

УДК 615.014.22

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ НАЛТРЕКСОНА ОСНОВАНИЯ, ИНКАПСУЛИРОВАННОГО В ПОЛИМЕРНЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ

С.А. Кедик^{1,2}, О.А. Омельченко¹, В.В. Суслов^{1,2*}, Е.А. Шняк^{1,2}

Резюме. Работа посвящена промышленно применимому способу получения полимерных микрочастиц с инкапсулированным налтрексоном основанием, выполняемому в проточном режиме. Разработана установка на базе проточного диспергатора собственной конструкции. Подобраны параметры проведения процесса инкапсулирования для получения микрочастиц, обладающих характеристиками, сходными с характеристиками микрочастиц, входящих в состав препарата Вивитрол® и его отечественного аналога, разработанного ранее. Показана способность полученных микрочастиц обеспечивать пролонгированное высвобождение налтрексона основания в условиях эксперимента *in vitro* в течение 28 дней.

Ключевые слова: полимерные микрочастицы, препараты пролонгированного действия, проточное диспергирование, налтрексон, Вивитрол®.

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE PREPARATION OF THE NALTREXONE BASE ENCAPSULATED IN POLYMERIC MICROPARTICLES

S.A. Kedik^{1,2}, O.A. Omelchenko¹, V.V. Suslov^{1,2*}, E.A. Shnyak^{1,2}

Abstract. The study is devoted to novel manufacturing method of preparation of polymeric microparticles, loaded by naltrexone base, in flow through regime. Special module construction was developed for providing emulsification in continuous regime. Focusing on production of polymeric microparticles with characteristics, compatible with characteristics of the pharmaceutical Vivitrol and its native analogue, parameters of encapsulation process were defined. An ability of prepared microparticles to prolonged drug release during 28 days was demonstrated.

Keywords: polymeric microparticles, long-acting products, flow-through dispersion, naltrexone, Vivitrol.

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

2 – ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 121353, Россия, г. Москва, Сколковское шоссе, д. 21/32, с. 1

1 – Moscow Technical University (MITHT), 86, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia

2 – CJSC «Institute of Pharmaceutical Technologies», b.1, 21/32, Skolkovskoye highway, Moscow, 121353, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: suslov@ipt.ru.com

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широкое применение в медицине и фармацевтике находят полимерные микрочастицы, предназначенные для контролируемой доставки противовоспалительных соединений, местных анестетиков, антибиотиков, противораковых агентов и других видов лекарственных средств [1–5]. Также полимерные микрочастицы используют в качестве компонентов вакцин и адьювантов [4].

Ранее нашим коллективом на базе ЗАО «Институт фармацевтических технологий» был разработан аналог зарубежного препарата Вивитрол® (Alkermes, США) со сроком терапевтического действия 28 дней, основу которого составляют полимерные микрочастицы, содержащие инкапсулированное лекарственное средство (ЛС) – налтрексона основание [6]. Получение микрочастиц с заданными характеристиками яв-

ляется сложной задачей. Традиционным решением является применение реакторов периодического действия, что подразумевает трудно масштабируемый процесс, малоприспособный для промышленного внедрения.

В данной работе представлены результаты исследований, посвященных разработке способа получения микрочастиц с использованием проточного диспергатора собственной конструкции [7]. Разработанный способ является легко масштабируемым и позволяет получать полимерные микрочастицы с инкапсулированным налтрексоном основанием в количествах, достаточных для их промышленного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенных экспериментах использовались налтрексона основание (Cilag AG, Германия), сополимер молочной и гликолевой кислот

75:25 с ММ 81 кДа Resomer RG 755 S (Evonik Industries, Германия), хлористый метилен (х.ч., ГОСТ 9968-86), поливиниловый спирт ВF-08 с ММ 40 кДа (Chang Chun Petrochemical Co. Ltd, Тайвань).

Для получения микрочастиц использовали установку (рисунки 1, 2), состоящую из проточного диспергатора с верхнеприводной мешалкой ИКА (Германия), перистальтических насосов V 2015/YZ2515X (SHENCHEN Lab, КНР) и магнитной мешалки без подогрева «РИТМ-01» («Аквилон», Россия).

