

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-79-86>
УДК 615.456.4



Оригинальная статья / Research article

Проточное диспергирование для получения микрочастиц поликапролактона с инкапсулированным ивермектином

О. И. Рыбченко¹, В. В. Суслов¹✉, С. А. Кедик¹, Ю. М. Домнина¹, А. И. Могайбо^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86

² АО «Институт фармацевтических технологий» (АО «ИФТ»), 121353, Россия, г. Москва, Сколковское шоссе, д. 21, офис 1

✉ Контактное лицо: Суслов Василий Викторович. E-mail: suslov@ipt.ru.com

ORCID: О. И. Рыбченко – <https://orcid.org/0000-0002-1326-3577>; В. В. Суслов – <https://orcid.org/0000-0002-9578-2492>; С. А. Кедик – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>; Ю. М. Домнина – <https://orcid.org/0000-0002-2745-9431>; А. И. Могайбо – <https://orcid.org/0000-0003-3759-2866>.

Статья поступила: 05.07.2021

Статья принята в печать: 15.03.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

Резюме

Введение. Ивермектин – противопаразитарный препарат, который широко зарекомендовал себя в ветеринарии. Паразитарные болезни сельскохозяйственных животных причиняют большой экономический ущерб и несут опасность заражения человека. Для эффективной борьбы с ними практический интерес представляют пролонгированные лекарственные формы ивермектина. Первым шагом в создании такого препарата стало получение и изучение полимерных микрочастиц поликапролактона с инкапсулированным ивермектином.

Цель. Получение полимерных микрочастиц поликапролактона с инкапсулированным ивермектином с использованием проточной установки непрерывного действия.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись микрочастицы поликапролактона с инкапсулированным ивермектином, полученные на проточной установке непрерывного действия. Определение среднего размера частиц и их распределение по размеру проводили методом лазерной дифракции. С помощью микроскопии проводили визуальную оценку формы и размеров микрочастиц. Количественное определение ивермектина определяли с помощью УФ-спектрофотометрии.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования позволили получить полимерные микрочастицы поликапролактона с инкапсулированным ивермектином, которые имели средний размером $126,63 \pm 42,67$ мкм и содержали 32,73–62,00 % ивермектина. Суспензии, приготовленные из полученных микрочастиц, без заметного сопротивления проходили через инъекционную иглу 20G, что свидетельствует о возможности их использования в качестве основы инъекционного препарата.

Заключение. В рамках проведенного исследования были получены результаты, которые подтверждают возможность применения проточного диспергирования с использованием разработанной нами установки для получения микрочастиц поликапролактона с инкапсулированным ивермектином, которые пригодны для инъекционного введения. Таким образом, полученные результаты позволяют продолжить исследования микрочастиц и создание препарата на их основе.

Ключевые слова: ивермектин, поликапролактон, микрочастицы, микрофлюидное устройство, пролонгированный препарат, инъекционный препарат

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В. В. Суслов и О. И. Рыбченко составили план эксперимента. О. И. Рыбченко провела эксперимент. С. А. Кедик, Ю. М. Домнина, А. И. Могайбо принимали участие в обсуждении и анализе полученных результатов. Все авторы участвовали в обсуждении и интерпретации полученных результатов, а также написании текста статьи.

Благодарность. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА при поддержке Минобрнауки России.

Для цитирования: Рыбченко О. И., Суслов В. В., Кедик С. А., Домнина Ю. М., Могайбо А. И. Проточное диспергирование для получения микрочастиц поликапролактона с инкапсулированным ивермектином. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(2):79–86. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-79-86>

Flow Dispersion for Obtaining Ivermectin Encapsulated in Polycaprolactone Microparticles

Oxana I. Rybchenko¹, Vasily V. Suslov¹✉, Stanislav A. Kedik¹, Yulia M. Domnina¹, Anastasiya I. Mogaibo^{1,2}

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "MIREA – Russian Technological University", 86, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia

² JSC Institute of Pharmaceutical Technologies, 21/1, Skolkovskoye highway, Moscow, 121353, Russia

✉ Corresponding author: Vasily V. Suslov. E-mail: suslov@ipt.ru.com

ORCID: Oxana I. Rybchenko – <https://orcid.org/0000-0002-1326-3577>; Vasily V. Suslov – <https://orcid.org/0000-0002-9578-2492>; Stanislav A. Kedik – <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>; Yulia M. Domnina – <https://orcid.org/0000-0002-2745-9431>; Anastasiya I. Mogaibo – <https://orcid.org/0000-0003-3759-2866>.

Received: 05.07.2021

Revised: 15.03.2022

Published: 25.05.2022

© Рыбченко О. И., Суслов В. В., Кедик С. А., Домнина Ю. М., Могайбо А. И., 2022

© Rybchenko O. I., Suslov V. V., Kedik S. A., Domnina Yu. M., Mogaibo A. I., 2022

Abstract

Introduction. Ivermectin is an antiparasitic drug that has been widely used in veterinary medicine. Parasitic diseases of farm animals cause great economic damage and pose the risk of human infection. Prolonged dosage forms of ivermectin are effective against them. The first step in the creation of such a drug was the preparation and study of polymeric microparticles of polycaprolactone with encapsulated ivermectin.

Aim. Obtaining polymeric microparticles of polycaprolactone with encapsulated ivermectin using a continuous flow-through unit.

Materials and methods. The object of the study was microparticles of polycaprolactone with encapsulated ivermectin obtained on a continuous flow-through unit. Determination of the average particle size and size distribution was carried out by the method of laser diffraction. Microscopy was used to visually assess the shape and size of the microparticles. UV – spectrophotometry was used to quantitative determination of ivermectin.

