**Оптимизация процесса получения микросфер на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, нагруженных бетаметазоном, по методу Тагучи**

***Васильева В.И.1,*** ***Винокуров Е.Г.2*, *Ульянова Ю.В.1, Ермоленко Ю.В.1,2***

*Студент, 2 курс магистратуры*

*1Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева,   
факультет химико-фармацевтических технологий, Москва, Россия*

*2Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева,   
факультет естественных наук, Москва, Россия*

*E-mail: vika1444@inbox.ru*

Парентеральные формы глюкокортикоидов, в частности бетаметазона, длительного действия, такие как полимерные микросферы, представляются перспективной альтернативой пожизненному ежедневному приему пероральных препаратов при лечении аутоимунных заболеваний суставов, таких как ревматоидный артрит. При разработке технологии полимерных микросфер необходимо учитывать ряд параметров, в том числе способ получения микросфер, содержание полимера и лекарственного вещества (ЛВ), условия перемешивания при получении первичной эмульсии, соотношение фаз и тд. Для прогнозирования и оптимизации технологических параметров получения микросфер применяют различные методы численного моделирования, например, метод Тагучи. Этот подход позволяет минимизировать количество экспериментов, а также определить ключевые параметры процесса получения.

Целью настоящего исследования являлась разработка и оптимизация параметров получения полилактидных (ПЛГ) микросфер с бетаметазоном путем планирования эксперимента по методу Тагучи.

В работе ПЛГ микросферы, нагруженные бетаметазоном, были получены методом прямого эмульгирования. Для оптимизации процесса было изучено влияние четырех факторов: концентрация ПЛГ от 100 до 300 мг/мл (А), концентрация бетаметазона от 5 до 20 мг/мл (B), соотношение водной и органической фаз от 50/1 до 150/1 (C), скорость перемешивания от 300 до 700 об/мин (D), на основные физико-химические свойства микросфер, включая их размер, полидисперсность, содержание и эффективность включения бетаметазона. Для исследования использовали ортогональный план из 9 экспериментов L9 (4×3) с варьированием факторов на трех уровнях.

В качестве начальных условий, согласно методу Тагучи, выбрали значения факторов на 2 уровне. ПЛГ микросферы, полученные в нулевом эксперименте, характеризовались средним диаметром 78.2±33.5 мкм, широкой полидисперсностью 42.8 %, низкой загрузкой бетаметазона 1.44±0.01 %, и невысокой эффективностю включения 17.79±0.07 %. По результатам оптимизации и численного анализа экспериментов методом Тагучи были установлены оптимальные значения факторов: концентрация ПЛГ 100 мг/мл, концентрация бетаметазона 20 мг/мл, скорость перемешивания 500 об/мин, соотношение фаз 50 к 1. С использованием найденной оптимальной комбинации уровней исследуемых факторов проводили проверочный тест. В результате, удалось получить ПЛГ микросфер размером 53.0±12.8 мкм с минимальной полидисперсностью 24.2 %. При этом установлена связь размера микросфер с загрузкой бетаметазона. Подтверждающий тест показал увеличение загрузки бетаметазона примерно на 202 % от начальных условий (4.4 % vs 1.4 %). Также указанные технологические факторы были ранжированы согласно степени их влияния на характеристики микросфер. В наибольшей степени на загрузку бетаметазона оказало влияние его концентрации и концентрации ПЛГ в органической фазе, в меньшей степени – соотношение фаз и скорость перемешивания.

Таким образом, численное моделирование по методу Тагучи позволило не только выявить влияние факторов процесса получения микросфер на их характеристики, но и оптимизировать методику получения, с минимальным количеством экспериментов.