Полимерные частицы получали по следующей методике: водный раствор поливинилового спирта (ПВС) и раствор смеси сополимера молочной и гликолевой кислот / налтрексона основания в массовом соотношении 1:1 в хлористом метилена (ХМ) подавали с помощью насосов 4 и 5 в рабочую камеру проточного диспергатора 2, в которой происходило их смешение и механическое диспергирование лопастным диспергирующим элементом со скоростью 1000 об/мин. Образованную эмульсию типа «масло – вода» собирали в приемную емкость 9, выдерживали в течение 18 ч при температуре 25 °С и постоянном перемешивании посредством магнитной мешалки 10, в результате чего происходила экстракция/испарение хлористого метилена и формирование твердых полимерных частиц. Затем полученную суспензию микрочастиц концентрировали на центрифуге ЦВн-20Р (ООО «ПОЛИКОМ», Россия) при 4000 об/мин в течение 5–7 мин. Осажденные частицы лиофильно высушивали на лиофильной сушке «ИНЕЙ-6» («ИБП-РАН», Россия) при следующих параметрах: температура полки – +25,5 °С; температура конденсора – –50 °С; разряжение – 0,05 мБар.

Анализ среднего диаметра и распределения по размеру полученных полимерных микрочастиц проводили с помощью лазерного анализатора частиц LS 13320 (Beckman Coulter, США).

Количественное определение содержания налтрексона основания в полимерных микрочастицах проводили с помощью хроматографического метода с

использованием жидкостного хроматографа «Стайер» (Россия) с колонкой Luna C18 (2) Phenomenex размером 4,6×250 мм, заполненной сорбентом с диаметром частиц 5 мкм, и УФ-детектированием (длина волны 230 нм). Для проведения анализа точную навеску микрочастиц растворяли в чистом ацетонитриле с использованием ультразвуковой ванны в течение 10 мин при комнатной температуре с обра-



Верхнеприводная мешалка ИКА



Лазерный анализатор частиц LS 13320 Beckman Coulter

зованием 0,1% масс./об. раствора. Далее первичный раствор смешивали с подвижной фазой с образованием 2 об.% раствора и оставляли при комнатной температуре на 5 мин [8].

Изучение кинетики высвобождения налтрексона из микрочастиц проводили согласно методике, описанной в [8], при 37 °С в термостатирующей бане LOIP LB-224 (Россия) в фосфатном буфере (рН 7,35–7,45) с добавлением эмульгатора (0,018% полисорбат 20); концентрацию налтрексона определяли спектрофотометрически при длине волны 281 нм на спектрофотометре СФ-104 («Аквилон», Россия).

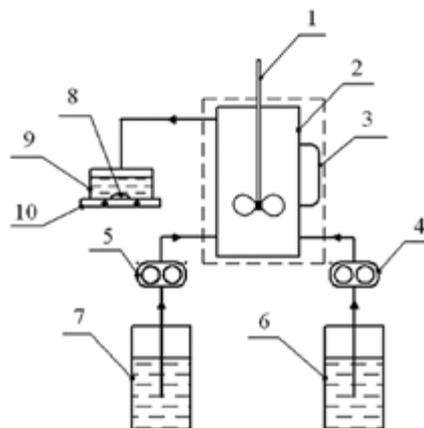


Рисунок 1. Принципиальная схема установки для получения полимерных микрочастиц в проточном режиме: 1 – лопастной диспергирующий элемент; 2 – рабочая камера диспергатора; 3 – циркуляционный канал диспергатора; 4, 5 – перистальтические насосы; 6, 7 – емкости с исходными реагентами; 8 – стержень магнитной мешалки; 9 – приемная емкость; 10 – магнитная мешалка

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в периодическом режиме полимерные микрочастицы, входящие в состав разработанного нами препарата с пролонгированным высвобождением налтрексона основания, имели следующие характеристики (таблица 1, рисунок 3).



Рисунок 2. Установка для получения полимерных микро-частиц в проточном режиме

Таблица 1.