Results and discussion. Polymeric microparticles of polycaprolactone with encapsulated ivermectin was obtained and had an average size of $126.63 \pm 42.67 \mu\text{m}$ and contained 32,73–62,00 % of ivermectin. Suspensions prepared from the obtained microparticles were passed through a 20G injection needle without noticeable resistance, which indicates the possibility of their use as the basis of an injectable preparation.

Conclusion. Obtained results confirm the possibility of using flow-through dispersion using a device developed by us for obtaining polycaprolactone microparticles with encapsulated ivermectin, which are suitable for injection. Thus, the results obtained make it possible to continue studies of microparticles and create a drug based on them.

Keywords: ivermectin, polycaprolactone, microparticles, microfluidic device, prolonged-release drug, injectable drug

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Vasily V. Suslov and Oxana I. Rybchenko drew up an experiment plan. Oxana I. Rybchenko conducted an experiment. Stanislav A. Kedik, Yulia M. Domnina, Anastasiya I. Mogaibo took part in the discussion and analysis of the results. All authors took part in writing and reviewing the text of the article.

Acknowledgment. This work was performed using the equipment of the Shared Science and Training Center for Collective Use RTU MIREA and supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

For citation: Rybchenko O. I., Suslov V. V., Kedik S. A., Domnina Yu. M., Mogaibo A. I. Flow dispersion for obtaining ivermectin encapsulated in polycaprolactone microparticles. *Drug development & registration*. 2022;11(2):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-79-86>

ВВЕДЕНИЕ

Ивермектин (22,23-дигидроавермектин) полусинтетический препарат, получаемый из продуктов жизнедеятельности бактерии *Streptomyces avermitilis* и представляющий собой смесь макролидов. Он широко используется в ветеринарии для профилактики и лечения различных эндо- и эктопаразитарных заболеваний [1, 2]. В ряде стран ивермектин нашел применение для лечения онхоцеркоза, лимфатического филяриоза, стронгилоидоза и чесотки у людей. Также он был предложен в качестве дополнительного средства для борьбы с переносчиками (комарами *Anopheles*) в терапии малярии [3–5]. Недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что ивермектин ингибирует репликацию SARS-CoV-2 *in vitro*, что делает его возможным агентом для терапии коронавирусной инфекции [6].

Известно, что паразитарные болезни сельскохозяйственных животных причиняют большой экономический ущерб, складывающийся из значительно снижения прироста массы тела, настига шерсти и нередко падежа животных, особенно молодняка [7–9]. Для эффективной борьбы с ними практический интерес представляют пролонгированные лекарственные препараты, применение которых позволяет поддерживать в организме животных эффективную терапевтическую концентрацию антипаразитарных агентов в течение длительного времени [10–13]. В настоящее время в медицинскую и ветеринарную практику введены три формы пролонгированных препаратов [14]:

- твердые имплантаты, получаемые экструзионными методами и вводимые хирургически или с использованием специальных шприцов-аппликато-

ров, например препарат Золадекс® (AstraZeneca UK Limited, Великобритания);

- инъекционные растворы на основе биоразлагаемых материалов, формирующие имплантаты или гели в месте введения (*in situ*), например ветеринарный препарат LongRange® (Merial S.A.S., Франция);
- инъекционные суспензии полимерных биоразлагаемых микрочастиц, содержащих лекарственное средство, например препарат Вивитрол®, (Alkermes, Inc., США).

Наибольшее распространение получили пролонгированные инъекционные препараты на основе полимерных микрочастиц в связи с их стабильностью, терапевтической эффективностью, удобством их дозирования и введения [15]. Максимальное значение размера микрочастиц, пригодных для инъекционного введения, составляет около 200 мкм [16]. Такой размер обеспечит им свободное прохождение через инъекционные иглы 20G и 18G с внутренним диаметром 0,603 и 0,838 мм соответственно.

В основе большинства способов получения частиц лежит процесс эмульгирования растворов полимера с активным веществом с последующим отверждением полученных капель эмульсии за счет испарения/экстракции органических растворителей [17, 18]. Перспективным подходом для получения эмульсий является использование капельной микрофлюидики, позволяющей получать эмульсии и микрочастицы в проточном режиме [19–22].

В статье описан разработанный нами в ходе создания инъекционного пролонгированного противопаразитарного препарата способ получения по-

лимерных микрочастиц из поликапролактона – наиболее дешевым и доступным биоразлагаемым полимером с инкапсулированным ивермектином – высокоэффективным противопаразитарным средством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

Объектом исследования являлись микрочастицы из поликапролактона, содержащие инкапсулированный ивермектин.

В работе использовали: ивермектин (Huashu Pharmaceutical Corporation, Китай); поликапролактон $M_n = 80\,000$ Да (кат. № 440744, Sigma-Aldrich, США); поливиниловый спирт (ПВС) (Chang Chun Petrochemical Co. Ltd., Тайвань); хлористый метилен (х.ч., ООО ТД «ХИММЕД», Россия); воду очищенную (ФС.2.2.0020.15); кармеллозу натрия (Blanose CMF 7LF-PH, Франция); 0,1%-й полисорбат 20 (Fluca, Швейцария) и натрия хлорид (х.ч., ООО ТД «ХИММЕД», Россия).

Приготовление раствора поливинилового спирта

Навеску массой 100 г, отмеренную с помощью аналитических весов НТ-224СЕ (VIBRA, Япония), поливинилового спирта помещали в 4900 мл воды очищенной, перемешивали при температуре 50–60 °С до полного растворения. Полученный раствор профильтровывали через стеклянный пористый фильтр с диаметром пор 100 мкм.

