц.

### Список литературы

1. Бадур Х. Наносомальная форма рифампицина: заряд полимерной матрицы, высвобождение, биораспределение // Фармация. - 2011. - № 1. - С. 31-34.
2. Медвецкий А.И. Разработка состава и анализ микрочастиц алпрозолама пролонгированного действия на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида : дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2013. – 125 с.
3. Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А. Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа пентоксифиллина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-2.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20045> (дата обращения: 17.07.2016).
4. Тимченко Т.В., Щербакова Л.И., Компанцев В.А. Поли-D,L-лактид-ко-гликолид: методы получения, свойства и использование для разработки лекарственных препаратов со средствами микро- и нанодоставки // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20840> (дата обращения: 17.07.2016).
5. Ушакова Е.А. Пентоксифиллин и сахарный диабет: настоящее и перспективы // Трудный пациент. - 2005. - № 7-8. - С. 3-11.

6. ФСП - 42 - 0055-7276 - 05. Пентоксифиллин таблетки пролонгированного действия. - М., 2011.
7. Benita S. Microcapsules: new applications and characterization // Labo Pharma Prob. Tech. - 1984. – Vol. 32, № 6. - P. 694-701.
8. Schubotz R. Double blind trial of pentoxifylline in diabetic with peripheral vascular disorders // Pharmatherapeutica. - 1976. - Vol. 1. - P. 172-179.
9. Ticlopidine - pentoxifylline combination in the treatment of atherosclerosis and the prevention of cerebrovascular accidents / A. Appollonio, P. Castignani, L. Margni et al. // J. Int. Med. Res. - 1989. - Vol. 17. - P. 28-35.