Характеристики полимерных микро-частиц, полученных в периодическом режиме [6]

Показатель	Полимерные микро-частицы с налтрексоном
Размер частиц, мкм	$d_{10}: >21,1 \pm 0,4;$ $d_{50}: 41 \pm 1,8;$ $d_{90}: <57 \pm 1,5$
Содержание налтрексона, мг/г	405 ± 5
Высвобождение налтрексона основания в среду растворения, %	
1-й день	2,7 ± 1
7-й день	25,6 ± 1
14-й день	43,4 ± 2
28-й день	69,7 ± 3

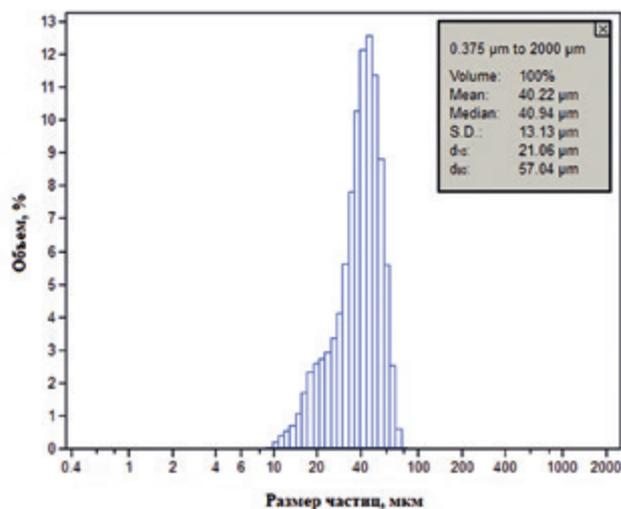


Рисунок 3. Распределение микро-частиц по размерам

В ходе разработки проточного способа получения микро-частиц мы изучили влияние скорости вращения диспергирующего элемента, концентрации поверхностно-активного вещества в водной фазе и расхода водной и органической фаз на характеристики микро-частиц.

Первоначально мы использовали условия, аналогичные условиям получения микро-частиц в периодическом режиме [6]:

- соотношение полимер/ЛС в органической фазе – 1:1;
- концентрация ПВС в водной фазе – 2%;
- скорость вращения диспергирующего элемента – 400 об/мин;
- соотношение объемов водной и органической фаз – 1/6.

Подачу органической фазы в рабочую камеру диспергатора осуществляли при минимально возможной производительности используемого насоса – 5 мл/мин. Подачу водной фазы осуществляли с расходом 30 мл/мин. Полученные при данных параметрах процесса полимерные частицы имели средний диаметр около 98,5 мкм и содержали около 395 мг/г налтрексона основания (таблица 2, эксперимент № 1).

При подборе условий, необходимых для образования частиц с профилем высвобождения ЛС, аналогичным профилю частиц, полученных в периодическом режиме, изучили влияние изменения скорости диспергирования и концентрации ПВС на размер получаемых микро-частиц (таблица 2, рисунок 4).

Таблица 2.

Влияние скорости вращения лопастного диспергирующего элемента и концентрации ПВС на размер полимерных микро-частиц

№ эксперимента	Конц. ПВС, % масс./об.	Скорость диспергирования, об/мин	Ср. диаметр частиц, мкм	Колич. содержание налтрексона, мг/г
1	2	400	98,5 ± 3	395
2	2	800	59,6 ± 2	408
3	2	1000	47,8 ± 3	411
4	1	1000	коагулюм	–
5	3	1000	26,3 ± 5	398

Увеличение скорости диспергирования до 800 и 1000 об/мин способствовало формированию частиц со средним размером около 59,6 и 47,8 мкм соответственно (эксперимент № 2 и 3). При использова-

нии 1% раствора ПВС и скорости диспергирования 1000 об/мин наблюдалось образование полимерного коагулята (50% от массы загруженного полимера и налтрексона) в результате недостаточной стабилизации полученной дисперсии, тогда как при повышении концентрации ПВС до 3% сформировались частицы со средним диаметром 26,3 мкм.

Полимерные микрочастицы, полученные в проточном режиме в экспериментах № 1, 2 и 5, имели значительные расхождения по кинетике высвобождения ЛС. Частицы, полученные в эксперименте № 3, и частицы, полученные в периодическом режиме (таблица 1), имели сходный профиль высвобождения налтрексона в условиях эксперимента *in vitro* (рисунок 4).