Получение полимерных микрочастиц с ивермектином

Получение микрочастиц осуществляли с использованием разработанной нами установки непрерывного действия (рисунок 1) по следующей методике: в циркулирующий с постоянной скоростью через установку 2%-й водный раствор поливинилового спирта (дисперсионная среда) через иглу размером 22G (рисунок 2, 1) в узле диспергирования подавали с постоянным расходом раствор смеси поликапролактона и ивермектина в хлористом метиле (дисперсная фаза). Циркуляцию дисперсионной среды с постоянным расходом осуществляли посредством шестеренчатого насоса (рисунок 1, 4), а постоянным расходом дисперсной фазы обеспечивался посредством подачи в емкость с органической фазой (рисунок 1, 8) воздуха с постоянным давлением. Образовавшиеся микрокапли дисперсной фазы концентрировали в проточном сепараторе (рисунок 1, 2) и собирали в приемник дисперсии (рисунок 1, 3).

Собранную дисперсию смешивали с 0,5%-м раствором поливинилового спирта в соотношении 1:4 и выдерживали в течение 15 часов при перемешивании лопастной верхнеприводной мешалкой RW 16 basic (IKA®, Германия) (200–240 об/мин) при температуре 18–20 °С для удаления хлористого метилена и формирования суспензии микрочастиц. Затем суспензию отстаивали и удаляли надосадочную жидкость. Сконцентрированную суспензию смешивали с водой очищенной в соотношении 1:100 и перемешивали в течение часа при той же температуре. Микро-

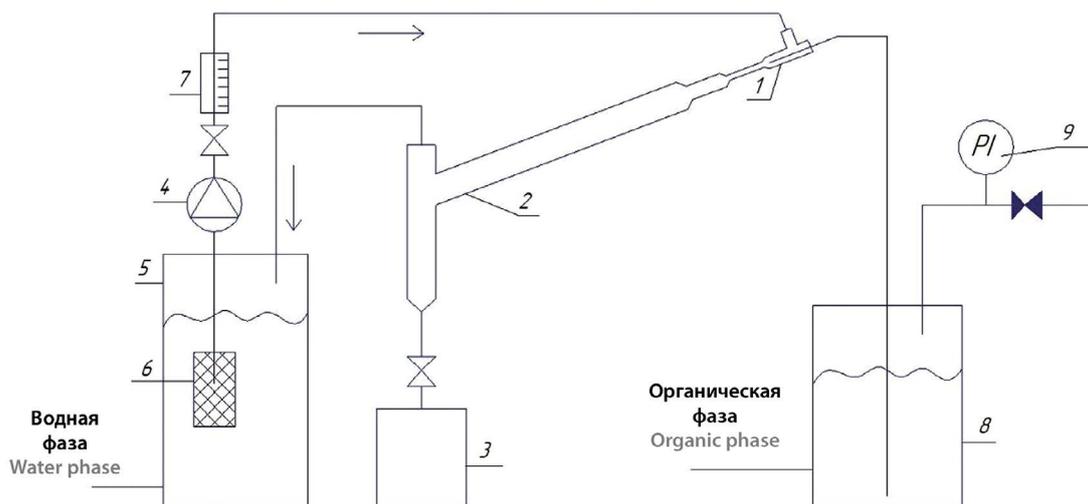


Рисунок 1. Схема установки:

1 – узел диспергирования; 2 – проточный сепаратор дисперсии; 3 – приемник дисперсии; 4 – циркуляционный шестеренчатый насос Lab 2015 (Shenzhen, Китай); 5 – емкость для раствора поливинилового спирта (дисперсионная среда); 6 – фильтр сетчатый; 7 – ротаметр с игольчатый вентилем; 8 – емкость для исходного раствора ивермектина (дисперсная фаза); 9 – регулятор давления с манометром

Figure 1. Installation scheme:

1 – dispersion unit; 2 – flow-through dispersion separator; 3 – dispersion receiver; 4 – circulating gear pump Lab 2015 (Shenzhen, China); 5 – tank for polyvinyl alcohol solution (dispersion medium); 6 – mesh filter; 7 – rotameter with a needle valve; 8 – container for the initial solution of ivermectin (dispersed phase); 9 – pressure regulator with a manometer

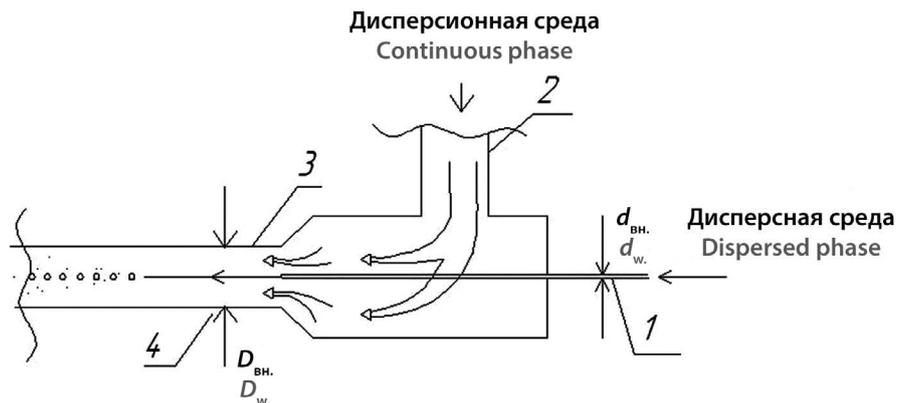


Рисунок 2. Узел диспергирования:

1 – игла для ввода органической фазы; $d_{\text{вн.}} = 0,4 \text{ мм}$ (22G); 2 – ввод водной фазы; 3 – стеклянная трубка; $D_{\text{вн.}} = 3 \text{ мм}$; 4 – вывод образовавшейся дисперсии

Figure 2. Dispersion unit:

1 – needle for injecting the organic phase; $d_{\text{w.}} = 0.4 \text{ mm}$ (22G); 2 – inlet of the aqueous phase; 3 – glass tube; $D_{\text{w.}} = 3 \text{ mm}$; 4 – withdrawal of the resulting dispersion

частицы отфильтровывали на стеклянном пористом фильтре с диаметром пор 100 мкм и высушивали на воздухе.

