**Исследование зависимости эффективности загрузки и скорости высвобождения препаратов различной растворимости из наночастиц на основе сополимера D,L-лактида и гликолида от условий нанопреципитации**

***Коньшина Е.А.1,2, Атаманова А.А.1,3***

*Студент, 1 курс магистратуры*

*1Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия*

*2Московский физико-технический институт (национальный исследовательский
университет), Долгопрудный, Россия
3Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Россия*

*E-mail: konshina.ea@phystech.edu*

Одними из наиболее часто используемых полимеров для получения наночастиц, применяемых в качестве носителей для доставки лекарственных агентов целенаправленного действия, являются сополимеры D,L-лактида (ЛА) и гликолида (ГК). Такие частицы способны улучшить биодоступность плохо усваиваемых лекарств, продлить время их пребывания в организме и обеспечить контролируемое высвобождение. Физико-химические свойства наночастиц поли(D,L-лактида-*со*-гликолида) (ПЛГА), например, содержание в них загруженного вещества и скорость его высвобождения, можно контролировать, изменяя как химический состав исходного полимера, так и условия получения частиц.

В данной работе синтезировали ПЛГА сополимер с мольным соотношением ЛА и ГК звеньев, равным 75:25 мол. % (средневесовая молекулярная масса *M*w = 68000 г/моль, индекс полидисперсности (ИП) – 1.9) в присутствии нетоксичного катализатора субсалицилата висмута. При формировании ПЛГА наночастиц, стабилизированных поли(виниловым спиртом) (ПВС) (*M*w = 30000–70000 г/моль, гидролизованный 87–90 %), методом нанопреципитации концентрацию водной фазы (*С*ПВС/вода) изменяли в диапазоне 2.5–25 мг/мл при постоянной концентрации органической фазы (*С*ПЛГА/ацетон = 5 мг/мл). Теоретическая загрузка модельных агентов, гидрофильного 5-фторурацила (5-ФУ) и гидрофобного ацетата ретинола (АЦР), была равной 10 масс. % (по массе ПЛГА).

Целью работы является выявление зависимости эффективности загрузки модельных лекарств 5-ФУ и АЦР в ПЛГА наночастицы и скорости их высвобождения от концентрации стабилизатора ПВС, используемого на этапе получения частиц. Кроме того, исследование влияния числа отмывок на физико-химические параметры ненагруженных ПЛГА наночастиц показало, что с ростом количества отмывок от несвязанного ПВС размер частиц не меняется (в рамках экспериментальной погрешности), ИП возрастает, а выход, напротив, снижается. Таким образом, достаточно одной отмывки ПЛГА наночастиц от несвязанного стабилизатора. Обнаружено, что содержание модельных лекарств в ПЛГА наночастицах слабо зависит от концентрации водной фазы, однако эффективность загрузки гидрофобного АЦР в 12 раз выше данной характеристики при загрузке гидрофильного 5-ФУ. Установлено, что увеличение концентрации ПВС не влияет на скорость высвобождения 5-ФУ, но приводит к замедлению высвобождения АЦР. При этом гидрофобный препарат высвобождается значительно медленнее гидрофильного: за 18 часов при *С*ПВС/вода =5 мг/мл высвобождается только 15 % АЦР против 80 % 5-ФУ.

Таким образом, показано, что скорость высвобождения гидрофобных лекарственных агентов из ПЛГА наночастиц обратно зависит от концентрации стабилизатора. Кроме того, установлено, что для формирования стабильных ПЛГА наночастиц с воспроизводимыми и регулируемыми характеристиками второй отмывки от несвязанного стабилизатора не требуется.

*Работа выполнена в рамках госзадания НИЦ «Курчатовский институт».*