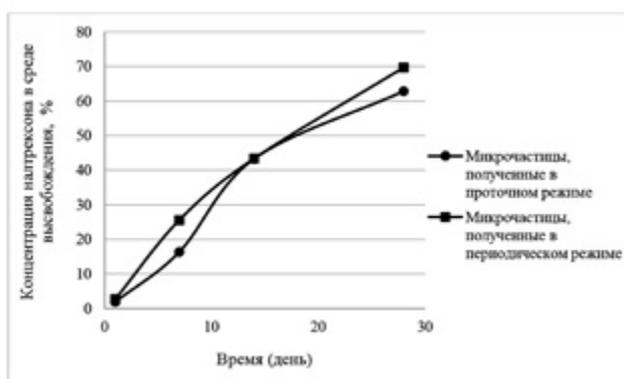


Рисунок 4. Кинетика высвобождения налтрексона из полимерных микрочастиц

С целью повышения производительности установки мы изучили влияние увеличения расходов и изменения соотношения водной и органической фаз на характеристики микрочастиц (таблица 3); остальные параметры процесса (соотношение полимер / лекарственное средство в органической фазе, концентрация ПВС в водной фазе, скорость диспергирования) были неизменными.

Таблица 3.

Влияние соотношения расходов водной и органической фаз на характеристики полимерных микрочастиц

№ эксперимента	Расход вод. фазы, мл/мин	Расход орг. фазы, мл/мин	Средний диаметр частиц, мкм	Колич. содержание налтрексона, мг/г
3	30	5	47,8±3	411
6	30	10	59,4±3	413
7	40	10	34,3±2	407
8	50	10	25,3±2	409

Увеличение расхода органической фазы до 10 мл/мин при сохранении расхода водной фазы привело к увеличению среднего диаметра частиц (эксперимент № 6), тогда как увеличение расхода водной фазы привело к его уменьшению (эксперименты № 7 и 8). Таким образом, условия проведения процесса, соответствующие эксперименту № 3, являются оптимальными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов разработан способ и подобраны оптимальные условия получения полимерных микрочастиц с инкапсулированным налтрексона основанием в проточном режиме.

Характеристики полученных микрочастиц, обеспечивающих пролонгированное действие налтрексона, соответствовали характеристикам микрочастиц, входящих в состав препарата Вивитрол® и его отечественного аналога, что делает перспективным промышленное внедрение разработанного способа получения микрочастиц в проточном режиме.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

ЛИТЕРАТУРА

- C. Loira-Pastoriza, J. Todoroff, R. Vanbever. Delivery strategies for sustained drug release in the lungs // *Advanced drug delivery reviews*. 2014. V. 75. P. 81–91.
- S. Rahimian, M.F. Fransen, J.W. Kleinovink, M. Amidi, F. Ossendorp, W.E. Hennink. Polymeric microparticles for sustained and local delivery of antiCD40 and antiCTLA-4 in immunotherapy of cancer // *Biomaterials*. 2015. V. 61. P. 33–40.
- Y. Zhang, H.F. Chan, K.W. Leong. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future // *Advanced drug delivery reviews*. 2013. V. 65. № 1. P. 104–120.
- Е.С. Кедик, А.В. Панов, Е.А. Петрова, В.В. Суслов. Полимерные микрочастицы для медицины и биологии. – М.: ИФТ, 2014. 480 с.
- Drug delivery: principles and applications / Ed. by B. Wang, L. Hu, T.J. Siahaan. – New Jersey: J. Wiley & Sons, 2016. 713 p.
- Е.А. Петрова, С.А. Кедик, К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, А.В. Панов, В.В. Суслов, Н.В. Тихонова. Изучение параметров микроинкапсулирования при получении пролонгированной формы налтрексона // *Химико-фармацевтический журнал*. 2014. № 1(48). С. 50–53.
- С.А. Кедик, О.А. Омельченко, В.В. Суслов, Е.А. Шняк. Разработка проточного микро модуля для получения полимерных микро- и наночастиц нагруженных лекарственными веществами // *Материалы VI всероссийской молодежной научно-технической конференции «Наукоёмкие химические технологии – 2015»*. 2015. С. 56–57.
- Е.А. Петрова. Разработка состава и технологии получения инъекционной лекарственной формы налтрексона с модифицированным высвобождением: автореф. дис. ... к.фарм.н. – М. 2014. 147 с.