Распределение частиц по размерам

Определение среднего размера частиц и их распределение по размеру проводили методом лазерной дифракции с помощью анализатора размера частиц LS 13 320 (Beckman Coulter, США).

Микроскопия

Микроскопию проводили для визуальной оценки формы и размера микрочастиц. Суспензию микрочастиц наносили на чистое предметное стекло и покровным стеклом распределяли каплю по поверхности предметного стекла. Затем покровное стекло опускали на смоченную поверхность предметного стекла, избыток жидкости удаляли с помощью фильтровальной бумаги. Изображение микрочастиц получали с помощью микроскопа Olympus CX31 (Olympus Corporation, Япония) снабженного цифровой камерой TourCam U3CMOS03100KPA (TourTek, Китай).

Количественное содержание ивермектина

Содержание ивермектина в микрочастицах определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Cary 60 (Agilent Technologies, США) при длине волны 244 нм. Для данной методики была проведена валидация по параметрам специфичность, линейность, правильность, прецизионность (сходимость и промежуточная прецизионность). Методика соответствовала по всем параметрам критериям приемлемости.

Приготовление испытуемых растворов

В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали около 0,01–0,02 мг (точная навеска) стандартного образца ивермектина с помощью аналитических весов HT-224CE (VIBRA, Япония), растворяли в хлороформе и доводили объем раствора хлороформом до метки.

Проводили разбавление в 25 раз. Для этого отбирали 1 мл градуированной пипеткой, помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили объем раствора до метки хлороформом.

Проходимость через иглу

В пенициллиновый флакон помещали 4 мл водного раствора, содержащего 2,5 % кармеллозы натрия, 0,1 % полисорбата и 0,9 % натрия хлорида, добавляли 1 г порошка микрочастиц. Тщательно перемешивали, интенсивно встряхивая флакон в течение 1 минуты. Полученную суспензию из флакона набирали в шприц через иглу для инъекции 20G, затем выдавливали суспензию обратно во флакон. Оценивали полноту извлечения суспензии из флакона и выдавливания ее из шприца, а также необходимое усилие для заполнения и опустошения шприца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее микрочастицы поликапролактона, содержащие ивермектин, были получены методом простого эмульгирования с последующей экстракцией испарением. Для этого раствор ивермектина и поликапролактона в хлористом метиле [дисперсная фаза (ДФ)] диспергировали с помощью магнитной мешалки при 300 об/мин в растворе поливинилового спирта (дисперсионная фаза). После чего удаляли

хлористый метилен из полученной дисперсии (эмульсия типа «масло в воде») в результате его экстракции или испарения [23, 24]. Полученные микрочастицы имели достаточно широкое распределение по размерам и мало пригодны для инъекционного введения вследствие возможного закупоривания иглы крупными частицами.

Нами для получения микрочастиц в узле диспергирования дисперсные фазы с различным соотношением ивермектин/полимер (таблица 1) (рисунок 4) с постоянными расходами вводились в поток дисперсионной среды (ДС), циркулирующий с постоянным расходом ($F_{дс}$) – 75 г/мин. Подачу дисперсной фазы проводили при трех значениях давления воздуха 0,3–0,35–0,4 бар, что обеспечивало ее постоянный расход в ходе эксперимента. Соответствующий каждому значению давления, фактический массовый расход дисперсной фазы, определяли по изменению массы емкости с дисперсной фазой.

Таблица 1. Состав дисперсной фазы

Table 1. Composition of the dispersed phase

Дисперсная фаза Dispersed phase	Ивермектин, г Ivermectin, g	Поликапролактон, г Polycaprolactone, g	Хлористый метилен, мл Methylene chloride, ml	ИВ:ПКЛ IV:PCL
ДФ1 DF1	5,0	2,5	63,5	2:1
ДФ2 DF2	1,50	2,25	61,0	1:1,5
ДФ3 DF3	2,25	1,50	61,0	1,5:1
ДФ4 DF4	3,00	3,00	65,3	1:1

Следует отметить, что формирование капель при выбранных расходах происходило в так называемом струйном режиме сужающейся струи (рисунок 3, А), сопровождающейся формированием струи дисперсной фазы с последующим ее распадом на

капли вследствие капиллярной неустойчивости Рэлея – Плато. Такой режим достигается при высоких значениях расходов дисперсной фазы и дисперсионной среды, что может быть полезным для обеспечения высокой производительности оборудования при получении микрочастиц. Получаемые в данном режиме микрочастицы имеют более широкое распределение по размерам в сравнении с микрокаплями и микрочастицами, получаемыми при низких расходах в так называемом капельном режиме [25] (рисунок 3, Б).

После удаления хлористого метилена из полученных дисперсий микрокапель получали суспензии микрочастиц (рисунок 4, А, Б) и анализировали их распределение по размерам (рисунок 4, В). Затем микрочастицы отделяли и после высушивания спектрофотометрически определяли содержание в них ивермектина.

В таблице 2 представлены результаты анализа размеров микрочастиц, полученных при различных расходах дисперсной фазы ($F_{дф}$), и результаты определения количественного содержания ивермектина в полученных микрочастицах ω , %.

Средний диаметр полученных микрочастиц имел обратную зависимость от отношения расходов дисперсной фазы ($F_{дф}$) и дисперсионной среды ($F_{дс}$) и уменьшался с ростом этого соотношения (рисунок 5). Данная зависимость согласуется с результатами, полученными ранее на примерах получения дисперсий и эмульсий различного состава. Например, аналогичная зависимость была установлена при получении микрочастиц на основе сополимеров метакриловой кислоты [26].

Для инъекционного введения пролонгированных лекарственных препаратов на основе полимерных микрочастиц обычно используют иглы калибра 20G (Вивтрол®, ООО Джонсон & Джонсон, Россия) и 18G («Бусерелин-депо», ЗАО «Фарм-Синтез», Россия). Применение игл большего калибра нежелательно вследствие травмирования тканей человека и животных. Все полученные микрочастицы без заметного сопротивления проходили через инъекционные иглы 20G, что делает возможным их использование в качестве основы инъекционного пролонгированного препарата ивермектина.

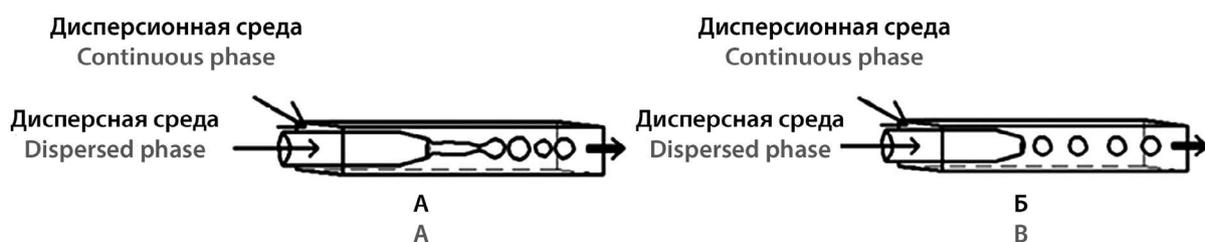
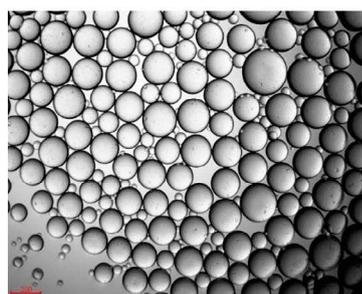


Рисунок 3. Режимы формирования капель:

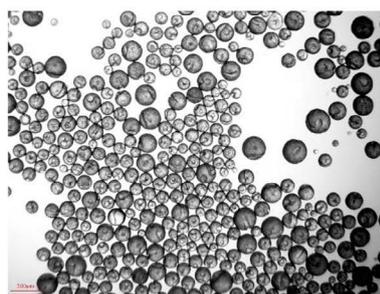
А – струйный; Б – капельный

Figure 3. Droplet formation modes:

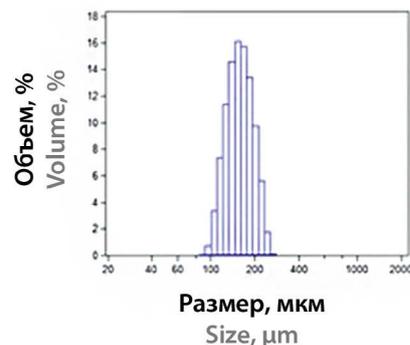
А – jetting; Б – dripping



А
А



Б
В



В
С

Рисунок 4. Суспензии микрочастиц и анализирование их распределение по размерам

А – микрофотография капель дисперсии, образец 1.2 (увеличение 4х); Б – микрофотография микрочастиц, образец 1.2 (увеличение 4х); В – распределение частиц по размерам, образец 1.2

Figure 4. Suspensions of microparticles and analysis of their size distribution

А – micrograph of dispersion droplets, sample 1.2 (4x magnification); В – micrograph of microparticles, sample 1.2 (4x magnification); С – particle size distribution, sample 1.2

Таблица 2. Экспериментальные условия и характеристики полученных микрочастиц

Table 2. Experimental conditions and preparation of the obtained microparticles by size

№ п/п Sample No.	Дисперсная фаза Dispersed phase	$P_{\text{возд.}}^{\text{, бар}}$ $P_{\text{air.}}^{\text{, bar}}$	$F_{\text{дс}}^{\text{, г/мин}}$ $F_{\text{dm}}^{\text{, g/min}}$	$F_{\text{дф}}/F_{\text{дс}}$ $F_{\text{df}}/F_{\text{dm}}$	Размер микрочастиц, мкм Microparticle size, μm			ω, %
					$D_{\text{cp.}}$ $D_{\text{m.}}$	D_{10}	D_{90}	
1.1	ДФ1 DF1	0,40	1,80	41,67	169,30	124,80	227,20	46.25
1.2		0,35	1,46	51,37	157,90	119,60	208,40	61.79
1.3		0,30	1,03	72,82	108,70	88,89	154,60	42.49
2.1	ДФ2 DF2	0,40	2,30	32,61	139,10	103,00	185,10	38.96
2.2		0,35	1,49	50,34	122,00	95,71	163,20	35.13
2.3		0,30	1,10	68,18	85,59	71,62	158,00	32.73
3.1	ДФ3 DF3	0,40	1,95	38,46	152,20	109,60	195,80	49.26
3.2		0,35	1,56	48,08	133,10	97,68	186,90	55.00
3.3		0,30	1,15	65,22	119,20	87,63	174,00	62.00
4.1	ДФ4 DF4	0,40	1,17	64,10	109,00	86,01	191,30	49.04
4.2		0,35	0,86	87,21	98,20	79,98	213,40	47.04
4.3		0,30	0,81	92,59	83,96	70,70	177,30	46.15

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтвердили возможность применения разработанной нами установки для получения микрочастиц поликапролактона, содержащих инкапсулированный ивермектин. Была показана зависимость среднего размера полученных микрочастиц от соотношения расходов дисперсной фазы и дисперсионной среды. Исследованные режимы диспергирования позволили получить микрочастицы пригодные для инъекционного введения, имеющие средний размер от 83,96 до 169,30 мкм и содержащие от 32,73 до 62,00 % ивермектина. Полученные микрочастицы представляют интерес для

дальнейшего изучения и могут быть использованы в качестве основы при разработке пролонгированного препарата ивермектина.

ЛИТЕРАТУРА

- McCall J.W. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: a review, an update, and recommendations. *Vet. Parasitol.* 2005;133(2–3):197–206. DOI: 10.1016/j.vetpar.2005.04.005.
- Genchi C., Rinaldi L., Mortarino M., Genchi M., Cringoli G. Climate and Dirofilaria infection in Europe. *Vet. Parasitol.* 2009;163:286–292. DOI: 10.1016/j.vetpar.2009.03.026.
- Koblinsky K. C., Deus K. M., Butters M. P., Hongyu T., Gray M., DaSilva I. M., Sylla M., Foy B. D. The effect of oral antelmintics on the survivorship and re-feeding frequency of anthropophilic mosquito disease vectors. *Acta Trop.* 2010;116:119–126. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.06.001.

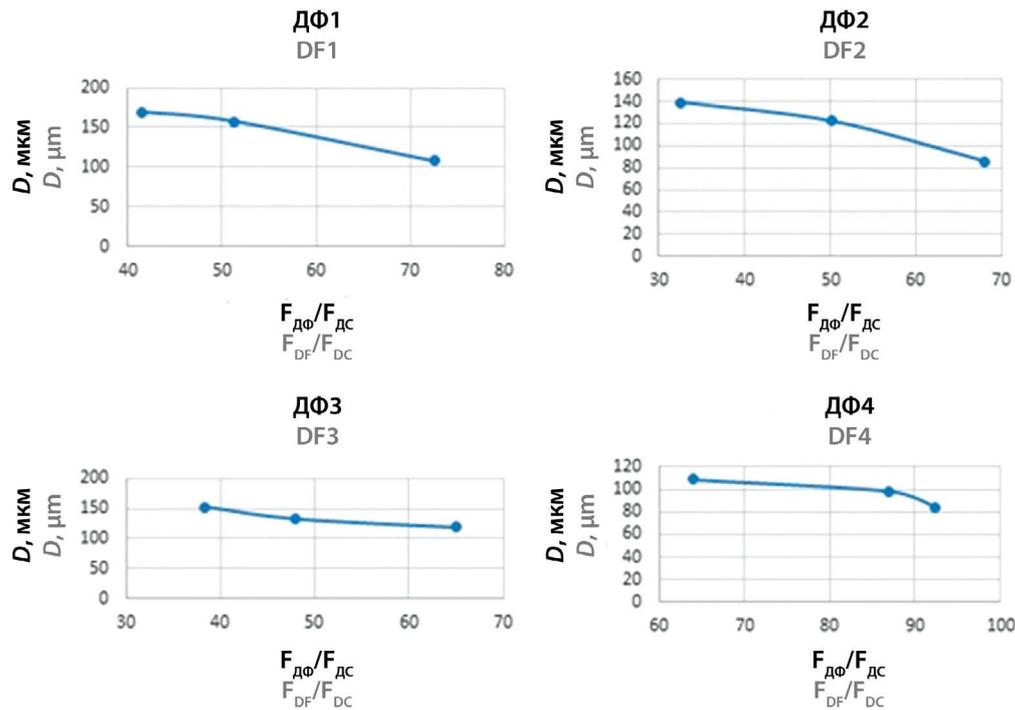


Рисунок 5. Зависимости размера капель от соотношения расходов водной и органической фаз

Figure 5. Dependences of the droplet size on the ratio of the flow rates of the aqueous and organic phases

- Koblinsky K. C., Sylla M., Chapman P. L., Sarr M. D., Foy B. D. Ivermectin mass drug administration to human disrupt malaria parasite transmission in Senegales villages. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011;85(1):3–5. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.11-0160.
- Mendes A. M., Albuquerque I. S., Machado M., Pissarra J., Meireles P., Prudencio M. Inhibition of Plasmodium liver infection by ivermectin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2017;61(2). DOI: 10.1128/AAC.02005-16.
- Caly L., Druce J. D., Catton M. G., Jans D. A., Wagstaff K. M. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research.* 2020;178:104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- Rashid M., Rashid M. I., Akbar H., Ahmad L., Hassan M. A., Ashraf K., Saeed K., Gharbi M. A systematic review on modelling approaches for economic losses studies caused by parasites and their associated diseases in cattle, *Parasitology.* 2019;146(2):129–141. DOI: 10.1017/S0031182018001282.
- Ali M. S., Saeed K., Rashid I., Ijaz M., Akbar H., Rashid M., Ashraf K. Anthelmintic Drugs: Their Efficacy and Cost-Effectiveness in Different Parity Cattle. *Parasitol.* 2018;104(1):79–85 DOI: 10.1645/17-4.
- Белименко В. В., Самойловская Н. А., Новосад Е. В., Гулюкин А. М., Махмашова З. А., Христиановский П. И. Особенности экономического ущерба от эхинококкоза у сельскохозяйственных животных. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные.* 2017;7:15–19.
- Ferreira da Silva C., Taline A., de Melo Barbosa R., Cardoso J. C., Morsink M., Barbosa Souto E., Severino P. New Trends in Drug Delivery Systems for Veterinary Applications. *Pharmaceutical Nanotechnology.* 2021;9(1):15–25. DOI: 10.2174/221173850866200613214548.
- Sasidharan S., Saudagar P. Encapsulation and delivery of antiparasitic drugs: a review. *Medicine.* 2020;323–342. DOI: 10.1016/B978-0-12-819363-1.00017-X.
- Суслов В. В., Енгатшева Е. С., Кедик С. А., Шняк Е. А., Максимова П. О. Пролонгированные формы антигельминтных препаратов. *Российский паразитологический журнал.* 2016.38(4):539–546. DOI: 10.12737/23080.
- Baiak B. H. B., Lehnen C. R., da Rocha R. A. Anthelmintic resistance in cattle: A systematic review and meta-analysis. *Livestock Science.* 2018;217:127–135. DOI: 10.1016/j.livsci.2018.09.022.
- Chaudhary K., Patel M. M., Mehta P. J. Long-Acting Injectables: Current Perspectives and Future Promise *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 2019;36(2):137–181. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025649.
- Жаворонок Е. С., Кедик С. А., Панов А. В., Петрова Е. А., Суслов В. В., ред. Полимерные микрочастицы для медицины и биологии. М.: ЗАО «ИФТ»; 2014. 480 с.
- Beck L. R., Pope V. Z., Tice T. R., Gilley R. M. Long-acting injectable microsphere formulation for the parenteral administration of levonorgestrel. *Advances in Contraception.* 1985;1:119–129. DOI: 10.1007/BF01849793.
- Нгуен Т. Т. Т., Кедик С. А., Суслов В. В., Шняк Е. А., Ворфоломеева Е. В., Никонорова Е. В. Разработка метода получения полимерных микросфер, содержащих иммобилизованный диклофенак. *Тонкие химические технологии.* 2015;10(4):27–31.
- Кедик С. А., Омельченко О. А., Суслов В. В., Шняк Е. А. Разработка способа получения налтрексона основания, инкапсулированного в полимерные микрочастицы. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2018;(1):32–35.
- Li W., Zhang L., Ge X., Xu B., Zhang W., Qu L., Choi C.-H., Xu J., Zhang A., Lee H., Weitz D. A. Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications. *The Royal Society of Chemistry Reviews.* 2018;47(15):5646–5683. DOI: 10.1039/c7cs00263g.
- Wang J., Li Y., Wang X., Wang J., Tian H., Zhao P., Tian Y., Gu Y., Wang L., Wang C. Droplet Microfluidics for the Production of Microparticles and Nanoparticles. *Micromachines.* 2017;8(22):1–23. DOI: 10.3390/mi8010022.
- Aceves-Serrano L. G., Ordaz-Martinez K. A., Vazquez-Piñon M., Hwang H. Microfluidics for drug delivery systems. *Nanoarchitectonics in Biomedicine.* 2019;55–83. DOI: 10.1016/B978-0-12-816200-2.00002-5.
- Martino C., deMello A. J. Droplet-based microfluidics for artificial cell eneration: a brief review. *Interface Focus.* 2016;6(4):20160011. DOI: 10.1098/rsfs.2016.0011.

23. Dorati R., Conti B., Colzani B., Dondi D., Lazzaroni S., Modena T., Genta I. Ivermectin controlled release implants based on poly-D,l-lactide and poly-ε-caprolactone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018;46:101–110. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.04.014.
24. Dorati R., Genta I., Colzani B., Modena T., Bruni G., Tripodo G., Conti B. Stability Evaluation of Ivermectin-Loaded Biodegradable Microspheres. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(5):1129–1139. DOI: 10.1208/s12249-015-0305-1.
25. Lan W., Li S., Luo G. Numerical and experimental investigation of dripping and jetting flow in a coaxial micro-channel. *Chem. Eng. Sci.* 2015;134:76–85. DOI: 10.1016/j.ces.2015.05.004.
26. Vasiliu S., Lungan M. A., Racovita S., Popa M. Porous microparticles based on methacrylic copolymers and gellan as drug delivery systems. *Polymer International*. 2020;69:11:1066–1080. DOI: 10.1002/pi.5917.

REFERENCES

1. McCall J.W. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: a review, an update, and recommendations. *Vet. Parasitol.* 2005;133(2–3):197–206. DOI: 10.1016/j.vetpar.2005.04.005.
2. Genchi C., Rinaldi L., Mortarino M., Genchi M., Cringoli G. Climate and Dirofilaria infection in Europe. *Vet. Parasitol.* 2009;163:286–292. DOI: 10.1016/j.vetpar.2009.03.026.
3. Koblinsky K. C., Deus K. M., Butters M. P., Hongyu T., Gray M., DaSilva I. M., Sylla M., Foy B. D. The effect of oral antelmintics on the survivorship and re-feeding frequency of anthropophilic mosquito disease vectors. *Acta Trop.* 2010;116:119–126. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.06.001.
4. Koblinsky K. C., Sylla M., Chapman P. L., Sarr M. D., Foy B. D. Ivermectin mass drug administration to human disrupt malaria parasite transmission in Senegalese villages. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011;85(1):3–5. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.11-0160.
5. Mendes A. M., Albuquerque I. S., Machado M., Pissarra J., Meireles P., Prudencio M. Inhibition of Plasmodium liver infection by ivermectin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2017;61(2). DOI: 10.1128/AAC.02005-16.
6. Caly L., Druce J. D., Catton M. G., Jans D. A., Wagstaff K. M. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020;178:104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
7. Rashid M., Rashid M. I., Akbar H., Ahmad L., Hassan M. A., Ashraf K., Saeed K., Gharbi M. A systematic review on modelling approaches for economic losses studies caused by parasites and their associated diseases in cattle. *Parasitology*. 2019;146(2):129–141. DOI: 10.1017/S0031182018001282.
8. Ali M. S., Saeed K., Rashid I., Ijaz M., Akbar H., Rashid M., Ashraf K. Anthelmintic Drugs: Their Efficacy and Cost-Effectiveness in Different Parity Cattle. *Parasitol.* 2018;104(1):79–85 DOI: 10.1645/17-4.
9. Belimenko V. V., Samoilovskaya N. A., Novosad E. V., Gulyukin A. M., Makhmadshova Z. A., Khristianovsky P. I. Features of economic damage from echinococcosis in farm animals. *Russian veterinary journal. Farm animals*. 2017;7:15–19. (In Russ.)
10. Ferreira da Silva C., Taline A., de Melo Barbosa R., Cardoso J. C., Morsink M., Barbosa Souto E., Severino P. New Trends in Drug Delivery Systems for Veterinary Applications. *Pharmaceutical Nanotechnology*. 2021;9(1):15–25. DOI: 10.2174/221173850866200613214548.
11. Sasidharan S., Saudagar P. Encapsulation and delivery of antiparasitic drugs: a review. *Medicine*. 2020;323–342. DOI: 10.1016/B978-0-12-819363-1.00017-X.
12. Suslov V. V., Engasheva E. S., Kedik S. A., Shnyak E. A., Maximova P. O. Prolonged forms of anthelmintic drugs. *Russian Journal of Parasitology*. 2016;38:539–546. DOI: 10.12737/23080. (In Russ.)
13. Baiak B. H. B., Lehnen C. R., da Rocha R. A. Anthelmintic resistance in cattle: A systematic review and meta-analysis. *Livestock Science*. 2018;217:127–135. DOI: 10.1016/j.livsci.2018.09.022.
14. Chaudhary K., Patel M. M., Mehta P. J. Long-Acting Injectables: Current Perspectives and Future Promise *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2019;36(2):137–181. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025649.
15. Zhavoronok E. S., Kedik S. A., Panov A. V., Petrova E. A., Suslov V. V. Polymer microparticles for medicine and biology. Moscow: ZAO "IFT"; 2014. 480 p. (In Russ.)
16. Beck L. R., Pope V. Z., Tice T. R., Gilley R. M. Long-acting injectable microsphere formulation for the parenteral administration of levonorgestrel. *Advances in Contraception*. 1985;1:119–129. DOI: 10.1007/BF01849793.
17. Nguen T. T. T., Kedik S. A., Suslov V. V., Shnyak E. A., Vorfolomeeva E. V., Nikonorova E. V. Development of a method for preparing polymer microspheres containing immobilized diclofenac. *Fine Chemical Technologies*. 2015;10(4):27–31. (In Russ.)
18. Kedik S. A., Omelchenko O. A., Suslov V. V., Shnyak E. A. Development of a method for the preparation of the naltrexone base encapsulated in polymeric microparticles. *Drug development & registration*. 2018;1(1):32–35. (In Russ.)
19. Li W., Zhang L., Ge X., Xu B., Zhang W., Qu L., Choi C.-H., Xu J., Zhang A., Lee H., Weitz D. A. Microfluidic fabrication of microparticles for biomedical applications. *The Royal Society of Chemistry Reviews*. 2018;47(15):5646–5683. DOI: 10.1039/c7cs00263g.
20. Wang J., Li Y., Wang X., Wang J., Tian H., Zhao P., Tian Y., Gu Y., Wang L., Wang C. Droplet Microfluidics for the Production of Microparticles and Nanoparticles. *Micromachines*. 2017;8(22):1–23. DOI: 10.3390/mi8010022.
21. Aceves-Serrano L. G., Ordaz-Martinez K. A., Vazquez-Piñon M., Hwang H. Microfluidics for drug delivery systems. *Nanoarchitectonics in Biomedicine*. 2019;55–83. DOI: 10.1016/B978-0-12-816200-2.00002-5.
22. Martino C., deMello A. J. Droplet-based microfluidics for artificial cell eneration: a brief review. *Interface Focus*. 2016;6(4):20160011. DOI: 10.1098/rsfs.2016.0011.
23. Dorati R., Conti B., Colzani B., Dondi D., Lazzaroni S., Modena T., Genta I. Ivermectin controlled release implants based on poly-D,l-lactide and poly-ε-caprolactone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018;46:101–110. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.04.014.
24. Dorati R., Genta I., Colzani B., Modena T., Bruni G., Tripodo G., Conti B. Stability Evaluation of Ivermectin-Loaded Biodegradable Microspheres. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(5):1129–1139. DOI: 10.1208/s12249-015-0305-1.
25. Lan W., Li S., Luo G. Numerical and experimental investigation of dripping and jetting flow in a coaxial micro-channel. *Chem. Eng. Sci.* 2015;134:76–85. DOI: 10.1016/j.ces.2015.05.004.
26. Vasiliu S., Lungan M. A., Racovita S., Popa M. Porous microparticles based on methacrylic copolymers and gellan as drug delivery systems. *Polymer International*. 2020;69:11:1066–1080. DOI: 10.1002/pi.5917.